

Niveles séricos de Apolipoproteínas A-I y B en niños escolares de escuelas rurales

Serum Levels of Apolipoprotein A-I and B in Rural Schoolchildren

Gloria Echagüe, Liliana Sosa, Jenny Stanley, Norma Pistilli, Patricia Funes, Alejandrina Ramírez, Jorge Zenteno, Valentina Díaz, Irene Ruíz, Javier Zárate⁽¹⁾

RESUMEN

Los biomarcadores de riesgo aterogénico están presentes desde etapas tempranas de la vida, uno de ellos son las apolipoproteínas. Estas juegan un papel fundamental en el desarrollo de aterosclerosis según resultados de numerosos estudios epidemiológicos. El objetivo del trabajo fue evaluar los niveles de apolipoproteínas (apo) A-I y B y el coeficiente apo B/ apo A-I en niños dislipidémicos. Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal con muestreo no probabilístico. En una población de 132 niños, de ambos sexos, entre 4 a 13 años de edad, pertenecientes a 4 escuelas rurales de diferentes localidades del Paraguay, se encontraron 38 niños hipercolesterolémicos en quienes además se evaluaron los niveles de apolipoproteínas A-I y B. Se obtuvo consentimiento informado de los padres. El colesterol total fue medido por el método enzimático automatizado y las apolipoproteínas A-I y B por el método inmunoturbidimétrico. Las concentraciones medias de apo A-I y B fueron de $159,89 \pm 28,63$ mg/dl y $99,79 \pm 20,86$ mg/dl respectivamente, la concentración media de colesterol fue de $192 \pm 22,31$. La media del cociente apo B/apo A-I fue de 0,64. Se detectaron niveles moderados a altos de apo B, en un considerable número de niños (63,5 %), y una correlación positiva entre las apolipoproteínas B y el colesterol, un 10,53 % de los niños presentaron riesgo aterogénico alto de acuerdo al cociente apo B/apo A-I.

Palabras claves: Apolipoproteína A-I, apolipoproteína B, cociente apo B/apo A-I, riesgo aterogénico.

INTRODUCCIÓN

Con la modificación de los hábitos de la población en las últimas décadas, el aumento de la urbanización, una vida

ABSTRACT

Biomarkers for atherogenic risk are present early in life, one such biomarker are the apolipoproteins. Apolipoproteins play a key role in the development of atherosclerosis according to results of numerous epidemiological studies. Our objective was to assess the levels of apolipoprotein (apo) A1 and B and the apo B/A-1 ratio in dyslipidemic children. We performed an observational, descriptive, cross-sectional study with non-probabilistic sampling. In a population of 132 children aged 4 to 13 years of both sexes from 4 rural schools in different parts of Paraguay, levels of apolipoproteins A-1 and B were assessed in 38 who were found to be hypercholesterolemic. Informed consent was obtained from parents. Total cholesterol was measured by the automated enzymatic method and apolipoproteins A1 and B by the immunoturbidimetric method. Mean concentration was 159.89 ± 28.63 mg/dl for apo A-1 and 99.79 ± 20.86 mg/dl for apo B, while the mean cholesterol concentration was 192 ± 22.31 . The mean ratio of apo B/A1 was 0.64. We detected moderate to high levels of apo B in a considerable number of children (63.5%), and a positive correlation between apolipoprotein B and cholesterol. Some 10.53% of children demonstrated high atherogenic risk as shown by the apo B/A1 ratio found.

Keywords: Apolipoprotein AI, apolipoprotein B, apo B/A1 ratio, atherogenic risk.

más sedentaria, y los cambios en la alimentación, se conforma la existencia de un riesgo mayor de

1. Departamento de Análisis Clínicos y Microbiología. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de Asunción, Paraguay.

Correspondencia: Dra. Gloria Echague. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Dirección: Río de la Plata y Lagerenza. Asunción-Paraguay. E-mail: aclinicos@iics.una.py

Recibido: 01/07/2011, aceptado para publicación: 30/07/2011.

padecimiento de enfermedades causadas por dislipidemias⁽¹⁾.

