

Expertos Invitados

● Apolipoproteína E: ¿Un Candidato Importante para la Interacción entre Genes y Nutrientes?



Columnista Experto de SIIC

Dr. Lars Berglund,* Columnista Experto, SIIC

Función que desempeña: MD, Department of Medicine, University of California Davis, Sacramento, EE.UU. Otro trabajo de su autoría: Wu HD, Berglund L, Dimayuga C, Jones J, Sciacca RR, DiTullio MR, Homma S. High lipoprotein(a) levels and small apolipoprotein(a) sizes are associated with endothelial dysfunction in a multiethnic cohort, *Journal of the American College of Cardiology* 43:1828-1833, 2004*En colaboración con el Dr. Guijing Lu, Department of Medicine, University of California Davis, Davis, USA. Department of Medicine, Xiangya Hospital of Xiangya Medical School, Central South University, R. P. China

Introducción

Una dieta con elevado contenido de grasas saturadas y colesterol contribuye al desarrollo de aterosclerosis y se recomienda de manera general una modificación en la dieta como el primer paso para disminuir los niveles plasmáticos de lípidos.^{1,2} Numerosos estudios analizaron el papel de las interacciones entre genes y nutrientes en respuesta a los niveles de los lípidos plasmáticos así como a las variaciones en el consumo de grasa, de colesterol o de ambos.³⁻⁶ Varios genes candidatos llaman la atención, y el *locus* del gen de la apolipoproteína E (apoE) se considera con gran interés. La apoE cumple funciones importantes en el proceso lipolítico y en la captación de lipoproteínas ricas en triacilglicérols (LRT) mediada por receptores.⁷⁻⁹ El gen de la apolipoproteína E (APOE), localizado en el cromosoma humano 19, tiene una longitud de 3.7 kb y contiene cuatro exones. El producto primario del gen APOE es una proteína de 317 aminoácidos que da origen a una proteína madura de 299 aminoácidos mediante la división de un péptido señal de 18 aminoácidos. La proteína ha sido caracterizada en detalle y está presente en los quilomicrones, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y las lipoproteínas de alta densidad (HDL).¹⁰ Adicionalmente, la apoE se encuentra en una subfracción de las lipoproteína a [Lp(a)]. Las propiedades de enlace al receptor residen en la parte N-terminal de la apoE en tanto que su dominio de enlace a los lípidos reside en la porción C-terminal. Es bien reconocido que la apoE se presenta en tres isoformas diferentes (E2, E3 y E4), codificadas por tres alelos APOE (E2, E3 y E4), lo cual resulta en seis genotipos diferentes (E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4, E4/E4).^{7,8-12} La APOE2 difiere del tipo elemental, la APOE3, por la sustitución de una arginina por una cisteína a nivel del aminoácido 158, y la APOE4 difiere de la APOE3 por la sustitución de una cisteína por una arginina a nivel del aminoácido 112 (figura 1). Además, se describieron otras variantes genéticas en el *locus* APOE.^{13,14}

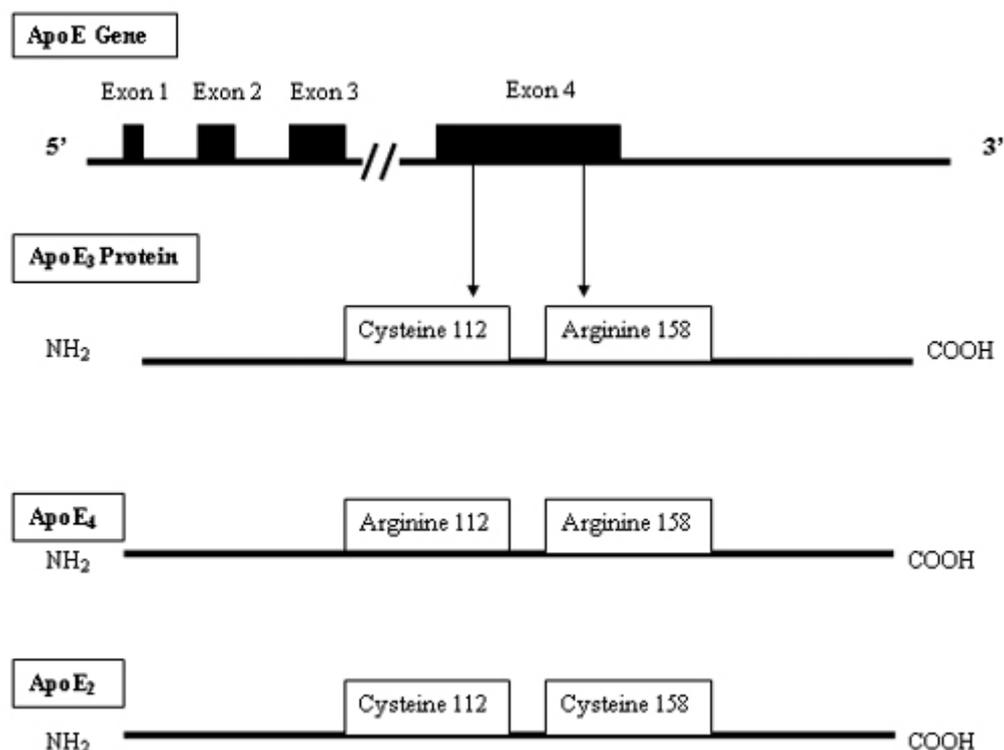


Figura 1. Ilustración del gen ApoE y sus proteínas correspondientes. La figura superior muestra el gen con sus cuatro exones, representados por las barras negras. Dentro del cuarto exón, están los codones correspondientes a los sitios de mutación 112 y 158 en la proteína ApoE, lo cual resulta en las tres proteínas correspondientes, ApoE3, ApoE4 y ApoE2.

