

# PARAOXONASA 1 (PON<sub>1</sub>) Y SU RELACIÓN CON EL PERFIL LIPÍDICO Y LA LIPOPEROXIDACIÓN EN UNA POBLACIÓN ADULTA DE LA CIUDAD DE CERRO DE PASCO, 4330 M

## Paraoxonase 1 (PON<sub>1</sub>) and its relationship with lipid profile and lipoperoxidation in an adult population from the city of Cerro de Pasco, 4330 m

Elizabeth Carranza A<sup>1</sup>, Haydée Zúñiga C<sup>1</sup>, Carmen Peña S<sup>2</sup>, Miguel Huarcaya F<sup>2</sup>, Juan Quispe T<sup>1</sup> y Edison Nina C<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Biología Andina, Facultad de Medicina, UNMSM. <sup>2</sup>Facultad de Farmacia y Bioquímica, UNMSM. <sup>3</sup>Hospital Alberto Sabogal Sologuren.

### RESUMEN

Con el objetivo de analizar la actividad sérica de la enzima paraoxonasa, su distribución fenotípica, y su relación con el perfil lipídico y con el estrés oxidativo, en una población adulta mayor de la ciudad de Cerro de Pasco (4330 m), se estudió el suero sanguíneo de 30 hombres mayores de 60 años y 40 mujeres postmenopáusicas. Se utilizó paraoxon como sustrato para medir las actividades tanto de la paraoxonasa basal como de la estimulada con NaCl 1 M y fenilacetato para medir la actividad arilesterasa. El perfil lipídico se midió con kits comerciales, las apolipoproteínas A-1 y B por métodos turbidimétricos, y el malondialdehído con ácido tiobarbitúrico. Los valores medios del perfil lipídico, APO B y malondialdehído (expresado como TBARS) entre hombres y mujeres no presentan diferencias significativas. La APO A-1 es significativamente mayor en las mujeres que en los hombres. Las actividades de la PON 1 basal y estimulada tampoco difieren significativamente entre los dos grupos. Se encontró diferencia significativa en la actividad arilesterasa en las mujeres con respecto a los hombres. No se encontró correlación entre la actividad paraoxonasa y los otros parámetros estudiados. La actividad arilesterasa correlaciona positivamente con APO A-1 ( $p < 0,05$ ), pero no con HDL-colesterol, APO B y TBARS. En conclusión, los valores del perfil lipídico, APO A-1, APOB y TBARS demostrarían que las personas de la tercera edad que viven en las grandes alturas podrían estar mejor protegidas contra las enfermedades cardiovasculares.

**Palabras clave:** Perfil lipídico, paraoxonasa, estrés oxidativo, altitud.

### SUMMARY

In order to analyze the activity of the serum enzyme paraoxonase, phenotype distribution and its relationship with lipid profile and oxidative stress, in an elderly population from Cerro de Pasco city (4330 m), were studied blood serum of 30 men aged 60 years and 40 postmenopausal women. Paraoxon were used as substrate for measuring the activity of paraoxonase basal and stimulated with NaCl 1 M and measuring phenylacetate arylesterase activity. The lipid profile was measured using commercial kits, apolipoproteins A-1 and B by turbidimetric methods and malondialdehyde with thiobarbituric acid. The mean values of lipid profile, APO B, and malondialdehyde (expressed as TBARS) between men and women do not differ significantly. APO A-1 is significantly higher in women than in men. The activities of the PON 1 basal and stimulated not differ significantly between the two groups. There was significant difference in arylesterase activity in women compared to men. No correlation was found between paraoxonase activity and other parameters studied. Arylesterase activity correlates positively with APO A-1 ( $p < 0,05$ ), but not with HDL-cholesterol, APO B and TBARS. In conclusion, the lipid profile, APO A-1, APOB and TBARS demonstrate that elderly people living at high altitudes could be better protected against cardiovascular disease.