En Paraguay, se conoce que las enfermedades circulatorias constituyen la primera causa de muerte en adultos. En el quinquenio 2000 – 2005 las enfermedades del *sistema circulatorio* se registraron en un 61% en grupos de edades superiores a 70 años, 18,1% para grupos de 60 a 69 años, y 10,9% para edades comprendidas entre 50 y 59 años; pero es motivo de preocupación el incremento en grupos de edades menores de 49 años (6%) y más aún en menores de 30 años de edad (3%), considerándose como factores predisponentes para los infartos miocárdicos y accidentes cerebro vasculares de la hipertensión arterial, la diabetes y las dislipidemias⁽²⁾.

Evidencias actuales indican que la aterosclerosis se inicia en la infancia como un proceso de agresión persistente y los factores de riesgo están relacionados con el desarrollo de lesiones ateroscleróticas desde las etapas más tempranas⁽³⁾. Estudios epidemiológicos diversos han demostrado^(4,6) la fuerte relación existente entre los factores de riesgo cardiovasculares en niños y adolescentes y la enfermedad coronaria. El estudio Bogalusa^(4,5) al analizar material de necropsia y la presencia antes de la muerte de niveles séricos de lipoproteínas en diferentes grupos etarios determinó su inicio en el nacimiento. La presencia de placas fibrosas en las coronarias se asoció a niveles elevados de factores de riesgo que se inician tempranamente en la infancia, persisten en los adolescentes e indicarían la aceleración del proceso aterosclerótico en adultos jóvenes^(3,4).

El estudio Bogalusa remarcó así mismo la importancia de la medición de apolipoproteínas A-I y B dentro de las estrategias de control de riesgo de enfermedad cardíaca⁽⁷⁾. En el estudio en “Niños y adolescentes para la salud cardiovascular” (CATCH -The Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health)⁽⁶⁾ se encontraron niveles séricos más elevados de colesterol y apo B entre otros factores de riesgo, en niños con sobrepeso y obesidad. Asimismo Freedman y col en estudios realizados en niños de padres con enfermedad cardiovascular (CVD), observaron que los niveles de apo B y apo A fueron predictores más fuertes que el LDL-Colesterol y el HDL-Colesterol⁽⁸⁾. Las observaciones recientes hechas por Sary⁽⁹⁾ ponen en evidencia que aproximadamente la mitad de los lactantes en sus primeros seis meses de vida tienen pequeños acúmulos de macrófagos llenos de gotas de grasa (células espumosas) en sus arterias coronarias (estrías grasas), que posiblemente tuvieron su origen en la vida fetal, sin desorganizar la estructura de la íntima, siendo lesiones totalmente inocuas. En los años siguientes estas pequeñas lesiones iniciales van desapareciendo,

para hacerse de nuevo patentes en las edades cercanas a la pubertad (aproximadamente el 70% de los jóvenes tienen acúmulos de células espumosas). El siguiente paso en la evolución es la lesión preateromatosa, lesión que contiene pequeñas cantidades de gotas lipídicas en el espacio extracelular añadidas a las células espumosas y que tampoco afectan la luz vascular. La placa de ateroma, estadio más evolucionado, se caracteriza porque estos depósitos de lípidos extracelulares alteran la estructura del músculo liso y la estructura normal extracelular, afecta la luz vascular y se da en la 3^a-4^a década de la vida, aunque puede aparecer en adolescentes y adultos jóvenes⁽¹⁰⁾.

En los últimos años, estudios epidemiológicos y de intervención demostraron que la medición de la Apo B, Apo A-I o la relación entre ambas son predictores independientes de riesgo cardiovascular que superan a las mediciones lipídicas convencionales⁽¹¹⁾. La sola determinación de colesterol y sus fracciones no son suficientes para predecir el riesgo de enfermedad coronaria, pues ellos no son selectivos o suficientemente específicos. Las apolipoproteínas ubicadas en la superficie de las lipoproteínas tienen mayor precisión para estos efectos en adultos y niños⁽¹²⁾.