Distribución del alelo APOE en el mundo

La frecuencia del alelo APOE varía considerablemente entre las diferentes poblaciones. En las poblaciones africanas, la frecuencia del APOE3 varía desde 0.536 en los pigmeos hasta 0.850 en los marroquíes.^{15,16} Los pigmeos y los khoisan tienen las frecuencias más altas del APOE4 observadas en el mundo hasta el momento.^{15,17} Los valores del APOE2 varían desde 0.027 en los nigerianos hasta 0.116 en una muestra mixta de poblaciones subsaharianas, pero ello no se corresponde con variaciones en el APOE3 o en el APOE4.^{15,18} Entre los etíopes y los sudaneses también se presenta otro alelo, el APOE5, con una frecuencia de alrededor del 1%.^{19,20} Entre los europeos, las frecuencias del APOE3 y del APOE4 se correlacionan inversamente. Están distribuidos con una declinación de norte a sur: frecuencias APOE3 menores y APOE4 mayores en el norte de Europa, en tanto que se encuentran frecuencias APOE3 altas y APOE4 bajas en el sur del continente.²¹ Entre los asiáticos, el APOE3 varía desde 0.620 entre los aborígenes malayos hasta 0.870 en los coreanos. Los chinos presentan las frecuencias más bajas del APOE4 y los aborígenes malayos las más altas.^{22,24} Las poblaciones asiáticas se caracterizan además por una notable variabilidad del APOE2. En el mundo, los siberianos presentan una de las más bajas frecuencias del APOE2 (0.004), mientras que éste es uno de los más frecuentes entre los aborígenes de Malasia (0.14).^{22,25} Los americanos nativos se caracterizan por la ausencia del APOE2.^{22,27,28} La frecuencia del APOE4 es en promedio bastante alta. La limitada información disponible con respecto a los polinesios y a los nativos de Oceanía (aborígenes de Australia y Nueva Guinea) indica que la frecuencia del APOE3 entre los papúes es la más baja del mundo, en tanto que el APOE4 se presenta entre ellos con alta frecuencia. A pesar de la proximidad geográfica, el APOE2 está virtualmente ausente entre los aborígenes de Australia, mientras que su frecuencia entre los papúes es la más alta del mundo.²⁷

Asociación del APOE con las lipoproteínas plasmáticas

Las variaciones en el *locus* del gen APOE están asociadas con diferencias en los niveles plasmáticos de lípidos y de lipoproteínas así como con diferencias en el riesgo de aterosclerosis prematura.^{7-9,29-31} La ApoE es un componente de los quilomicrones ricos en triglicéridos (TG), de las partículas VLDL y sus remanentes y de una subclase de HDL. La principal función de la apoE en el

metabolismo plasmático de los lípidos es mediar la interacción entre los remanentes de los quilomicrones y de las partículas de IDL y los receptores para las lipoproteínas, incluyendo el receptor LDL y el receptor de los remanentes de quilomicrones o el receptor apoE. El receptor remanente parece ser la proteína relacionada con el receptor LDL. En la población general, el alelo E2 está uniformemente asociado con menores niveles de colesterol plasmático total, colesterol asociado a LDL (LDLc) y apoB, y con elevados niveles de TG (triglicéridos) y apoE en comparación con el alelo E3. Elevados niveles de TG y de apoE corresponden a una depuración debilitada de las partículas remanentes que contienen apoE2, presumiblemente debido a un reconocimiento deficiente de estas partículas mediado por receptor.³² Los fundamentos de los reducidos niveles de apoB y de LDLc en los individuos E2/E3 y E2/E2 son menos claros. Enholm y col.³³ sugirieron que la presencia de la apoE2 en las partículas VLDL intestinales obstaculiza su conversión a LDL al interferir en el proceso lipolítico normal. Inversamente, el alelo E4 se asocia con mayores niveles de colesterol total, LDLc y apoB, y con niveles inferiores de apoE. En general, parece que las dietas con bajo contenido graso tienden a reducir el LDLc plasmático y quizá los niveles plasmáticos de colesterol total, más en los individuos APOE4 que en los sujetos APOE2 y APOE3. La isoforma apoE4 tiene la mayor eficiencia fraccional de absorción de colesterol desde el intestino y la mayor afinidad para el enlace con lipoproteínas mediado por el receptor LDL; por eso lleva a un incremento en la regulación negativa de los receptores LDL comparado con las isoformas apoE2 o apoE3. Estas observaciones son coherentes con el catabolismo más lento que se observa en las partículas lipoproteínicas que contienen apoE4 comparado con el de las que contienen apoE3.³⁴ En un estudio de más de 9 000 participantes provenientes del *Copenhagen City Heart Study*, Frikke-Schmidt y col. demostraron que las asociaciones entre el *locus* APOE y los niveles de colesterol o de apoB en el plasma son invariables, es decir, se presentan en la mayoría de los contextos (por ejemplo, se presentan en hombres y también en mujeres), en tanto encontraron que las asociaciones entre la apoE y otras lipoproteínas como los triglicéridos, las apoA1, el colesterol asociado a HDL (HDLc) y Lp(a) son dependientes del contexto.^{35,36} Dado que las asociaciones entre la apoE y la apoB fueron significativas aun cuando se ajustó el colesterol pero no ante el proceso inverso, los autores sugirieron que la apoB es el factor primariamente asociado con el genotipo apoE. Debería señalarse, sin embargo, que en este estudio los niveles de triglicéridos representaron situaciones posprandiales y que el LDLc no fue incluido en el análisis. En otro estudio realizado por Gómez-Coronado y col.,³⁷ 614 sujetos (221 hombres y 393 mujeres) fueron convocados entre los empleados del hospital Ramón y Cajal de Madrid, España. En los hombres, el polimorfismo APOE se asoció con variaciones plasmáticas de los triglicéridos y de las VLDL. En las mujeres, el polimorfismo APOE se asoció con los niveles de colesterol plasmático total y las variables relacionadas, es decir, los niveles de LDL y HDL. Los efectos de los alelos fueron examinados tomando el homocigoto E3 como referencia. En los hombres, la presencia del alelo E2 incrementó considerablemente las concentraciones de triglicéridos VLDL y de colesterol VLDL, lo cual fue acompañado por un incremento de los contenidos de la apoC-II en esas partículas. La presencia del alelo E3 no influyó en el patrón de lipoproteínas en los hombres. En las mujeres, el alelo E2 se asoció con menores niveles de LDLc y apoB, en tanto que el alelo E4 se asoció con incremento del LDLc y una disminución de los niveles de HDLc, los fosfolípidos HDL y la apoA-I. Estos efectos fueron esencialmente mantenidos luego de excluirse del análisis a las mujeres posmenopáusicas y a las usuarias de anticonceptivos orales. Los autores sugirieron que el sexo interactúa con los efectos del polimorfismo APOE: en las mujeres, éste influyó en los niveles de LDL y HDL, en tanto que en los hombres, preferentemente afectó los niveles de VLDL. El efecto del gen APOE sobre las lipoproteínas podría variar con la edad. En las personas de edad avanzada así como en los niños existe menor diferencia en los niveles de LDLc entre los individuos portadores del alelo E4 y los no portadores.^{38,39} Es interesante notar que, en ambos grupos etarios, la presencia del alelo E2 se asocia con menores niveles de LDLc. Jarvik y col. advirtieron además una variación dependiente de la edad entre la apoE y los lípidos plasmáticos.⁴⁰ Mediante un seguimiento longitudinal de gemelos masculinos de raza blanca, demostraron que aunque los portadores del alelo E4 tenían inicialmente mayores niveles de triglicéridos y colesterol en comparación con los homocigotos E3, esta diferencia desaparecía luego de un período de 18 años. En individuos turcos se describió una asociación entre el alelo E2 y los niveles de HDLc, específicamente relacionada con el sexo.⁴¹ En 210 mujeres turcas (edad 40 ± 12), pero no en los hombres, la frecuencia del alelo E2 se incrementó casi 6 veces desde los terciles menores de HDLc hasta los mayores. Además, el alelo E2 fue más común entre los individuos con altos niveles de LpA-I, es decir, HDL con apoA-I pero no con apoA-II. Esta subfracción HDL generalmente