**Keywords:** lipid profile, paraoxonase, oxidative stress, high altitude

### INTRODUCCIÓN

Numerosas evidencias indican que las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDLox) son un factor importante en el inicio y desarrollo de la placa aterosclerótica dentro de la pared arterial <sup>(1)</sup>. La LDL oxidadada es quimiotáctica para monocitos, transforma macrófagos en células

espumosas, ejerce efecto citotóxico en células endoteliales, incrementa la agregación plaquetaria, estimula la migración y proliferación de células musculares lisas <sup>(2)</sup>. Las propiedades antiaterogénicas de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se deben a la capacidad antioxidante que poseen y que se atribuye principalmente a la enzima paraoxonasa 1 (PON<sub>1</sub>), enzima que está asociada físicamente a

las HDL circulantes <sup>(3)</sup>. La PON<sub>1</sub> es una esterasa que posee la capacidad de eliminar fosfolípidos oxidados e hidroxiperóxidos que están presentes en las LDL oxidadas <sup>(4)</sup>. No se conoce el sustrato fisiológico de la enzima PON<sub>1</sub>, pero su actividad sérica se puede determinar utilizando sustratos como paraoxón, fenilacetato, etc <sup>(5)</sup>. Se ha encontrado que dentro de una población los valores plasmáticos de actividad de paraoxonasa varían ampliamente entre individuos; y que permanecen relativamente constantes en un individuo dado <sup>(5)</sup>. Los niveles plasmáticos de PON<sub>1</sub>, así como su actividad frente a diversos sustratos dependen de las características genéticas de cada individuo. Las mutaciones del gen regulador de paraoxonasa contribuyen a los diferentes niveles de actividad de esta enzima, que presentan las distintas personas. Se ha establecido 3 fenotipos: AA (actividad baja) AB (actividad intermedia) y BB (actividad alta) <sup>(6)</sup>. Numerosos estudios han demostrado que la actividad de esta enzima es modulada por la edad y por factores nutricionales, farmacológicos, ambientales, etc. La actividad de PON<sub>1</sub> disminuye con el envejecimiento correlacionándose esta reducción, con el aumento de la susceptibilidad a la oxidación de HDL <sup>(7)</sup>.

Estudios realizados en nuestro país han confirmado que las poblaciones que viven en "grandes alturas" (GA), es decir por encima de los tres mil metros sobre el nivel del mar (NM), han desarrollado mecanismos adaptativos que les permiten vivir en un ambiente de menor presión barométrica y de oxígeno inspirado. Estudios fisiológicos, clínicos y epidemiológicos demuestran que hay menor incidencia de enfermedades coronarias en los residentes de altura que en los de nivel del mar <sup>(8)</sup>. De los factores de riesgo implicados, se conoce que en los habitantes de las grandes alturas (GA), la tasa de colesterol es menor y los niveles de HDL-colesterol son mayores que a nivel del mar, menor prevalencia de hipertensión arterial, y que el diabético de la altura está en menor riesgo de presentar enfermedad cerebro vascular que el diabético del nivel del mar, en razón de las menores alteraciones lipídicas que presenta <sup>(8)</sup>. No se han encontrado, dentro de la bibliografía consultada, estudios sobre las características cinéticas de la PON<sub>1</sub> en habitantes de GA, por lo que se plantea la presente investigación, con la finalidad de analizar la actividad sérica de la PON<sub>1</sub>, su distribución fenotípica y su relación con el perfil lipídico y con el estrés oxidativo, en una población adulta mayor de la ciudad de Cerro de Pasco (4330 m).

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Sujetos de experiencia

El presente es un estudio transversal en el que se incluyeron a 70 personas adultas, 30 hombres y 40 mujeres, con una edad media de 61,5 y 56,7 años, respectivamente, nativas de la ciudad de Cerro de Pasco, 4330 m. Ninguno de ellos padecía de diabetes mellitus y/o enfermedad cardiovascular.

Los sujetos de estudio se presentaron a primera hora de la mañana para la toma de muestra respectiva en condiciones de ayuno absoluto (12 horas previas) y sin haber realizado actividad física.

### Recolección de la muestra

Las muestras sanguíneas, 8 mL, fueron obtenidas mediante punción venosa del antebrazo previa asepsia, siendo recibidas en tubos de ensayo sin anticoagulante, limpios y desinfectados. La sangre extraída se dejó reposar por 30 minutos para coagular y luego se centrifugó por 5 minutos a 4000 rpm para separar el suero. Estos fueron colocados en un recipiente hermético entre 2 a 5°C, transportándose al laboratorio del Instituto Nacional de Biología Andina, para ser almacenados a -40°C, hasta el momento del análisis.

### Determinaciones

Se determinaron los niveles séricos de glucosa, colesterol total, HDL-colesterol (HDL-col) y triglicéridos por métodos enzimáticos convencionales usando kits comerciales. La concentración de la LDL-colesterol (LDL-col) se determinó aplicando la fórmula de Friedewald. Las determinaciones de Apo A-I y Apo B se realizaron por inmunoturbidimetría usando kits de RANDOX (Reino Unido).

