



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

**Determinación de la correlación entre los niveles de
apo M y A5 con los niveles de fetuína A y B en
pacientes dislipidémicos**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTORES

Jordan Alexander FERNANDEZ SALAZAR

Alexandra CASQUI CCAPCHA

ASESOR

Dra. Gloria Clotilde GORDILLO ROCHA

Lima, Perú

2023



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Fernandez J, Casqui A. Determinación de la correlación entre los niveles de apo M y A5 con los niveles de fetuina A y B en pacientes dislipidémicos [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2023.

Metadatos complementarios

| Datos de autor 1 | |
|----------------------------------|---|
| Nombres y apellidos | Alexandra Casqui Ccapcha |
| Tipo de documento de identidad | DNI |
| Número de documento de identidad | 76478591 |
| URL de ORCID | - |
| Datos de autor 2 | |
| Nombres y apellidos | Jordan Alexander Fernandez Salazar |
| Tipo de documento de identidad | DNI |
| Número de documento de identidad | 74368441 |
| URL de ORCID | - |
| Datos de asesor | |
| Nombres y apellidos | Gloria Clotilde Gordillo Rocha |
| Tipo de documento de identidad | DNI |
| Número de documento de identidad | 10223170 |
| URL de ORCID | https://orcid.org/0000-0002-0382-9127 |
| Datos del jurado | |
| Presidente del jurado | |
| Nombres y apellidos | Juan Manuel Parreño Tipian |
| Tipo de documento | DNI |
| Número de documento de identidad | 10326579 |
| Miembro del jurado 1 | |
| Nombres y apellidos | Gustavo Antonio Guerra Brizuela |

| | |
|--|---|
| Tipo de documento | DNI |
| Número de documento de identidad | 08462723 |
| Miembro del jurado 2 | |
| Nombres y apellidos | Enrique Augusto León Mejía |
| Tipo de documento | DNI |
| Número de documento de identidad | 09333973 |
| Miembro del jurado 3 | |
| Nombres y apellidos | Luz Kathia Hernández Calderón |
| Tipo de documento | DNI |
| Número de documento de identidad | 40543862 |
| Datos de investigación | |
| Línea de investigación | Ciencias de la Salud |
| Grupo de investigación | Metabolismo y uso de ómicas en el estudio del síndrome metabólico, obesidad y diabetes – METOSMOD |
| Agencia de financiamiento | Sin financiamiento |
| Ubicación geográfica de la investigación | País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: San Juan de Lurigancho Centro poblado: Canto Chico Manzana: D Latitud: -12.003920 Longitud: -77.017489 |
| Año o rango de años en que se realizó la investigación | 2021-2023 |
| URL de disciplinas OCDE | Bioquímica, Biología molecular https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.06.03 |



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

Determinación de la correlación entre los niveles de apo M y A5 con los niveles de fetuína A y B en pacientes dislipidémicos

Que presentan los Bachilleres en Farmacia y Bioquímica:

**JORDAN ALEXANDER FERNANDEZ SALAZAR Y
ALEXANDRA CASQUI CCAPCHA**

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, ha obtenido la siguiente calificación final:

18 (DIECIOCHO) Aprobado con mención honrosa

de conformidad con el Art. 14.º del Reglamento General de Grados y Títulos de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos para la obtención del Título Profesional de Químico Farmacéutico (a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica.

JURADO EXAMINADOR Y CALIFICADOR (R.D. N.º 000005-2023-D-FFB/UNMSM)

- Dr. Juan Manuel Parreño Tipian
- Mg. Gustavo Antonio Guerra Brizuela
- Mg. Enrique Augusto León Mejía
- Q.F. Luz Kathia Hernández Calderón

Lima, 20 de febrero de 2023.

Dr. Juan Manuel Parreño Tipián
Presidente

"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"



INFORME DE EVALUACIÓN DE CRITERIOS DE ORIGINALIDAD

| | | |
|----|--|--|
| 1 | Facultad | FARMACIA Y BIOQUÍMICA |
| 2 | Escuela | FARMACIA Y BIOQUÍMICA |
| 3 | Autoridad que emite el informe de originalidad | Director de la Escuela Profesional |
| 4 | Apellidos y nombres de la autoridad académica | Luis Miguel V. Felix Veliz |
| 5 | Operador del programa informático de similitudes | Luis Miguel V. Felix Veliz |
| 6 | Documento evaluado | Tesis para optar al título profesional de Químico Farmacéutico: Determinación de la correlación entre los niveles de apo M y A5 con los niveles de fetuina A y B en pacientes dislipidémicos |
| 7 | Autor(es) del documento | Br. Casqui Ccapcha, Alexandra Br. Fernandez Salazar, Jordan Alexander |
| 8 | Fecha de recepción del documento | 09/02/2023 |
| 9 | Fecha de aplicación del programa informático de similitudes | 09/02/2023 |
| 10 | Software utilizado | Turnitin |
| 11 | Configuración del programa detector de similitudes | Excluye: - Textos entrecomillados - Bibliografía - Cadenas menores de 40 palabras |
| 12 | Porcentaje de similitud según programa detector de similitudes | 4 % (El % de similitud debe ser \leq 10%) |
| 13 | Fuentes originales de las similitudes encontradas | <ul style="list-style-type: none">• Fuentes de internet varias 4 %• Publicaciones 1 %• Trabajo de estudiantes entregados a otras universidades 2 % |
| 14 | Observaciones | Realizar la edición final de la tesis. Procede la sustentación. |
| 15 | Calificación de originalidad | Documento cumple con los criterios de originalidad. |
| 16 | Fecha del informe | 09/02/2023 |

Nota: se adjunta archivo de reporte del sistema Turnitin en el que se resaltan las similitudes detectadas.



UNMSM

Firmado digitalmente por FELIX
VELIZ Luis Miguel Visitacion FAU
20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 09.02.2023 10:01:42 -05:00

Dr. Luis Miguel V. Felix Veliz

DEDICATORIA

La presente se lo dedico a mis padres Alfredo y Juliana, por permitirme estar aquí y enseñarme que en la vida no hay límites que me deban detener, a mi hermana Jackeline por ser la imagen de perseverancia en mi vida, a mi hermano Angelo por ser mi mejor amigo desde que tengo memoria y mis hermanos menores Jhimmy, Jherson y Jefferson, por los cuales sigo adelante y la razón para no rendirme.

Jordan Alexander Fernandez Salazar

El presente trabajo se lo dedico a Dios, por ser la guía que me brinda confianza y determinación en cada paso que doy. A mis padres, Edgar y Soledad, por su amor incondicional y sus enseñanzas sobre la vida, la cual es muy compleja. A mis cachorros Milko y Shui, compañeros de vida que llenan de alegría mi vida, y en especial, a mi perro Sparky, mi fiel compañero que me acompañó desde la secundaria hasta mis prácticas preprofesionales, y sé que desde el cielo también me acompaña en situaciones como esta, situaciones difíciles, pero no imposibles.

Alexandra Casqui Ccapcha

AGRADECIMIENTOS

A nuestros padres y demás familiares por ser la base fundamental de nuestra construcción como personas y profesionales, por su apoyo y buenos deseos a lo largo de nuestra vida académica y personal.

Al Vicerrectorado de Investigación de la UNMSM por el financiamiento económico al grupo de investigación METOSMOD a través del concurso de proyectos de Investigación con Financiamiento para Grupos de Investigación 2020 (Código: A20042231).

A nuestra asesora la Dra. Gloria Gordillo por sus consejos, conocimiento, capacidad y dedicación a lo largo de este proceso de investigación.

A la Dra. Gabriela Solano Canchaya por apoyarnos con su conocimiento académico e incentivar siempre la investigación científica.

Al Mg. Brayan Campos Salazar y la Q.F. Leslie Santos Alvaro por brindarnos su conocimiento estadístico en este estudio.

Al Servicio Académico Asistencial de Análisis Clínicos (SAAAC) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica por su apoyo en la realización de la toma de muestra, análisis y manejo de equipos.

Al grupo de investigación METOSMOD, en especial a nuestros compañeros Katherin Surita, Kevin Zelada, Cristhian Morales y Azucena Luna, por brindarnos su conocimiento y tiempo a lo largo de nuestra investigación. Nuestros mejores deseos para estos grandes profesionales.

ÍNDICE

| | |
|--|-------------|
| Resumen | xii |
| Abstract | xiii |
| I. INTRODUCCIÓN | 1 |
| I.1. Planteamiento del problema | 1 |
| I.2. Objetivos | 2 |
| I.3. Importancia y alcance de la investigación | 2 |
| I.4. Limitaciones de la investigación | 3 |
| II. REVISIÓN DE LA LITERATURA | 4 |
| II.1. Marco teórico | 4 |
| II.1.1. Apolipoproteínas | 4 |
| II.1.1.1. Apo A5 | 6 |
| II.1.1.2. Apo M | 8 |
| II.1.2. Fetuínas | 9 |
| II.1.2.2. Fetuína A | 9 |
| II.1.2.3. Fetuína B | 11 |
| II.1.3. Dislipidemia | 13 |
| II.1.3.1. Generalidades | 13 |
| II.1.3.2. Epidemiología | 14 |
| II.1.3.3. Fisiopatología | 16 |
| II.1.3.3.1. Dislipidemia primaria | 17 |
| II.1.3.3.2. Dislipidemia secundaria | 17 |
| II.2. Antecedentes | 17 |
| II.3. Glosario | 19 |
| III. HIPÓTESIS Y VARIABLES | 20 |
| III.1. Hipótesis | 20 |
| III.2. Variables | 20 |
| III.3. Operacionalización de variables | 21 |
| IV. MATERIALES Y MÉTODOS | 22 |
| IV.1. Área de estudio | 22 |
| IV.2. Diseño de investigación | 22 |
| IV.3. Población y muestra | 22 |

| | |
|--|-----------|
| IV.3.1. Consideraciones éticas | 22 |
| IV.3.2. Población de estudio | 22 |
| IV.3.3. Muestra | 23 |
| IV.3.3.1. Grupo dislipidémico | 23 |
| IV.3.3.2. Grupo Control | 25 |
| IV.4. Procedimiento | 25 |
| A. Recopilación de datos y consentimiento informado | 25 |
| IV.4.2. Toma de muestra | 26 |
| IV.4.3. Acondicionamiento de muestras | 26 |
| IV.4.4. Determinaciones antropométricas y presión arterial | 26 |
| IV.4.5. Determinación de parámetros bioquímicos | 27 |
| IV.4.6. Determinación de niveles de apo A5, apo M, fetuína A y fetuína B por inmunoensayo | 27 |
| IV.5. Análisis estadístico | 35 |
| V. RESULTADOS | 36 |
| V.1. Características clínicas y antropométricas | 36 |
| V.2. Correlación entre parámetros bioquímicos y niveles de apo M, apo A5, fetuína A y fetuína B | 40 |
| V.3. Correlación entre niveles de apo M y A5 y fetuína A y B | 55 |
| VI. DISCUSIÓN | 59 |
| VII. CONCLUSIONES | 65 |
| VIII. RECOMENDACIONES | 66 |
| IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 67 |
| X. ANEXOS | 82 |
| ANEXO I. Documento de aprobación del Comité de Ética | 82 |
| ANEXO II. Consentimiento Informado | 83 |
| ANEXO III. Encuesta | 88 |
| ANEXO IV. Campaña de recolección de muestras | 92 |
| ANEXO V. Determinación del perfil lipídico | 93 |
| ANEXO VI. Determinación de niveles de apolipoproteínas A5 y M y fetuínas A y B | 94 |

LISTA DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla N°1. Características principales de las apolipoproteínas | 5 |
| Tabla N°2. Operalización de variables | 21 |
| Tabla N°3. Criterios de diagnóstico de dislipidemia de la Guía Técnica peruana: Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la enfermedad hipertensiva | 24 |
| Tabla N°4. Características clínicas y antropométricas | 37 |
| Tabla N°5. Frecuencia de dislipidemia | 38 |
| Tabla N°6. Análisis de variables laboratoriales de la población de estudio | 39 |
| Tabla N°7. Análisis de las apolipoproteínas M y A5 y fetuínas A y B en la población de estudio | 40 |
| Tabla N°8. Correlación entre parámetros bioquímicos y niveles de apo M, apo A5, fetuína A y fetuína B | 41 |
| Tabla N°9. “Correlación entre niveles de apo M y A5 y fetuína A y B” | 59 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura N°1: Estructura y función de apo A5 | 6 |
| Figura N°2: Apo A5 regula el metabolismo de los triglicéridos | 7 |
| Figura N°3: Implicancias de la Apo M | 9 |
| Figura N°4: Función de la Fetuína A | 11 |
| Figura N°5: Efectos de las hepatocinas (fetuína B) | 13 |
| Figura N°6: ELISA tipo competitivo | 28 |
| Figura N°7: ELISA tipo sándwich | 30 |
| Figura N°8: Correlación de apo M y parámetros bioquímicos en el grupo Total | 43 |
| Figura N°9. Correlación de apo A5 y parámetros bioquímicos en el grupo Total | 44 |
| Figura N°10. Correlación de fetuína B y parámetros bioquímicos en el grupo Total | 45 |
| Figura N°11. Correlación de fetuína A y parámetros bioquímicos en el grupo Total | 46 |
| Figura N°12. Correlación de apo M y parámetros bioquímicos en el grupo Control | 47 |
| Figura N°13. Correlación de apo A5 y parámetros bioquímicos en el grupo Control | 48 |
| Figura N°14. Correlación de fetuína A y parámetros bioquímicos en el grupo Control | 49 |
| Figura N°15. Correlación de fetuína B y parámetros bioquímicos en el grupo Control | 50 |
| Figura N°16. Correlación de apo M y parámetros bioquímicos en el grupo DLP | 51 |
| Figura N°17. Correlación de apo A5 y parámetros bioquímicos en el grupo DLP | 52 |
| Figura N°18. Correlación de fetuína B y parámetros bioquímicos en el grupo DLP | 53 |
| Figura N°19. Correlación de fetuína A y parámetros bioquímicos en el grupo | |

| | |
|---|----|
| DLP | 54 |
| Figura N°20. Correlación de apo M y A5 y fetuína A y B en el grupo Total | 55 |
| Figura N°21. Correlación de apo M y A5 y fetuína A y B en el grupo Control | 56 |
| Figura N°22. Correlación de apo M y A5 y fetuína A y B en el grupo DLP | 57 |

ABREVIATURAS

- **Ac:** Anticuerpo
- **ACAT:** Acil-CoA: colesterol aciltransferasa
- **AGL:** Ácidos grasos libres
- **Ag:** Antígeno
- **AHSG:** Fetuína A o α -2-Heremans-Schmid- glicoproteína
- **Apo:** Apolipoproteína
- **AP-1:** Proteína activadora 1
- **AVAD:** Años de vida ajustados por discapacidad
- **CT:** Colesterol total
- **DLP:** Dislipidemia
- **DM2:** Diabetes Mellitus Tipo 2
- **ECV:** Enfermedad Cardiovascular
- **ER:** Retículo endoplasmático
- **ELISA:** Ensayo de inmunoabsorción enzimática
- **FGF-21:** Factor de crecimiento de fibroblastos 21
- **FLTP:** Proteína transferidora de fosfolípidos
- **GBD:** Global Burden of Disease
- **GLUT-4:** Transportador de glucosa tipo 4
- **HDL:** Lipoproteínas de alta densidad
- **LDL:** Lipoproteína de baja densidad
- **LPL:** Lipoproteína lipasa
- **MTP:** Proteína de transferencia microsómica
- **NAFLD:** Enfermedad del hígado graso no alcohólico
- **NCEP:** Third report of the National Cholesterol Education Program
- **NF- κ B:** factor nuclear kappa B
- **NPC1L1:** Proteína Niemann-Pick C1-like 1
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **QM:** Quilomicrones
- **QMR:** Quilomicrón remanente
- **RT-PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
- **SeP:** Selenoproteína P

- **shRNA:** ARN de horquilla corta
- **SNP:** Polimorfismos de un solo nucleótido
- **SM:** Síndrome metabólico
- **SR-BI:** Receptor de membrana scavenger tipo BI
- **SRI:** Receptor de insulina
- **S1P:** Esfingosina-1-fosfato
- **TAS:** Tejido adiposo subcutáneo
- **TG:** Triglicéridos
- **TLR4:** Receptor tipo Toll 4
- **VLDL:** Lipoproteína de muy baja densidad

RESUMEN

La correlación que existe entre las apolipoproteínas y fetuínas con diversas patologías como la dislipidemia, principal factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares, evidencian su importancia como biomarcadores en el metabolismo de los lípidos. El presente estudio tuvo como objetivo determinar la correlación entre los niveles de apo M y A5 con los niveles de fetuína A y B en pacientes dislipidémicos. Para ello, se seleccionaron cuarenta personas de acuerdo a criterios de inclusión y exclusión con previa firma del consentimiento informado, los cuales fueron divididos en dos grupos: grupo Control (10) y grupo Dislipidémico (30). El análisis del perfil lipídico se realizó mediante métodos enzimáticos y colorimétricos; y los biomarcadores, por el método de ELISA (tipo sándwich y competitivo). Los datos se analizaron utilizando los softwares SPSS Statistics 25 y Graph Prism VXY. Como resultado no se encontró una correlación significativa entre los niveles de apo M y A5 con los niveles de fetuína A y B en pacientes dislipidémicos.

Palabras clave: Apo A5, apo M, fetuína A, fetuína B, correlación, dislipidemia.

ABSTRACT

The connections that exist between apolipoproteins and fetuins with various pathologies such as dyslipidemia, the main risk factor for cardiovascular diseases, show their importance as biomarkers in lipid metabolism. The present study aimed to determine the reaction between the levels of apo M and A5 with the levels of fetuin A and B in dyslipidemic patients. For this, forty people were selected according to inclusion and exclusion criteria with prior signing of the informed consent, which were divided into two groups: Control group (10) and Dyslipidemic group (30). The analysis of the lipid profile was carried out using enzymatic and colorimetric methods; and the biomarkers, by the sandwich and competitive ELISA method. Data were analyzed using SPSS Statistics 25 and Graph Prism VXY software. As a result, no significant efficacy was found between the levels of apo M and A5 with the levels of fetuin A and B in dyslipidemic patients.

Key words: Apo A5, apo M, fetuin A, fetuin B, correlation, dyslipidemia.

I. INTRODUCCIÓN

I.1. Planteamiento del problema

La dislipidemia es uno de los factores de riesgo más importante de las enfermedades cardiovasculares, esta última considerada la principal causa de muerte en el mundo de acuerdo con el Informe del Estado Global en Salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽¹⁾, condición que causa graves daños y genera una inversión importante por parte del Estado, además del aumento progresivo de la población, los estilos de vida poco saludables de las personas⁽²⁾, el contexto actual de pandemia y nuevas enfermedades que irán apareciendo en un futuro próximo, no ha hecho más que agravar la situación a nivel global⁽³⁾.

A lo largo de los años la dislipidemia (DLP) ha sido objeto de estudio, permitiendo el descubrimiento de una miríada de sustancias que afectan directa o indirectamente al desarrollo de esta patología y sus consecuencias. En la actualidad gracias al desarrollo de mecanismos más sensibles y específicos se ha logrado descubrir moléculas a bajas concentraciones que de una u otra forma están involucradas en una red metabólica que afecta al desarrollo de esta patología, entre estas moléculas podemos encontrar a las apolipoproteínas M y A5 y fetuínas A y B.

Hasta el momento el estudio de estas sustancias se ha realizado de forma aislada y en países de Asia y Europa, teniendo como eje central su relación con la DLP, Enfermedad Cardiovascular (ECV) y Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)⁽⁴⁻⁷⁾, por ese motivo se formuló la pregunta siguiente: ¿Existe correlación entre los niveles de Apo M y A5 con los niveles de fetuína A y B en pacientes dislipidémicos?

I.2. Objetivos

- **Objetivo general**

- Determinar la correlación entre los niveles de apo M y A5 con los niveles de fetuína A y B en pacientes dislipidémicos

- **Objetivos específicos**

1. Analizar el perfil lipídico para encontrar a los pacientes dislipidémicos.
2. Analizar parámetros bioquímicos (insulina y glucosa) en pacientes dislipidémicos.
3. Determinar los niveles de apo M y A5 en el suero de pacientes dislipidémico.
4. Determinar los niveles de fetuína A y B en el suero de pacientes dislipidémicos.

I.3. Importancia y alcance de la investigación

La relación que existe entre las apolipoproteínas y fetuínas con diversas patologías como la DLP, principal factor de riesgo de las ECV, evidencian su importancia como biomarcadores en el metabolismo de los lípidos. Actualmente estos estudios son llevados a cabo con mayor frecuencia y profundidad en países de Asia, Europa y algunos países de América tales como Estados Unidos, Brasil y Chile ⁽⁸⁻¹⁰⁾, por lo cual consideramos necesario establecer dicha correlación en una población con alta variabilidad genética como lo es la peruana. Con ello, además, sumarnos al enfoque actual de prevención y promoción de la Salud, reduciendo los costos en el tratamiento de este padecimiento y de las enfermedades consecuentes a ella, como también mejorando la calidad de vida de la población.

Comparar los niveles de apo M y A5 con las fetuínas A y B permitirá observar si existe una correlación positiva o negativa en pacientes dislipidémicos y establecer su importancia como biomarcadores de riesgo de esta enfermedad.

Este estudio busca ser una puerta de entrada a diferentes investigaciones relacionadas a estas relativamente nuevas apolipoproteínas M y A5, y fetuínas A y B, con el propósito de sentar las bases al descubrimiento de herramientas biológicas diagnósticas que sumen en la prevención de la dislipidemia.

I.4. Limitaciones de la investigación

Durante el desarrollo de la tesis se presentaron las siguientes limitaciones:

- Debido al contexto de pandemia en el Perú a causa del COVID-19, fue necesaria la implementación de medidas de bioseguridad al momento de la toma de muestra, teniendo como prioridad la salud de los pacientes.
- La importación de kits Elisa, el aumento del dólar y las dificultades relacionadas a la importación, consecuencia del coronavirus, generaron un encarecimiento de los mismos y un mayor tiempo de espera.
- La falta de estudios de estos biomarcadores (apo M, apo A5, fetuína A y fetuína B) en el Perú y su reducida investigación en América Latina generaron un sesgo en los valores normales estándar manejados en el estudio.

II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

II.1. Marco teórico

II.1.1. Apolipoproteínas

Las apolipoproteínas (apo) son proteínas necesarias para la estructura, función, ensamblado y metabolismo de lipoproteínas ⁽¹¹⁾. Su denominación se basa en una letra y un número, que va desde apo A1 hasta apo M ⁽¹²⁾.

Entre sus funciones se encuentran las siguientes: (a) el mantenimiento de la estructura de las lipoproteínas, (b) solubilidad de las lipoproteínas en plasma, (c) formación de lipoproteínas en sus respectivos tejidos (apo B48 en el caso de CM y apo B100 en VLDL), (d) Interacción con receptores específicos (apo B100 y apo E), (e) cofactor de enzimas involucradas en el metabolismo de lipoproteínas (transporte y redistribución de lípidos), e (f) inhibición de algunas enzimas implicadas en el metabolismos lipoproteico (apo C3 y apo A2)⁽¹³⁾. En la **Tabla N°1** se resumen las principales características de las apolipoproteínas más relevantes.

Dentro de estos diferentes tipos de apo vamos a centrar el trabajo en el estudio de la apo A5 y M.

Tabla N°1. Características principales de las apolipoproteínas

| Apolipoproteína | Síntesis | Concentración (mg/dL) | Vínculo con lipoproteínas | Función |
|-----------------|--------------------|-----------------------|--|---|
| Apo A1 | Intestino, Hígado | 90-130 | HDL, quilomicrones | Estructural en HDL; cofactor de LCAT; ligando de receptor ABCA1; transporte reverso de colesterol |
| Apo A2 | Hígado | 40 | HDL, quilomicrones | Proteína estructural de HDL. Forma complejo -S-S- con la apo E2 y E3, que inhibe la unión de E2 y E3 con los receptores de lipoproteína |
| Apo A4 | Intestinos, hígado | Trazas | HDL, quilomicrones | Se desconoce |
| Apo B48 | Intestinos | Trazas | Quilomicrones, restos de quilomicrones | Proteína estructural de los quilomicrones |
| Apo B100 | Hígado | 80-100 | VLDL, IDL, LDL | Proteína estructural de la VLDL, IDL, LDL; ligando del receptor de LDL |
| Apo C1 | Hígado | 5 | Quilomicrones, VLDL, HDL | Activador de LCAT; modula la unión de los remanentes a su receptor |
| Apo C2 | Hígado | 3 | Quilomicrones, VLDL, HDL | Cofactor de LPL |
| Apo C3 | Hígado, intestinos | 8-12 | Quilomicrones, VLDL, HDL | Inhibe la actividad de LPL y la unión de lipoproteínas a sus receptores |
| Apo E | Hígado | 5 | Restos de quilomicrones, IDL, HDL | Ligando para unión con el receptor de LDL y otros receptores |
| Apo A5 | Hígado | Trazas | VLDL, quilomicrones | Modula la incorporación de triglicéridos a la VLDL hepática; activa la LPL |
| Apo M | Hígado, riñones | Trazas | HDL, VLDL y LDL | Posiblemente promueve la formación de partículas de pre β -HDL |

Fuente: Adaptado de los autores Rader & Hobbs⁽¹¹⁾, Senovilla & Castellón⁽¹³⁾ y Gurgle & Blumenthal⁽¹⁴⁾, y Christoffersen y col.⁽¹⁵⁾

II.1.1.1. APO A5

Apo A5 es una apolipoproteína compuesta de 366 aminoácidos, producida en el hígado, presenta niveles basales en suero de 25 a 400 µg/L ⁽¹⁶⁾. Se expresa en células del tejido hepático ⁽¹⁷⁾ y está asociada con el metabolismo de los triglicéridos, ha sido detectada en lipoproteínas tales como LDL, VLDL, HDL y quilomicrones ⁽¹⁶⁾, esto debido a la presencia de cadenas alfa hélice con predominio hidrofóbico a nivel del extremo C-terminal, donde se unen a lípidos facilitando su transporte ⁽¹⁸⁾. **(Figura N°1).**

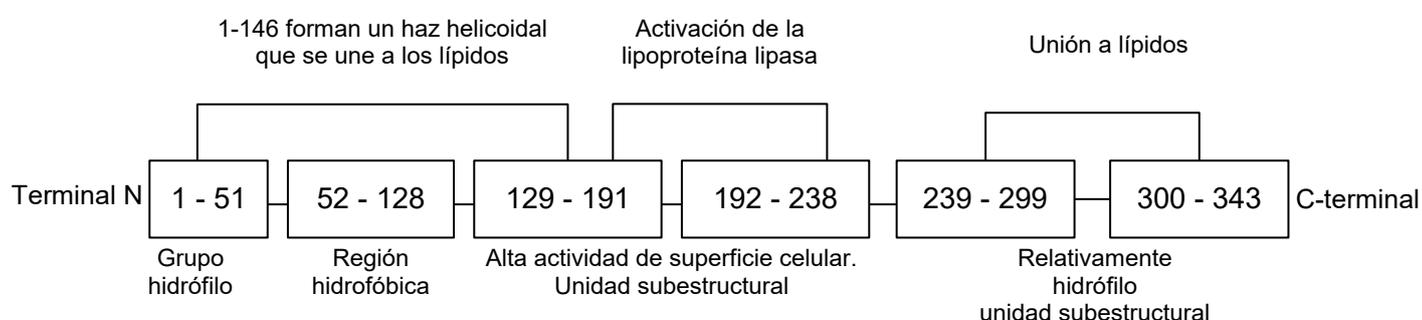


Figura N°1: Estructura y función de apo A5

Fuente: Adaptado de Liu y col. ⁽¹⁸⁾

Se han propuesto diversos mecanismos de acción de la apo A5. Schaap y col. ⁽¹⁹⁾ presentan a apo A5 como un potente estimulador de la actividad de LPL, al reducir los TG en plasma disminuyendo la tasa de producción hepática de VLDL-TG, mejorando así la conversión lipolítica de las lipoproteínas ricas en TG. Por otra parte, Zheng y col. ⁽²⁰⁾ reportaron tres mecanismos de acción, el primero referido a que apo A5 dirige a las lipoproteínas hacia LPL para su hidrólisis; el segundo, como facilitador de la captación hepática de lipoproteínas ricas en TG; y el tercero, como reductor de la producción hepática de TG y VLDL. Además, mencionan su función en la modulación del almacenamiento de triglicéridos en los adipocitos humanos **(Figura N°2).**