corresponde a la mayor subpoblación HDL₂, que notablemente, Isasi y col. asociaron en su estudio con la apoE2 en los niños.³⁹ En vista de sus resultados, Mahley y col.⁴¹ sugieren que las HDL que contienen apoE2 podrían ser un peor sustrato para la lipasa hepática, en comparación con las HDL que contienen apoE3 o E4; esto llevaría a una acumulación de HDL en el plasma. Más aun, podría existir una diferencia en los mecanismos de depuración entre las HDL que contienen apoE2 en comparación con las que contienen apoE3 o apoE4. Garcés y col.⁴² investigaron 1 255 niños españoles en edad escolar, de 6 y 7 años (promedio: 6.7): 631 varones y 624 niñas. Los autores demostraron que en la edad prepuberal, la influencia del genotipo APOE sobre los niveles de colesterol total, de LDLc y de apoB, es más evidente en las niñas que en los niños. Recientemente, el papel de la apoE ha sido extendido además al tránsito intracelular de las lipoproteínas, pero existe información limitada en cuanto a si esto es influido por variaciones en el genotipo.^{43,45}

Efectos de la interacción entre el gen de la APOE y los nutrientes

Existe pronunciada variabilidad interindividual en la respuesta de los niveles de lípidos plasmáticos a los cambios en los contenidos de grasa y colesterol de la dieta.⁴⁶ En vista de estas asociaciones entre los *locus*

APOE y los lípidos plasmáticos, los investigadores exploraron si algunas de estas variaciones en respuesta a la dieta podrían deberse al gen de la APOE. Se realizaron muchos estudios sobre este tema, pero los resultados no son uniformes.

Mientras que algunos estudios encontraron respuesta más pronunciada a la dieta en los portadores del alelo E4, otros comunicaron que, entre todos los genotipos APOE, no existen diferencias en la respuesta a las modificaciones en los contenidos de grasa o colesterol, o de ambos, en la dieta.^{4-6,47} Un hallazgo interesante y bastante constante, sin embargo, es la presencia de un efecto aparentemente ligado al sexo: el efecto apoE fue visto generalmente entre los hombres pero no entre las mujeres.^{5,6} Este patrón mixto fue recientemente analizado por Weggemans y co.,⁴⁸ quienes elaboraron un metaanálisis de 26 ensayos clínicos sobre la dieta, controlados, que habían sido realizados en su propio servicio.

Evaluaron los efectos del genotipo APOE en respuesta a las modificaciones en la dieta en 395 individuos sanos, equilibrados en cuanto al sexo. Los autores agruparon la información concerniente a la respuesta en los niveles de LDLc y HDL, que habían obtenido de cuatro tipos de ensayos; el del reemplazo de grasas cisinsaturadas por grasas saturadas (n = 7 estudios), el del reemplazo de grasas cisinsaturadas por grasas transinsaturadas (n = 2), el consistente en cambios en el colesterol de la dieta (n = 8) y el correspondiente a los diterpenos del café (n = 9).

En total, hubo diferencias pequeñas y no significativas entre los genotipos APOE y la respuesta en los niveles de LDLc, y los resultados permanecieron sin modificaciones luego de un ajuste por edad, sexo e índice de masa corporal (IMC).