La apolipoproteína B (Apo B) está presente en los quilomicrones como apo B- 48 y es el componente proteico principal de las partículas aterogénicas de muy baja densidad (VLDL), de densidad intermedia (IDL) y de baja densidad (LDL) como apo B-100. La apo B es la principal proteína funcional para el transporte de colesterol a las células periféricas. Alrededor del 90 % de apo B compone la LDL colesterol. La concentración plasmática de Apo B permite estimar el número total de partículas aterogénicas⁽¹³⁾. La apolipoproteína A-I (Apo A-I) es la proteína más importante del C-HDL y tiene una función crítica en el transporte reverso del colesterol⁽¹⁴⁾.

El valor predictivo de las apolipoproteínas A-I y B en la enfermedad cardiovascular está bien establecido y documentado en la literatura médica. Elevados niveles de apo B, bajos niveles de apo A-I e incremento del cociente apo B/apo A-I han sido considerados consistentemente asociados con el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en diferentes estudios. En un estudio cardiovascular realizado en Québec y en el estudio de “Apolipoproteínas relacionadas con el riesgo de infarto de miocardio” (AMORIS -Apolipoprotein-related Mortality Risk) se demostró que la apo B fue un mejor marcador como predictor de riesgo cardiovascular que los otros lípidos convencionales⁽¹⁵⁾. En el estudio de “Lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas y riesgo de cardiopatía isquémica en 52 países” (INTERHEART) se demostró que el cociente apo B/apo A-I es superior a cualquier otro

cociente de fracciones del colesterol ya que está fuertemente asociado con el desarrollo de infarto agudo de miocardio, de modo que los autores recomiendan su introducción en la práctica clínica habitual⁽¹⁶⁾.

Hasta hace poco tiempo los principales grupos de trabajo sobre el tema recomendaban que las decisiones se basaran en la utilización del colesterol y sus fracciones, lo que se ha convertido en la forma de trabajo habitual. Sin embargo, en el 2007, la American Diabetes Association y la American College of Cardiology Foundation recomendaron cambiar estas recomendaciones para basar la intervención en los niveles de apolipoproteínas⁽¹⁷⁾.

Estudios epidemiológicos prospectivos han demostrado que los factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes predicen las manifestaciones clínicas de aterosclerosis en adultos jóvenes. El Nacional Colesterol Education Program Expert Panel on Blood Cholesterol levels in children and Adolescents ha recomendado desde 1.992 un perfil lipoproteico como tamizaje, incluyendo las mediciones de apolipoproteínas A-I y B especialmente en niños y jóvenes cuyos padres presentaron enfermedad cardiovascular prematura⁽¹⁸⁾.

Nuestra Institución es la única que realiza estas determinaciones en el sistema público nacional. En Paraguay no existen estudios previos de evaluación de las apolipoproteínas en niños, por lo que este trabajo permitirá identificar marcadores bioquímicos tempranos de riesgo aterogénico en nuestra población infantil.

El objetivo de este estudio fue evaluar los niveles de apolipoproteínas (apo) A-I y B y el coeficiente apo B/ apo A-I en niños dislipidémicos de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Cardiología, en escolares de escuelas rurales con hipercolesterolemia como indicador temprano de riesgo aterogénico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal con muestreo no probabilístico realizado de junio a setiembre de 2009. En una población de 132 niños, de ambos sexos, de 4 a 13 años de edad, pertenecientes a cuatro escuelas rurales de diferentes localidades del Paraguay, una en la localidad de Mbocayaty del Yhaguy (Cordillera), dos escuelas de Chacoí (Pte. Hayes) y una de Arroyos y Esteros (Cordillera), a los cuales se les realizó determinaciones de colesterol. Se obtuvo consentimiento informado de los padres y los resultados fueron entregados y evaluados por un pediatra y una nutricionista. Las muestras de sangre se obtuvieron por venopunción, en las dependencias de las escuelas.