La peroxidación de lípidos sérica fue evaluada midiendo el nivel de MDA, según el método de Hong, Yeh, Chang y Hu <sup>(9)</sup>. El nivel de MDA se expresa como "Sustancias Reactivas con el Ácido Tiobarbitúrico" (TBARS) y fueron calculadas usando el coeficiente de extinción molar  $1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$ .

La determinación de la actividad de la paraoxonasa (PONasa) se midió sin (basal, PON<sub>1</sub>SE) y con (estimulada, PON<sub>1</sub>CE) NaCl 1M por el método descrito por Hernández <sup>(10)</sup>; la tasa de hidrólisis del paraoxón se determinó por espectrofotometría monitoreando el p-nitrofenol formado en la reacción. La mezcla del ensayo basal incluyó 1 mM de paraoxón, 1 mM de CaCl<sub>2</sub> en buffer glicina 50 mM, pH 10, y 0,020

mL de suero. Para la actividad PONasa estimulada por NaCl, el buffer de ensayo incluyó además 1 M de NaCl y 0,010 mL de suero. Para los cálculos se utilizó el coeficiente de extinción molar ( $\epsilon$  405) del p-nitrofenol:  $180500 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ . La actividad PONasa se expresó como  $\mu\text{mol}$  de p-nitrofenol formado por min por L de suero (U/L). La actividad arilesterasa (ARILEST) se determinó utilizando fenilacetato como sustrato<sup>(6)</sup>. La tasa inicial de la hidrólisis se determinó por espectrofotometría a 270 nm. La mezcla para el ensayo estaba compuesta por 1 mM de fenilacetato,  $\text{CaCl}_2$  0,9 mM en Tris-HCl 20 mM, pH 8,0 y 0,025 mL de suero (diluido 1:40). Se calculó la actividad de la enzima utilizando el coeficiente de extinción molar del fenol ( $1310 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ). La actividad arilesterasa se expresó como  $\mu\text{mol}$  de fenilacetato hidrolizados por min por mL de suero (KU/L).

La distribución fenotípica de PON<sub>1</sub> se determinó mediante el método del doble sustrato, tal como lo describe Eckerson *et al.*<sup>(6)</sup>. Se calculó el cociente de la actividad de la paraoxonasa estimulada con CINA entre la actividad arilesterasa para cada individuo. Se empleó la distribución acumulativa de las razones de actividad para agrupar los casos en uno de los tres fenotipos posibles: AA, AB, y BB.

Los rangos de corte para el cociente PON<sub>1</sub>CE/ARILEST fueron los siguientes: <4,5 se asignó como fenotipo AA, entre 4,5 y 7,0 al AB, y >7,0 al BB.

### Análisis Estadístico

Los resultados fueron expresados en valores medios y desviación estándar. Se comparó las medias

según la prueba t de Student, y se evaluó el grado de asociación mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Se consideró significativo todo resultado cuyo valor asociado de  $p$  sea <0,05.

### RESULTADOS

La Tabla 1 muestra la edad y parámetros bioquímicos de la población participante. La media de edad de los 30 hombres fue de  $61,5 \pm 6,5$  años y de las 40 mujeres fue  $56,7 \pm 10,1$  años, sin diferencia significativa ( $p=0,107$ ). Los resultados del nivel de glucosa en hombres y mujeres fueron muy similares:  $78,7 \pm 13,4$  y  $75,5 \pm 13,2$ , respectivamente. En relación a los parámetros lipídicos, ninguno de ellos presentó diferencia significativa entre ambos grupos. La comparación de los valores medios de APO A-1 ( $168,4 \pm 8,6$  y  $185,3 \pm 12,6$ ) y APO B ( $70,9 \pm 9,5$  y  $61,7 \pm 16,5$ ), entre hombres y mujeres, dio como resultado una diferencia significativa para APO A-1, mas no para APO B. No se encontró diferencia significativa entre los valores medios de TBARS ( $4,1 \pm 0,4$  y  $3,8 \pm 0,7$ ).

Los promedios de las actividades séricas (U/L) de paraoxonasa basal (PON<sub>1</sub>SE), paraoxonasa estimulada con NaCl 1M (PON<sub>1</sub>CE) y arilesterasa (ARILEST) se presentan en la tabla 2. La actividad de la paraoxona basal es ligeramente menor en hombres  $209,6 \pm 82,7$  (rango desde 83,2 hasta 375,4) que en las mujeres  $239,6 \pm 75,1$  (rango desde 153,8 hasta 416,8), pero sin significación estadística.