Se notó una diferencia mediada por el sexo en el HDLc, dado que la respuesta a las grasas transinsaturadas y al colesterol fue diferente, de acuerdo con el genotipo APOE en los hombres, pero no en las mujeres. Los autores son cautos en cuanto a una estimación excesiva de estos resultados debido a eventuales asociaciones casuales.

Loktinov y col.⁴⁹ investigaron 132 individuos sanos, independientes, que participaron del estudio *European Prospective Investigation of Cancer (EPI C)*, que incluía una cohorte de alrededor de 25 000 individuos. El subgrupo sobre el cual se realizó el informe fue parte de un estudio de control de calidad de los métodos de dieta implementados.

En los 132 sujetos, los niveles séricos de colesterol se correlacionaron con el consumo de las grasas totales y las grasas saturadas. Con respecto al LDLc se vio correlación significativa con la ingesta relativa de grasas saturadas solamente en el E4/E3, pero no en el E3/E3 ni en el E3/E2.

En un proyecto de intervención prospectiva aleatoria sobre los factores de riesgo para los lactantes, en Turku, Finlandia, Routi y col.⁵⁰ examinaron en un grupo de niños de 7 a 24 meses el efecto que podría tener, en relación con el fenotipo APOE, una intervención sobre las concentraciones séricas de Lp(a), consistente en la reducción del colesterol en la dieta.

Encontraron que los valores séricos de Lp(a) diferían significativamente de acuerdo con el fenotipo APOE; en promedio, los valores Lp(a) se incrementaron en el siguiente orden, de acuerdo con los fenotipos: genotipos E2/E2, E3/E2, E4/E2, E4/E3 y E4/E4. Sus resultados sugirieron que los fenotipos APOE influyen en las concentraciones séricas de Lp(a) pero que los efectos de una intervención consistente en la reducción de los contenidos de colesterol en la dieta no fueron importantes en los niños de 24 meses.

En un ensayo de 6 meses, prospectivo y aleatorio, Lapinleimu y col.⁵¹ estudiaron los efectos del

fenotipo APOE sobre las modificaciones en las concentraciones séricas de los lípidos. El ensayo se realizó en una población de 846 lactantes que tenían 7 meses al comienzo del estudio, y consistió en la administración de una dieta con bajo contenido de grasas saturadas y colesterol. Encontraron que el fenotipo APOE influía notablemente la concentración de colesterol sérico a los 7 meses de edad; entonces, las concentraciones de colesterol sérico eran mayores en los lactantes APOE4-positivos (E2/E4, E3/E4 y E4/E4) que en los lactantes APOE4-negativos; [159 ± 31 mg/dl (4.10 ± 0.81 mmol/l) comparado con [150 ± 29 mg/dl (3.89 ± 0.74 mmol/l)]. La concentración de HDLc fue ligeramente menor en los lactantes APOE4-positivos que en los lactantes E4- negativos [34 ± 8 mg/dl (0.88 ± 0.20 mmol/l) vs. 35 ± 7 mg/dl (0.91 ± 0.19 mmol/l)]. Entre los 7 y los 13 meses de edad, la concentración sérica de colesterol en los lactantes del grupo intervenido no se modificó, la concentración de apoB se incrementó levemente, y la concentración de apoA1 disminuyó. En los lactantes de control, la concentración del colesterol sérico se incrementó 9 ± 25 mg/dl (0.24 ± 0.65 mmol/l), la concentración de la apoB se incrementó marcadamente, y la concentración de la apoA1 fue estable. Los cambios en los lípidos séricos y en las concentraciones de las lipoproteínas apo que resultaron de la intervención en la dieta fueron independientes del fenotipo APOE. El autor sugirió que el fenotipo APOE influía marcadamente en la concentración sérica del colesterol a los 7 meses de edad. Entre los 7 y los 13 meses, una reducción de las grasas saturadas y del colesterol en la dieta prevenía con efectividad los incrementos del colesterol sérico y de las concentraciones de los colesteroles de densidades baja e intermedia asociadas con la edad, con respecto a lo observado en los lactantes controles, pero el efecto de la dieta se produjo en estos niños independientemente del fenotipo APOE.

Dreacon y col.⁵² realizaron un estudio prospectivo en 103 hombres sanos, diseñado para evaluar la influencia del fenotipo APOE sobre los niveles de las lipoproteínas en respuesta a una dieta con bajo contenido graso (24% de grasa), en comparación con una dieta rica en grasas (46% de grasa). Encontraron que la reducción del LDLc inducida por la dieta no reducía el número de partículas LDL, pero sí resultaba en un cambio de las partículas LDL grandes, flotantes, ricas en ésteres de colesterol (S_f : 7-12) por partículas más pequeñas y densas (S_f : 0-7). La magnitud de este efecto se asoció notablemente con el fenotipo APOE, mostrando reducciones progresivamente mayores en las concentraciones de las grandes partículas LDL, entre las personas con diferentes fenotipos APOE, en el siguiente orden: E3/E2 < E3/E3 < E4/E3 y E4/E4. Estos resultados sugieren que la relativa magnitud de las reducciones del LDLc inducidas por una dieta hipograsa en sujetos con diferentes fenotipos APOE podría depender del hecho de que el colesterol sea transportado predominantemente en partículas LDL de pequeño o de gran tamaño.

Finalmente, un estudio realizado por Erkkilä y col.⁵³ sobre la respuesta de los lípidos plasmáticos a las grasas y carbohidratos de la dieta en hombres y mujeres con enfermedad coronaria (EC), apoya aun más la asociación entre el metabolismo de los triglicéridos y la apoE2. En general, los portadores del alelo E2 tuvieron menores niveles de LDLc así como una tendencia a niveles incrementados de triglicéridos, en comparación con los portadores del E3 y el E4. Más aun, hubo asociación positiva entre la sacarosa de la dieta (6% a 7% del total del aporte calórico), y los triglicéridos plasmáticos entre los portadores del alelo E2.