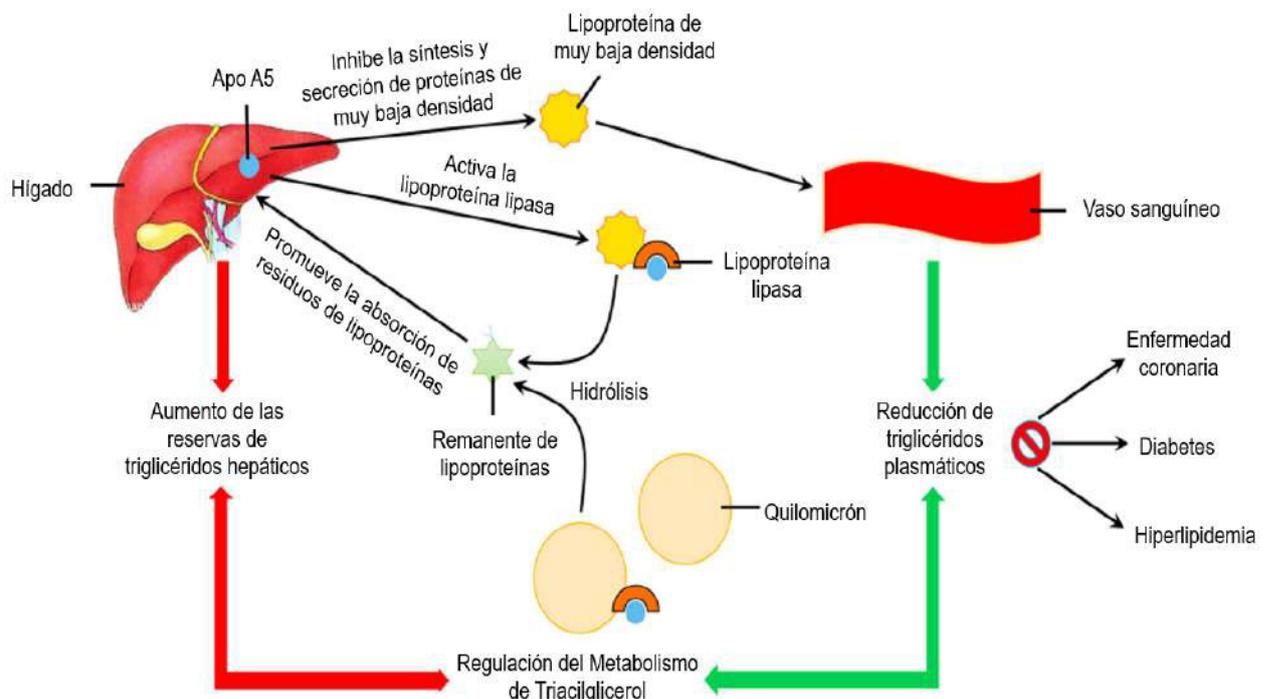


Figura N°2: Apo A5 regula el metabolismo de los triglicéridos

Fuente: Adaptado de Liu y col. ⁽¹⁸⁾

Por su parte Nilsson y col. ⁽²¹⁾, sugieren tres posibles mecanismos de apo A5 en la aceleración de la hidrólisis de los TG. El primero sería la elevación de la concentración de LPL en sitios endoteliales; el segundo, la estimulación de la hidrólisis por medio de LPL; por último, la modificación de alipoproteínas que regulan a LPL.

II.1.1.2. APO M

Apo M es una proteína perteneciente a la superfamilia de lipocalinas, tiene un peso molecular de 26 KDa y presenta 188 aminoácidos ⁽²²⁻³⁾. Esta apolipoproteína es producida por el hígado y riñones, siendo las células hepáticas las que secretan apo M en mayor cantidad en plasma, donde se unen a las lipoproteínas ⁽¹⁵⁾. Se encuentra unida en un 95% a HDL, y el 5% restante en partículas VLDL y LDL. Las HDL contienen alrededor del 5% de apo M, mientras que LDL, menos del 2% ⁽²⁴⁾.

Christoffersen y col. ⁽²⁵⁾ en su estudio realizado en ratones genéticamente modificados con apo M, reportaron la capacidad de esta de promover la formación de partículas de pre β -HDL, partículas conformadas por apo A1, colesterol libre y fosfolípidos ⁽²⁶⁾, su efecto oxidante e influencia en la inhibición del desarrollo de aterosclerosis. Lo que indicaría la importancia de esta apolipoproteína en la homeostasis de los lípidos, presentando una correlación positiva con HDL ⁽¹⁵⁾.

La relevancia de esta correlación, también se fundamenta en la presencia de esfingosina-1-fosfato (S1P), el cual es un producto bioactivo proveniente de la degradación de la esfingosina, que se encarga de la regulación de funciones celulares tales como la proliferación, supervivencia y migración, relacionado con procesos inflamatorios y en la función vascular; solamente se puede unir a HDL si hay presencia de apo M ⁽²⁷⁾.

Por su parte, Nielsen y col. ⁽²⁶⁾ refieren en su estudio la eficiencia de las HDL que contienen apo M en la (a) protección frente a la oxidación de las LDL y la (b) mediación en la salida del colesterol de las células espumosas. **Figura N°3.**

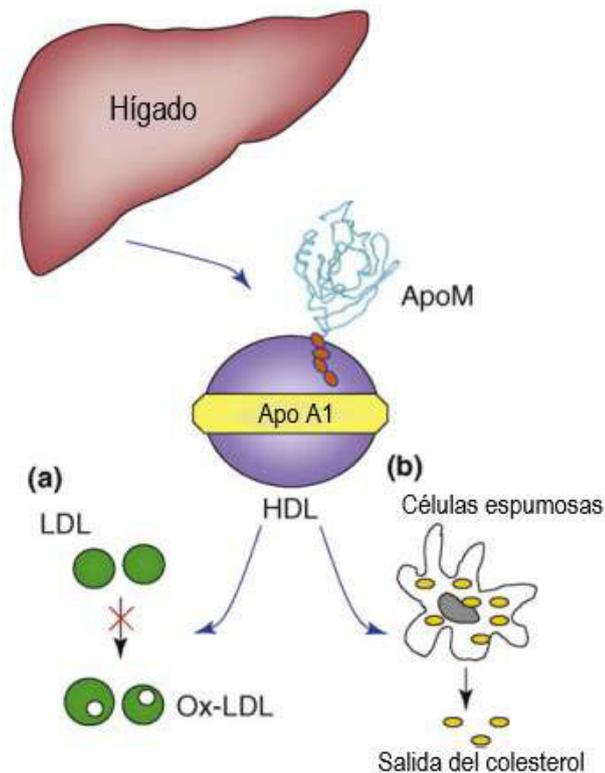


Figura N°3: Implicancias de la Apo M.

Fuente: Adaptado de Nielsen y col. ⁽²⁶⁾

II.1.2. Fetuínas

Las fetuínas A y B conjuntamente con el factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF-21), selenoproteína P (SeP), chemerina y betatrofina pertenecen a un grupo conocido como hepatocinas, que son proteínas predominantemente derivadas del hígado y presentan una función directa en el metabolismo de la glucosa y lípidos, de manera similar a las adipocinas y miocinas ⁽²⁸⁻⁹⁾.

II.1.2.1. Fetuína A

La fetuína A o también llamada α -2-Heremans-Schmid- glicoproteína (AHSG) es una proteína multifactorial que consta de tres cadenas, de las cuales solo la cadena A y B constituyen su forma activa, siendo el dominio D1 de la cadena A la más estudiada, presenta un peso molecular de 60 KDa aproximadamente ⁽³⁰⁻¹⁾. El gen de la fetuína A se localiza en el

cromosoma 3q27, donde se han encontrado varios polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) asociados con la acción de la insulina a nivel de adipocitos, DM2 y dislipidemia. En el desarrollo fetal es sintetizada por múltiples tejidos, y en la adultez, por los hepatocitos (>95%) y tejido adiposo visceral, se acumula en dientes y huesos (fracción proteica ósea no colágena) ⁽³²⁾.

Esta proteína se asocia a la resistencia a la insulina, DM2 y síndrome metabólico, debido a que actúa como un inhibidor endógeno del receptor tirosina quinasa de la insulina ⁽³³⁾. Lőrincz y col. ⁽³⁴⁾ la consideran como un biomarcador de dislipidemia, obesidad y aterosclerosis subclínica, además de un indicador del SM. Xu y col. ⁽³⁵⁾ reportaron que “reduce la expresión ateroprotectora adipoquina-adiponectina y deteriora la captación y almacenamiento de ácidos grasos libres en el adipocito”.

Fatima y col. ⁽³³⁾ estudiaron la asociación de fetuína A con la dislipidemia y resistencia a la insulina en pacientes DM2, concluyendo que los altos niveles de fetuína A, responsable de la resistencia a la insulina en estos pacientes, podrían alterar el endotelio, causar inflamación, vasoconstricción y trombosis, y en última instancia, aterosclerosis.

Experimentos recientes han demostrado el importante papel de la fetuína A en mantenimiento de la homeostasis energética de todo el cuerpo al regular el metabolismo de la glucosa y los lípidos ⁽³⁶⁾ (**Figura N° 4**). La alta concentración de ácidos grasos libres (AGL) y la excesiva acumulación de glucosa en la circulación estimulan la biosíntesis de fetuína A por los hepatocitos mediante la activación de las vías del factor nuclear kappa B (NF-κB) y quinasas 1/2 reguladas por señales extracelulares (ERK1/2). fetuína A actúa entonces como un inhibidor de la vía de señalización de la insulina al afectar la autofosforilación de la tirosina quinasa del receptor de insulina; Los tejidos sensibles a la insulina pierden sensibilidad ante esta hormona, lo que genera la resistencia a la insulina. Mientras tanto, fetuína A funciona como un adaptador entre AGL y la señalización del receptor tipo Toll 4 (TLR4) en la inflamación inducida por lípidos, y a su

vez la señalización del TLR4 conduce a la activación de NF- κ B y la proteína activadora 1 (AP-1), que luego puede regular al alza la transcripción de genes inflamatorios, lo que da como resultado la producción de citoquinas inflamatorias que pueden conducir a la resistencia a la insulina⁽³⁷⁾. Por otro lado, la disminución de la síntesis de fetuína A está fuertemente correlacionada con la calcificación vascular excesiva y la insuficiencia cardíaca general, ya que el efecto de estabilización de la fetuína A hacia los cristales de calcio y fosfato insolubles ya no se logra adecuadamente ⁽³⁸⁾.

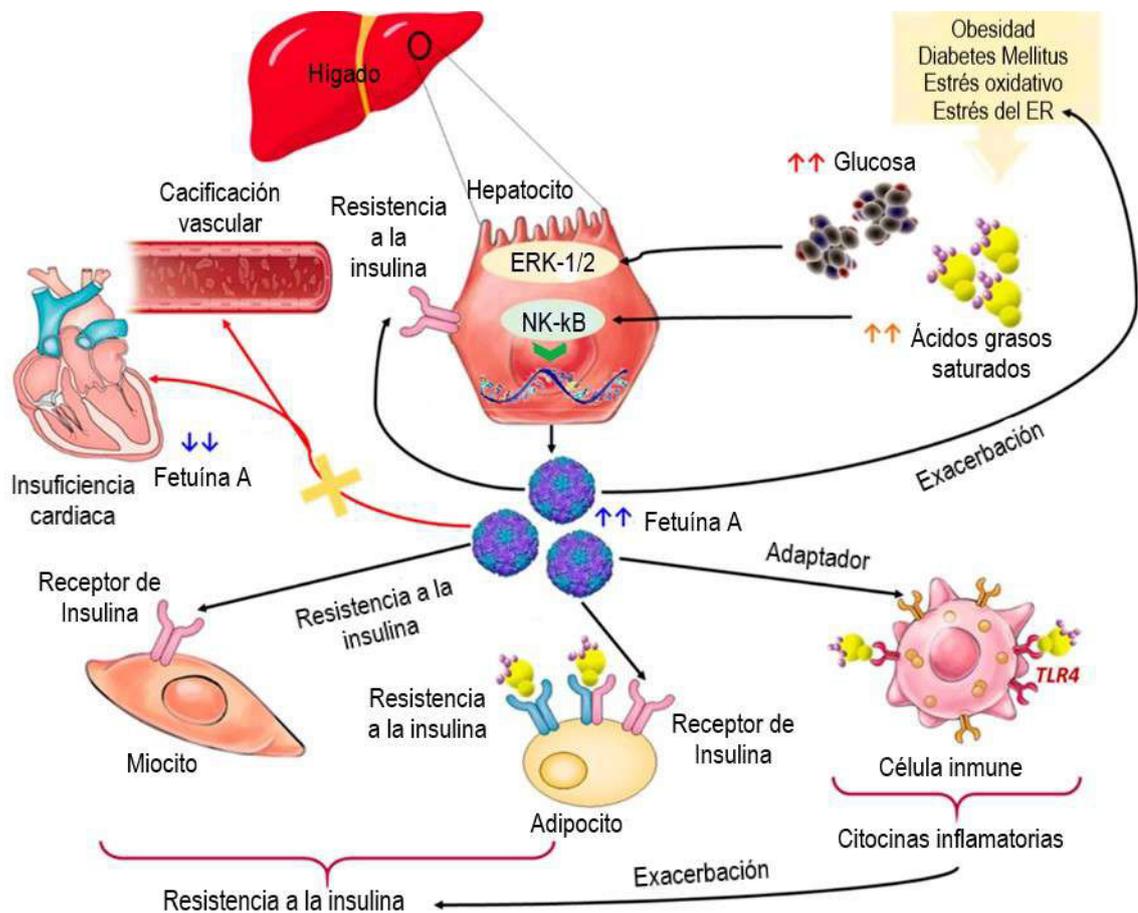


Figura N°4: Función de la Fetuína A.

Fuente: Adaptado de Bourebaba y col.⁽³⁶⁾

II.1.2.2. Fetuína B

La fetuína B, de reciente hallazgo, es una proteína perteneciente a la superfamilia de cistatinas de inhibidores de la cisteína proteasa ⁽³⁹⁾, con

una homología con fetuína A igual al 22%. Esta proteína es codificada por el gen FETUB, localizado cromosómicamente en 3q27.3, cuenta con 8 exones y las mutaciones en este nivel son propensas al SM y DM2⁽⁴⁰⁾.

Entre sus principales funciones se la ha implicado en la osteogénesis y resorción ósea, a la respuesta frente a inflamación sistémica, y a la regulación de receptores del factor de crecimiento de insulina y hepatocitos⁽³⁹⁾. Wang y col.⁽⁴¹⁾ reportaron una fuerte asociación entre los niveles séricos de fetuína B con el contenido de TG en hígado y la estimulación temprana de la secreción de insulina por la glucosa. Xu y col⁽⁴²⁾. sugieren una estrecha relación entre fetuína B y el metabolismo de lípidos y glucosa.

Ashmawy & Ahmed⁽⁴³⁾ examinaron el potencial de la fetuína B en suero para ser un marcador independiente de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) en pacientes con DM2, encontrando que la fetuína B ajustada por edad y sexo mostró correlaciones positivas con triglicéridos, γ -glutamyl transferasa, glucosa plasmática, evaluación del modelo de homeostasis de IR, insulina en ayunas y hemoglobina glicosilada, pero tuvo una correlación negativa con la creatinina sérica. Además, la odds ratio (OR) estimada para la aparición de NAFLD de grado 2–3 aumentó significativamente al aumentar los niveles de fetuína B.

En personas con esteatosis los niveles de fetuína B también aumentan y están relacionados con la resistencia a la insulina en estos individuos. Estudios basados en células revelaron que la fetuína B causa resistencia a la insulina en miotubos del músculo esquelético y hepatocitos (**Figura N°5**), y estudios in vivo demostraron que la administración de fetuína B a ratones delgados causó intolerancia a la glucosa, pero no resistencia a la insulina; estos hallazgos indican un papel de la fetuína B en la reducción de la eficacia de la glucosa⁽⁴⁴⁾. Es importante destacar que la reducción parcial de la expresión de fetuína B en el hígado mediante la administración de ARN de horquilla corta (shRNA) dirigidos contra la

fetuína B redujo los niveles circulantes de fetuína B en ratones obesos y mejoró la tolerancia a la glucosa, Sin embargo, se requieren estudios futuros para dilucidar cómo la fetuína B ejerce estos efectos metabólicos⁽⁴⁵⁾.

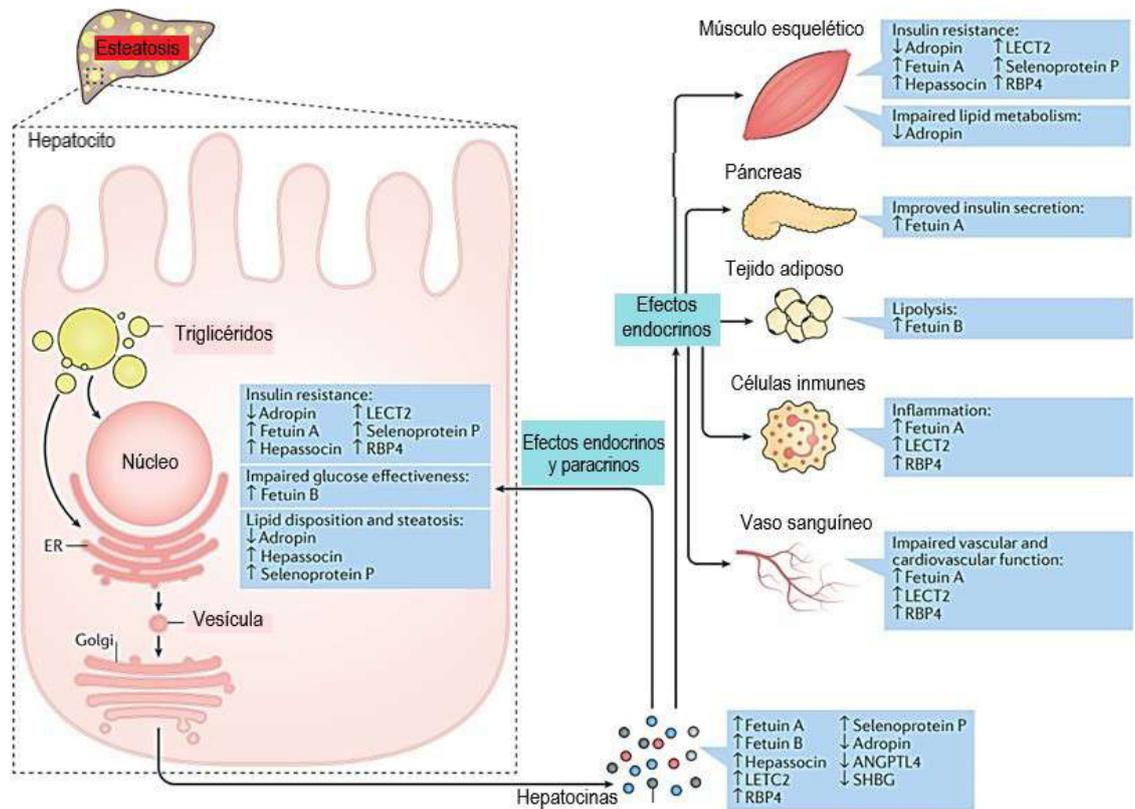


Figura N°5: Efectos de las hepatocinas (fetuína B).

Fuente: Adaptado de Meex y col.⁽⁴⁵⁾

II.1.3. Dislipidemia

II.1.3.1. Generalidades

La dislipidemia se define como una alteración a nivel de síntesis, transporte o metabolismo de las lipoproteínas que cursan con concentraciones alteradas de lípidos (exceso o defecto)⁽⁴⁶⁾. Presenta tres condiciones: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia mixta⁽⁴⁷⁾. Esta enfermedad representa un importante factor de riesgo para la aterosclerosis, ya que afecta a las arterias de gran y mediano tamaño,

siendo la enfermedad de las arterias coronarias y el accidente cerebrovascular las de mayor mortalidad ⁽⁴⁸⁾. Se caracteriza por ser asintomática y en casos severos, puede existir presencia de dolor de piernas, dolor de pecho, mareos, palpitaciones, hinchazón de las extremidades inferiores o venas y desmayo ⁽⁴⁹⁾.

A lo largo de los años la definición de dislipidemia se ha ido modificando, pasando de ser solo la elevación de lípidos en sangre a tomar en consideración a las lipoproteínas ⁽⁵⁰⁾. En base a lo anterior el “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” , consideró como criterio para el diagnóstico de dislipidemia, la presencia de las siguientes condiciones: hipertrigliceridemia aislada, valores de TG \geq 150 mg/dL y LDL $<$ 130 mg/dL; HDL bajas aisladas, HDL colesterol $<$ 40 mg/dL en hombres y $<$ 50 mg/dL en mujeres con CT y TG normales; y dislipidemia mixta, CT \geq 200 mg/dL, LDL \geq 130 mg/dL, TG \geq 150 mg/dL siempre y cuando la elevación de TG no fuese la alteración primaria lipídica ⁽⁵¹⁻⁵²⁾.

En el Perú, el criterio aplicado se basa en la Guía Técnica peruana: Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la enfermedad hipertensiva, la cual refiere que una persona presenta dislipidemia si sus valores de LDL son mayores a 130 mg/dL o su CT es mayor a 200 mg/dl o sus TG son mayores a 150 mg/dL o sus niveles de HDL son menores a 40 mg/dL en varones o menores a 50 mg/dL en mujeres⁽⁵³⁾.

II.1.3.2. Epidemiología

A nivel mundial la dislipidemia y su relación con el desarrollo de la aterosclerosis se ha convertido en uno de los principales focos de acción en el control clínico metabólico de la población vulnerable y aparentemente sana, con una prevalencia que varía según edad, raza, factores genéticos, socioeconómicos, culturales y estilo de vida, y un

marcado aumento provocado por el desarrollo y urbanización de dichas poblaciones ⁽⁵⁴⁾.

Según una estimación de la OMS, la prevalencia mundial de hipercolesterolemia entre adultos mayores de 25 años en 2008 fue de aproximadamente 39.0% ⁽⁵⁵⁾. El Global Burden of Disease Study (GBD) en 2017 informó que los niveles de colesterol LDL en plasma mostraban una marcada tendencia a aumentar con el desarrollo socioeconómico. En 2019, aproximadamente 4.40 millones de muertes y 98.62 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) fueron atribuibles a niveles elevados de LDL ⁽⁵⁶⁾. Un estudio realizado entre 2013 y 2014 en adultos chinos determinó que las formas más frecuentes de dislipidemia eran los niveles bajos de HDL (20.4%) e hipertrigliceridemia (13.8%), ambas con una prevalencia aumentada respecto a años anteriores ⁽⁵⁷⁾.

Por su parte, la Unión Europea presentó una prevalencia de dislipidemia muy variada, identificando a la hipercolesterolemia como el trastorno lipídico más prevalente. Popa y col. ⁽⁵⁸⁾ informaron que el 67.0% de rumanos adultos tenían al menos una anomalía lipídica. En 2016, Polonia presentó una prevalencia del 77.2% de dislipidemia en adultos, de los cuales el 67.0% tenía hipercolesterolemia ⁽⁵⁹⁾. En el año 2014, La República Checa presentaba una mayor prevalencia de dislipidemia en hombres (77.0%) que en mujeres (62.0%) ⁽⁶⁰⁾.

El Consorcio Latinoamericano de Estudios en Obesidad realizó en 2013 un estudio en ocho países de América latina (Argentina, Chile, Colombia, Costa Rica, República Dominicana, Perú, Puerto Rico y Venezuela) determinando una prevalencia de 53.2% y 25.0% de HDL bajo e hipertrigliceridemia, respectivamente ⁽⁶¹⁾. Por otra parte, Rubinstein y col. ⁽⁶²⁾ reportó una prevalencia de 34.1% de HDL bajo y 26.5% de hipertrigliceridemia en un estudio realizado entre 2013 y 2014 en 4 ciudades del cono sur de América (2 ciudades de Argentina, 1 de Chile y 1 de Uruguay).

El panorama en Perú no fue indiferente respecto al internacional, en el 2006 la prevalencia de hipercolesterolemia representaba el 19.6% de la población peruana mayor a 20 años; la hipertrigliceridemia, el 15.0%; y el LDL elevado, 13.0% ⁽⁶³⁾. En el año 2010 las tasas de dislipidemia en Lima fueron de 62.3%, donde los niveles de HDL bajos, caracterizaron la enfermedad ⁽⁶⁴⁾. De acuerdo a un estudio comparativo de TORNASOL I y TORNASOL II publicado en la Revista Peruana de Cardiología en el año 2013, se determinó un aumento significativo de la prevalencia de hipercolesterolemia, pasando de un 10.0% a 13.8% en tan solo 5 años, siendo las mujeres las más afectadas (11.1% a 16.0%) ⁽⁶⁵⁾. Dos años después el Centro Nacional de Epidemiología de Prevención y Control de Enfermedades (CDC), informó que la tercera causa de muerte en el Perú se debió a enfermedades a nivel del aparato circulatorio, falleciendo cerca de 26 565 personas, siendo la dislipidemia uno de sus principales factores de riesgo ⁽⁶⁶⁾. En el 2017, Avellaneda & Mamani ⁽⁶⁷⁾ realizaron un estudio en trabajadores de salud del nivel primario en Lima, reportando una prevalencia de dislipidemia igual a 87.7%, en la cual el hipercolesterolemia fue de 30.1%, la hipertrigliceridemia de 40.5%, el HDL bajo de 69.3% y el LDL elevado igual a 55%, con un mayor predominio en mujeres que en varones. La dislipidemia en el 2018 fue reportada como la más frecuente comorbilidad metabólica y cardiovascular (51.5%) en pacientes con VIH de Lima-Callao ⁽⁶⁸⁾.

II.1.3.3. Fisiopatología

Se denominan dislipidemias a aquellas enfermedades que guardan relación con concentraciones anormales de lípidos. Entre sus causas directas se encuentran las anormalidades genéticas, desequilibrios ambientales, estilos de vida o ser la consecuencia de otras enfermedades. La mayoría se relaciona con cardiopatías coronarias o aterosclerosis ⁽⁶⁹⁾.

La dislipidemia se puede clasificar de dos formas: según el fenotipo lipídico o fenotipos de Fredrickson, el cual presenta limitaciones debido a

su incapacidad para diferenciar el origen y el mecanismo responsable de la alteración lipídica ⁽⁷⁰⁾; y según su etiología, que se divide en dos: dislipidemias primarias y dislipidemias secundarias ⁽⁷¹⁾.