El comportamiento de la PON<sub>1</sub> en presencia de NaCl 1 M fue similar, los promedios de la actividad PON<sub>1</sub>CE en hombres y mujeres fueron de  $524,6 \pm 249,47$  (rango desde 187,2 hasta 1062,8) y  $721,1 \pm 326,0$  (rango desde 312,5 hasta 1371,7), respectivamente, sin diferencia estadística. Solamente se encontró diferencia significativa en la actividad arilesterasa, los valores promedio para las mujeres fueron  $91,6 \pm 20,3$  (rango desde 65,7 hasta 142,1) y para los hombres  $110,1 \pm 26,3$  (rango desde 65,6 hasta 171,7).

En relación a la distribución fenotípica de la población, los resultados muestran una frecuencia de 17,1% para el fenotipo AA,

**Tabla 1.** Características de la población de estudio.

	H	M	p<
n	30	40	
Edad, años	$61,5 \pm 6,5$	$56,7 \pm 10,1$	0,107
Glucosa, mg/dL	$78,7 \pm 13,4$	$75,5 \pm 13,2$	0,423
Colesterol, mg/dL	$196,8 \pm 24,5$	$195,4 \pm 38,0$	0,902
HDL-col, mg/dL	$38,4 \pm 10,6$	$40,1 \pm 8,4$	0,615
LDL-col, mg/dL	$123,5 \pm 28,3$	$119,8 \pm 36,2$	0,751
Triglicéridos, mg/dL	$174,7 \pm 83,7$	$177,6 \pm 72,2$	0,913
APO A-1 mg/dL	$168,4 \pm 8,6$	$185,3 \pm 12,6$	0,000
APO B, mg/dL	$70,0 \pm 9,5$	$61,7 \pm 16,5$	0,091
TBARS, $\mu\text{moles/L}$	$4,1 \pm 0,4$	$3,8 \pm 0,7$	0,147

**Tabla 2.** Comparación de la actividad PON<sub>1</sub>SE, PON<sub>1</sub>CE y ARILEST de hombres y mujeres.

	H	M	p
n	30	40	
PON <sub>1</sub> SE (U/L)	$209,6 \pm 82,7$	$239,6 \pm 75,1$	0,276
PON <sub>1</sub> CE (U/L)	$522,4 \pm 249,4$	$721,1 \pm 326,0$	0,050
ARILEST (KU/L)	$91,6 \pm 20,3$	$110,1 \pm 26,3$	0,025

60% para el fenotipo AB y 22,9% para el fenotipo BB (figura 1).

También se evaluó el nivel de asociación entre las actividades de PON1, HDL-col, APO A-1, APO B y TBARS en la muestra total (ver tabla 3). Se encontró una fuerte relación directa entre actividades de PON1SE, PON1CE y ARILEST, con significación estadística  $p=0,000$  en los tres casos. La actividad arilesterasa correlaciona positivamente con APO A-1 ( $p<0,05$ ). No se encontró correlación con HDL-col, APO B y TBARS.

### DISCUSIÓN

La enfermedad cardiovascular es la causa más importante de morbi-mortalidad entre las personas mayores de 65 años de edad, especialmente en los países desarrollados. Si bien las mujeres antes de la menopausia tienen una prevalencia menor de enfermedad cardiovascular, esta última aumenta con la edad, alcanzando un nivel similar al de los hombres <sup>(11)</sup>. Con el envejecimiento también se produce un aumento en los niveles de colesterol sérico total (CT) y colesterol LDL (LDL-C) y bajos niveles de colesterol HDL (HDL-C) <sup>(12)</sup>, y una mayor susceptibilidad de la lipoproteínas de alta y baja densidad a oxidarse <sup>(13)</sup>.

Los niveles de glucemia fueron similares en varones y mujeres estando dentro de los valores establecidos, no se presentó ningún caso de diabetes. Los valores promedios obtenidos del perfil lipídico en este estudio, indican que el colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos están dentro de los límites considerados como deseables, según la literatura <sup>(14)</sup>, aunque los valores de HDL-colesterol están dentro del límite considerado como “riesgo moderado”; no existe diferencia por género. Las apolipoproteínas A-1 y B están dentro de los valores normales y solamente en el caso de la APO A-1 se encuentra incrementada en mujeres ( $p<0,001$ ), lo que indicaría un bajo riesgo cardiovascular.