Estudios posprandiales

Dado que la apoE tiene importantes funciones en el metabolismo de los quilomicrones remanentes, ha habido un gran interés en el papel de los genotipos APOE en la instancia posprandial. Más aun, una prueba posprandial podría servir como herramienta para dilucidar con mayor claridad las diferencias entre los diferentes alelos APOE.

En un estudio realizado en adultos normolipidémicos realizado por Weintraub y col.,⁵⁴ el alelo E2 se asoció con incremento en los niveles posprandiales de triglicéridos. Se demostró una respuesta similar en otros estudios.⁵⁵⁻⁵⁸ Con respecto al alelo E4 se obtuvieron resultados más controvertidos. En el estudio de Weintraub y col.⁵⁴ los niveles de éster retinilo en las lipoproteínas de $S_f < 1000$ fueron menores en el genotipo E3/E4 que en el E3/E3. Sin embargo, aunque mediante estos estudios se infiere una depuración más rápida de las VLDL y de los remanentes del quilomicron en los E4 comparado con los portadores E3, un metaanálisis elaborado por Dallongeville y col.⁵⁹ mostró mayores niveles de triglicéridos y menores de HDLc entre los individuos E4/E3 en comparación con los homocigotos E3. Esto podría sugerir una depuración posprandial debilitada entre los portadores E4. En respaldo de estos hallazgos, Bergeron y Havel⁶⁰ encontraron depuración disminuida de los remanentes de quilomicrones y de las VLDL en los varones normolipidémicos portadores del alelo E4, en comparación con los E3/E3. Además, varios estudios recientes también comunicaron un incremento en la excursión posprandial de los triglicéridos en

los portadores E4.^{61,62} En niños, Couch y col.⁶³ no observaron diferencias en las respuestas de los triglicéridos ni del palmitato retinilo entre los portadores E3/E3 y los E4, aunque se vio una tendencia de poca magnitud hacia la presentación de mayores valores basales de triglicéridos así como a la aparición de mayores niveles de triglicéridos y de palmitato retinilo a las 3 horas posprandiales, entre los portadores E4. Boerwinkle y col.⁶⁴ no encontraron efectos de importancia del alelo E4 sobre la respuesta posprandial de los triglicéridos, luego del ajuste de los niveles basales de triglicéridos, aunque se observó depuración retardada del palmitato retinilo en los portadores E2. En un estudio reciente realizado por Kobayashi y col.⁶⁵ se compararon individuos con genotipos E3/E3 y E3/E4 en cuanto a la acumulación de grasa visceral intraabdominal. Los niveles posprandiales de triglicéridos no difirieron entre los dos genotipos cuando se ajustaron los valores basales, en tanto que los niveles de palmitato retinilo de las lipoproteínas con Sf < 400 fueron más altos entre los individuos masculinos E3/E4, lo cual indica entre ellos una depuración más lenta de los remanentes. Como los autores destacaron, hubo menos mujeres en el estudio, lo cual podría contribuir a los hallazgos de importancia menor en este grupo.

Minihane y col.⁶⁶ evaluaron la tolerancia posprandial a una carga de grasa en 55 voluntarios sanos con un perfil lipídico aterogénico (definido como: triglicéridos, 1.5 a 4 mM; colesterol, 5 a 8 mM y HDLc < 1.1 mM), como parte de un estudio cruzado a doble ciego controlado con placebo; los participantes consumieron suplementos de 6 g de aceite de pescado o de 6 g de aceite de oliva durante 6 semanas. Al final de cada período, se realizó un estudio posprandial. En general, la respuesta en los niveles de triglicéridos a la carga grasa fue menor con el suplemento de aceite de pescado y la disminución en el área de incremento bajo la curva para triglicéridos fue notablemente mayor en los portadores del alelo E2 comparado con los homocigotos E3 y con los portadores del alelo E4.

Dallongeville y col.⁶⁷ realizaron investigaciones en 407 estudiantes provenientes de diferentes países europeos, con edades entre 18 y 28 años, cuyos padres habían sufrido infarto agudo de miocardio (IAM) antes de los 55 años. La respuesta en los niveles de triglicéridos, dependiente de la apoE, no fue marcadamente heterogénea entre los casos y los controles. Al agrupar los datos se advirtió que los niveles posprandiales de triglicéridos a las 6 horas fueron mayores en los portadores del alelo E2 y, en menor grado, en las isoformas E4, que en los homocigotos E3/E3; los niveles de triglicéridos se incrementaron 21.1% ($p < 0.01$) en los portadores del alelo E2 y 11.5% ($p = 0.053\%$) en los portadores del alelo E4, en comparación con los sujetos E3/E3, independientemente de los niveles de triglicéridos que hubieran presentado durante el ayuno. Estos efectos no se modificaron notablemente entre las distintas regiones. El autor sugirió que el polimorfismo APOE podría explicar parcialmente la variabilidad posprandial de los TG en estos adultos jóvenes. La trigliceridemia posprandial es considerablemente mayor en los individuos portadores del alelo E2 y, en menor grado, del alelo E4, que en sujetos homocigotos para el E3, independientemente de sus valores basales de TG.

Por lo tanto, los individuos portadores del alelo E4 no sólo tendrían niveles incrementados de LDLc, sino que además podrían ser proclives a tener elevadas concentraciones posprandiales de LRT. La combinación de estas alteraciones metabólicas podría contribuir, posteriormente, a mayor riesgo de presentar EC en los portadores del alelo E4. En contraste, los niveles más bajos de LDL (y mayores de HDL) que presentan los portadores del E2 probablemente compensan ampliamente sus mayores niveles de TG posprandiales en cuanto a la determinación del riesgo de EC. Como consecuencia de ello, el efecto del polimorfismo E2 en la trigliceridemia posprandial contribuye muy poco al riesgo familiar de sufrir IAM temprano en esta población.