II.1.3.3.1. Dislipidemia primaria

Las dislipidemias primarias se deben principalmente a alteraciones genéticas que afectan el metabolismo de las lipoproteínas ⁽⁷²⁾, a nivel de enzimas, receptores específicos y apolipoproteínas ⁽⁷³⁾. Entre el 5-10% de la población la padece, se clasifican de acuerdo a su origen en dos: monogénico, se deben a mutaciones en un solo gen; y poligénico, fundamentalmente a SNPs, siendo este último el de mayor prevalencia⁽⁷¹⁾.

II.1.3.3.2. Dislipidemia secundaria

Se considera una dislipidemia secundaria cuando la hiperlipidemia está relacionada con enfermedades o alteraciones que modifican el metabolismo lipídico y este se normaliza si la causa desaparece ⁽⁷⁴⁻⁵⁾. Esta condición suele presentarse con una prevalencia del 28% en los pacientes dislipidémicos ⁽⁷⁶⁾.

II.2. Antecedentes del estudio

Actualmente no existen estudios que correlacionen los niveles de apo M y A5 con los niveles de fetuína A y B, pero sí existen estudios que correlacionan cada una de estas sustancias con otros componentes relacionados con la dislipidemia, como es el caso de Shidfar y col.⁽⁷⁷⁾, quienes en su estudio correlacionaron los niveles séricos de fetuína A con las apolipoproteínas A1 y B100 (predictores de ECV) en pacientes con DMT2, enfermedad caracterizada por un aumento de triglicéridos, resistencia a la insulina, homocisteína y reducción de HDL y apo A1, en este estudio se determinó una correlación directa entre los valores de apo A1 (componente principal de HDL) y fetuína A y una correlación negativa entre apo A1 y apo B100⁽⁷⁸⁾.

Adicionalmente en un estudio reciente realizado por Lőrincz y col. ⁽³⁴⁾, correlacionaron los niveles de fetuína A y la proteína 4 de unión al retinol (RBP4) con las subfracciones de lipoproteínas en sujetos con obesidad mórbida y sujetos delgados no diabéticos, encontrando una correlación negativa de la fetuína A con el IMC y una correlación positiva con el colesterol total y con el HDL. Chen y col. ⁽⁷⁹⁾ evaluaron la asociación de fetuína A circulante con la mortalidad en pacientes con ECV utilizando modelos de regresión de Cox concluyendo que los niveles plasmáticos bajos de fetuína A se asociaban con un mayor riesgo de mortalidad por ECV en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias independientemente de los factores de riesgo presentes en las ECV.

De los estudios sobre la fetuína B se encuentra el realizado por Xue y col. ⁽⁴²⁾ donde el análisis de correlación lineal mostró que había una correlación positiva significativa entre fetuína B, la obesidad y los lípidos, así como el HOMA-IR en todos los sujetos. Además, se encontró que la sobreexpresión de fetuína B agrava el estrés oxidativo *in vitro*.

Resultados similares fueron obtenidos por Xia y col. ⁽⁸⁰⁾, donde determinaron que los niveles séricos de fetuína B se correlacionaron positivamente con la obesidad y los parámetros relacionados con la resistencia a la insulina (IMC, % de grasa, TG y HOMA-IR).

En el caso de estudios de correlación de las apolipoproteínas A5 y M, Dullaart y col. ⁽⁸¹⁾ reportaron una correlación positiva entre apo M y apo A1 y una correlación no significativa con niveles de glucosa y TG en pacientes con SM. Por su parte Xu y col. ⁽⁸²⁾ en un estudio donde correlacionaban apo M con colesterol y leptina en personas normales y con obesidad encontraron una correlación positiva entre apo M y leptina y una correlación negativa entre apo M y colesterol. Li y col. ⁽⁸³⁾ estudiaron la correlación de la apo M y factores inflamatorios en pacientes obesos, determinando una correlación negativa con el IMC, el nivel de insulina y el HOMA-IR.

Por otro lado, Hyun y col. ⁽⁸⁴⁾ en su investigación donde asociaban las concentraciones de apo A5 con niveles séricos de TG, insulina y EAC, determinaron una correlación negativa entre apo A5 con TG e insulina y una asociación inversa entre apo A5 y riesgo de EAC. Dai y col. ⁽⁸⁵⁾ también hallaron considerables evidencias de la asociación inversa entre apo C3 y apo A5 en la EAC y el metabolismo de los lípidos.

II.3. Glosario de términos

- **Antígeno (Ag):** Molécula exógena o endógena extraña al organismo, pero que no necesariamente genera respuesta inmune. ⁽⁸⁶⁾
- **Anticuerpo (Ac):** También conocidos como inmunoglobulinas (Ig), son moléculas conformadas por un 90% de polipéptidos y un 10% de carbohidratos, son capaces de combinarse de forma específica con un antígeno o inmunógeno. ⁽⁸⁷⁾
- **Biomarcador:** Es una biomolécula que se encuentra a nivel de sangre, tejidos u otros líquidos. Su presencia indica un proceso anormal o normal de una enfermedad o afección. ⁽⁸⁸⁾
- **Correlación:** El término correlación describe si dos variables están asociadas, conociendo el valor de una variable "X", se puede predecir a su variable correlacionada "Y", no implica causalidad. Existen diferentes tipos de correlación como los siguientes: fuertes, débiles, negativas o positivas, lineales o no lineales ⁽⁸⁹⁾.
- **Correlación positiva:** Una correlación positiva se da cuando aumentan ambas variables, como por ejemplo el caso de la edad y la experiencia ⁽⁸⁹⁾.
- **Correlación negativa:** Una correlación negativa surge cuando una variable aumenta mientras que disminuye la otra, como en el caso de la edad y la fuerza en adultos ⁽⁸⁹⁾.
- **ELISA (Ensayo de inmunoadsorción enzimática):** Es una técnica utilizada para detectar y cuantificar un antígeno presente en una muestra. Existen principalmente 4 tipos de ELISA: competitivo, sándwich, directo e indirecto. ⁽⁹⁰⁾
- **Inmunógeno:** Molécula que induce una respuesta inmune. ⁽⁸⁶⁾

III. HIPÓTESIS Y VARIABLES

III.1. Hipótesis

- Existe correlación entre los niveles de apo M y A5 con los niveles de fetuína A y B en pacientes dislipidémicos.

III.2. Variables

- Niveles de apo A5
- Niveles apo M
- Niveles de fetuína A
- Niveles de fetuína B

III.3. Operacionalización de variables

Tabla N°2: Operalización de variables

| VARIABLES | TIPO DE VARIABLE | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | DEFINICIÓN OPERACIONAL | INDICADOR | UNIDAD DE MEDIDA | OBSERVACIONES |
|--------------------|-----------------------|---|--|-----------------------------------|------------------|-----------------|
| Nivel de apo M | Cuantitativa continua | Apo M es una proteína predominantemente enriquecida en HDL, perteneciente a la familia de las lipocalinas ⁽⁹¹⁾ . | Concentración sérica de Apo A5 de pacientes dislipidémicos (según criterios de inclusión establecidos en el proyecto) | Concentración sérica de apo M | ng / mL | Método de ELISA |
| Nivel de apo A5 | Cuantitativa continua | Apo 5 es una proteína compuesta de 366 aminoácidos asociada al metabolismo de los triglicéridos ^(19,92) . | Concentración sérica de Apo A5 de pacientes dislipidémicos (según criterios de inclusión establecidos en el proyecto) | Concentración sérica de apo A5 | ng / mL | Método de ELISA |
| Nivel de fetuína A | Cuantitativa continua | La fetuína A es una glicoproteína, se ha descrito su interacción con proteinasas, unión a lípidos y lectinas, antagonismo del factor de crecimiento, transformante y antagonismo del receptor de insulina ⁽⁹³⁻⁴⁾ . | Concentración sérica de Fetuína A de pacientes dislipidémicos (según criterios de inclusión establecidos en el proyecto) | Concentración sérica de fetuína A | pg / mL | Método de ELISA |
| Nivel de fetuína B | Cuantitativa continua | Fetuína B es una adipocina / hepatocina que está significativamente elevada en resistencia a la insulina / diabetes mellitus tipo 2 y esteatosis hepática ⁽⁹⁵⁾ . | Concentración sérica de Fetuína B de pacientes dislipidémicos (según criterios de inclusión establecidos en el proyecto) | Concentración sérica de fetuína B | pg / mL | Método de ELISA |

Fuente: Elaboración propia.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

IV.1. Área de estudio

Lugar de realización de la investigación: Asociación vecinal Canto Chico Mz D, pueblo joven Canto Chico, del distrito de San Juan de Lurigancho. Coordenadas: Latitud (-12.003920) Longitud (-77.017489).

IV.2. Diseño de investigación

El presente estudio fue descriptivo porque se determinaron los niveles de Apo A5, Apo M, fetuína A y fetuína B en pacientes dislipidémicos, observacional porque se limitó a medir las variables que se definen en el estudio, prospectivo porque se utilizaron datos obtenidos a futuro y transversal debido a que la medición de los niveles se realizó en un tiempo específico.

IV.3. Población y muestra

IV.3.1. Consideraciones éticas

El proyecto de tesis fue aceptado por el Comité de Ética de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos antes de empezar su realización (**Anexo I**). Los participantes leyeron y expresaron su aceptación mediante la firma de un consentimiento informado (**Anexo II**).

IV.3.2. Población de estudio

La población estuvo conformada por personas pertenecientes a la Asociación vecinal Canto Chico Mz D, pueblo joven Canto Chico, del distrito de San Juan de Lurigancho. El estudio procedió de acuerdo a las directrices establecidas en la Declaración de Helsinki, y aplicando

medidas de bioseguridad y control sanitario para prevenir el COVID-19, en mayo del 2021.

IV.3.3. Muestra

Se realizó un muestreo de tipo no probabilístico. Se seleccionaron 40 personas de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión con previa autorización por medio del consentimiento informado. Los cuales fueron divididos en dos grupos: grupo Control (10) y grupo dislipidémico (30).

IV.3.3.1. Grupo dislipidémico (DLP)

a) Criterios de inclusión:

- Personas entre 18 y 60 años.
- Personas de ambos géneros.
- Los criterios para la selección del grupo DLP fueron basados en la Guía Técnica peruana: Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la enfermedad hipertensiva⁽⁵³⁾. **(Tabla N°3)**

Tabla N°3. Criterios de diagnóstico de dislipidemia de la Guía Técnica peruana: Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la enfermedad hipertensiva

| Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la enfermedad hipertensiva | |
|---|--|
| Variables | Criterio diagnóstico |
| HDL | <ul style="list-style-type: none"> • Varones: <40 mg/dL • Mujeres: <50 mg/dL |
| LDL | <ul style="list-style-type: none"> • >130 mg/dL |
| CT | <ul style="list-style-type: none"> • >200 mg/dL |
| TG | <ul style="list-style-type: none"> • >150 mg/dl |

Se considera al paciente como dislipidémico si se cumple cualquiera de los criterios.
 Abreviaturas: HDL: Lipoproteína de alta densidad, LDL: Lipoproteína de baja densidad, CT: Colesterol total, TG: Triglicéridos.

Fuente: Guía Técnica peruana: Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la enfermedad hipertensiva ⁽⁵³⁾.

b) Criterios de exclusión:

- Personas con anomalías congénitas mayores, recuento sanguíneo anormal o función renal o hepática fuera de los rangos clínicos normales.
- Personas con enfermedades tiroideas
- Personas con tratamiento farmacológico.
- Personas con evidencia de enfermedad crónica.
- Personas con presencia de diabetes tipo I, tipo II o síndrome de Cushing.

IV.3.3.2. Grupo Control

a) Criterios de inclusión:

- Personas aparentemente sanas
- Personas entre 18 y 60 años
- Personas de ambos géneros.
-

b) Criterios de exclusión:

- Personas dislipidémicas
- Personas con anomalías congénitas mayores, recuento sanguíneo anormal o función renal o hepática fuera de los rangos clínicos normales.
- Personas con enfermedades tiroideas
- Personas con tratamiento farmacológico.
- Personas con evidencia de enfermedad crónica.
- Personas con presencia de diabetes tipo I, tipo II o síndrome de Cushing.

IV.4. Procedimiento

IV.4.1. Recopilación de datos y consentimiento informado

Para la obtención y almacenamiento de la información general y clínica del paciente, este leyó y expresó su aceptación mediante la firma de un consentimiento informado (**Anexo II**), posteriormente se recurrió a un breve cuestionario estandarizado (**Anexo III**) que cubría el historial médico, los hábitos de fumar y la ingesta de alcohol y medicamentos, realizados durante entrevistas personales conducidas por los químicos farmacéuticos del equipo. Todas las encuestas fueron diseñadas por el equipo, con recomendaciones de los colaboradores y consultores externos.

IV.4.2. Toma de muestra

Las muestras de sangre periférica fueron extraídas por punción venosa en dos Tubos BD Vacutainer® SSTTM por persona, ambos sin anticoagulante (tubo amarillo). El primero fue destinado para la determinación del perfil lipídico y el segundo para la determinación de niveles de apo A5, apo M, fetuína A y fetuína B. La toma de muestra se realizó por la mañana con previo ayuno de 12 horas y la no ingestión de licor por un mínimo de 24 horas antes, para evitar alteraciones del perfil lipídico.

IV.4.3. Acondicionamiento de muestras

Una vez obtenida la muestra se procedió de la siguiente manera:

- a. Tubo destinado para la determinación del perfil lipídico:
Fueron centrifugados a los 15 minutos de su recolección a 3500 rpm durante 15 minutos, siendo alicuotados y almacenados en contenedores con gel pack (2 a 8°C) para su posterior transporte.
- b. Tubo destinado para la determinación de apo A5, apo M, fetuína A y fetuína B:
Se procedió según las condiciones establecidas por el fabricante. Se alicuotaron y almacenaron en contenedores con hielo seco (-20 a -15°C) para su posterior transporte.

IV.4.4. Determinaciones antropométricas y presión arterial

El IMC fue obtenido utilizando una balanza de bioimpedancia Omron®. Además, se midió la circunferencia de la cintura en centímetros ⁽⁹⁶⁾. La presión arterial fue determinada mediante un tensiómetro digital.

IV.4.5. Determinación de los parámetros bioquímicos

La glucosa fue determinada utilizando un glucómetro Accucheck; el perfil lipídico, siguiendo las instrucciones y reactivos del kit Wiener Lab en el SAAAC; y el LDL, mediante la fórmula de Friedewald⁽⁹⁷⁾.

IV.4.6. Determinación de los niveles de apo A5, apo M, fetuína A y fetuína B por inmunoensayo

Las determinaciones de apo A5, apo M, fetuína A y fetuína B se realizó mediante el método de ELISA ⁽⁹⁸⁾. Se utilizaron los siguientes Kits: Human apoprotein M (apo M) ELISA Kit (MyBioSource, CA, USA), Human apolipoprotein A5 (apo A5) ELISA Kit (MyBioSource, CA, USA), Human fetuin A ELISA Kit (MyBioSource, CA, USA) y Human fetuin B ELISA Kit (Cloud-Clone Corp., Houston, Texas, EE. UU.); siguiendo las instrucciones del fabricante.

a) Determinación de los niveles de apo A5

- **Fundamento**

- Este ensayo emplea la técnica de inmunoensayo enzimático de inhibición competitiva. La placa de microtitulación proporcionada en este kit fue recubierta previamente con Apo-A5. Los estándares o las muestras se agregaron a los pocillos de la placa de microtitulación apropiados con una preparación de anticuerpo conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP) específica para Apo-A5. La reacción de inhibición competitiva se inicia entre muestras con Apo-A5 y Apo-A5 recubiertas previamente (MyBioSource, CA, USA).



Figura N°6: ELISA tipo competitivo

Fuente: Adaptado de los autores Ghaffari y col. ⁽⁹⁹⁾ y Ramírez⁽¹⁰⁰⁾.

- **Reactivos**

- ✓ Placa de ensayo
- ✓ Estándar (lío filizado)
- ✓ HRP-conjugado
- ✓ Diluyente de HRP-conjugado
- ✓ Diluyente de muestra
- ✓ Buffer de lavado
- ✓ Sustrato TMB
- ✓ Solución de parada
- ✓ Sellador de placas

- **Procedimiento**

Se procedió de acuerdo a lo indicado por el kit Human apolipoprotein A5 (apo A5) ELISA Kit (MyBioSource, CA, USA), de la siguiente manera:

1. A cada pocillo se agregó 50 μ L de estándar y muestra. Luego se añadieron 50 μ L de HRP-conjugado a cada pocillo a excepción del blanco. Se cubrió la placa con el sellador de placas e incubó durante 60 min a 37 ° C.
2. Se aspiró y lavó cada pocillo 4 veces para un total de cinco lavados. Con una pipeta multicanal se lavó cada pocillo con 200 μ L de buffer y se dejó reposar durante 2 min. Después del último lavado, se retiró el buffer de lavado restante aspirando o decantando. Luego se invirtió el plato y se secó con toallas de papel limpias.
3. 90 μ L de Sustrato TMB fueron añadidos a cada pocillo y se incubaron por 20 min a 37 ° C. Se protegió de la luz.
4. Se agregaron 50 μ L de solución de parada a cada pocillo y se golpeó suavemente la placa para asegurar una mezcla completa.
5. Finalmente se determinó la densidad óptica a 450 nm.

b) Determinación de los niveles de apo M

- **Fundamento**

El ensayo emplea la técnica del ELISA tipo sándwich. En este, el Ac de captura se encuentra unido a una fase sólida. Los Ag en la muestra y el Ac de captura se unirán para luego ser detectados por otro Ac marcado con una enzima. ⁽⁹⁹⁾



Figura N°7: ELISA tipo sándwich.

Fuente: Adaptado de los autores Ghaffari y col. ⁽⁹⁹⁾ y Ramírez. ⁽¹⁰⁰⁾

- **Reactivos**

- ✓ Placa de ensayo
- ✓ Estándar
- ✓ Diluyente de muestra
- ✓ Diluyente de ensayo A
- ✓ Diluyente de ensayo B
- ✓ Reactivo de detección A
- ✓ Reactivo de detección B
- ✓ Buffer de lavado
- ✓ Sustrato
- ✓ Solución de parada
- ✓ Sellador de placas

- **Procedimiento**

Se procedió de acuerdo a lo indicado por el kit Human apoprotein M (apo M) ELISA Kit (MyBioSource, CA, USA), de la siguiente manera:

1. Se añadió 100 μ L de estándar, blanco y muestra por pocillo. Cubriendo con el sellador de placas e incubó por 2 h a 37°C.
2. El líquido de cada pocillo se retiró, no se lavó. Posteriormente se añadió 100 μ L de solución de trabajo del reactivo de detección A a cada pocillo. Luego, se cubrió con el sellador de placas. Se incubó durante 1h a 37°C.
3. Cada pocillo se aspiró y lavó, repitiendo el proceso tres veces para un total de tres lavados. Con una pipeta multicanal se lavó cada pocillo con el buffer de lavado (aproximadamente 400 μ L) y se dejó reposar por 2 minutos. Después del último lavado se eliminó el buffer de lavado restante y se invirtió la placa y se secó con toallas de papel limpia.
4. A cada pocillo se añadieron 100 μ L del reactivo de detección B. Se cubrieron con el sellador de placas nuevo y se incubó por 1 h a 37°C.
5. El proceso de aspiración/lavado se repitió 5 veces de acuerdo al paso 3.

6. 90 μL de solución de sustrato se agregaron a cada pocillo. Se cubrió con el sellador de placas nuevo e incubó 15 min a 37 ° C. Se protegió de la luz.
7. Se añadieron 50 μL de solución de parada a cada pocillo y posteriormente se determinó densidad óptica de cada pocillo a la vez, utilizando un lector de microplacas ajustado a 450 nm.

c) Determinación de fetuína A

- **Fundamento**

Este kit se basó en la tecnología de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas tipo sándwich. El anticuerpo de captura se revistió previamente en placas de 96 pocillos (MyBioSource, CA, USA).

- **Reactivos**

- ✓ Buffer de lavado
- ✓ Anticuerpo anti-AHSG
- ✓ humano biotinilado
- ✓ Complejo avidina-biotina-
- ✓ Peroxidasa
- ✓ Estándar humano AHSG

- **Procedimiento**

1. Se agregó 100 μL de estándar o muestra a cada pocillo e incubó durante 90 minutos a 37 °C. Paso de lavado: Aspirar y lavar las placas 2 veces.
2. Se agregó 100 μL de solución de trabajo de anticuerpos marcados con biotina a cada pocillo e incubó durante 60 min a 37 °C. Paso de lavado: Aspirar y lavar las placas 3 veces.
3. Se agregó 100 μL de solución de trabajo e incubó por 30 min a 37 °C. Paso de lavado: Aspirar y lavar las placas 5 veces.
4. Se agregó 90 μL de solución de sustrato TMB e incubó 10-20 minutos a 37°C.
5. Se agregó 50 μL de solución de parada y de forma inmediata se realizó la lectura a 450nm en el lector de microplacas.

d) Determinación de fetuína B

- **Fundamento**

Este ensayo empleó la técnica de ELISA tipo sándwich. El anticuerpo para fetuína B se recubrió en una microplaca previamente.

- **Reactivos**

- ✓ Placa de ensayo recubierta
- ✓ Estándar
- ✓ Biotina-anticuerpo
- ✓ HRP-avidina
- ✓ Diluyente de biotina-anticuerpo
- ✓ Diluyente HRP-avidina
- ✓ Diluyente de muestra
- ✓ tampón de lavado
- ✓ Sustrato TMB
- ✓ Solución de parada

- **Procedimiento**

1. Se agregó 100 μ L de estándar o muestra a cada pocillo e incubó durante 90 minutos a 37 °C. Paso de lavado: Aspirar y lavar las placas 2 veces.
2. Se agregó 100 μ L de solución de trabajo de anticuerpos marcados con biotina a cada pocillo e incubó durante 60 min a 37 °C. Paso de lavado: Aspirar y lavar las placas 3 veces.
3. Se agregó 100 μ L de solución de trabajo se incubó por 30 min a 37 °C. Paso de lavado: Aspirar y lavar las placas 5 veces.
4. Se agregó 90 μ l de solución de sustrato TMB e incubó 10-20 min a 37°C.
5. Se agregó 50 μ l de solución de parada y de forma inmediata se realizó la lectura a 450 nm en el lector de microplacas.

IV.5. Análisis estadístico

Para el análisis de datos, se utilizaron los siguientes softwares estadísticos: “SPSS Statistics 25 y Graph Prism VXYZ”. Las variables fueron divididas como cualitativas y cuantitativas, las primeras se obtuvieron como frecuencia relativa, y las segundas, fueron presentadas como media y desviación estándar. Se usó la prueba Shapiro-Wilk para determinar el tipo de test estadístico a aplicar. En el caso de las variables cualitativas, como el caso de la variable género, el *p-valor* se determinó mediante la prueba de Chi-cuadrado. Asimismo, el *p-valor* de las variables cuantitativas con distribución normal (*p-valor* < 0.05) fue estimado por la prueba t-Student, y aquellas con una distribución no normal (*p-valor* > 0.05), fueron obtenidas por la prueba U. de Mann-Whitney.

Finalmente, para determinar la correlación existente entre los valores obtenidos de apo M y A5 y fetuína A y B, se aplicó el coeficiente correlación de Pearson para variables que presentaron distribución normal, y la correlación de Spearman, para las de distribución no normal. También se aplicaron estas pruebas para correlacionar los valores de apolipoproteínas y fetuínas con las variables laboratoriales, con el fin de obtener un enfoque hacia próximas investigaciones ⁽¹⁰¹⁻²⁾.

V. RESULTADOS

V.1. Características clínicas y antropométricas

El presente estudio comprendió a un total de 40 personas, las cuales fueron invitadas a participar de forma voluntaria y con previa autorización por medio de un consentimiento informado. De los participantes, 10 fueron incluidos al grupo control y 30 al grupo DLP, esto de acuerdo a sus características clínicas basadas en los criterios de inclusión y exclusión. Las Características clínicas y antropométricas (**Tabla N°4**) fueron presentadas como media y desviación estándar y estratificadas en tres: Total, grupo Control y grupo DLP. Con respecto al género, la población total presentó un mayor porcentaje femenino (60.0%) en comparación al masculino (40.0%), se determinó una diferencia significativa entre estos ($p < 0.0001$).

En relación a la edad, el grupo DLP presentó una edad mayor con respecto al grupo Control (40.30 ± 13.12 vs. 30.50 ± 13.62 ; 0.031), cuyo promedio en la población total fue equivalente a 37.85 ± 13.76 .

Los resultados obtenidos de las características antropométricas y clínicas del grupo DLP mostraron valores de peso ($p=0.055$), IMC ($p=0.012$), porcentaje de masa grasa ($p=0.039$), índice cintura/cadera ($p=0.099$) e índice aterogénico ($p < 0.0001$) mayores que el grupo Control. Por su parte, el porcentaje de masa muscular ($p=0.755$) en el grupo Control fue mayor que en el grupo DLP. Asimismo, no se encontró una diferencia significativa en los valores de presión arterial sistólica y diastólica ($p=0.525$ y $p=0.972$, respectivamente).

Tabla N°4: Características clínicas y antropométricas

| Variables | Total {n=40} | Grupo Control {n=10} | Grupo DLP {n=30} | p-valor |
|---|-----------------|-------------------------|---------------------|--------------------|
| Género | | | | |
| Femenino %(n) | 60.0 (24) | 60.0 (6) | 60.0 (18) | < 0.0001 |
| Masculino %(n) | 40.0 (16) | 40.0 (4) | 40.0 (12) | |
| Edad (años) | 37.85 ± 13.76 | 30.50 ± 13.62 | 40.30 ± 13.12 | 0.031 ⁺ |
| Talla (cm) | 161.42 ± 8.47 | 161.65 ± 9.20 | 161.34 ± 8.38 | 0.922 [*] |
| Peso (Kg) | 76.59 ± 16.49 | 67.15 ± 16.31 | 79.73 ± 15.56 | 0.055 ⁺ |
| IMC (Kg/m ²) | 29.21 ± 4.95 | 25.56 ± 5.34 | 30.42 ± 4.25 | 0.012 ⁺ |
| Masa grasa (%) | 37.01 ± 8.91 | 33.33 ± 10.78 | 38.24 ± 8.03 | 0.039 ⁺ |
| Masa muscular (%) | 27.51 ± 5.07 | 28.80 ± 7.62 | 27.07 ± 3.97 | 0.755 ⁺ |
| ICC | 0.93 ± 0.07 | 0.90 ± 0.67 | 0.94 ± 0.07 | 0.099 [*] |
| Presión Sistólica (mmHg) | 111.65 ± 14.08 | 112.40 ± 12.96 | 111.40 ± 14.64 | 0.525 ⁺ |
| Presión diastólica (mmHg) | 67.83 ± 12.87 | 67.70 ± 10.72 | 67.87 ± 13.67 | 0.972 [*] |
| <p>La distribución se realizó mediante la prueba Shapiro-Wilk. El "p-valor" para los datos de distribución normal, se estimó mediante el test t-Student*, y para los que no, por U. de Mann-Whitney*. El género se determinó por Chi-cuadrado.</p> <p>Se considera a un p-valor estadísticamente significativo cuando es < 0.05.</p> | | | | |

Fuente: Elaboración propia

En la evaluación de criterios diagnósticos de la dislipidemia se determinó una prevalencia de 83.3% de hipercolesterolemia, 40.0% de hipertrigliceridemia, 73.3% de elevados niveles séricos de LDL y 66.7% de valores por debajo de lo normal de HDL. (**Tabla N°5**).