Para medir el nivel de peroxidación lipídica se usó malondialdehído como biomarcador, que por

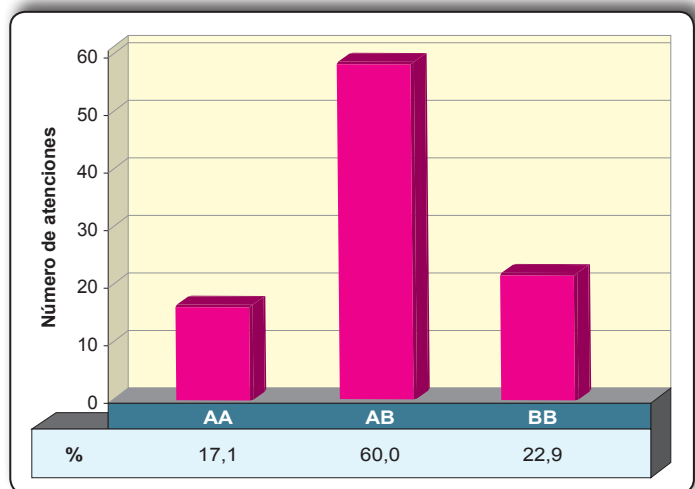


Figura 1. Distribución de fenotipos de PON1 en la población total.

razones metodológicas se expresa como “Sustancias Reactivas con el Ácido Tiobarbitúrico” (TBARS). Los valores de TBARS encontrados son similares a los valores control reportados en la literatura <sup>(15)</sup>, no hubo diferencia por género.

Se ha demostrado una disminución de la actividad de la PON1 con el envejecimiento <sup>(7)</sup>, esto implicaría que su actividad antioxidante podría afectar negativamente las propiedades protectoras de las HDL en las personas mayores.

En el presente estudio, se ha evaluado la actividad paraoxonasa basal y estimulada de la PON1 en personas sanas. Los resultados muestran variaciones interindividuales similares a las reportadas por otros autores, quienes encuentran variaciones de hasta 15 veces <sup>(16)</sup>. En el presente estudio, la variabilidad es de alrededor de 5 veces, quizás debido al tamaño de la muestra estudiada. No se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres, tal como han sido reportadas por otros autores. Los valores promedio de la actividad de PON1 encontradas en este estudio son mayores que las encontradas en un grupo de estudiantes universitarios de Lima <sup>(17)</sup>, no sabemos si es por la metodología empleada o es una característica de las poblaciones que viven en las grandes alturas. En nuestro país no conocemos valores de la actividad de esta enzima en poblaciones andinas, por lo que es necesario estudiar otros grupos etarios, tanto de nivel del mar como de altura. La actividad arilesterasa es

Tabla 3. Correlación entre la actividad PON1 y HDL-colesterol, APO A-1, APO B y TBARS.

	PONCE	ARILEST	HDL-COL	APO A-1	APO B	TBARS
PON1SE	0,916**	0,754**	0,133	0,119	0,175	0,02
PON1CE		0,819**	0,209	0,198	0,185	0,006
ARILEST			0,063	0,375*	0,178	-0,034
HDL-COL				0,027	0,136	-0,103
APO A-1					-0,187	0,003
APO B						0,148

\* $p<0,05$ , \*\* $p<0,001$

mayor en mujeres que en hombres ( $p=0,025$ ) y sus valores son mayores que los encontrados en el grupo de estudiantes de Lima <sup>(17)</sup>.

La relación que se obtiene al dividir la actividad de PON<sub>1</sub>CE entre ARISTEL mostró una distribución del 17,1% para el fenotipo AA, 60% para el fenotipo AB y 21,9% para el fenotipo BB. Estos resultados no difieren mayormente de los encontrados por Cataño a nivel del mar <sup>(17)</sup>.

En la literatura se ha encontrado que la actividad de PON<sub>1</sub> disminuye con la edad <sup>(7)</sup> y una explicación sería el incremento del estrés oxidativo con la edad. Nuestra población de estudio, conformada por personas aparentemente sanas, no presenta incremento de TBARS y sus valores promedio de actividad paraoxonasa y arilesterasa son similares a los del nivel del mar; estos resultados demostrarían que, en relación a la acción que la PON<sub>1</sub> tiene contra las enfermedades cardiovasculares, las poblaciones de altura estarían mejor protegidas.

Está ampliamente establecida la relación directa entre actividad PON<sub>1</sub> y HDL-colesterol y APO A-1 <sup>(18)</sup>; sin embargo, en nuestro trabajo no encontramos esta relación, salvo la relación no muy fuerte entre arilestarasa con APO A-1 ( $p<0,05$ ). Hay factores que influyen en los niveles de HDL-col que no necesariamente pueden afectar los niveles de PON<sub>1</sub>. Se ha demostrado que hay una serie de factores no genéticos que influyen en los niveles séricos de PON<sub>1</sub> <sup>(7)</sup>.

## CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en el presente estudio nos permiten concluir que: las mujeres postmenopáusicas y los hombres mayores de 60 años que viven en Cerro de Pasco (4330 m) presentan valores lipídicos, apolipoproteínas y TBARS dentro de los rangos considerados sin riesgo cardiovascular. Los valores promedio de actividad de la enzima paraoxonasa y su distribución fenotípica en comparación a un grupo joven de nivel del mar indicarían que, los habitantes de las grandes alturas estarían mejor protegidos de las enfermedades cardiovasculares en el envejecimiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wattanapitayakul SK, Bauer JA. Oxidative pathways in cardiovascular disease. Roles, mechanisms, and therapeutic implications. *Pharmacology & Therapeutics* 2001; 89(2): 187-206.
2. Lundberg A, Hansson G. Innate immune signals in atherosclerosis. *Clinical Immunology* 2010; 134(1): 5-24.
3. Mackness MI, Durrington PN. High density lipoprotein, its enzymes and its potential to influence lipid peroxidation. *Atherosclerosis* 1995; 115(2):243-53
4. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2001; 21: 473-80.
5. Furlong CE. PON<sub>1</sub> status and neurologic symptom complexes in Gulf War veterans. *Genome Res.* 2000; 10: 153-5
6. Eckerson HW, Wytte CM. The human serum paraoxonase/ arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet* 1983; 35(6): 1126-38.
7. Costa L, Gennaro G and Furlong CE. Pharmacological and dietary modulators of paraoxonase 1 (PON<sub>1</sub>) activity and expression: the hunt goes on *Biochemical Pharmacology* 2011; 81: 337-344
8. González G. Metabolismo en las grandes alturas. *Acta Andina* 2001; 9(1-2): 31-42
9. Hong Y, Yeh S, Chang C, Hu M. Total plasma malondialdehyde levels in 16 taiwanese college students determined by various thiobarbituric acid test and an improved high performance liquid chromatography based method. *Clinical Biochemistry* 2000; 33 (8): 619 - 25.
10. Hernández AF, Gonzalvo MC, Gil L, Rodrigo G, Villanueva E. Distribution profiles of paraoxonase and cholinesterase phenotypes in a Spanish population. *Chemico-Biological Interactions* 1999; 119-120: 201-209.
11. Yazdanyar A, Newman AB. The burden of cardiovascular disease in the elderly: morbidity, mortality, and costs. *Clin Geriatr Med* 2009; 25(4): 563-77.
12. Winder A. Management of lipids in the elderly. *Journal of The Royal Society of Medicine* 1998; 91: 189-91
13. Schmuck A, Fuller CJ, Devaraj S, Jialal I. Effect of Aging on Susceptibility of Low-Density Lipoproteins to Oxidation. *Clin. Chem.* 1995; 41: 1628-32.
14. National Cholesterol Education Program (NCEP). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002; 106(25): 3143-421.
15. Okur HK, Pelin Z, Yuksel M, Yosunkaya S. Lipid peroxidation and paraoxonase activity in nocturnal cyclic and sustained intermittent hypoxia. *Sleep Breath* 2013; 17(1): 365-71.
16. Sepahvand F, Shafiei M, Ghaffari SM, Rahimi-Moghaddam P, Mahmoudian M. Paraoxonase Phenotype Distribution in a Healthy Iranian

Population. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 2007; 101: 104-7.

17. Cataño MH, Cárdenas FA, Cueva EJ, Zavaleta PA, Izaguirre PV, Carranza AE. Actividad y fenotipos de Paraoxonasa-1 en una población de estudiantes universitarios en Lima-Perú. Ciencia e Investigación 2005; 8(1): 40-7.
18. Blatter MC, Moren X, and James RW. Paraoxonase-1 and serum concentrations of HDL-cholesterol and apoA-I. J Lipid Res 2006; 47(3): 515-20.

Manuscrito recibido el: 25/01/2013

Aceptado para su publicación el: 27/03/2013

**Correspondencia:**

Nombre: Elizabeth Carranza Alva  
Dirección: Instituto Nacional de Biología Andina  
Facultad de Medicina - UNMSM.  
Av. Alfonso Ugarte 880. Lima 1, Perú.  
e-mail: ecarranzalva@yahoo.com