El hábito de fumar es bien reconocido como factor de riesgo para EC,⁶⁸ y también se asocia con la intolerancia posprandial a los lípidos, la cual constituye un posible factor de riesgo para la progresión de EC.⁶⁹ El metabolismo posprandial de las LRT influye notablemente en la composición del HDLc y de las apolipoproteínas, y podría de este modo modificar el transporte inverso de colesterol. Mero y col.⁷⁰ investigaron 12 hombres fumadores y 12 no fumadores con perfiles comparables en cuanto al valor de su lipoproteinemia durante el ayuno, su IMC y su edad. El HDLc posprandial y las concentraciones de la apoE HDL disminuyeron en los fumadores, pero no se modificaron en los controles. Concomitantemente, las concentraciones de colesterol y de apoE se incrementaron considerablemente en las fracciones de LRT entre los fumadores. De este modo, fumadores normolipidémicos saludables manifestaron signos de alteración en la composición posprandial del HDLc y de las apolipoproteínas, así como en las actividades de las proteínas transportadoras de lípidos. El cambio del colesterol y de la apoE desde la fracción HDL a la fracción LRT, junto con la disminución de las concentraciones plasmáticas de las apoA-I y de las LpA-I durante la lipemia alimentaria podría manifestar que estos sujetos presentan un potencial

debilitado para el transporte inverso del colesterol. El incremento posprandial de las LRT junto con el descenso de las HDL podría promover la aterogénesis en los fumadores. Estudios experimentales y observacionales^{71,72} comunicaron asociación entre el consumo de alcohol y el incremento en los niveles de HDLc así como un descenso en la remoción de las HDL plasmáticas. Además, el consumo de alcohol podría llevar a una depuración acelerada de las apoB LDL o a un descenso en la conversión de VLDL a LDL. Luego de la supresión del alcohol se observó una modificación en el patrón de lípidos y de lipoproteínas en estos sujetos, que lo acercaba al de los individuos que no consumían alcohol. El consumo de alcohol junto con el genotipo APOE, afecta en gran medida el metabolismo de las lipoproteínas; estos factores podrían interactuar con todas las demás variables genéticas y ambientales. Gueguen y col.⁷³ investigaron esta interacción entre los genes y el ambiente mediante el análisis de los efectos del genotipo APOE sobre las alteraciones en los perfiles de las lipoproteínas plasmáticas inducidas por la supresión del alcohol. Luego de la supresión del alcohol, las concentraciones séricas de las apoA-I, las LpA-I, las LpA-I/A-II, las apoC-III, las LpC-III-no-B, las apo-E, y las LpE-no-B disminuyeron notablemente, en tanto que aquellas de los triglicéridos y las apoB aumentaron; los niveles de colesterol, de las LpC-III:B, y de las LpB:E no se afectaron. Los autores sugieren que la abstinencia de alcohol causa modificaciones mayores en las concentraciones de las lipoproteínas antianterogénicas y podría incrementar las de las lipoproteínas que se reconocen como aterogénicas. El consumo intensivo de alcohol parece alterar el efecto del polimorfismo APOE sobre los niveles de apoB. Corella y col.⁷⁴ investigaron la asociación entre los niveles plasmáticos de lípidos y el consumo de alcohol considerando los diferentes genotipos APOE, en la población de *Framingham Offspring*. Encontraron que los varones no bebedores tenían niveles de LDLc que no se diferenciaban de acuerdo con el grupo APOE. Sin embargo, en varones bebedores se observaron diferencias de gran importancia en el LDLc; los sujetos APOE2 mostraban los niveles más bajos y los individuos APOE4 los más altos, según lo demostrado en la población entera, antes de separar a los individuos entre bebedores y no bebedores. Cuando los niveles de LDLc fueron comparados entre los subgrupos APOE de acuerdo con su categoría de bebedor, los niveles de LDLc en los varones bebedores APOE2 fueron considerablemente menores que en los no bebedores APOE2. Inversamente, en los varones APOE4, el LDLc fue notablemente más alto en los bebedores que en los no bebedores. Esta interacción entre APOE y alcohol continuó siendo importante luego del control por edad, índice de masa corporal, hábito de fumar y consumo calórico y de grasa. Entre las mujeres, el LDLc fue considerablemente más alto en las portadoras E4 de ambos grupos, las bebedoras y las no bebedoras. Múltiples modelos de regresión lineal, con el consumo de alcohol como variable continua, mostraron una asociación negativa entre el alcohol y los niveles de LDLc en los hombres APOE2. Al contrario, en los hombres APOE4, esta asociación fue positiva. Se observaron asociaciones no estadísticamente significativas tanto en los hombres como en las mujeres APOE3. Los autores sugirieron que en los hombres, los efectos del consumo de alcohol sobre el LDLc son modulados en parte por la variabilidad del *locus* APOE. El efecto del alcohol fue investigado en 869 mujeres y 824 hombres en el estudio del *Quebec Heart Health*.⁷⁵ Este estudio muestra que no hubo evidencia en cuanto a que las variaciones entre los genotipos APOE influyeran la asociación entre el LDLc o el HDLc y el alcohol, luego de un ajuste por edad e IMC. Más aun, las asociaciones positivas (LDLc e IMC) y negativas (HDLc e IMC) que fueron observadas en hombres y mujeres con los genotipos E3/E2 y E3/E3, no se modificaron por el consumo de alcohol. Sin embargo, en mujeres con el genotipo E4/E3 solamente hubo una interacción significativa del alcohol y del IMC en la predicción del colesterol total, LDLc, HDLc, apoA-I, y apoB, y esta interacción fue influida por el hábito de fumar. En tanto que la influencia del alcohol mediada por la interacción del IMC sobre el colesterol total y el LDLc fue significativa en los fumadores, su influencia sobre el HDLc fue significativa sólo en los no fumadores.