Se encontraron 38 niños hipercolesterolémicos, 29 niñas y 9 niños, en quienes además se evaluaron los niveles de apolipoproteínas A-I y B sanguíneos. El colesterol total fue medido por el método enzimático automatizado y las apolipoproteínas A-I y B por el método inmunoturbidimétrico. Para el colesterol fue considerado como valor de riesgo aterogénico en niños el recomendado por la American Heart Association⁽¹⁹⁾, correspondientes a niveles superiores o iguales a 170 mg/dl. Como puntos de corte para apolipoproteína A-I (apo A-I) y apolipoproteína B (apo B) se consideró el del NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) y del NCEP (National Cholesterol Education Program)^(20,21). Para el cociente apo B/apo A-I se consideró un riesgo aterogénico bajo, moderado y alto de acuerdo a Walldius et al⁽²²⁾ (**Tabla 1**).

Tabla 1. Puntos de corte para riesgo aterogénico, cociente apo B/ apo A-I

	Bajo Riesgo	Moderado Riesgo	Alto Riesgo
Varones	0,40 – 0,69	0,70 – 0,89	0,90 – 1,10
Mujeres	0,30 – 0,59	0,60 – 0,79	0,80 – 1,00

Adaptado de AMORIS e INTERHEART

Todas las determinaciones fueron sometidas a un control de calidad interno diario y a un control externo implementado por la asociación de Bioquímicos del Paraguay, tanto los coeficientes de variación como los intervalos de desviación estándar se encontraron dentro de los límites permitidos, con resultados óptimos.

El análisis estadístico de los resultados se realizó utilizando el paquete estadístico Epi- Info 2.008, se utilizaron medidas de tendencia central, se calcularon medias y desviaciones estándar y la correlación entre los valores de apolipoproteínas y colesterol se analizó por medio del coeficiente de correlación de Pearson.

RESULTADOS

Las concentraciones del colesterol total y las apolipoproteínas A-I y B expresadas como promedios y desviaciones estándar se exponen en la **tabla 2**.

En la evaluación de las apolipoproteínas en relación al riesgo aterogénico, se observó, en la medición de apolipoproteína B, que el 63,15 % (24/38) de los niños presentaron riesgo moderado a alto, mientras que para la apolipoproteína A-I en la mayoría de los niños se observaron valores considerados aceptables (**Tabla 3**).

El coeficiente de correlación de Pearson entre la apolipoproteína B y el colesterol mostró una correlación

$r=0.5$ significativa, no se encontró correlación significativa entre la apolipoproteína A-I y el colesterol total.

La media del cociente Apo B/Apo A-I fue de 0,64 en nuestra población. La distribución de riesgo aterogénico en los niños estudiados, de acuerdo al cociente Apo B/Apo A-I, se observa en la **tabla 4**.

Tabla 2. Valores (media \pm DE) de Apo A-I, Apo B y colesterol total (mg/dl). N=38

Categoría	Media	Desviación estándar
Apo A-I	159,89	28,63
Apo B	99,79	20,86
Colesterol	192,95	22,31

Tabla 3. Frecuencia de apolipoproteínas en niños. N= 38

Categoría	Aceptable %	Moderado %	Alterado %
Apo A-I	84,20	13,15	2,63
Apo B	36,84	26,32	36,84

Tabla 4. Frecuencia de riesgo aterogénico apo B/ apo A-I en niños. N= 38

	Bajo Riesgo %	Moderado Riesgo %	Alto Riesgo %
Varones	15,79 (6/38)	5,26 (2/38)	2,64 (1/38)
Mujeres	44,74 (17/38)	23,69 (9/38)	7,89 (3/38)

DISCUSIÓN

La enfermedad cardiovascular se relaciona íntimamente con la hipercolesterolemia y otros factores de riesgo⁽¹⁰⁾. La hipercolesterolemia estuvo presente en el 28,79 % (38/132) de la población total de niños escolares estudiados con una media de 192,95 mg/dl, valor considerado de riesgo aterogénico por la American Heart Association Guidelines⁽¹⁹⁾.