Tabla N°5. Frecuencia de criterios diagnóstico de dislipidemia

| Criterios | Sí cumple | No cumple |
|--|------------------|------------------|
| HDL % (n) | 66.7 (25) | 33.3 (5) |
| LDL% (n) | 73.3 (22) | 26.7 (8) |
| CT % (n) | 83.3 (25) | 16.7 (5) |
| TG % (n) | 40.0 (12) | 60.0 (18) |
| Abreviaturas: HDL: Lipoproteína de alta densidad, LDL: Lipoproteína de baja densidad, CT: Colesterol total, TG: Triglicéridos. | | |

Fuente: Elaboración propia

El análisis de las variables laboratoriales en la **Tabla N°6** indican, de acuerdo a los criterios de inclusión, una mayor concentración de glucosa ($p= 0.002$), insulina ($p= 0.043$), TG ($p= 0.024$), CT ($p< 0.0001$) y LDL ($p< 0.0001$) y VLDL ($p= 0.024$) en el grupo DLP. Por otro lado, los niveles séricos de HDL ($p= 0.111$) en el grupo DLP fueron menores en comparación al grupo Control.

Tabla N°6. Análisis de variables laboratoriales de la población de estudio

| Variables | Total {n=40} | Grupo Control {n=10} | Grupo DLP {n=30} | p-valor |
|---------------------------|-----------------|-------------------------|---------------------|-----------------------|
| Glucosa en ayunas (mg/dL) | 107.95 ± 31.11 | 94.30 ± 4.83 | 112.50 ± 34.77 | 0.002 ⁺ |
| Insulina (μU/ml) | 13.82 ± 9.90 | 8.38 ± 8.12 | 15.64 ± 9.88 | 0.043 [*] |
| TG (mg/dL) | 150.43 ± 104.88 | 86.42 ± 66.21 | 171.77 ± 107.47 | 0.024 [*] |
| CT (mg/dL) | 210.62 ± 44.59 | 168.23 ± 23.42 | 224.75 ± 40.95 | < 0.0001 ⁺ |
| HDL (mg/dL) | 47.38 ± 10.57 | 51.23 ± 10.66 | 49.10 ± 10.41 | 0.111 ⁺ |
| LDL (mg/dL) | 133.16 ± 39.51 | 99.72 ± 26.58 | 144.31 ± 36.96 | < 0.0001 ⁺ |
| VLDL (mg/dL) | 30.09 ± 20.98 | 17.28 ± 13.24 | 34.35 ± 21.49 | 0.024 [*] |

La distribución se realizó mediante la prueba Shapiro-Wilk. El “p-valor” para los datos de distribución normal, se estimó mediante t-Student*, y para los que no, por U. de Mann-Whitney*. Se considera a un p-valor estadísticamente significativo cuando es < 0.05.

Fuente: Elaboración propia

Por su parte, los resultados obtenidos en el análisis de las apolipoproteínas y fetuínas evidenciaron una mayor concentración de apo A5 ($p=0.001$) en el grupo Control con respecto al grupo DLP, al igual que apo M ($p=0.337$) y fetuína A ($p=0.557$). Por el contrario, fetuína B ($p=0.472$) presentó menores niveles séricos con respecto al grupo Control, siendo apo A5 el único que demostró significancia (**Tabla N°7**).

Tabla N°7. Análisis de las apolipoproteínas M y A5 y fetuínas A y B

| Variables | Total {n=40} | Grupo Control {n=10} | Grupo DLP {n=30} | p-valor |
|-------------------|-----------------|-------------------------|---------------------|---------|
| Apo M (ng/mL) | 20.15 ± 68.49 | 1.89 ± 2.30 | 26.25 ± 78.44 | 0.337* |
| Apo A5 (ng/mL) | 303.48 ± 254.10 | 567.80 ± 293.18 | 215.37 ± 167.44 | 0.001* |
| Fetuína A (pg/mL) | 85.46 ± 71.55 | 73.75 ± 58.94 | 89.37 ± 75.78 | 0.557* |
| Fetuína B (pg/mL) | 103.21 ± 15.67 | 107.08 ± 17.67 | 101.92 ± 15.05 | 0.472* |

La distribución de los datos se determinó utilizando la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. Para datos con distribución normal el “p-valor” se estimó mediante la prueba t de Student*, y para los que no, se realizó por medio de la prueba U. de Mann-Whitney*.

Se considera a un p-valor estadísticamente significativo cuando es < 0.05.

Fuente: Elaboración propia

V.2. Correlación entre parámetros bioquímicos y niveles de apo M, apo A5, fetuína A y fetuína B

La **Tabla N°8** nos permite analizar la correlación de las fetuínas y apolipoproteínas estudiadas en el presente trabajo, frente a los parámetros bioquímicos. En esta se puede evidenciar las correlaciones halladas en la población, la cual se dividió en tres grupos: Total, grupo Control y grupo DLP.

Tabla N°8. Correlación entre los niveles séricos de apo M, apo A5, fetuína A y fetuína B y los parámetros bioquímicos

| Grupo Total | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|----------------------|---------|----------------------|---------|----------------------|---------|----------------------|---------|----------------------|---------|----------------------|---------|----------------------|---------|
| Variables | Glucosa | | Insulina | | TG | | CT | | HDL | | LDL | | VLDL | |
| | r | p-valor |
| Apo M | 0.086 ^{rs} | 0.598 | -0.194 ^{rp} | 0.231 | -0.076 ^{rp} | 0.641 | 0.269 ^{rs} | 0.093 | 0.077 ^{rs} | 0.637 | 0.226 ^{rs} | 0.160 | -0.076 ^{rp} | 0.641 |
| Apo A5 | -0.113 ^{rs} | 0.487 | -0.194 ^{rs} | 0.230 | -0.064 ^{rs} | 0.694 | -0.301 ^{rs} | 0.059 | 0.096 ^{rs} | 0.556 | -0.306 ^{rs} | 0.055 | -0.064 ^{rs} | 0.694 |
| Fetuína A | -0.029 ^{rs} | 0.858 | -0.069 ^{rp} | 0.673 | -0.038 ^{rp} | 0.816 | 0.404 ^{rs} | 0.010 | 0.195 ^{rs} | 0.227 | 0.303 ^{rs} | 0.057 | -0.038 ^{rp} | 0.816 |
| Fetuína B | -0.043 ^{rs} | 0.793 | -0.182 ^{rs} | 0.260 | -0.007 ^{rs} | 0.966 | -0.207 ^{rs} | 0.200 | -0.024 ^{rs} | 0.881 | -0.170 ^{rs} | 0.295 | -0.007 ^{rs} | 0.966 |
| Grupo Control | | | | | | | | | | | | | | |
| Variables | Glucosa | | Insulina | | TG | | CT | | HDL | | LDL | | VLDL | |
| | r | p-valor |
| Apo M | -0.241 ^{rs} | 0.502 | 0.733 ^{rp} | 0.016 | -0.153 ^{rp} | 0.674 | 0.149 ^{rs} | 0.682 | 0.498 ^{rs} | 0.143 | 0.019 ^{rs} | 0.958 | -0.153 ^{rp} | 0.674 |
| Apo A5 | 0.404 ^{rs} | 0.247 | -0.212 ^{rs} | 0.556 | 0.358 ^{rs} | 0.310 | 0.430 ^{rs} | 0.214 | -0.212 ^{rs} | 0.556 | 0.709 ^{rs} | 0.022 | 0.358 ^{rs} | 0.310 |
| Fetuína A | -0.171 ^{rs} | 0.636 | 0.718 ^{rp} | 0.019 | -0.125 ^{rp} | 0.730 | 0.236 ^{rs} | 0.511 | 0.842 ^{rs} | 0.002 | -0.127 ^{rs} | 0.726 | -0.125 ^{rp} | 0.730 |
| Fetuína B | 0.347 ^{rs} | 0.326 | -0.559 ^{rs} | 0.093 | 0.255 ^{rs} | 0.476 | 0.036 ^{rs} | 0.920 | -0.207 ^{rs} | 0.567 | 0.067 ^{rs} | 0.854 | 0.255 ^{rs} | 0.476 |

| Grupo dislipidémico | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------|----------------------|---------|----------------------|---------|----------------------|---------|----------------------|---------|----------------------|---------|----------------------|---------|----------------------|---------|
| Variables | Glucosa | | Insulina | | TG | | CT | | HDL-c | | LDL- c | | VLDL- c | |
| | r | p-valor |
| Apo M | -0.142 ^{rs} | 0.455 | -0.292 ^{rp} | 0.117 | -0.150 ^{rp} | 0.429 | -0.008 ^{rs} | 0.965 | 0.124 ^{rs} | 0.514 | -0.031 ^{rs} | 0.868 | -0.150 ^{rp} | 0.429 |
| Apo A5 | 0.215 ^{rs} | 0.253 | 0.104 ^{rs} | 0.586 | 0.337 ^{rs} | 0.068 | 0.056 ^{rs} | 0.769 | -0.055 ^{rs} | 0.773 | -0.055 ^{rs} | 0.773 | 0.337 ^{rs} | 0.068 |
| Fetuína A | -0.087 ^{rs} | 0.647 | -0.269 ^{rp} | 0.151 | -0.071 ^{rp} | 0.710 | 0.415 ^{rs} | 0.023 | 0.098 ^{rs} | 0.605 | 0.293 ^{rs} | 0.115 | -0.071 ^{rp} | 0.710 |
| Fetuína B | -0.028 ^{rs} | 0.881 | -0.006 ^{rs} | 0.973 | -0.028 ^{rs} | 0.882 | -0.219 ^{rs} | 0.245 | 0.024 ^{rs} | 0.900 | -0.176 ^{rs} | 0.351 | -0.028 ^{rs} | 0.882 |

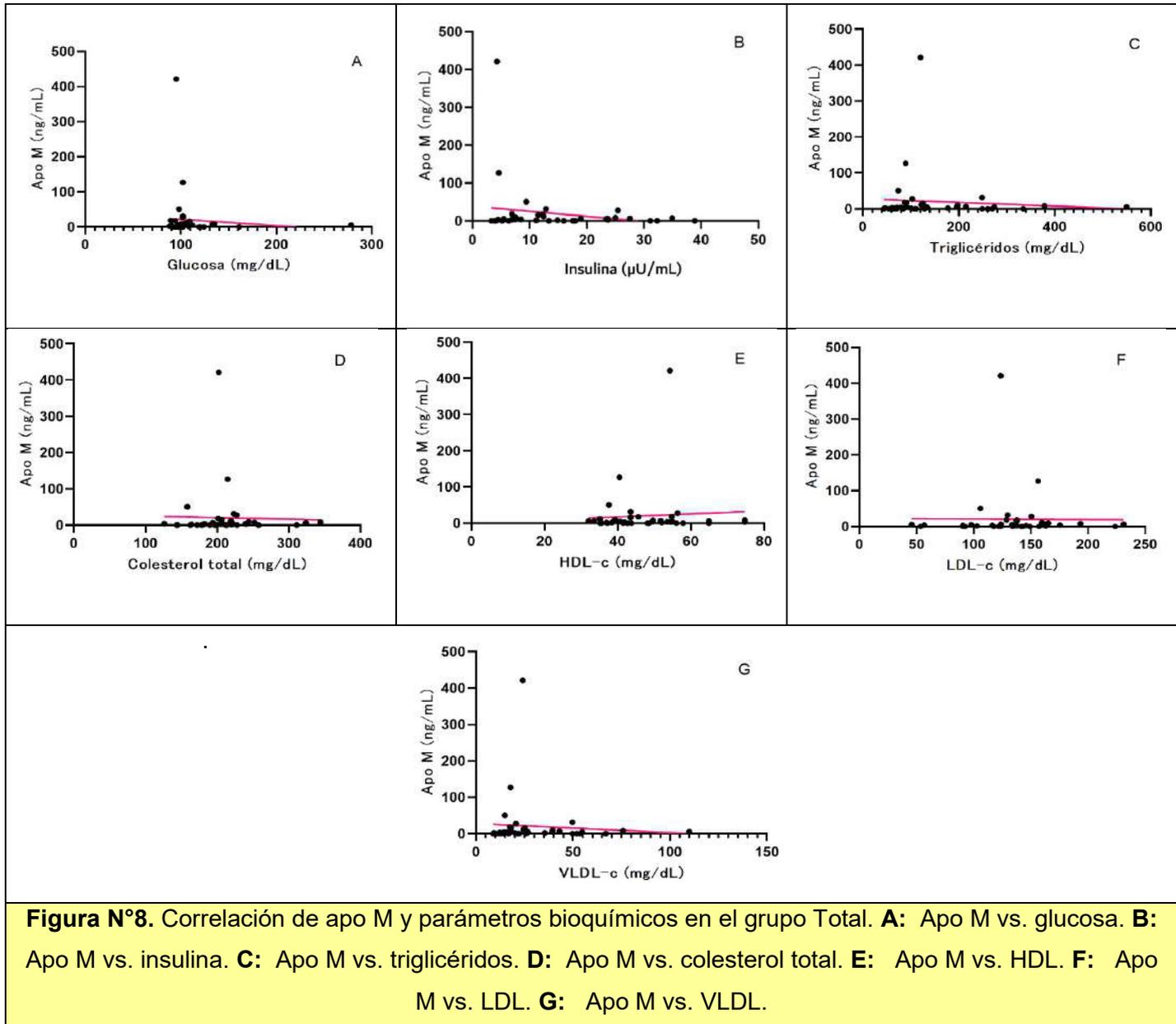
La correlación se determinó mediante el coeficiente de correlación de Spearman para variables no paramétricas^{rs} y el coeficiente de correlación de Pearson para variables paramétricas^{rp}.

Se considera a un *p*-valor estadísticamente significativo cuando es < 0.05.

Abreviaturas: r: coeficiente de correlación; rp: coeficiente de correlación de Pearson; rs: coeficiente de correlación de Spearman.

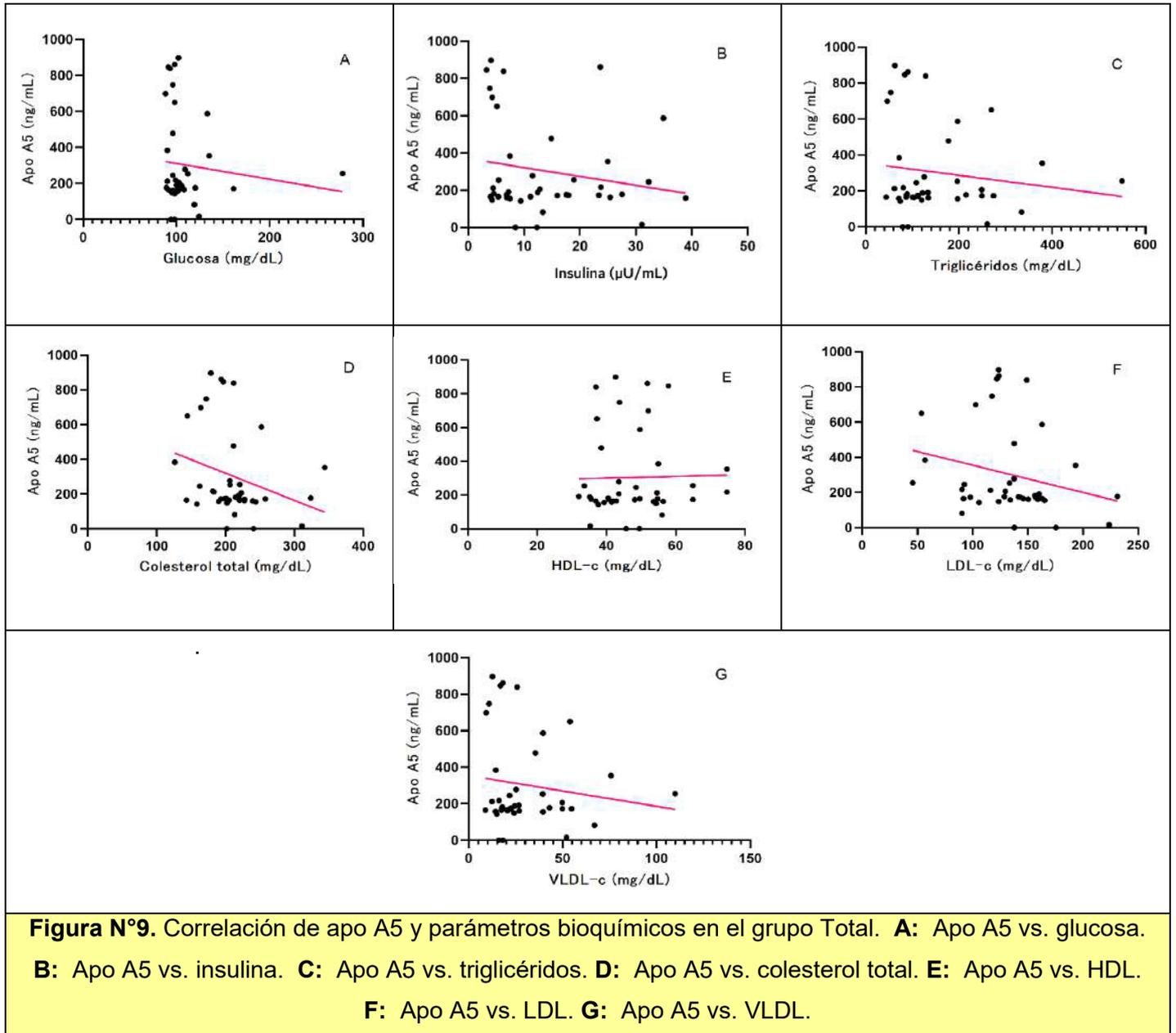
Fuente: Elaboración propia

El análisis compara en primera instancia a apo M en el grupo Total (**Figura N°8**), observándose una ausencia de correlación frente a las pruebas bioquímicas.



Fuente: Elaboración propia

De manera similar se puede observar los resultados de correlación en los casos de apo A5 (**Figura N°9**) y fetuína B (**Figura N°10**), exceptuando a la fetuína A (**Figura N°11**), donde se observa una correlación positiva moderada frente al CT ($r = 0.404$, $p = 0.010$).



Fuente: Elaboración propia

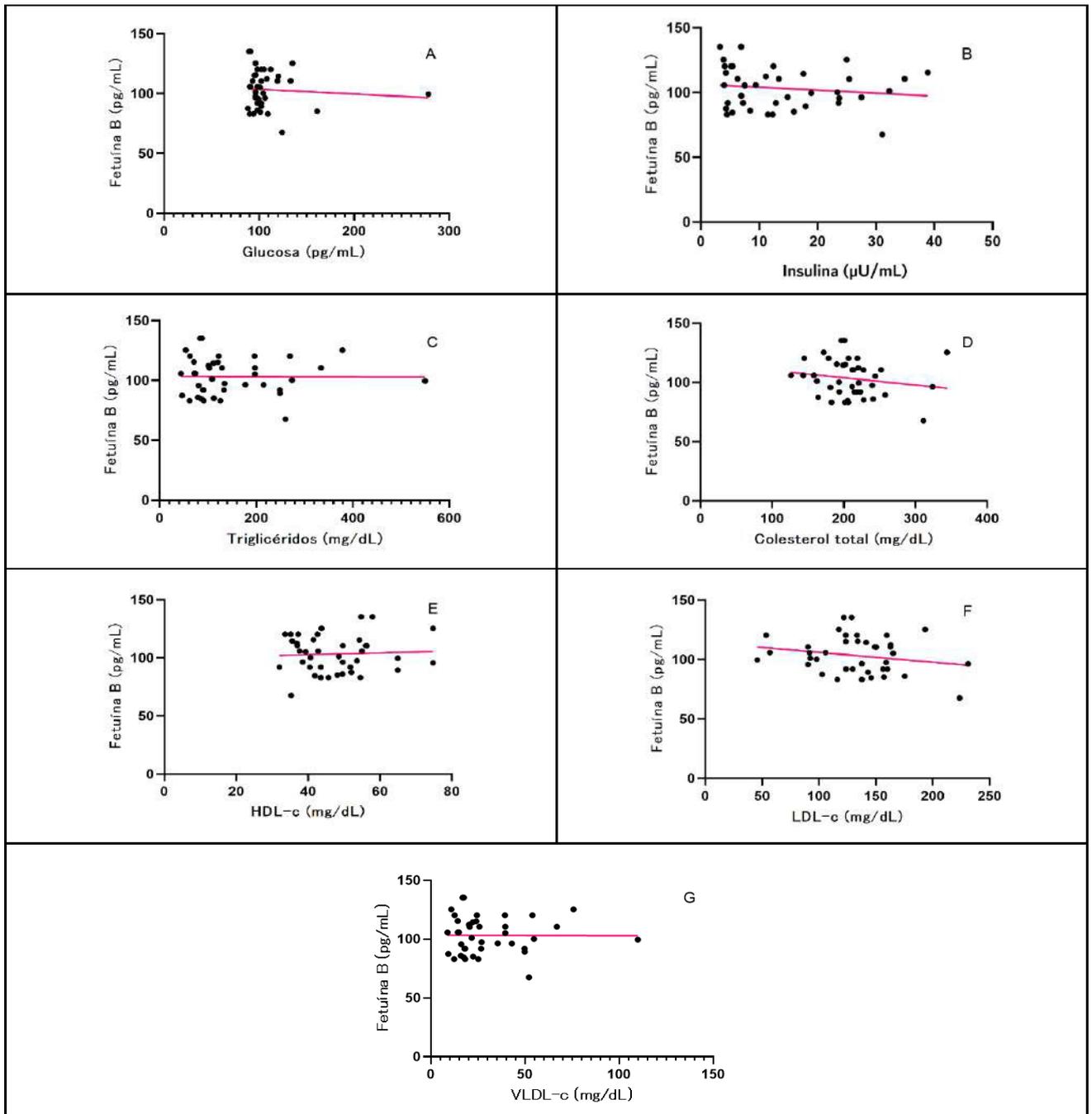


Figura N°10. Correlación de fetuina B y parámetros bioquímicos en el grupo Total. **A:** Fetuina B vs. glucosa. **B:** Fetuina B vs. insulina. **C:** Fetuina B vs. triglicéridos. **D:** Fetuina B vs. colesterol total. **E:** Fetuina B vs. HDL. **F:** Fetuina B vs. LDL. **G:** Fetuina B vs. VLDL.

Fuente: Elaboración propia

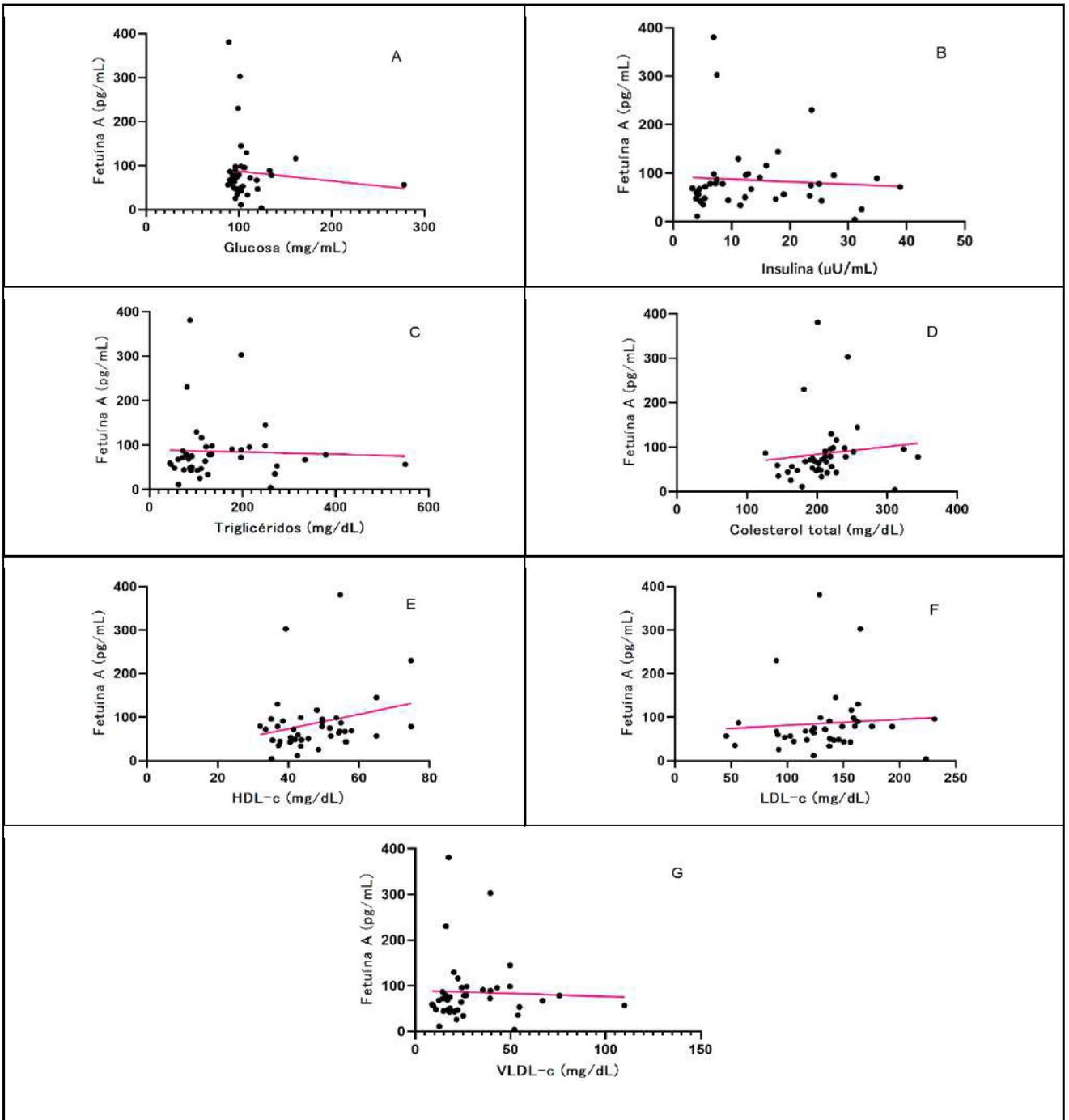


Figura N°11. Correlación de fetuina A y parámetros bioquímicos en el grupo Total. **A:** Fetuina A vs. glucosa. **B:** Fetuina A vs. insulina. **C:** Fetuina A vs. triglicéridos. **D:** Fetuina A vs. colesterol total. **E:** Fetuina A vs. HDL. **F:** Fetuina A vs. LDL. **G:** Fetuina A vs. VLDL.