Diferencias entre los estudios

En algunos estudios se vio interacción por los nutrientes de la dieta, pero en otros no. ¿Cómo podríamos reconciliar estos resultados tan variables? Aun cuando la mayoría de los estudios establecieron asociaciones entre las apoE y los niveles basales de lipoproteínas, las diferencias absolutas entre los distintos genotipos APOE son relativamente escasas. De este modo, podría esperarse que las diferencias entre genotipos en cuanto a la respuesta a las variaciones nutricionales, en general, podrían ser incluso menores en magnitud y por lo tanto más difíciles de detectar; sin embargo, estas diferencias podrían acentuarse mediante las pruebas metabólicas que afectan la síntesis o los sistemas de depuración en el metabolismo de las lipoproteínas, descritas

anteriormente. Como ejemplo de tales exigencias metabólicas, donde las interacciones entre el gen de la apoE y los nutrientes podrían ser más precozmente detectables pueden mencionarse la hiperlipidemia, el consumo incrementado de grasa saturada, de colesterol o de ambos, el estado posprandial o el consumo de alcohol. De acuerdo con esto, los estudios que indican las interacciones entre el gen de la apoE y los nutrientes fueron más comunes en situaciones de hiperlipidemia, en tanto que fue más difícil detectar diferencias entre los distintos genotipos APOE en los sujetos o poblaciones normolipidémicas.⁶ Sin embargo, no se vio interacción entre el gen de la apoE y los nutrientes en todos los estados hiperlipidémicos. De este modo, en los heterocigotas HF (hipercolesterolemia familiar) no se notaron diferencias en la respuesta de los lípidos plasmáticos a la dieta en el paso I, entre los diferentes genotipos APOE; esto indica que los efectos moduladores de la apoE podrían ser sobrepasados por otras distorsiones genéticas, como la deficiencia en los receptores LDL.⁷⁶ Estos resultados controversiales también podrían ser consecuencia de las diferencias entre los protocolos de las dietas que se implementaron. Muchos estudios modificaron varios factores de la dieta; los contenidos de la dieta en los futuros estudios deberían ser controlados cuidadosamente y la adaptabilidad debe ser evaluada estrictamente; es decir, no solamente se deben supervisar los contenidos de colesterol y la cantidad y tipo de ácidos grasos, sino también otros componentes influyentes de la dieta, como la fibra y los esteroides vegetales.

Además, estos estudios investigaron las concentraciones de lípidos y de lipoproteínas durante el ayuno; sin embargo, el efecto de las variaciones genéticas podría ser más evidente en el estado posprandial, más común que el estado de ayuno.

Las diferencias en el tamaño de las muestras, los efectos de la edad y el sexo, el índice de masa corporal, el estado climatérico, los valores basales de los lípidos, los antecedentes étnicos y de hábitos dietéticos, los protocolos de dieta utilizados y las dificultades para asegurar la adaptabilidad de los participantes podrían también haber contribuido a las discrepancias entre los resultados. Por ejemplo, los sujetos con el alelo E4 tienden a tener concentraciones basales de colesterol total y de LDLc más elevadas, por lo tanto, mayores respuestas en estos sujetos podrían reflejar la regresión al fenómeno medio. Además, un efecto significativo podría no reflejar una relación causal pero el alelo podría estar desequilibrado en su asociación con otras variables genéticas. Se necesitan más ensayos clínicos en poblaciones más grandes con protocolos estandarizados para estudiar en mayor profundidad el efecto de estos polimorfismos sobre la respuesta a la grasa y el colesterol de la dieta.

Conclusión

La apoE tiene importantes funciones en el metabolismo de las lipoproteínas; el polimorfismo APOE está asociado con los niveles plasmáticos de las lipoproteínas.

Aunque gran cantidad de estudios evaluaron si existe una interacción entre los genotipos APOE y la dieta que pudiera afectar los niveles plasmáticos de los lípidos, este tema aún no se ha dilucidado. Hasta la fecha, la mayoría de los estudios consideraron un pequeño número de participantes, analizaron el polimorfismo APOE *post hoc* o incluyeron poblaciones en las cuales los efectos podrían ser escasos; estos factores hacen que las discrepancias sean difíciles de detectar. Los estudios realizados en condiciones que representaban una exigencia metabólica fueron generalmente más exitosos para encontrar efectos diferenciales de acuerdo con el genotipo APOE; esos estudios podrían ser de utilidad en el futuro para aclarar las relaciones entre el gen apoE y los nutrientes. La falta de uniformidad en los resultados obtenidos sugieren que, actualmente, es prematuro sugerir la utilización del genotipo de la apoE para el diseño de dietas terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Executive summary of the 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). JAMA 2001; 285: 2486-2497.
2. Hooper L, Summerbell CD, Higgins JPT, et al. Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review. BMJ 2001; 322: 757-763.
3. Tall A, Welch C, Applebaum-Bowden D, Wassef M and the Working Group. Interaction of diet and genes in atherogenesis. Report of an NHLBI Working Group. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997; 17: 3326-3331.
4. Talmud PJ, Waterworth DM. In vivo and in-vitro nutrient-gene interactions. Curr. Opin. Lipidol. 2000; 11: 31-36.
5. Ordovas JM, Schaefer EJ. Genes, variation of cholesterol and fat intake and serum lipids. Curr. Opin. Lipidol. 1999; 10: 15-22.
6. Ordovas JM The genetics of serum lipid responsiveness to dietary interventions. Proc. Nutr. Soc. 1999; 58: 171-187.