El presente estudio evaluó escolares hipercolesterolémicos del sistema público de educación en zonas rurales, y detectó niveles moderados a altos de apo B, en un considerable número de niños (63,2 %), similares a los descriptos por Prieto et al⁽²³⁾ y las observaciones hechas por el estudio CATCH⁽⁶⁾. Los niveles de apo A-I mostraron valores aceptables en la mayoría de los niños.

Los niveles promedios de apolipoproteínas A-I y B encontrados son superiores a los encontrados por Pereira

et-al. realizado en niños escolares de zona rural y urbana en Brasil⁽²⁴⁾, al realizado por Aguilar et al en niños de una comunidad adventista de Argentina⁽²⁵⁾ y al de Casanueva et al en el estudio realizado en escolares de Chile⁽¹²⁾. El valor observado en la apolipoproteína B puede atribuirse a que todos los niños seleccionados en nuestro estudio presentaban hipercolesterolemia.

Las mediciones de apolipoproteínas presentan ventajas metodológicas cuando se comparan con la cuantificación del LDL colesterol, ya que las mismas pueden ser medidas directamente del plasma a través de métodos muy precisos sin la significativa influencia de los triglicéridos; sin embargo el LDL colesterol es generalmente cuantificado por medio de la ecuación de Friedewald, que da una estimación del valor y depende a su vez del colesterol total, triglicéridos y los niveles de HDL col.⁽¹⁸⁾.

Numerosas investigaciones han sugerido que el cociente apo B/apo A-I representa un parámetro superior para predecir riesgo cardiovascular, un incremento en el valor del cociente podría representar un incremento en el riesgo aterogénico. El consenso en la literatura médica refiere que el balance entre partículas aterogénicas y antiaterogénicas, reflejado por el cociente apo B/apo A-I representa un importante y adicional parámetro para la predicción del riesgo cardiovascular y actualmente es considerado un marcador mejor comparado con lípidos, lipoproteínas y cocientes convencionales de lípidos^(15,26). En nuestro estudio, la media de la relación apo B/apo A-I observada se encuentra dentro del rango considerado normal⁽²²⁾ y es similar al encontrado por Aguilar et-al⁽²⁵⁾. Un 10,53 % de niños mostraron un riesgo alto según el cociente apo B/apo A-I, que representaría un incremento en el riesgo aterogénico, estos resultados destacan la importancia del cociente apo B/ apo A-I como un parámetro complementario importante en la evaluación del riesgo.

Un aspecto a destacar es el hallazgo de la correlación positiva entre las apolipoproteínas B y el colesterol, en concordancia con otros estudios realizados por Casanueva et-al con r de 0.55 y en el estudio Bogalusa que fue de 0,77⁽⁴⁾, lo que muestra una relación estrecha y significativa entre las variables citadas.

Finalmente, el porcentaje considerable de niños que en este estudio presentaron riesgo aterogénico, resalta la utilidad de la medición de los biomarcadores como son las apolipoproteínas para identificar factores de riesgo a edades tempranas y la necesidad de intervenciones conducentes a adoptar medidas de prevención como la educación en buenos hábitos alimenticios y actividad física.