Fuente: Elaboración propia

Con respecto al grupo Control, se determinó una correlación positiva alta entre los niveles de apo M e insulina ($r = 0.733$, $p = 0.016$) (**Figura N°12**),

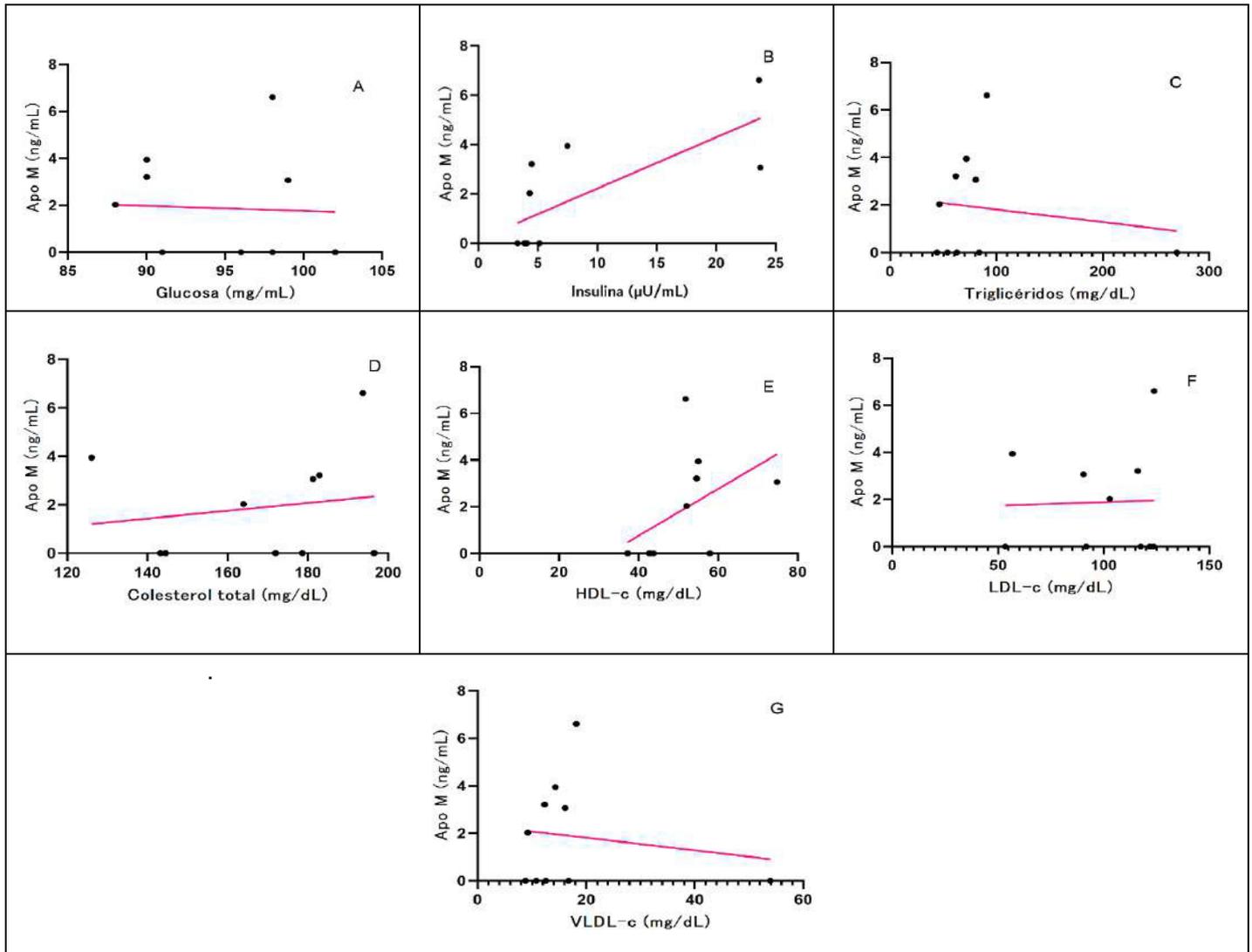


Figura N°12. Correlación de apo M y parámetros bioquímicos en el grupo Control. **A:** Apo M vs. glucosa. **B:** Apo M vs. insulina. **C:** Apo M vs. triglicéridos. **D:** Apo M vs. colesterol total. **E:** Apo M vs. HDL. **F:** Apo M vs. LDL. **G:** Apo M vs. VLDL.

Fuente: Elaboración propia

apo A5 y LDL ($r= 0.709, p= 0.022$) (**Figura N°13**), fetuína A e insulina ($r=0.718, p= 0.019$), y fetuína A y HDL ($r= 0.842, p= 0.002$) (**Figura N°14**).

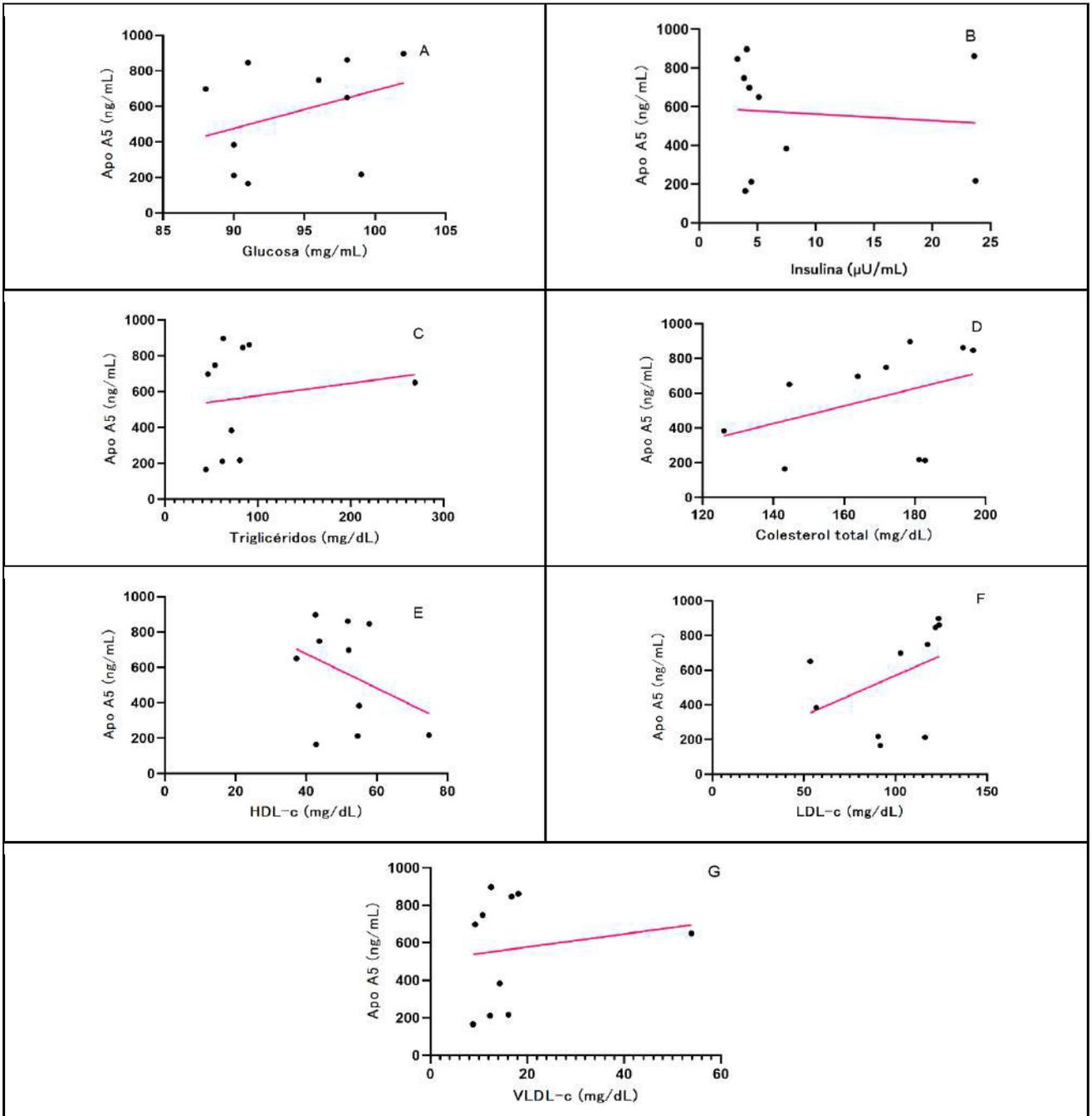


Figura N°13. Correlación de apo A5 y parámetros bioquímicos en el grupo Control. **A:** Apo A5 vs. con glucosa. **B:** Apo A5 vs. insulina. **C:** Apo A5 vs. triglicéridos. **D:** Apo A5 vs. colesterol total. **E:** Apo A5 vs. HDL-c. **F:** Apo A5 vs. LDL. **G:** Apo A5 vs. VLDL.

Fuente: Elaboración propia

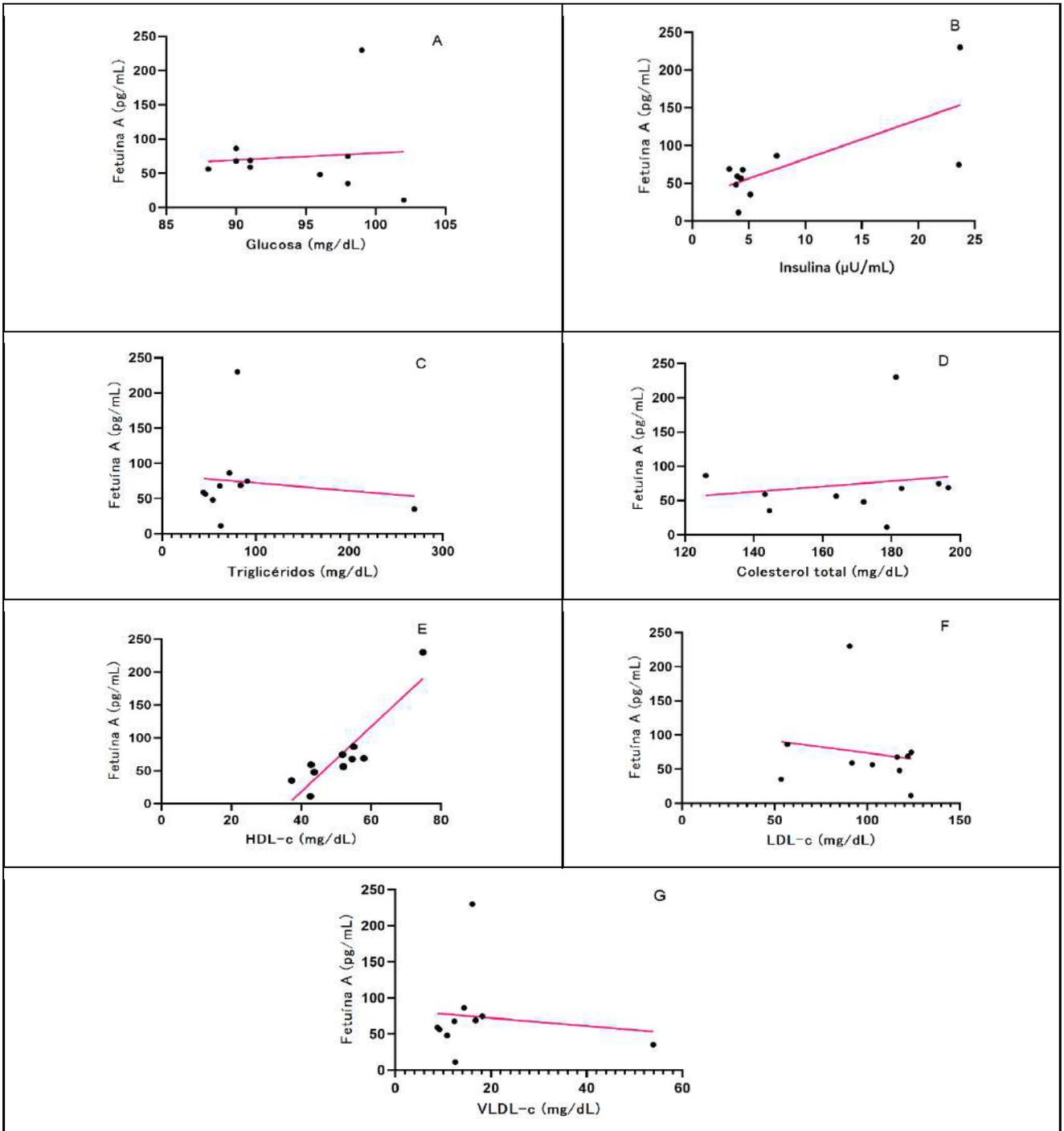


Figura N°14. Correlación de fetuina A y parámetros bioquímicos en el grupo Control. **A:** Fetuina A vs. glucosa. **B:** Fetuina A vs. insulina. **C** Fetuina A vs. triglicéridos. **D:** Fetuina A vs. colesterol total. **E:** Fetuina A vs. HDL. **F:** Fetuina A vs. LDL. **G:** Fetuina A vs. VLDL.

Fuente: Elaboración propia

Por su parte, la correlación determinada entre los niveles de fetuina B con las pruebas bioquímicas en el grupo Control, no evidenció significancia (**Figura N°15**).

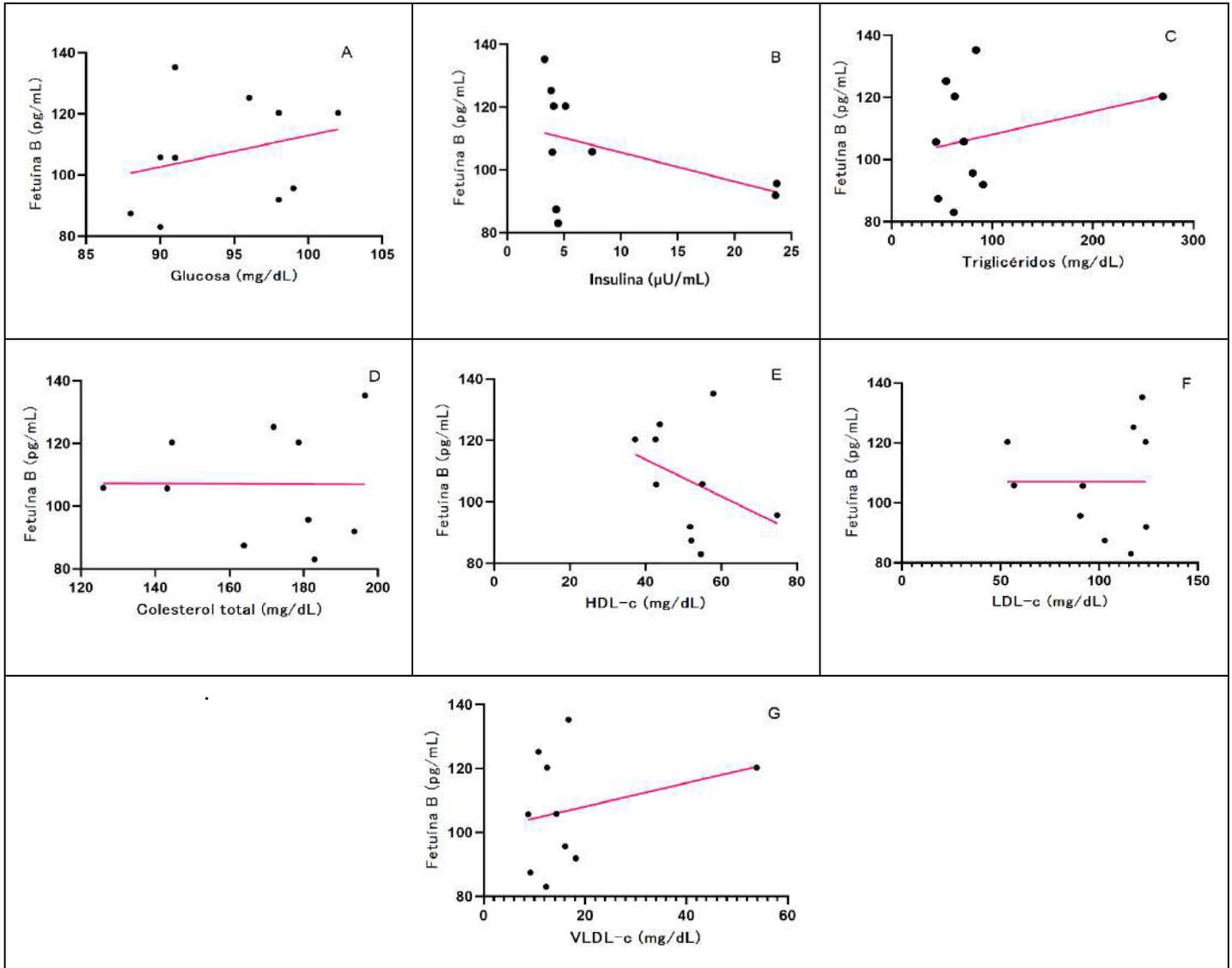


Figura N°15. Correlación de fetuina B y parámetros bioquímicos en el grupo Control. **A:** Fetuina B vs. glucosa. **B:** Fetuina B vs. insulina. **C:** Fetuina B vs. triglicéridos. **D:** Fetuina B vs. colesterol total. **E:** Fetuina B vs. HDL. **F:** Fetuina B vs. LDL. **G:** Fetuina B vs. VLDL.

Fuente: Elaboración propia

En relación al grupo DLP, este estuvo ausente de correlación en el caso de apo M (**Figura N°16**), apo A5 (**Figura N°17**) y fetuina B (**Figura N°18**).

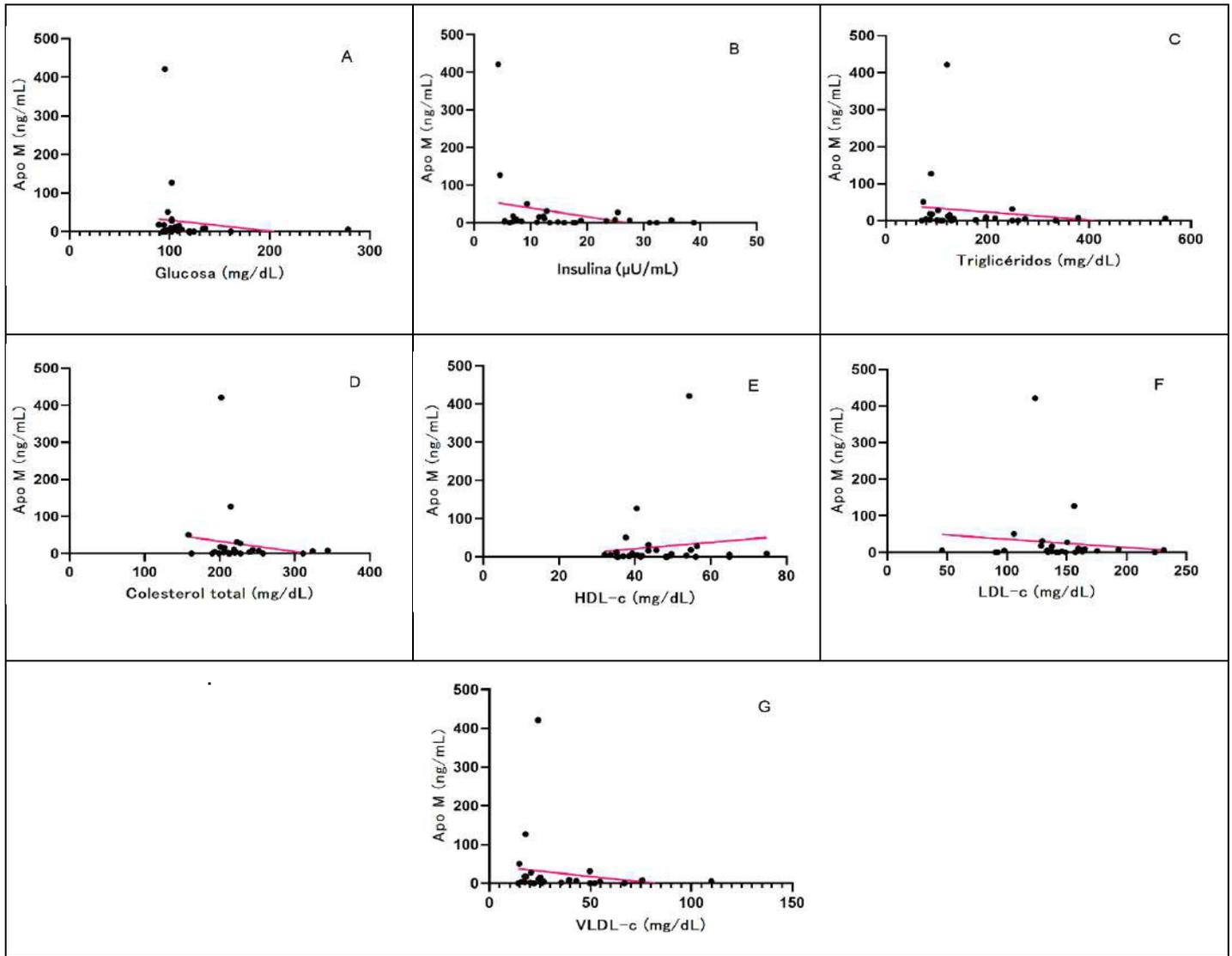


Figura N°16. Correlación de apo M y parámetros bioquímicos en el grupo DLP. **A:** Apo M vs. glucosa. **B:** Apo M vs. insulina. **C:** Apo M vs. triglicéridos. **D:** Apo M vs. colesterol total. **E:** Apo M vs. HDL. **F:** Apo M vs. LDL. **G:** Apo M vs. VLDL.

Fuente: Elaboración propia

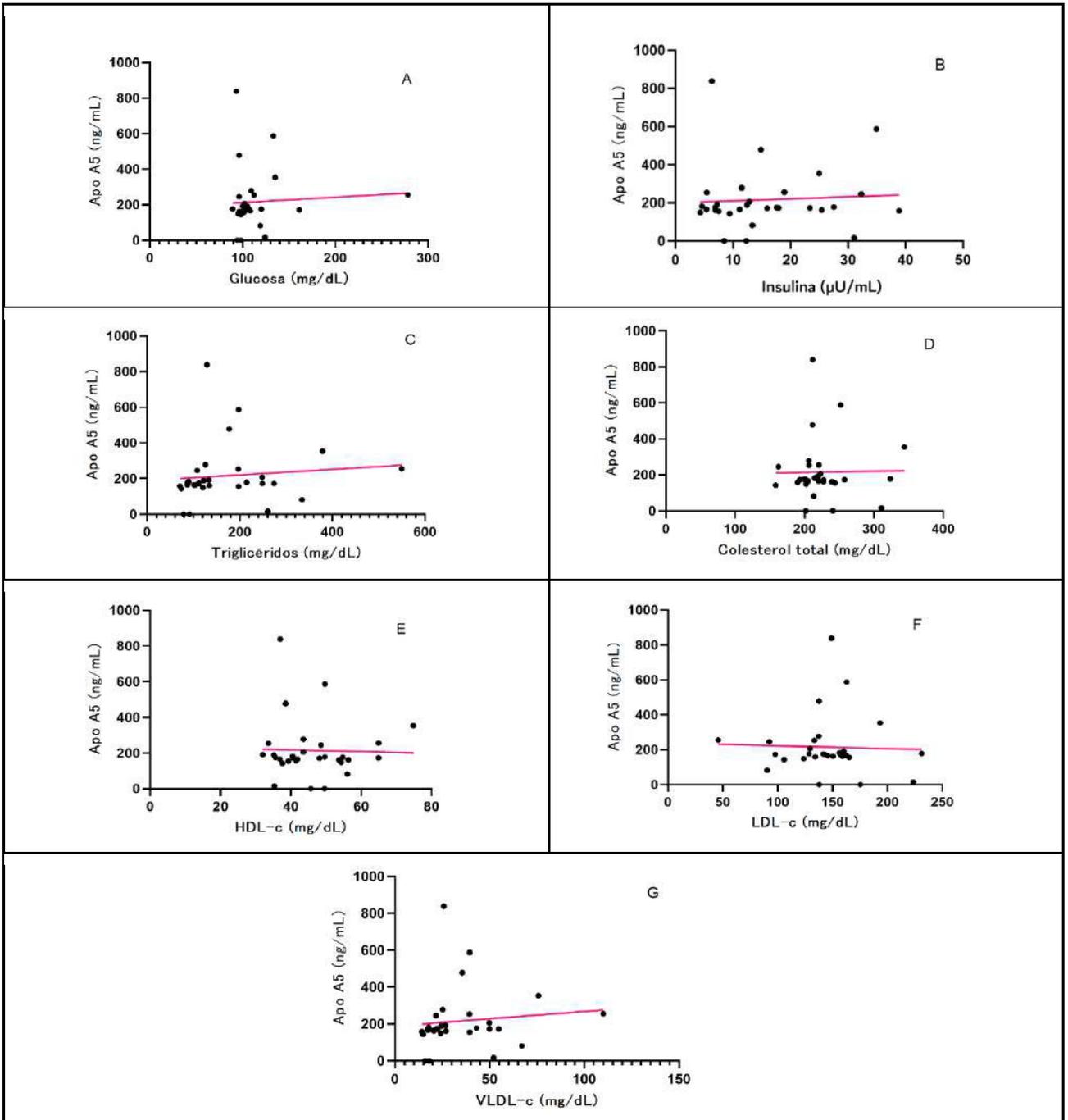


Figura N°17. Correlación de apo A5 y parámetros bioquímicos en el grupo DLP. **A:** Apo A5 vs. glucosa. **B:** Apo A5 vs. insulina. **C:** Apo A5 vs. triglicéridos. **D:** Apo A5 vs. colesterol total. **E:** Apo A5 vs. HDL. **F:** Apo A5 vs. LDL. **G:** Apo A5 vs. VLDL.

Fuente: Elaboración propia

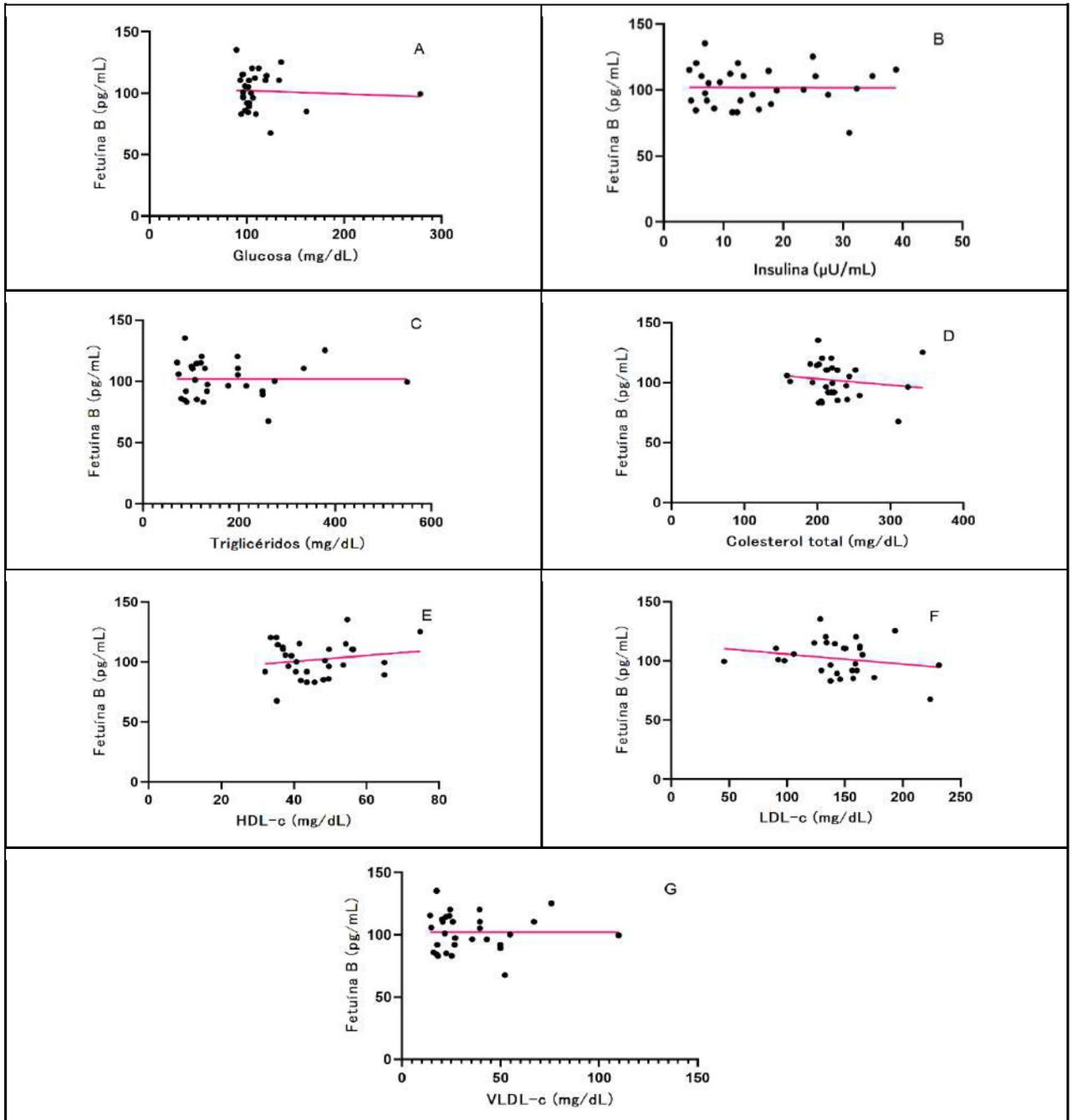


Figura N°18. Correlación de fetuina B y parámetros bioquímicos en el grupo DLP. **A:** Fetuina B vs. glucosa. **B:** Fetuina B vs. insulina. **C:** Fetuina B vs. triglicéridos. **D:** Fetuina B vs. colesterol total. **E:** Fetuina B vs. HDL. **F:** Fetuina B vs. LDL. **G:** Fetuina B vs. VLDL.

Fuente: Elaboración propia

A diferencia de Fetuina A y CT (**Figura N°19**), donde se evidenció una correlación positiva moderada ($r= 0.415, p= 0.023$).

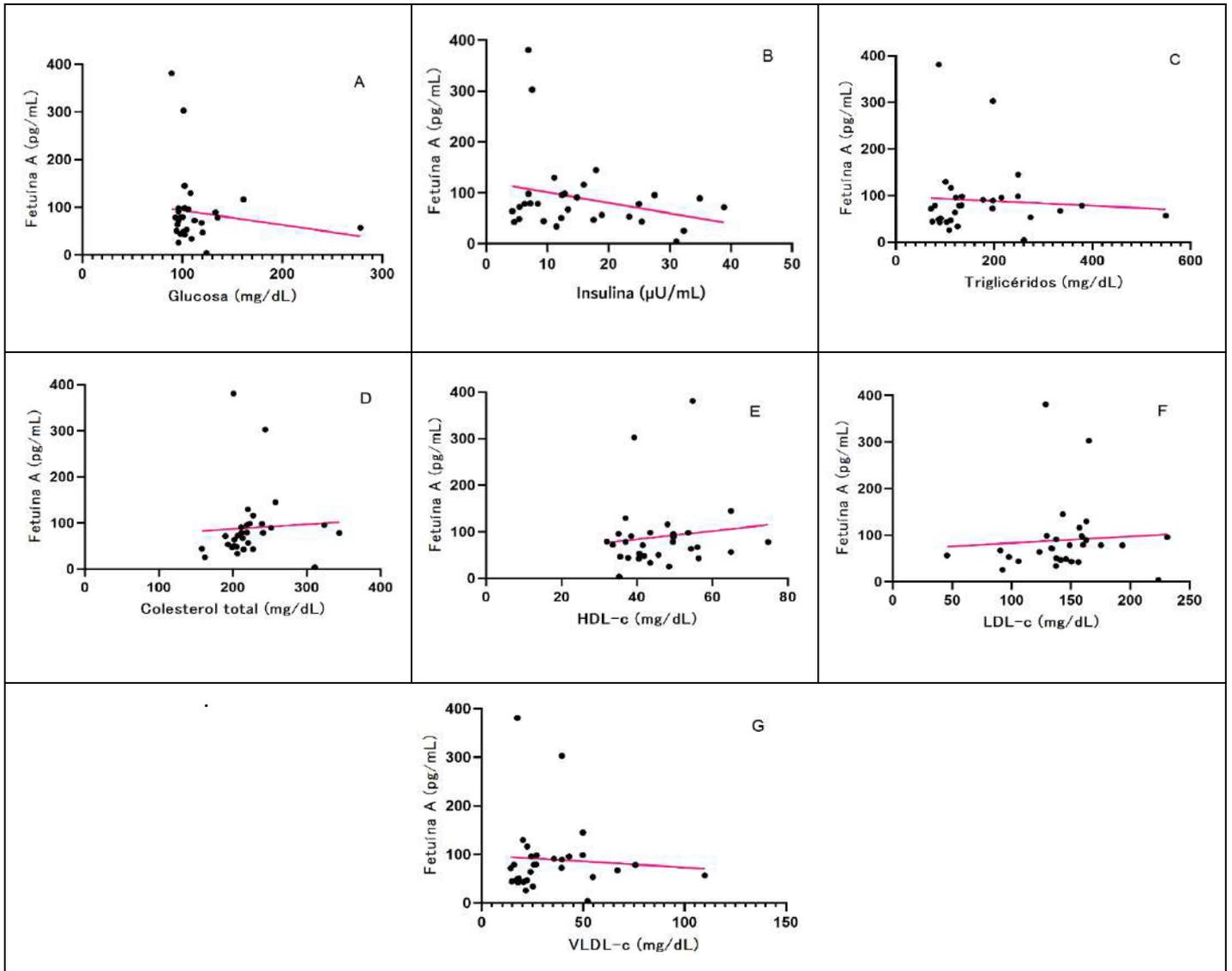


Figura N°19. Correlación de fetuina A y parámetros bioquímicos en el grupo DLP. **A:** Fetuina A vs. glucosa. **B:** Fetuina A vs. insulina. **C:** Fetuina A vs. triglicéridos. **D:** Fetuina A vs. colesterol total. **E:** Fetuina A vs. HDL. **F:** Fetuina A vs. LDL. **G:** Fetuina A vs. VLDL.

Fuente: Elaboración propia

V.3. Correlación entre los niveles séricos de apo M y A5 y fetuína A y B

Los resultados obtenidos a partir de la correlación entre los niveles séricos de apo M y A5 y fetuína A y B realizados en el grupo total (**Figura N°20**) evidenciaron correlaciones no significativas negativas muy bajas entre los valores de apo M y apo A5 ($r = -0.196$, $p = 0.225$), apo M y fetuína A ($r = -0.060$, $p = 0.714$), apo M y fetuína B ($r = -0.124$, $p = 0.271$), apo A5 y fetuína A ($r = -0.050$, $p = 0.761$), y fetuína A y fetuína B ($r = -0.046$, $p = 0.777$), mientras que entre apo A5 y fetuína B ($r = -0.271$, $p = 0.090$), se identificó una correlación negativa baja sin significancia (**Tabla N°9**).

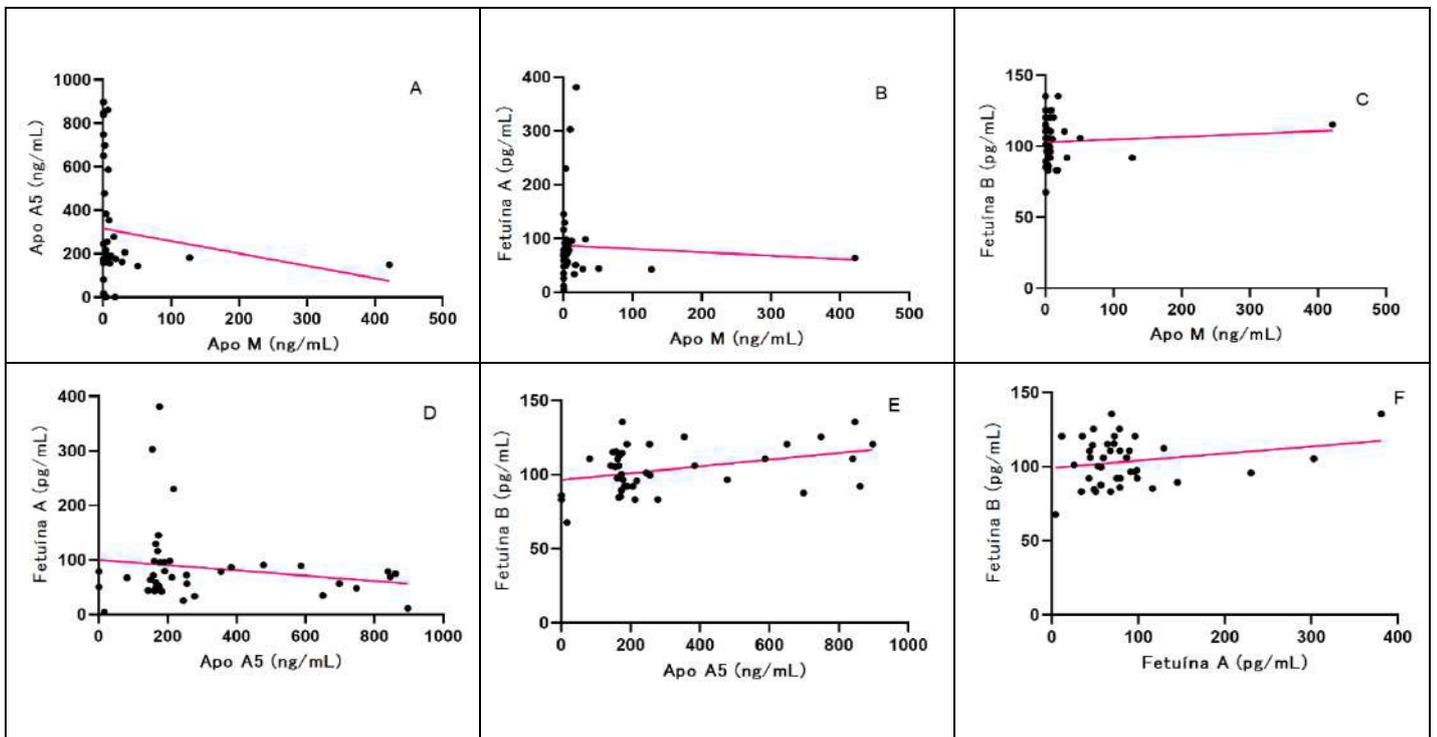


Figura N°20. Correlación de apo M y A5 y fetuína A y B en el grupo Total. **A:** Apo M vs. apo A5. **B:** Apo M vs. fetuína A. **C:** Apo M vs. fetuína B. **D:** Apo A5 vs. fetuína A. **E:** Apo A5 vs. fetuína B. **F:** Fetuína A vs. fetuína B.

Fuente: Elaboración propia

Por otra parte, se determinó en el grupo Control (Figura N°21) una correlación negativa muy baja no significativa entre los niveles de apo M y apo A5 ($r = -0.136$, $p = 0.709$), una correlación negativa baja no significativa entre fetuína A y B ($r = -0.316$, $p = 0.374$) y apo A5 y fetuína A ($r = -0.321$, $p = 0.365$), una correlación positiva moderada no significativa entre apo A5 y fetuína B ($r = 0.426$, $p = 0.220$), y una correlación negativa moderada significativa entre fetuína B y apo M ($r = -0.694$, $p = 0.026$).

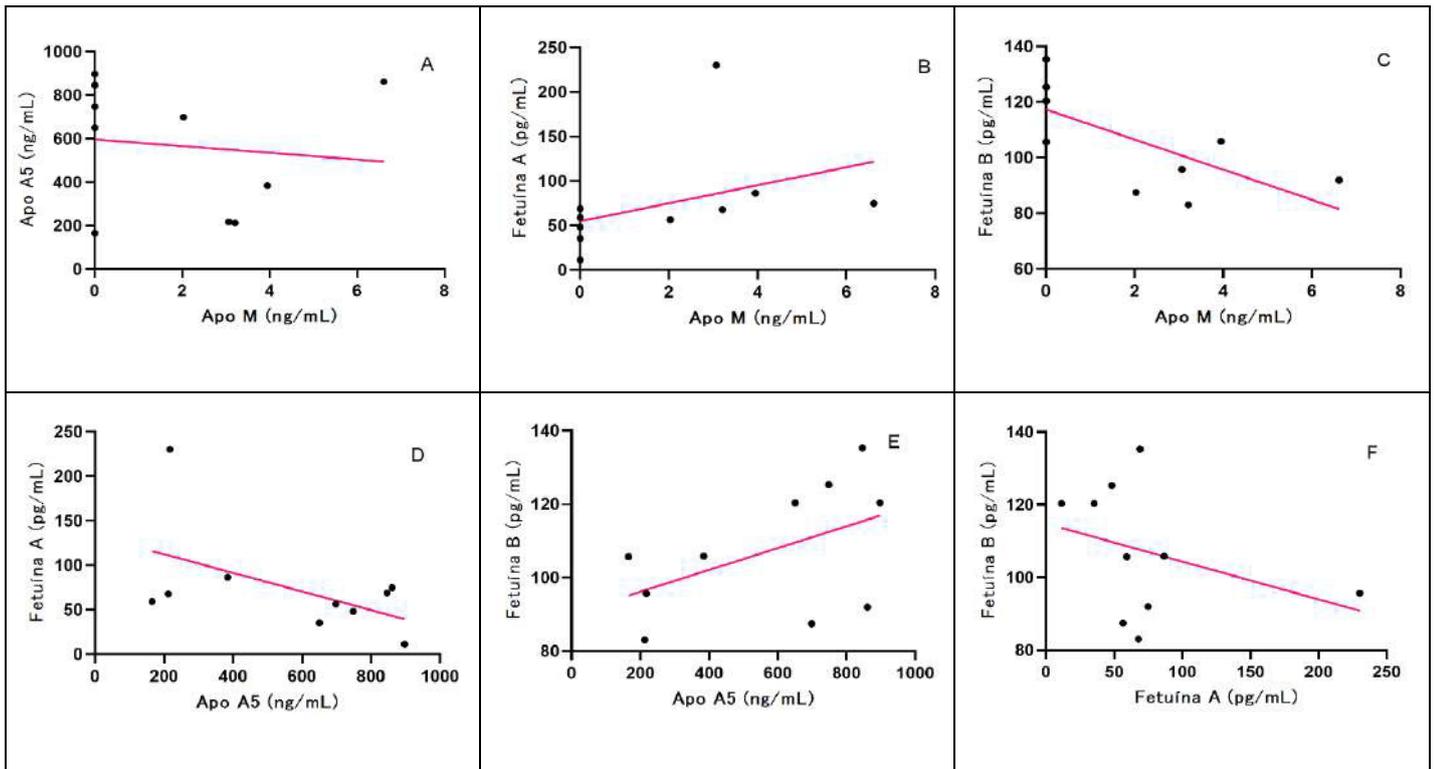


Figura N°21. Correlación de apo M y A5 y fetuína A y B en el grupo Control. **A:** Apo M vs. apo A5. **B:** Apo M vs. fetuína A. **C:** Apo M vs. fetuína B. **D:** Apo A5 vs. fetuína A. **E:** Apo A5 vs. fetuína B. **F:** Fetuína A vs. fetuína B.

Fuente: Elaboración propia

Con respecto al grupo DLP (**Figura N°22**), sus resultados de correlación no mostraron significancia, pero se identificaron correlaciones positivas muy bajas entre los valores de apo M y fetuína B ($r= 0.067$, $p= 0.727$), y apo A5 y fetuína A ($r= 0.109$, $p= 0.567$); correlaciones positivas bajas entre fetuína A y B ($r= -0.213$, $p= 0.258$), y apo A5 y fetuína B ($r= 0.205$, $p= 0.277$), correlación nula entre apo A5 y apo M ($r= -0.002$, $p= 0.993$), y una correlación negativa muy baja entre apo M y fetuína A ($r= -0.086$, $p= 0.653$).

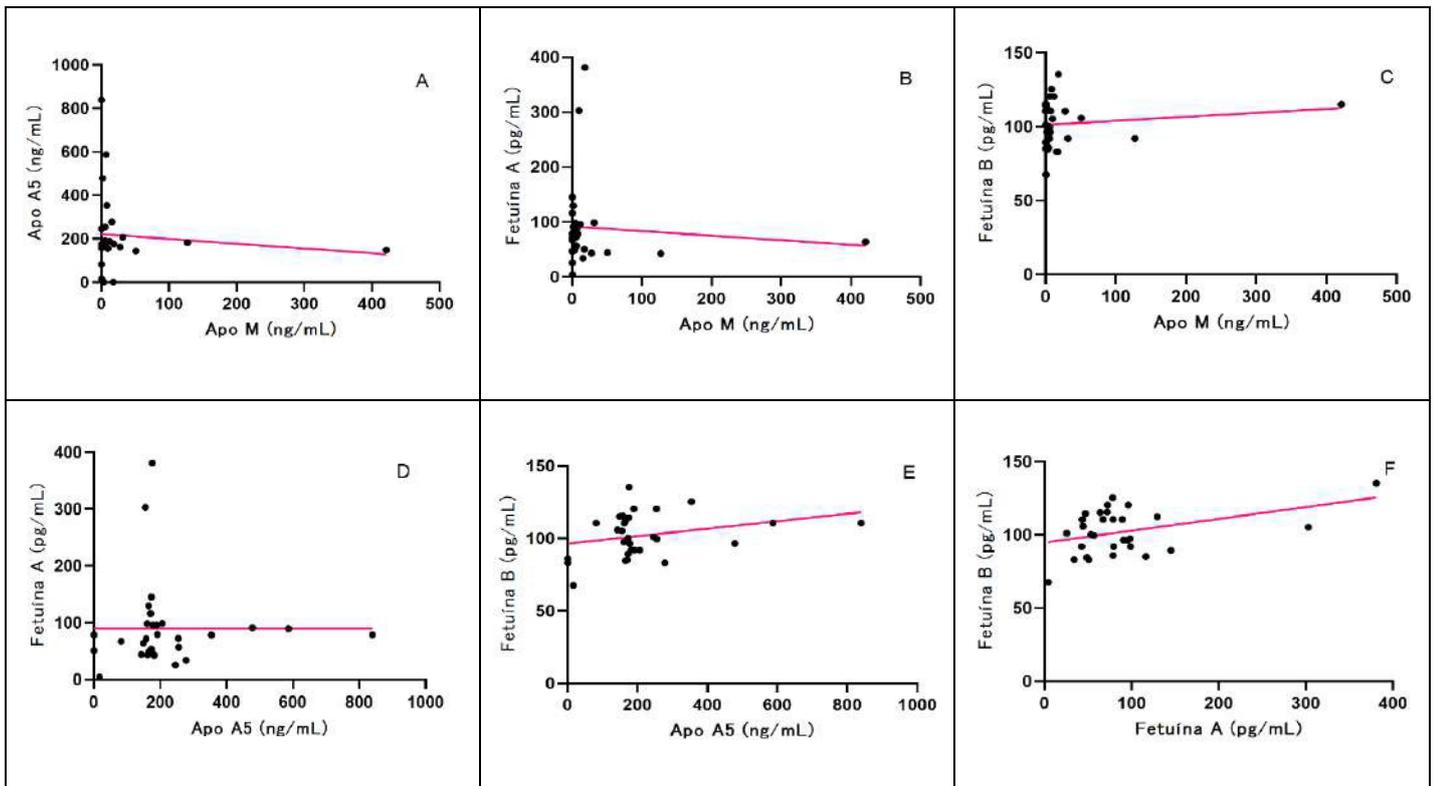


Figura N°22. Correlación de apo M y A5 y fetuína A y B en el grupo DLP. **A:** Apo M vs. apo A5. **B:** Apo M vs. fetuína A. **C:** Apo M vs. fetuína B. **D:** Apo A5 vs. fetuína A. **E:** Apo A5 vs. fetuína B. **F:** Fetuína A vs. fetuína B.

Fuente: Elaboración propia

Tabla N°13: Correlación entre los niveles séricos de apo M y A5 y fetuína A y B

| Grupo Total | | | | | | |
|---|----------------------|---------|----------------------|---------|----------------------|---------|
| Variables | Apo M | | Apo A5 | | Fetuína A | |
| | r | p-valor | r | p-valor | r | p-valor |
| Apo A5 | -0.196 ^{rs} | 0.225 | | | | |
| Fetuína A | -0.060 ^{rp} | 0.714 | -0.050 ^{rs} | 0.761 | | |
| Fetuína B | -0.124 ^{rs} | 0.446 | 0.271 ^{rs} | 0.090 | 0.046 ^{rs} | 0.777 |
| Grupo Control | | | | | | |
| Variables | Apo M | | Apo A5 | | Fetuína A | |
| | r | p-valor | r | p-valor | r | p-valor |
| Apo A5 | -0.136 ^{rs} | 0.708 | | | | |
| Fetuína A | 0.395 ^{rp} | 0.259 | -0.321 ^{rs} | 0.365 | | |
| Fetuína B | -0.694 ^{rs} | 0.026 | 0.426 ^{rs} | 0.220 | -0.316 ^{rs} | 0.374 |
| Grupo DLP | | | | | | |
| Variables | Apo M | | Apo A5 | | Fetuína A | |
| | r | p-valor | r | p-valor | r | p-valor |
| Apo A5 | 0.002 ^{rs} | 0.993 | | | | |
| Fetuína A | -0.086 ^{rp} | 0.653 | 0.109 ^{rs} | 0.567 | | |
| Fetuína B | 0.067 ^{rs} | 0.727 | 0.205 ^{rs} | 0.277 | 0.213 ^{rs} | 0.258 |
| <p>La correlación se determinó mediante el coeficiente de correlación de Spearman para variables no paramétricas^{rs} y el coeficiente de correlación de Pearson para variables paramétricas^{rp}.</p> <p>Se considera a un p-valor estadísticamente significativo cuando es < 0.05.</p> | | | | | | |

Fuente: Elaboración propia

VI. DISCUSIÓN

La dislipidemia es un trastorno metabólico en los lípidos caracterizado por alteraciones a nivel de la síntesis, degradación y composición de las lipoproteínas, provocando cambios tanto cuantitativos como cualitativos en estas ⁽¹⁰³⁻⁴⁾; y como consecuencia, graves daños en la salud de las personas.

De acuerdo a ello, los resultados obtenidos en el análisis caracterizaron a nuestro grupo DLP como un grupo con IMC de 30.42 ± 4.25 , con un alto ICC (0.94 ± 0.07), niveles por encima de sus valores normales de glucosa (112.50 ± 34.77 mg/dL), insulina (15.64 ± 9.88 μ U/ml), TG (171.77 ± 107.47 mg/dL), CT (224.75 ± 40.95 mg/dL), LDL (144.31 ± 36.96 mg/dL) y VLDL-c (34.35 ± 21.49), además de niveles más bajos de HDL (49.10 ± 10.41 mg/dL) en comparación al grupo Control. De acuerdo a la literatura, estos valores son los que se esperan al referirse a un paciente dislipidémico. Según Halawani y col.⁽⁴⁹⁾, si bien la dislipidemia puede darse por herencia genética, existen factores como el alcoholismo, elevado IMC y altos valores de circunferencia de cintura, que se asocian con la propensión al desarrollo de esta enfermedad. Por su parte Amanda & Robert ⁽¹⁰³⁾ en su trabajo refieren a la obesidad y la DM2 como predisponentes secundarios de la dislipidemia. Adicionalmente Vekic y col. ⁽¹⁰⁵⁾, señalan a la resistencia a la insulina como principal vínculo entre obesidad y dislipidemia, debido a que esta retrasa la depuración de lipoproteínas ricas en TG en el plasma, produciendo hipertrigliceridemia.

Respecto a apo A5, esta presentó una cierta tendencia a correlacionarse de manera positiva y no significativa con los niveles de TG ($r= 0.337$, $p < 0.068$) y VLDL ($r= 0.337$, $p= 0.068$). Según May-Zhang y col. ⁽¹⁰⁶⁾ en un reciente estudio que demuestra una alta correlación entre los valores elevados de TG / apo A5, los estudios de asociación de todo el genoma indican consistentemente a apo A5 como un regulador de los niveles de TG en plasma. A su vez, Do y col. ⁽¹⁰⁷⁾ también mencionan que los portadores de una mutación en el gen de apo A5 presentan mayores niveles de triglicéridos y a su vez un mayor riesgo de infarto al miocardio. De acuerdo a Kim y col. ⁽¹⁰⁸⁾, en un estudio realizado en Corea, determinaron que entre las concentraciones de TG y apo A5 existe una

correlación negativa ($r = -0.170$, $p < 0.001$). En correspondencia a lo anterior, Zhao y col.⁽¹⁰⁹⁾ determinaron en una población femenina que los valores de TG / apo A5 poseen una correlación negativa ($r = -0.496$, $p = 0.001$), lo que se fundamenta por Schaap y col.⁽¹⁹⁾, donde mencionan a apo A5 como un estimulador potente de la actividad de LPL, dando como consecuencia una disminución en los niveles de TG. O'Brien y col.⁽¹¹⁰⁾ suman a este posible mecanismo, mencionado a apo A5 como un inhibidor de la producción de VLDL-TG y estimulador de la hidrólisis de VLDL-TG mediada por LPL.

En cuanto a la correlación positiva entre apo A5 y LDL ($r = 0.709$, $p = 0.022$) hallada en el grupo control, Kim y col.⁽¹⁰⁸⁾ en su estudio, determinaron una correlación positiva entre la concentración de apo A5 y el tamaño de partícula de LDL ($r = 0.193$, $p < 0.001$), teniendo en cuenta que las LDL pequeñas y densas tienden a oxidarse, resultado que Kim y col.⁽¹¹¹⁾ también reportaron en su estudio, pacientes normotriglicéridémicos que evidenciaron una correlación positiva con el tamaño de partícula de LDL ($r = 0.117$, $p < 0.001$). Zhao y col.⁽¹⁰⁹⁾ por su parte, en un estudio realizado en China, no encontraron una correlación significativa entre la concentración de apo A5 y LDL tanto en varones como en mujeres, a diferencia de lo evidenciado en nuestros resultados. Con respecto a la correlación entre apo A5 con apo M y Fetuína A y B, no se determinó una correlación con significancia.

En relación a fetuína A, si bien los resultados muestran que la fetuína A es mayor en el grupo DLP en comparación al grupo control, la dispersión de los datos no permite que sea estadísticamente significativa, sin embargo, la correlación existente entre la fetuína A y la insulina en el grupo control ($r = 0.718$, $p = 0.019$) indicaría un comportamiento muy particular de esta hepatocina. Fatima y col.⁽³⁶⁾ también estudiaron la correlación de la fetuína A con la insulina, con la diferencia de un grupo de estudio caracterizado por la DM2, encontrando una baja correlación entre estas moléculas ($r = 0.227$, $p < 0.001$). Otra diferencia importante es la caracterización del grupo de estudio, siendo la dislipidemia el factor diferenciador, esta característica es resaltada debido a que Fatima y col.⁽³³⁾ estipulan que niveles elevados de fetuína A podrían ser responsables de instigar la aterosclerosis al causar un perfil de lípidos aterogénicos, por lo que se puede

intuir que ante condiciones fisiológicas normales, los valores de fetuína A serían estables y con un comportamiento lineal como respuesta ante cambios leves de lípidos en sangre, caso contrario una desregulación puede evitar estudiar esta molécula adecuadamente. Este comportamiento en la fetuína A también se sustenta por lo expuesto por Khadir y col. ⁽¹¹²⁾, donde estudiaron la concentración de esta proteína en plasma y en células del tejido adiposo subcutáneo (TAS) en sujetos obesos diabéticos y no diabéticos, encontrando en primera instancia que los niveles plasmáticos de fetuína A no se ven afectados por la diabetes en los obesos, sin embargo las células del TAS mostraron concentraciones claramente más altas en el grupo de obesos diabéticos, pero el análisis de ARN y RT-PCR (Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa) realizado en el mismo estudio reveló que la concentración elevada de fetuína A no correspondía a una síntesis intracelular sino que procede de fuentes externas al TAS, por lo que se infiere que el tejido adiposo es capaz de captar la fetuína A circulante como mecanismo de regulación. De acuerdo a la literatura la fetuína A es un inhibidor del receptor de insulina tirosina quinasa y el receptor tipo Toll 4 en el hígado y las células musculares, cumpliendo la función de suprimir la señalización de insulina y estimular las vías de señalización inflamatorias ⁽¹¹³⁻⁵⁾, una característica observada también en el estudio de Kurnaz y col. ⁽¹¹⁶⁾ en la cual establecen que los glucocorticoides pueden inducir indirectamente la resistencia a la insulina al aumentar el nivel de fetuína A. Adicionalmente Jirak y col. ⁽¹¹⁷⁾ informaron que la fetuína A se puede considerar como un biomarcador predictivo temprano para el diagnóstico de trastornos metabólicos asociados con la resistencia a la insulina al causar la inhibición del sustrato del receptor de insulina (SRI) que conduce a la inhibición del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT-4). Por lo que nuestros resultados sumados a la bibliografía existente permiten un mejor entendimiento de esta proteína y de su importancia en patologías como la dislipidemia.