REFERENCIAS

1. Kanashiro L, Kuperman H. O pediatra e a detecção e manejo das dislipidemias. Sociedade Brasileira de Pediatria de Sao Paulo. Fecha de acceso: 18 de abril de 2010 Disponible en: http://www.spsp.org.br/spsp_2008/materias.asp?Id_Pagina=442&sub_secao=121
2. Organización Panamericana de la Salud. Perfil de los sistemas de salud Paraguay: monitoreo y Análisis de los Procesos de Cambio y Reforma. Washington: OPS; 2008.
3. Ferreira A, Santos R, Protasio DL. Desconhecimento da diretriz de prevenção da aterosclerose na infancia e adolescencia por pediatras em Sao Paulo. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(2):157-61.
4. Webber LS, Srinivasan SR, Wattigney WA, Berenson GS. Tracking of Serum lipids and lipoprotein from childhood to adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol.* 1991;133:884-99.
5. Berenson G, Sathanur MD, Srinivasan R, Bao W, Newman W, Tracy R. Association between Multiple Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Young Adults for the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1998; 338:1650-1656.
6. Webber LS, Osganian V, Luepker RV. Cardiovascular risk factors among third grade children in four regions of the United States. The CATCH Study: child and Adolescent Trial for cardiovascular Health. *Am J Epidemiol.* 1995;141(5):428-39.
7. Bao W, Srinivasan S, Berenson G. Tracking of serum apolipoproteins A-I and B in children and young adults: the Bogalusa heart study. *Journal of Clinical Epidemiology.* 1993;46(7):609-616.
8. Freedman DS, Srinivasan SR, Shear CL, Franklin FA, Webber LS, Berenson GS. The relation of apolipoproteins A-I and B in children to parenteral myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1986;315:721-726.
9. Stary HC. Lipid and macrophage accumulations in arteries of children and the development of atherosclerosis. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(5 Suppl):1297-1306.
10. Estévez M. Pautas de Actuación ante un Niño con Hiperlipemia. *Actitud Diagnóstico-Terapéutica.* BSCP Can Ped. 2001; 25 (3):1-10.
11. Grundy SM. Low-density lipoprotein, non-high-density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy. *Circulation.* 2002;106:2526-29.
12. Casanueva E, Cid X, Milos C, Chiang MT, Ruiz C, Marivil F. Concentración sérica de apolipoproteínas A-I y B en niños y adolescentes. *Rev Chil Pediatr.* 1995;66(4):200-203.
13. Siniawski D, Masson W, Bluro I, Sorroche P, Scordo W, Krauss J. Niveles plasmáticos de apolipoproteínas en una población saludable de la Argentina: implicaciones en prevención cardiovascular. *Rev Argent Cardiol.* 2010;78(2):105.
14. Van-der-Steege WA, Holme I, Boekholdt SM, Larsen ML, Lindahl C, Stroes ESG, et al. High-Density lipoprotein cholesterol, high density lipoprotein particle size, and apolipoprotein A-I: significance for cardiovascular risk. The IDEAL and EPIC-Norfolk studies. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:634-42.
15. Moreira-Lima L, Carvalho M, Oliveira-Sousa M. Apo B/apo A-I ratio and cardiovascular risk prediction. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(6):187-190.
16. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, et-al. Interheart study investigators. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet.* 2008;372:185-86.
17. American Diabetes Association Diabetes Care Binding Specificity of Human Apolipoprotein A-I for High Density Lipoprotein (HDL) Risk: Consensus Conference Report From the American Diabetes Association. *JAMA.* 2007;298(7): 776-85.
18. Kwtierovich P. Recognition and Management of Dyslipidemia in Children and Adolescents, Jr. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4200-4209.
19. Kavey RE, Daniels S, Lauer R, Atkins D, Hayman L, Taubert K. American Heart Association Guidelines for Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Beginning in Childhood. *Circulation.* 2003;107:1562-1566.
20. Bachorik PS, Lovejoy KL, Carroll MD, Jonson CL. Apolipoprotein B and A-I distributions in the United States. Results of the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III). *Clin Chem.* 1997;43:2364:2378.
21. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescent. *Pediatrics.* 1992;89(Suppl):525-584.
22. Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J Intern Med.* 2004;255:188-205.
23. Prieto L, Arroyo J, Vadillo J, Montero C, Galán A. Prevalencia de hiperlipidemia en niños y adolescentes de la provincia de Cáceres. *Rev Esp Salud Pública.* 1998;72(4):343-355.
24. Pereira A, Guedes A, Verreschi I, Santos R, Martinez T. La obesidad y su asociación con los demás factores de riesgo cardiovascular en escolares de Itapetinga, Brasil. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(3):253-260.
25. Aguilar D, Yáñez C, Bina M, Dilenque S, Peterson G, Tavella M. Niveles séricos de apolipoproteínas A-I y B en niños obesos. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2001;37(1): 5-12.
26. Van-der-Steege WA, Boekholdt SM, Stein EA, EL-Harchaoui K, Stroes ES, Sandhu MS, et-al. Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment: a case-control analysis in EPIC-Norfolk. *Ann Intern Med.* 2007;146(9): 640-48.