Hasta la fecha, los datos son muy contradictorios sobre la asociación directa de la fetuína A con el HDL, si bien nuestros datos de correlación ($r = 0.842$, $p = 0.002$) son aparentemente opuestos a los obtenidos en estudios como los realizados por Shim y col. ⁽¹¹⁸⁾ ($r = -0.236$, $p = 0.019$), Ishibashi y col. ⁽¹¹⁹⁾ ($r = -0.191$, $p < 0.001$) y Yin y col. ⁽¹²⁰⁾ ($r = -0.18$, $p < 0.05$), estudios en donde se puede observar una

correlación negativa; también son coherentes a los expuestos por Lőrincz y col.⁽³⁷⁾ ($r= 0.22$, $p= 0.02$) e Ismail y col.⁽¹²¹⁾ ($r= 0.632$; $p= 0.020$), en los que se puede observar una correlación positiva, por lo que no se podría asegurar que exista una relación causal entre estas dos moléculas. De manera similar la correlación encontrada entre la fetuína A y CT en nuestro estudio ($r= 0.404$, $p= 0.010$) es coherente con lo mostrado por Liu y col. ⁽¹²²⁾ ($r=0.184$, $p<0.01$), sin embargo, en diversos estudios estuvo ausente de correlación ⁽¹¹⁸⁻²¹⁾. Estos resultados aparentemente inconsistentes pueden ser explicados por lo expresado en el estudio de Almarashda y col. ⁽¹²³⁾ quienes concluyen que los niveles de fetuína A pueden alterar el perfil lipídico, además nuestro estudio tiene la particularidad de un grupo de estudio dislipidémico, independiente de otros factores como la obesidad y la DM2, siendo el primer estudio de esta índole.

Aunque los resultados de correlación de la fetuína B con los parámetros bioquímicos no muestran valores estadísticamente significativos, es la única hepatocina que ha mostrado correlación con apo M ($r= -0.694$, $p= 0.026$), correlación que no ha sido reportado en otros estudios hasta la actualidad, sin embargo, se puede explicar esta conexión por medio de sus implicancias en el metabolismo y diversas enfermedades como la DM2, hígado graso no alcohólico, dislipidemias, entre otros. La fetuína B es una hepatocina recientemente estudiada y está asociada con diversas afecciones metabólicas. Wang y col. ⁽⁴¹⁾ realizaron un estudio sobre la asociación de la fetuína B y los triglicéridos intrahepáticos, encontrando que se presentaron valores más elevados de estas dos moléculas (fetuína B y TG) en personas con la enfermedad del hígado graso no alcohólico. Meex y col. ⁽¹²⁴⁾ establecieron que los niveles de fetuína B se encuentran aumentados en pacientes con esteatosis y pacientes con DM2. Otro estudio realizado por Xue y col. ⁽⁴²⁾ determinó que los niveles séricos de fetuína B están elevados en mujeres con síndrome metabólico y eso está relacionado con el metabolismo de la glucosa, los lípidos y la resistencia a la insulina. Apo M es un miembro de la superfamilia lipocalina, que tiene diferentes funciones en la construcción y el transporte de lípidos ⁽¹²⁵⁾, Xu y col. ⁽¹²⁶⁾ observaron que entre ratones con diabetes secundaria al tratamiento con aloxano, los niveles de ARNm de apo M hepática y apo M en plasma se redujeron en un 70 % y un 40 % respectivamente, lo que indica que la apo M está disminuida en modelos de

diabetes generalizada. Wolfrum y col. ⁽¹²⁷⁾ también demostraron que el silenciamiento del gen apo M disminuyó los niveles de HDL en un 25%, lo que resultó en una falta de pre-β HDL, lo que indica que la apo M desempeña un papel fundamental en la formación de pre-β HDL, lo que contribuye a la acción vasculoprotectora del HDL ⁽¹²⁸⁾.

Apo M también es el transportador de esfingosina-1-fosfato (S1P) en las lipoproteínas ⁽²⁶⁾. Además, en otro estudio se demostró que el HDL en pacientes con DM2 pierde la capacidad de mantener una función endotelial adecuada, posiblemente como resultado de la pérdida de S1P, y podría contribuir al desarrollo de complicaciones diabéticas ⁽¹²⁹⁾. La apo M además de su estrecha relación con la HDL también está implicada con la liberación de insulina y una mayor tolerancia a la glucosa, lo cual es coherente a la correlación positiva entre la apo M y la insulina encontrada en nuestro estudio ($r = 0.733$, $p = 0.016$), Yu y col. ⁽¹³⁰⁾ realizaron un estudio usando modelos de rata goto-kakizaki, llegando a la conclusión de que la sobreexpresión de apo M podría mejorar la vía del receptor de insulina (deteriorada en este modelo de ratas), permitiendo que la insulina se una a los receptores de insulina en el tejido muscular, facilitando así la entrada de glucosa en el músculo y su utilización completa. Contrariamente Li y col. ⁽⁸³⁾ encontraron entre estas dos moléculas una correlación negativa ($r = -0.53$, $p < 0.05$) en pacientes obesos, además de que el nivel de apo M mostró una correlación positiva con el nivel de HDL ($r = 0.57$, $p < 0.05$) tanto en pacientes obesos como no obesos.

Si bien los estudios han mostrado que tanto la fetuína A como la apo M tienen relación con la insulina y el HDL, nuestro estudio no mostró una correlación directa entre estos dos, lo que nos lleva a deducir que estas proteínas se rigen por mecanismos independientes entre sí, e igualmente no se ha reportado estudios de correlación de estas proteínas por lo que no es posible su comparación con otros modelos estadísticos.

Finalmente, el estudio permite un mejor entendimiento de las hepatocinas y apolipoproteínas, y su interacción frente a un perfil lipídico considerado patológico. Sin embargo, los resultados presentados deben ser corroborados en

estudios poblacionales con el fin de disminuir el error sistemático e incluir la medición de otros marcadores como la adiponectina, marcadores de inflamación crónica, entre otros. Así mismo incluir estudios de expresión génica de estos biomarcadores y el estudio de polimorfismos a fin de establecer correlación con enfermedades metabólicas como la DM2, hígado graso no alcohólico, resistencia a la insulina, obesidad, y enfermedades cardiovasculares.

El presente estudio pretende iniciar el estudio de estos biomarcadores en la población peruana, debido a que contamos con una amplia diversidad genética y una alta prevalencia de enfermedades metabólicas, lo cual podría ayudar en formas predictivas de detectar diversas enfermedades a fin de precisar un tratamiento efectivo al paciente.

VII. CONCLUSIONES

- Se determinó el perfil lipídico de los pacientes (40 personas), encontrándose 30 pacientes con dislipidemia.
- Se analizó los parámetros de glucosa (Glu) e insulina (Ins), encontrándose un valor medio mayor en el grupo dislipidémico (Glu = 112.50 ± 34.77 ; Ins = 15.64 ± 9.88) que el grupo control (Glu = 94.30 ± 4.83 ; Ins = 8.38 ± 8.12) y con un *p*-valor estadísticamente significativo (Glu = 0.002; Ins = 0.043)
- Se determinó los valores de las apolipoproteínas estudiadas, encontrando una menor concentración de apo A5 en el grupo dislipidémico con respecto al grupo control, así como valores más altos de apo M en el mismo grupo.
- Se determinó los valores de las fetuínas, encontrando valores más altos de fetuína A en el grupo dislipidémico y contrariamente a la media de la fetuína B, que mostró valores más bajos en este grupo.
- La correlación entre los niveles de apo M y A5 con los niveles de fetuína A y B en pacientes dislipidémicos no presentó significancia, a diferencia del grupo Control, donde se identificó una correlación negativa moderada significativa entre los niveles de fetuína B y apo M, esto respaldado mediante estudios que muestran el comportamiento inversamente proporcional entre estas moléculas.

VIII. RECOMENDACIONES

- El estudio se realizó sobre una comunidad de Canto Chico en el distrito de San Juan de Lurigancho, la cual presenta a una población reducida, por lo que se debe realizar un estudio sobre varios puntos en las regiones del Perú para obtener una muestra más representativa de nuestra población peruana.
- Existen otras apolipoproteínas relacionadas con el metabolismo lipídico que podrían enriquecer los resultados del presente estudio, para los cuales se requiere una mayor inversión económica debido al alto costo de las pruebas.
- El método de ELISA requiere de procedimientos relativamente largos por lo que las muestras deben ser alicuotadas dependiendo de la cantidad de pruebas que se debe realizar, siempre que se congelen para análisis posteriores, esto evitará la destrucción de los metabolitos de interés por el proceso de congelación-descongelación.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. *Cardiovascular diseases*. Ginebra: World Health Organization, 2021. [citado el 23 de febrero del 2022] Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Sánchez J, Betancur M, Cardona J. Revisión sistemática de evaluaciones económicas en salud para el tratamiento de la obesidad en adultos, 2009-2019. *Rev Panam Salud Pública*. 2020; 44(1): 1-8. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.158>
3. Hariyanto T, Kurniawan A. Dyslipidemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020; 14(5): 1463-1465. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.054>
4. Luo G, Xu N. Apolipoprotein M: research progress and clinical perspective. *Lipid Transfer in Lipoprotein Metabolism and Cardiovascular Disease*. 2020; 85-103. DOI: [10.1007/978-981-15-6082-8_7](https://doi.org/10.1007/978-981-15-6082-8_7)
5. Kim M, et al. "Apolipoprotein A5 gene variants are associated with decreased adiponectin levels and increased arterial stiffness in subjects with low high-density lipoprotein-cholesterol levels." *Clinical Genetics*. 2018; 94(5): 438-444 DOI: <https://doi.org/10.1111/cge.13439>
6. Paccosi S, et al. Insulin resistance and obesity affect monocyte-derived dendritic cell phenotype and function. *diabetes research and clinical practice*. 2020; 170(1): 1-29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108528>
7. Saeidi A, Hackney A, Tayebi S, Ahmadian M, & Zouhal, H. Diabetes, Insulin Resistance, Fetuin-B and Exercise Training. *Annals of applied sport science*, 2019; 7(2): 1-2. DOI: [10.29252/aassjournal.7.2.1](https://doi.org/10.29252/aassjournal.7.2.1)
8. Pan X, Wen S, Bestman P, Kaminga A, Acheampong K, & Liu A. Fetuin-A in Metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2020; 15(3): 1-16 DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229776>
9. Fujii T, Norde M, Fisberg R, Marchioni D, Rogero M. Lipid metabolism genetic risk score interacts with the Brazilian Healthy Eating Index Revised and its components to influence the odds for dyslipidemia in a cross-

- sectional population-based survey in Brazil. *Nutrition and health*. 2019; 25(2): 119-126. DOI: <https://doi.org/10.1177/0260106019830844>
10. Sotos-Prieto M, Francés F, Corella D. Impact of apolipoprotein A5 on cardiovascular risk. Genetic and environmental modulation. *Revista Médica de Chile*. 2010; 138(7): 868-880. DOI: [10.4067/s0034-98872010000700013](https://doi.org/10.4067/s0034-98872010000700013)
 11. Rader D, Hobbs H. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas. En: Barnes P, Longo D, Fauci A. *Harrison principios de medicina interna*. 20ª ed. México: McGraw-Hill; 2019. p.2889-2902.
 12. Errico T, Chen X, Martin C, Julve J, Escolà-Gil J, Blanco-Vaca F. Mecanismos básicos: estructura, función y metabolismo de las lipoproteínas plasm. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2013; 25(2), 98–103. DOI: [10.1016/j.arteri.2013.05.003](https://doi.org/10.1016/j.arteri.2013.05.003)
 13. Senovilla M, Castillón E. Transporte y almacenamiento de lípidos: lipoproteínas y tejido adiposo. En *Bioquímica básica: base molecular de los procesos fisiológicos*. Elsevier. 2014; 1(1): 233-250.
 14. Gurgle H, Blumenthal D. Terapia medicamentosa para las dislipidemias. En: Brunton L, Chabner B, Knollmann B. *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 13ª ed. México: McGraw-Hill; 2019. p. 605-618.
 15. Christoffersen C, Obinata H, Kumaraswamy S, et al. Endothelium-protective sphingosine-1-phosphate provided by HDL-associated apolipoprotein M. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(1): 9613–9618. DOI: [10.1073/pnas.1103187108](https://doi.org/10.1073/pnas.1103187108)
 16. Sotos M, Francés F, Corella D. Impacto de la apolipoproteína A5 en el riesgo cardiovascular: Modulaciones genéticas y ambientales. *Rev med Chile*. 2010; 138(7): 868-880. DOI: [http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872010000700013](https://doi.org/10.4067/S0034-98872010000700013)
 17. Zaki M, Amr K. Apolipoprotein A5 T-1131C variant and risk for metabolic syndrome in obese adolescents. *Gene*. 2014; 534(1): 44-47. DOI: [10.1016/j.gene.2013.10.032](https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.10.032).
 18. Liu Y, Zhao W, Zhao S. Apolipoprotein A5 gene polymorphisms affect triglyceride metabolism and atherosclerotic cardiovascular diseases. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. *Journal of Central South*

- University. Medical Sciences. 2018; 43(12): 1358-1363. DOI: [10.11817/j.issn.1672-7347.2018.12.012](https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2018.12.012). PMID: 30643053
19. Schaap F, Rensen P, Voshol P, et al. Apo AV reduces plasma triglycerides by inhibiting very low density lipoprotein-triglyceride (VLDL-TG) production and stimulating lipoprotein lipase-mediated VLDL-TG hydrolysis. *J Biol Chem*. 2004; 279(1): 27941–27947. DOI: [10.1074/jbc.M403240200](https://doi.org/10.1074/jbc.M403240200)
 20. Zheng X, Zhao S, Yan H. The role of apolipoprotein A5 in obesity and the metabolic syndrome. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2013; 88(1): 490–498. DOI: <https://doi.org/10.1111/brv.12005>
 21. Nilsson S, Heeren J, Olivecrona G, Merkel M. Apolipoprotein AV; a potent triglyceride reducer. *Atherosclerosis*. 2011; 219(1): 15-21. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.019](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.019)
 22. Borgquist S, Butt T, Almgren P, Shiffman D, Stocks T, Orho M, Manjer J, Melander O. Apolipoproteins, lipids and risk of cancer. *International journal of cancer*. 2016; 138(11): 2648-2656. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.30013>
 23. Duan J, Dahlbäck B, Villoutreix B. Proposed lipocalin fold for apolipoprotein M based on bioinformatics and site-directed mutagenesis. *FEBS Lett*. 2001; 499: 127–132. DOI: [10.1016/s0014-5793\(01\)02544-3](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(01)02544-3)
 24. Zhang X, Jiao G, Hurtig M, et al. Expression pattern of apolipoprotein M during mouse and human embryogenesis. *Acta Histochem* 2004; 106(1): 123–128. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2003.11.004> [Get rights and content](#)
 25. Christoffersen C, Ahnström J, Axler O, et al. The signal peptide anchors apolipoprotein M in plasma lipoproteins and prevents rapid clearance of apolipoprotein M from plasma. *J Biol Chem*. 2008; 283(1): 18765–18772. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M800695200>
 26. Nielsen L, Christoffersen C, Ahnström J, Dahlbäck B. ApoM: gene regulation and effects on HDL metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2009; 20(2): 66-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2008.11.003>
 27. Bode C, Sensken S, Peest U, et al. Erythrocytes serve as a reservoir for cellular and extracellular sphingosine 1-phosphate. *J Cell Biochem*. 2010; 109(1): 1232–1243. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.22507>

28. Stefan N, Häring H. The role of hepatokines in metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2013; 9(3): 144-152. DOI: [10.1038/nrendo.2012.258](https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.258)
29. Yoo H, Choi K. Hepatokines as a Link between Obesity and Cardiovascular Diseases. *Diabetes & metabolism journal.* 2015; 39(1): 10–15. DOI: <https://doi.org/10.4093/dmj.2015.39.1.10>
30. Wojtysiak-Duma B, Malecha A, Burska A, Duma D, Donica H. Serum fetuin-A levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann UMCS Sect DDD.* 2010; 2(14): 93-99.
31. Kettler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger J, Mahnken A, Böhm R, Metzger T, Wanner C, Jahnke-Dechent W, Floege J. Association of low fetuin-A (AHSG) concentration in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *The Lancet.* 2003; 361(9360): 827-833. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12710-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12710-9)
32. Dabrowska A, Tarach J, Wojtysiak-Duma B, Duma D. Fetuin-A (AHSG) y su utilidad en la práctica clínica. Revisión de la literatura. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc República Checa.* 2015; 159 (3): 352-359. DOI: [10.5507/bp.2015.018](https://doi.org/10.5507/bp.2015.018)
33. Fatima F, Ahsan N, Nasim A, Alam F. Association of fetuin-A with dyslipidemia and insulin resistance in type-II Diabetics of Pakistani population. *Pakistan journal of medical sciences.* 2020; 36(2), 64–68. <https://doi.org/10.12669/pjms.36.2.1106>
34. Lőrincz H, et al. Low Levels of Serum Fetuin-A and Retinol-Binding Protein 4 Correlate with Lipoprotein Subfractions in Morbid Obese and Lean Non-Diabetic Subjects. *Life.* 2021; 11(9): 881-887. DOI: <https://doi.org/10.3390/life11090881>
35. Xu Y, Xu M, Bi Y, Song A, Huang Y, Liu Y, Wu Y, Chen Y, Wang W, Li X, Ning G. Serum fetuin-A is correlated with metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese. *Atherosclerosis* 2011; 216(1): 180-186. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.020>
36. Bourebaba L, Marycz K. Pathophysiological Implication of Fetuin-A Glycoprotein in the Development of Metabolic Disorders: A Concise Review. *Journal of Clinical Medicine.* 2019; 8(12):2033. <https://doi.org/10.3390/jcm8122033>
37. Pal D, Dasgupta S, Kundu R, Maitra S, Das G, Mukhopadhyay S,

- Bhattacharya S. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nature medicine*. 2012, 18(8): 1279-1285.
38. Hennige A, Staiger H, Wicke C, Machicao F, Fritsche A, Häring H, Stefan N. Fetuin-A induces cytokine expression and suppresses adiponectin production. *PloS one*. 2008; 3(3): e1765.
39. Koroglu N, Tayyar A, Tola E, Yetkin Y, Temel Y, Aslan C, et al. Increased levels of the novel hepatokine fetuin B in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019; 32(10): 1620-1625. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1413546>
40. Olivier E, Soury E, Ruminy P, et al. Fetuin-B, a second member of the fetuin family in mammals, *The Biochem J*. 2000; 350 (2): 589–597. DOI: <https://doi.org/10.1042/bj3500589>
41. Wang D, Liu Y, Liu S, et al. Serum fetuin-B is positively associated with intrahepatic triglyceride content and increases the risk of insulin resistance in obese Chinese adults: a cross-sectional study, *Journal of Diabetes*. 2018; 10(7): 581-588. DOI: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12632>
42. Xue S, Han H, Rui S, Yang M, Huang Y, Zhan B, et al. Serum Fetuin-B Levels Are Elevated in Women with Metabolic Syndrome and Associated with Increased Oxidative Stress. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2021; 1(1): 1-16. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6657658>
43. Ashmawy H, Ahmed A. Serum fetuin-B level is an independent marker for nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2019; 31(7): 859-864. DOI: <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001354>
44. Meex R, et al. Fetuin B is a secreted hepatocyte factor linking steatosis to impaired glucose metabolism. *Cell Metab*. 2015; 22(6), 1078-1089.
45. Meex R, Watt M. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017; 13(9), 509-520.
46. Estébanez B, Mieras M, Román C, Ramírez J, Salán M, Castro M, García E, Velilla T, Calmarza P, Foncillas J. Estrategia para el diagnóstico de las dislipidemias. Recomendación 2018. *Revista del Laboratorio Clínico*.

- 2019; 12(4): 21-33. DOI: [10.1016/j.labcli.2019.03.001](https://doi.org/10.1016/j.labcli.2019.03.001)
47. Rhee E, Kim H, Kim J, Lee E, Kim B, Kim E, Song Y, Lim J, Kim H, Choi S, Moon M. Guidelines for the management of dyslipidemia in Korea. *Journal of Lipid and Atherosclerosis*. 2019; 8(2): 78-131. DOI: <https://doi.org/10.12997/jla.2019.8.2.78>
48. Huang Y, Gao L, Xie X, Tan S. Epidemiology of dyslipidemia in Chinese adults: meta-analysis of prevalence, awareness, treatment, and control. *Population health metrics*. 2014; 12(1): 1-9. DOI: [10.1186/s12963-014-0028-7](https://doi.org/10.1186/s12963-014-0028-7)
49. Halawani A, Alahmari Z, Asiri D, Albraheem A, Alsubaie A, Alqurashi A, Alturkistani F, Albalawi M, Alzaid F, Alsaluli M, Alghamdi M. Diagnosis and Management of Dyslipidemia. *Archives of Pharmacy Practice*. 2019; 10(4). Disponible en: <https://archivepp.com/storage/models/article/3m8LcQ1PIYrNoaphvNC8ZNGzdf178hh5fVw6vo1jf3BbiSBFmqsqfFCwb7q/diagnosis-and-management-of-dyslipidemia.pdf>
50. Nelson R. Hyperlipidemia as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2013; 40(1): 195–211. DOI: [10.1016/j.pop.2012.11.003](https://doi.org/10.1016/j.pop.2012.11.003)
51. Reiner Ž, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European heart journal*. 2011; 32(14): 1769-1818. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr158>
52. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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(1): 3143-3121. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12485966/>
53. Resolución Ministerial N° 031-2015/MINSA, que aprueba la Guía Técnica: Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la enfermedad hipertensiva. [Internet]. Perú: El Peruano; 2015 [citado el 25

- de octubre, 2022] Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/196970/195692_RM031-2015-MINSA.pdf20180904-20266-1d55na4.pdf
54. Gotera J, et al. Comportamiento epidemiológico de las dislipidemias en pacientes del Instituto de Investigaciones Endocrino-Metabólicas Dr. Félix Gómez, Venezuela. *Rev. Latinoam Hipertens.* 2019; 14(5): 601-607. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12442/4607>
55. WHO. Noncommunicable diseases: risk factors. The Global Health Observatory, 2021. [citado el 25 de octubre del 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/ncd-risk-factors>
56. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018; 392(10159): 1923. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)32225-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32225-6)
57. Zhang M, Deng Q, Wang L, Huang Z, Zhou M, Li Y, et al. Prevalence of dyslipidemia and achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in Chinese adults: a nationally representative survey of 163,641 adults. *Int. J. Cardiol.* 2018; 260(1): 196–203. DOI: [10.1016/j.ijcard.2017.12.069](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.12.069)
58. Popa S, Mota M, Popa A, Mota E, Timar R, Serafinceanu C, et al. Prevalence of dyslipidemia and its association with cardiometabolic factors and kidney function in the adult Romanian population: the PREDATORR study. *Diabetes Metab. Syndr.* 2019; 13(1): 596–602. DOI: [10.1016/j.dsx.2018.11.033](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.033)
59. Pajak A, et al. Changes in the prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland: the WOBASZ study. *Pol Arch Med Wewn.* 2016; 126(9):642–652. DOI: [10.20452/pamw.3464](https://doi.org/10.20452/pamw.3464)
60. Kubínová R. National Institute of Public Health. Health status of the Czech Population: results of the EHES study 2014 [Internet]. Praga: Státní zdravotní ústav; 2016. c Disponible en:

- http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/ehes/EHES_2014.pdf.
61. Miranda J, Herrera V, Chirinos J, Gómez L, Perel P, Pichardo R, et al. Major cardiovascular risk factors in Latin America: a comparison with the United States. The Latin American Consortium of Studies in Obesity (LASO). PLoS One. 2013; 8(1): e54056. DOI: [10.1371/journal.pone.0054056](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054056)
62. Rubinstein A, Irazola V, Calandrelli M, Elorriaga N, Gutierrez L, et al. Multiple cardio metabolic risk factors in the Southern Cone of Latin America: a population-based study in Argentina, Chile, and Uruguay. Int J Cardiol. 2015; 183(1): 82-88. DOI: [10.1016/j.ijcard.2015.01.062](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.01.062).
63. Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Salud (INS). Centro Nacional de Alimentación y Nutrición (CENAN). Encuesta Nacional de Indicadores Nutricionales, Bioquímicos, Socioeconómicos y Culturales. Lima 2006. [Internet]. Perú: INS; [revisado el 2021; citado el 2021 agosto 21]. Disponible en: https://web.ins.gob.pe/sites/default/files/Arcccccchivos/cenan/van/vigilacia_poblacion/Einbioquimico_adulto.pdf
64. Vinuesa R, et al. "Dyslipidemia in seven Latin American cities: CARMELA study." Preventive medicine 50.3. 2010; 1(1): 106-111. DOI: [10.1016/j.ypped.2009.12.011](https://doi.org/10.1016/j.ypped.2009.12.011)
65. Segura L, Agusti R, Ruiz E. Factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares en el Perú II. Estudio TORNASOL II comparado con TORNASOL I después de cinco años. Rev. Peru. cardiol. (Lima). 2013; 39(1):5-59.
66. Miranda J, et al. Análisis de las causas de mortalidad en el Perú, 1986-2015. Ministerio de Salud del Perú. 2018. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis/Asis_mortalidad.pdf
67. Avellaneda G, Mamani C. Prevalencia de sobrepeso, obesidad y dislipidemia en trabajadores de salud del nivel primario. Duazary: Revista internacional de Ciencias de la Salud. 2017; 14(2): 141-148. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5985530>
68. Hidalgo J, Florez A, Agurto C, Pinedo Y, Ayarza R, Rodriguez L, et al. Metabolic and cardiovascular comorbidities among clinically stable HIV patients on long-term ARV therapy in five ambulatory clinics in Lima-

- Callao, Peru. The open AIDS journal. 2018; 12(1): 126-133. DOI: [10.2174/1874613601812010126](https://doi.org/10.2174/1874613601812010126)
69. Bishop M. Química Clínica: Principios, procedimientos y correlaciones. 5ta Ed (México): Editorial McGraw-Hill Interamericana Editores; 2007.
70. Villalba A. y et al. Clasificación de las dislipidemias, una revisión bibliográfica. Rev Sanitaria de investigación. 2021, [citado el 27 de febrero del 2022]. Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/clasificacion-de-las-dislipidemias-una-revision-bibliografica/>
71. Candás B, et al. Estrategia para el diagnóstico de las dislipidemias. Recomendación 2018. Rev Lab Clin. 2019; 12(4):21-33. DOI: [10.1016/j.labcli.2019.03.001](https://doi.org/10.1016/j.labcli.2019.03.001)
72. Furgione A, Sánchez D, Scott G, Luti Y, Arraiz N, Bermúdez V, et al. Dislipidemias primarias como factor de riesgo para la enfermedad coronaria. Revista latinoamericana de hipertensión. 2009; 4(1):18-25. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1702/170216824003.pdf>
73. Cardiología, Sociedad Venezolana, et al. "2-Definición y clasificación de los factores de riesgo. Abordaje inicial al paciente con dislipidemia. Evaluación y clasificación de las dislipidemias. Estimación del riesgo cardiovascular global. Biomarcadores." Medicina Interna 30.2 (2014). Disponible en: <https://svmi.web.ve/ojs/index.php/medint/article/view/71/70>
74. Real J, Ascaso J. Metabolismo lipídico y clasificación de las hiperlipemias. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis. 2021; 33(1): 3-9. DOI: [10.1016/j.arteri.2020.12.008](https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.12.008)
75. Kihara S. Dyslipidemia. Nihon rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine. 2013; 71(2): 275-9. DOI: [10.7326/AITC201712050](https://doi.org/10.7326/AITC201712050)
76. Vodnala D, Rubenfire M, Brook R. Secondary causes of dyslipidemia. Am J Cardiol. 2012; 110(6): 823-825. DOI: [10.1016/j.amjcard.2012.04.062](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.04.062)
77. Shidfar F, Zarrati M, Khamseh M, Haghghat N, Rostami A, Zolfaghari H. Relationship between serum levels of fetuin-A with apo-A1, apo-B100, body composition and insulin resistance in patients with type 2 diabetes. Medical journal of the Islamic Republic of Iran. 2014; 28(1):100-106. PMID: [25664301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25664301/)

78. Huang Y, DiDonato J, Levison B, Schmitt D, Li W, Buffa J, et al. Una apolipoproteína A1 disfuncional abundante en ateroma humano. *Nat Med.* 2014; 20(2): 193-203. DOI: [10.1038/nm.3459](https://doi.org/10.1038/nm.3459).
79. Chen X, Zhang Y, Chen Q, Li Q, Li Y, Ling W. Lower Plasma Fetuin-A Levels Are Associated With a Higher Mortality Risk in Patients With Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017; 37(11): 2213-2219. DOI: [10.1161/ATVBAHA.117.309700](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309700)
80. Xia X, Xue S, Yang G, Li Y, Liu H, Chen C, Li L. Association of serum fetuin-B with insulin resistance and pre-diabetes in young Chinese women: evidence from a cross-sectional study and effect of liraglutide. *PeerJ.* 2021; 9(1): e11869. DOI: [10.7717/peerj.11869](https://doi.org/10.7717/peerj.11869).
81. Dullaart R, Plomgaard P, De Vries R, Dahlbäck B, Nielsen L. Plasma apolipoprotein M is reduced in metabolic syndrome but does not predict intima media thickness. *Clinica Chimica Acta.* 2009; 406(2): 129-33. DOI: [10.1016/j.cca.2009.06.010](https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.06.010)
82. Xu N, Nilsson-Ehle P, Ahrén B. Correlation of apolipoprotein M with leptin and cholesterol in normal and obese subjects. *The Journal of Nutritional Biochemistry.* 2004; 15(10): 579–582. DOI: [10.1016/j.jnutbio.2004.03.001](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2004.03.001).
83. Li T, Yang L, Zhao S, Zhang S. Correlation Between Apolipoprotein M and Inflammatory Factors in Obese Patients. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research.* 2018; 24(1): 5698–5703. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.907744>
84. Hyun Y, Jang Y, Chae J, Kim J, Paik J, Kim S, et al. Association of apolipoprotein A5 concentration with serum insulin and triglyceride levels and coronary artery disease in Korean men. *Atherosclerosis.* 2009; 205(2): 568–573. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.20](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.20)
85. Dai We, et al. "Emerging evidences for the opposite role of apolipoprotein C3 and apolipoprotein A5 in lipid metabolism and coronary artery disease." *Lipids in Health and Disease* 18.1. 2019; 18(220): 1-7. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1166-5>
86. Robledo G. Antígenos e inmunógenos. *Rev Fac Med UNAM.* 2009; 52(1), 41-42. Disponible en: [chrome-extension://efaidnbnmnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2009/un091j.pdf](https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2009/un091j.pdf)

87. Robledo G. Anticuerpos. Rev Fac Med UNAM. 2009; 52(1), 136-8. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2009/un093j.pdf>
88. NIH. Diccionario del cáncer del NCI. Instituto Nacional del Cáncer, 2022. [Citado el 23 de enero del 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/biomarcador>
89. Kornbrot D. Correlation. Encyclopedia of statistics in behavioral science. 2005; 1(1): 398-400. DOI: <https://doi.org/10.1002/0470013192.bsa136>
90. Molecular Devices. Ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima (ELISA). LLC, 2022. [Citado el 23 de enero del 2023]. Disponible en: <https://es.moleculardevices.com/applications/enzyme-linked-immunosorbent-assay-elisa>
91. Sramkova V, et al. Apolipoprotein M: a novel adipokine decreasing with obesity and upregulated by calorie restriction. Am J Clin Nutr. 2019; 109(6): 1499–510. DOI: [10.1093/ajcn/nqy331](https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy331)
92. Liu H, Zhang S, Su Z, Ma Y, Wang C. A novel gene in APOA1/C3/A4/A5 cluster: apolipoprotein A5. Yi Chuan= Hereditas. 2004; 26(6): 953-956. PMID: [15640132](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15640132/)
93. Jahnen W, Heiss A, Schäfer C, Ketteler M. Fetuin-A regulation of calcified matrix metabolism. Circ Res. 2011; 108(12) :1494–1509. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.110.234260](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.234260)
94. Herrmann M, Kinkeldey A, Jahnen W. Fetuin-A function in systemic mineral metabolism. Trends Cardiovasc Med. 2012; 22(8):197–201. DOI: [10.1016/j.tcm.2012.07.020](https://doi.org/10.1016/j.tcm.2012.07.020)
95. Miehle K, Ebert T, Kralisch S, Hoffmann A, Kratzsch J, Schlögl H, et al. Serum concentrations of fetuin B in lipodystrophic patients. Cytokine. 2018; 106(1): 165-168. DOI: [10.1016/j.cyto.2017.10.028](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.10.028)
96. Moreno M. Circunferencia de cintura: una medición importante y útil del riesgo cardiometabólico. Rev. chilena de cardiología. 2010; 29(1): 85-87. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-85602010000100008>
97. Sarkar S, Meshram A. HbA1c and lipid profile levels in the known type 2 diabetic group in the rural region of Vidarbha, Maharashtra, India. J. Evid.

- Basado Med. Healthc. 2017; 4 (32): 1915-1920. DOI: [10.18410/jebmh/2017/374](https://doi.org/10.18410/jebmh/2017/374)
98. Engvall E, Jonsson K, Perlmann P. Enzyme-linked immunosorbent assay. II. Quantitative assay of protein antigen, immunoglobulin G, by means of enzyme-labelled antigen and antibody-coated tubes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure*. 1971; 251(3): 427-434. DOI: [10.1016/0005-2795\(71\)90132-2](https://doi.org/10.1016/0005-2795(71)90132-2)
99. Ghaffari A, Meurant R, Ardakani A. COVID-19 Serological Tests: How Well Do They Actually Perform? *Diagnostics*. 2020; 10(7): 453-467. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics10070453>
100. Ramírez A. El test ELISA como herramienta de diagnóstico (1/2): Principios básicos. *Comunidad Profesional Porcina*, 2022. [Citado el 23 de enero del 2023]. Disponible en: https://www.3tres3.com/articulos/elisa-como-herramienta-de-diagnostico-1-2-principios-basicos_48314/
101. Cibičková L, Langová K, Vaverková H, Kubíčková V, Karásek D. Correlation of uric acid levels and parameters of metabolic syndrome. *Physiological research*. 2017; 66(3): 481-486. DOI: <https://doi.org/10.33549/physiolres.933410>
102. Santos L. Relación del polimorfismo -308 G/A del gen TNF- α con los niveles séricos de TNF- α en pacientes con síndrome metabólico del Cercado de Lima – 2017 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2021.
103. Amanda J, Robert A. A Modern Approach to Dyslipidemia, *Endocrine Reviews*. 2022; 43(4): 611-653. DOI: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab037>
104. Cardellá I, Hernández R. Metabolismo de los lípidos. En: Cardellá I, Hernández R. *Bioquímica Humana*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2007. p. 166-196.
105. Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V. Obesity and dyslipidemia. *Metabolism*. 2019; 92(1): 71-81. DOI: [10.1016/j.metabol.2018.11.005](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.005).
106. May-Zhang L, Liu M, Black D, Tso P. Apolipoprotein A5, a unique modulator of fasting and postprandial triglycerides. *Biochim Biophys Acta*

- Mol Cell Biol Lipids. 2022; 1867(9): 159-185. DOI: [10.1016/j.bbalip.2022.159185](https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2022.159185).
107. Do R, et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. *Nature*. 2015; 518(7537): 102-106. DOI: [10.1038/nature13917](https://doi.org/10.1038/nature13917).
108. Kim M, Kim M, Yoo H, Lee E, Chae J, Lee S, et al. A promoter variant of the APOA5 gene increases atherogenic LDL levels and arterial stiffness in hypertriglyceridemic patients. *PLoS ONE*. 2017; 12(12): e0186693. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186693>
109. Zhao S, Hu S, Li J, Hu M, Liu Q, Wu L, et al. Association of human serum apolipoprotein A5 with lipid profiles affected by gender. *Clinica Chimica Acta*. 2007; 376(2): 68-71. DOI: [10.1016/j.cca.2006.07.014](https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.07.014)
110. O'Brien P, Alborn W, Sloan J, Ulmer M, Boodhoo A, Knierman M, ... & et al. The novel apolipoprotein A5 is present in human serum, is associated with VLDL, HDL, and chylomicrons, and circulates at very low concentrations compared with other apolipoproteins. *Clinical chemistry*. 2005; 51(2): 351-359. DOI: [10.1373/clinchem.2004.040824](https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.040824)
111. Kim J, Kim O, Paik J, Lee S, Lee J. Association of apolipoprotein AV concentration with apolipoprotein A5 gene-1131T> C polymorphism and fasting triglyceride levels. *Journal of clinical lipidology*. 2013; 7(2): 94-101. DOI: [10.1016/j.jacl.2012.06.002](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2012.06.002)
112. Khadir A, Kavalakatt S, Madhu D, Hammad M, Devarajan S, Tuomilehto J, et al. Fetuin-A levels are increased in the adipose tissue of diabetic obese humans but not in circulation. *Lipids in health and disease*. 2018; 17(1): 291-296. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0919-x>
113. Mathews S, Chellam N, Srinivas P, et al. Alpha2-HSG, a specific inhibitor of insulin receptor autophosphorylation, interacts with the insulin receptor. *Mol Cell Endocrinol*. 2000; 164(1): 87–98. DOI: [10.1016/s0303-7207\(00\)00237-9](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(00)00237-9)
114. Pal D, Dasgupta S, Kundu R, et al. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *J Nature Medicine*. 2012; 18(1): 1279–1285. DOI: [10.1038/nm.2851](https://doi.org/10.1038/nm.2851).
115. Jialal I, Pahwa R. Fetuin-A is also an adipokine. *Lipids Health Dis*. 2019; 18(1): 73-76. DOI: [10.1186/s12944-019-1021-8](https://doi.org/10.1186/s12944-019-1021-8).

116. Kurnaz E, Çetinkaya S, Özalkak Ş, Bayramoğlu E, Demirci G, Öztürk HS, et al. Serum Fetuin-A and Insulin Levels in Classic Congenital Adrenal Hyperplasia. *Horm Metab Res.* 2020; 52(9): 654-659. DOI: [10.1055/a-11116-2173](https://doi.org/10.1055/a-11116-2173).
117. Jirak P, Stechemesser L, Moré E, Franzen M, Topf A, Mirna M, et al. Clinical implications of fetuin-A. *Adv Clin Chem.* 2019; 89(1): 79-130. DOI: [10.1016/bs.acc.2018.12.003](https://doi.org/10.1016/bs.acc.2018.12.003).
118. Shim Y, Kang M, Oh Y, Baek J, Yang S, Hwang I. Fetuin-A as an Alternative Marker for Insulin Resistance and Cardiovascular Risk in Prepubertal Children. *J Atheroscler Thromb.* 2017; 24(10): 1031-1038. DOI: [10.5551/jat.38323](https://doi.org/10.5551/jat.38323).
119. Ishibashi A, Ikeda Y, Ohguro T, Kumon Y, Yamanaka S, Takata H, et al. Serum fetuin-A is an independent marker of insulin resistance in Japanese men. *J Atheroscler Thromb.* 2010; 17(9): 925-933. DOI: [10.5551/jat.3830](https://doi.org/10.5551/jat.3830).
120. Yin L, Cai W, Chang X, Li J, Su X, Zhu L, et al. Association between fetuin-A levels with insulin resistance and carotid intima-media thickness in patients with new-onset type 2 diabetes mellitus. *Biomedical reports.* 2014; 2(6): 839–842. DOI: <https://doi.org/10.3892/br.2014.356>
121. Ismail N, Ragab S, El Dayem S, Elbaky A, Salah N, Hamed M, et al. Fetuin-A levels in obesity: differences in relation to metabolic syndrome and correlation with clinical and laboratory variables. *Archives of medical science: AMS.* 2012; 8(5): 826–833. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2012.31616>
122. Liu S, Hu W, He Y, Li L, Liu H, Gao L, et al. Serum Fetuin-A levels are increased and associated with insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *BMC Endocr Disord.* 2020; 20(1): 67-71. DOI: [10.1186/s12902-020-0538-1](https://doi.org/10.1186/s12902-020-0538-1).
123. Almarashda O, Abdi S, Yakout S, Khattak M, Al-Daghri N. Hepatokines Fetuin-A and Fetuin-B status in obese Saudi patient with diabetes mellitus type 2. *Am J Transl Res.* 2022; 14(5): 3292-3302. PMID: [PMC9185080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39185080/).
124. Meex R, Hoy A, Morris A, Brown R, Lo J, Burke M, et al. Fetuin B Is a Secreted Hepatocyte Factor Linking Steatosis to Impaired Glucose

- Metabolism. Cell Metab. 2015; 22(6): 1078-1089. DOI: [10.1016/j.cmet.2015.09.023](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.023).
125. Yao S, Zheng F, Yu Y, Zhan Y, Xu N, Luo G, et al. Apolipoprotein M promotes cholesterol uptake and efflux from mouse macrophages. FEBS Open Bio. 2021; 11(6): 1607-1620. DOI: [10.1002/2211-5463.13157](https://doi.org/10.1002/2211-5463.13157).
126. Xu N, Nilsson-Ehle P, Ahrén B. Suppression of apolipoprotein M expression and secretion in alloxan-diabetic mouse: Partial reversal by insulin. Biochem Biophys Res Commun. 2006; 342(4): 1174-1177. DOI: [10.1016/j.bbrc.2006.02.022](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.02.022).
127. Wolfrum C, Poy M, Stoffel M. Apolipoprotein M is required for pre beta-HDL formation and cholesterol efflux to HDL and protects against atherosclerosis. Nat Med. 2005; 11(4): 418-422. DOI: [10.1038/nm1211](https://doi.org/10.1038/nm1211).
128. Frej C, Mendez A, Ruiz M, Castillo M, Hughes T, Dahlbäck B, et al. A Shift in ApoM/S1P Between HDL-Particles in Women With Type 1 Diabetes Mellitus Is Associated With Impaired Anti-Inflammatory Effects of the ApoM/S1P Complex. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017; 37(6): 1194-1205. DOI: [10.1161/ATVBAHA.117.309275](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309275).
129. Vaisar T, Couzens E, Hwang A, Russell M, Barlow C, DeFina L, et al. Type 2 diabetes is associated with loss of HDL endothelium protective functions. PLoS One. 2018; 13(3): e0192616. DOI: [10.1371/journal.pone.0192616](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192616).
130. Yu Y, Zhang J, Yao S, Pan L, Luo G, Xu N. Apolipoprotein M overexpression through adeno-associated virus gene transfer improves insulin secretion and insulin sensitivity in Goto-Kakizaki rats. J Diabetes Investig. 2020; 11(5): 1150-1158. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdi.13261>

X. ANEXOS

ANEXO I. Documento de aprobación del Comité de Ética



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica



UNIDAD DE INVESTIGACIÓN
"AÑO DEL FORTALECIMIENTO DE LA SOBERANÍA NACIONAL"

Oficio N° 009/FFB-UDI-2022

Lima, 16 de agosto de 2022

Señorita Bachiller
Alexandra Casqui Ccapcha
Presente.-

Ref.: Correo c/f 24/05/2021

Asunto: EL QUE SE INDICA

Por medio de la presente le saludo muy cordialmente y en atención a la referencia, le informo que el Proyecto de investigación titulado: **"Determinación de la correlación entre los niveles de apo M y A5 con los niveles de fetuína A y B en pacientes dislipidémicos"**, ha sido evaluado y aprobado por el Comité de Ética de nuestra Facultad; el cual se encuentra certificado con el registro Nro. **006-CE-UDI-FFB-2022**.

Sin otro en particular, hago propicia la ocasión para expresarle los sentimientos de mi especial consideración y estima.

Atentamente,



Firmado digitalmente por SOLIS
CALERO Christian FAU 20148082282
sof
Indicador: Soy el autor del documento
Fecha: 16.08.2022 23:12:19 +02:00

DR. CHRISTIAN SOLIS CALERO
DIRECTOR DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN

CSC/dva

"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO DEL ALIMENTO Y EL TÓXICO"
Jr. Puno N° 1002, Jardín Botánico – Lima 1 – Perú
Teléfonos: (511) 328737 / (511) 6797000 anexo 826 Ap. Postal 559 – Lima 1
E-mail: decanofyb@unmsm.edu.pe <http://farmacia.unmsm.edu.pe>



ANEXO II. Consentimiento Informado

A. INFORMACIÓN

Le invitamos cordialmente a participar en la investigación del **“Determinación de la correlación entre los niveles de apo A5 y M con los niveles de fetuína A y B en pacientes dislipidémicos”**, realizado por los tesisistas de pregrado Casqui Ccapcha, Alexandra y Fernandez Salazar, Jordan Alexander; integrantes del grupo de investigación: *Metabolismo y uso de Ómicas en el estudio del Síndrome Metabólico, Obesidad y Diabetes (METOSMOD)* y estudiantes de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

La dislipidemia se caracteriza por la alteración de sustancias como colesterol, LDL-colesterol, HDL-colesterol y triglicéridos. Entre sus causas directas se encuentran las anomalías genéticas, desequilibrios ambientales, estilos de vida o ser la consecuencia de otras enfermedades (Diabetes Mellitus, hipotiroidismo, entre otras).

Por otra parte, el hígado es un órgano importante en el metabolismo de cada persona, capaces de secretar sustancias conocidas como hepatocinas (fetuína A y fetuína B) y lipoproteínas (apo A5 y apo M), las cuales se encargan de regular el exceso o disminución de grasa en sangre y en diferentes tejidos. Sin embargo, su correlación no está claramente definida.

Por lo que nuestro objetivo es determinar la correlación que existe entre los niveles de apo A5 y apo M con los niveles de fetuína A y B en pacientes dislipidémicos, y de esta manera poder contribuir en la búsqueda de posibles biomarcadores para el diagnóstico temprano de dislipidemia, de ese modo poder contrarrestar los efectos adversos provocados por este padecimiento, tales como la aterosclerosis, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (ACV) e hipertensión arterial.

El presente estudio es descriptivo, observacional, prospectivo y transversal, y estamos invitando a participar en este estudio de investigación a las personas que cumplan con los siguientes requisitos:

- a. Hombres y mujeres de la Asociación vecinal Canto Chico Mz D, pueblo joven Canto Chico, del distrito de San Juan de Lurigancho.

Para esto usted deberá:

- Estar en ayuno de 8-12 horas.
- No estar tomando medicamentos o haber tomado medicamentos por lo menos 1 mes antes del inicio del estudio.
- Cumplir con al menos una de las siguientes características:

| Variables | Criterio diagnóstico |
|--|--|
| HDL | <ul style="list-style-type: none"> ● Varones: <40 mg/dL ● Mujeres: <50 mg/dL |
| LDL | <ul style="list-style-type: none"> ● >130 mg/dL |
| CT | <ul style="list-style-type: none"> ● >200 mg/dL |
| TG | <ul style="list-style-type: none"> ● >150 mg/dl |
| <p>Se considera al paciente como dislipidémico si se cumple cualquiera de los criterios. Abreviaturas: HDL: Lipoproteína de alta densidad, LDL: Lipoproteína de baja densidad, CT: Colesterol total, TG: Triglicéridos.</p> | |

Fuente: Guía Técnica peruana: Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la enfermedad hipertensiva

Para la realización del proyecto requerimos su participación en las siguientes actividades:

A) Responder un cuestionario, de 36 preguntas, que será utilizado como instrumento de medición de variables, y considera:

- Datos generales: nombre completo, sexo, edad, DNI, fecha de nacimiento, número telefónico, lugar de nacimiento, distrito actual, provincia actual, y dirección.
- Actividad física.
- Hábitos alimenticios.
- Salud y bienestar.

B) Mediciones antropométricas: Talla y peso.

C) Medición de presión arterial

D) Exámenes de sangre: Extracción de 8 mL de sangre, equivalente a 2 cucharaditas (usted tiene en su cuerpo una cantidad de sangre equivalente a 1000 cucharaditas), para la determinación de:

- Perfil lipídico (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos).
- Niveles de apo A5, apo M, fetuína A y fetuína B.

La extracción de sangre será realizada por el personal del Servicio Académico Asistencial de Análisis Clínico (SAAAC) - Facultad de Farmacia y Bioquímica; UNMSM.

Es importante señalar que su participación es voluntaria y que la información obtenida es de carácter confidencial y los resultados finales respetarán el anonimato de los participantes.

Asimismo, se les informará a los participantes sobre los resultados o cualquier hallazgo importante identificado durante la investigación y que

podiera repercutir en su salud mediante vía telefónica o correo electrónico proporcionado por el mismo participante en el CUESTIONARIO posterior. También tiene el derecho de guardar una copia de este documento después de que lo firme.

Si tiene alguna pregunta adicional acerca del estudio, por favor siéntase libre de consultar a:

- Dra. Gloria Gordillo al teléfono 992406281

B. Consentimiento informado

Yo, _____ (nombre y apellidos) _____ con DNI: _____, he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria.

He hablado con:

(Nombre del investigador o colaborador del grupo de investigación)

He sido informado, entiendo y autorizo a los autores que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos en las condiciones detalladas en la hoja informativa. Aceptando así participar voluntariamente de esta investigación.

Firma del participante:

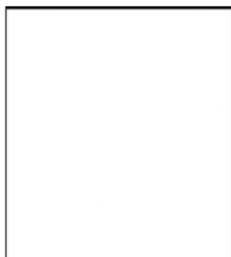
Nombre:

Fecha:

Firma del investigador:

Nombre:

Fecha:



Huella Digital del participante

ANEXO III. Encuesta



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
ENCUESTA - "METOSMOD"



Determinación de la correlación entre los niveles de apo A5 y apo M con los niveles de fetuina A y B en pacientes dislipidémicos

| I. DATOS GENERALES | | |
|----------------------|---|------------------|
| Nombres y apellidos: | | |
| Edad: | Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> | DNI: |
| Fecha de nacimiento: | Lugar de nacimiento: | Distrito actual: |
| Provincia actual: | Dirección: | Teléfono: |

INSTRUCCIONES:

Responda de manera objetiva las preguntas de opción múltiple marcando el número que usted crea conveniente, siendo:

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-------|------------|---------------|----------------|---------|
| Nunca | Casi nunca | Algunas veces | Con frecuencia | Siempre |

| II. ACTIVIDAD FÍSICA | |
|--|--|
| 1. ¿Con qué frecuencia realiza actividad física? | 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> |
| 1. ¿Qué tipo de actividad física realiza? | <input type="checkbox"/> Baile <input type="checkbox"/> Caminata <input type="checkbox"/> Correr <input type="checkbox"/> Gimnasio <input type="checkbox"/> N.A. |

| | |
|---|---|
| 1. ¿Cuánto tiempo del día permanece sentado? | <input type="checkbox"/> Menos de 1 hora <input type="checkbox"/> Entre 1-2 horas <input type="checkbox"/> Entre 2-4 horas <input type="checkbox"/> Entre 4-6 horas <input type="checkbox"/> Más de 6 horas |
| 1. ¿Cuántas horas duerme al día? | <input type="checkbox"/> Menos de 2 hora <input type="checkbox"/> Entre 2-4 horas <input type="checkbox"/> Entre 4-6 horas <input type="checkbox"/> Entre 6-8 horas <input type="checkbox"/> Más de 8 horas |
| III. HÁBITOS ALIMENTICIOS | |
| 5. ¿Con qué frecuencia consume gaseosas? | 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> |
| 6. ¿Con qué frecuencia consume postres? (Pasteles, crema volteada, budín, etc.) | 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> |
| 7. ¿Con qué frecuencia consume comidas con alto contenido en grasas? (arroz Chaufa, pollo a la brasa, etc.) | 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> |
| 8. ¿Con qué frecuencia consume suplementos para adelgazar? | 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> |
| 9. ¿Con qué frecuencia consume carne roja? | 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> |
| 10. ¿Con qué frecuencia consume carne blanca? | 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> |
| 11. ¿Con qué frecuencia consume grasas insaturadas? (aceite de oliva, almendra, girasol, etc.) | 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> |
| 12. ¿Con qué frecuencia consume frutos secos? (pecanas, almendras, castaña, etc.) | 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> |
| 13. ¿Con qué frecuencia consume frutas? | 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> |
| 14. ¿Con qué frecuencia consume verduras? | 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> |
| 15. ¿Cumple con las tres comidas al día? | 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> |
| 16. ¿Con qué frecuencia desayuna? | 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> |
| 17. ¿Con qué frecuencia almuerza? | 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> |
| 18. ¿Con qué frecuencia cena? | 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> |
| IV. SALUD Y BIENESTAR | |
| 19. ¿Usted ha tenido o tiene problemas de colesterol? | Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> |
| 20. ¿Con qué frecuencia fuma? | 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> |
| 21. ¿Con qué frecuencia consume alcohol? | 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> |

| | |
|--|---|
| <p>22. ¿Está usted tomando algún medicamento actualmente?</p> | <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Especifique: _____</p> |
| <p>23. ¿Está tomando algún medicamento para adelgazar?</p> | <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> |
| <p>24. ¿Toma usted corticoides? (Cortisona, prednisona, otros)</p> | <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> |
| <p>25. ¿Toma usted algún medicamento diurético? (Furosemida, espironolactona, otros)</p> | <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> |
| <p>26. ¿Toma usted estrógenos?</p> | <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> |
| <p>27. Sufre usted de:</p> | <p><input type="checkbox"/> Diabetes</p> <p><input type="checkbox"/> Enfermedades cardiovasculares Especifique: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Problemas de tiroides Especifique: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Enfermedades hepáticas Especifique: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Enfermedades renales Especifique: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Ninguna enfermedad</p> |

28. Tiene familiares que padecen de:

Especifique el grado de consanguinidad (Ejemplo:
Padre, abuelo, etc.)

Diabetes

Enfermedades cardiovasculares
Especifique: _____

Problemas de tiroides
Especifique: _____

Enfermedades hepáticas
Especifique: _____

Enfermedades renales
Especifique: _____

Ninguna enfermedad

ANEXO IV. Campaña de recolección de muestras



Fuente: Elaboración propia

ANEXO V. Determinación del perfil lipídico



Fuente: Elaboración propia

ANEXO VI. Determinación de niveles de apolipoproteínas A5 y M y fetuínas A y B



Fuente: Elaboración propia



Fuente: Elaboración propia