7. Mahley RW, Huang Y. Apolipoprotein E: from atherosclerosis to Alzheimer's disease and beyond. *Curr Opin. Lipidol.* 1999; 10: 207-217.
8. Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 1988; 240: 622-630.
9. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arterioscler.* 1988; 8: 1-21.
10. Weisgraber KH. Apolipoprotein E: structure-function relationships. *Adv. Protein Chem.* 1994; 45: 249-302.
11. Zannis VI, Breslow JL. Human very low density lipoprotein apolipoprotein E isoprotein polymorphism is explained by genetic variation and post-translational modification. *Biochemistry* 1981; 20: 1033-1041.
12. Utermann G, Langenbeck U, Beisiegel U, Weber W. Genetics of the apolipoprotein E system in man. *Am. J. Hum. Genet.* 1980; 32: 339-347.
13. Mui S, Briggs M, Chung H et al. A newly identified polymorphism in the apolipoprotein E enhancer gene region is associated with Alzheimer's disease and strongly with the E 4 allele. *Neurology* 1996; 47: 196-201.
14. Artiga MJ, Bullido MJ, Sastre I et al. Allelic polymorphisms in the transcriptional regulatory region of apolipoprotein E gene. *FEBS Lett.* 1998; 421: 105-108.
15. Zekraoui L, Lagarde JP, Raisonnier A, et al. High frequency of the apolipoprotein E 4 allele in African pygmies and most of the African populations in Sub-Saharan Africa.. *Human. Biology.* 1997;69:575-581.
16. Valveny N, Esteban E, Kandil M, et al. APOE polymorphism in Spanish and Moroccan populations. *Clin. Genet.* 1997;51:354-356.
17. Sandholzer C, Delport R, Vermaak H, et al. High frequency of the apo e4 allele in Khoi San from South Africa. *Hum. Genet.* 1995;95:46-48.
18. Sepphenia B, Kamboh MI, Adams-Campbell LL, et al. Genetic studies of human apolipoproteins. X. The effect of the apolipoprotein E polymorphism on quantitative levels of lipoproteins in Nigerian Blacks. *Am. J. Hum. Genet.* 1989;45:586-591.
19. Hallman D M, Boerwinkle E, Saha N, et al. The apolipoprotein E polymorphism : a comparison of allele frequencies and effects in nine populations. *Am. J. Hum. Genet.* 1991; 49: 338-349.
20. Corbo RM, Scacchi R, Rickards O, et al. An investigation of human apolipoprotein B and E polymorphisms in two African populations from Ethiopia and Benin. *Am. Hum. Biol.* 1999;11:297-304.
21. Corbo RM, Scacchi R, Mureddu L, et al. Apolipoprotein E polymorphism in Italy investigated in native plasma by a simple polyacrylamide gel isoelectric Focusing technique. Comparison with frequency data of other European Populations. *Ann. Hum. Genet.* 1995;59:197-209.
22. Gajra B, Candlish JK, Saha N, et al. Effect of apolipoprotein E variants on plasma lipids and apolipoproteins in the Orang Asli ('aborigines') of Malaysia. *Hum. Hered.* 1994;44:209-213.
23. Hong SH, Kang BY, Oh JH, et al. Genetic variations of the apo E-CI-CII cluster gene in Koreans. *Clin. Biochem.* 1997;30:215-219.
24. Wu YN, Zhang JW, Zhang ZX, et al. An association analysis of apolipoprotein E genotypes with Alzheimer's disease in Chinese population. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2001;23:450-4.
25. Kamboh MI, Crawford MH, Aston CE, et al. Population distributions of APOE, APOH, and APOA4 polymorphisms and their relationships with quantitative plasma lipid levels among the Evenki herders of Siberia. *Hum. Biol.* 1996;68:231-243.
26. Scacchi R, Corbo RM, Rickards O, et al. Apolipoprotein B and E genetic polymorphisms in the Cayapa Indians of Ecuador. *Hum. Biol.* 1997;69:375-382
27. Kamboh MI. Apolipoprotein E polymorphism and susceptibility to Alzheimer's disease. *Hum. Biol.* 1995;67:195-215.
28. Crews DE, Kamboh MI, Mancilha-Carvalho JJ, et al. Population genetics of apolipoprotein A-4, E, and H polymorphisms in Yanomami Indians of northwestern Brazil: associations with lipids, lipoproteins, and carbohydrate metabolism. *Hum Biol.* 1993;65:211-24.
29. Wilson PWF, Schaefer EJ, Larson MG, Ordovas JM. Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease. A meta-analysis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996; 16: 1250-1255.
30. Van Bockxmeer FM, Mamotte CD. Apolipoprotein ?4 homozygosity in young men with coronary heart disease. *Lancet* 1992; 340: 879-880.
31. Hixson JE and the Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PDAY) research group. Apolipoprotein E polymorphisms affect atherosclerosis in young males. *Arterioscler. Thromb.* 1991; 11: 1237-1244.
32. Havel RJ, Chao YS, Windler EE, et al. Isoprotein specificity in the hepatic uptake of apolipoprotein E and the pathogenesis of familial dysbetalipoproteinemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1980; 77: 4349-4355.
33. Ehnholm C, Mahley RW, Chappell DA, et al. Role of apolipoprotein E in the lipolytic conversion of β -very low density lipoproteins to low density lipoproteins in type III hyperlipoproteinemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1984; 81: 5566-5570.
34. Gregg RE, Zech LA, Schaefer EJ, et al. Abnormal in vivo metabolism of apolipoprotein E4 in humans. *J. Clin. Invest.* 1986; 78: 815-821.
35. Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Agerholm-Larsen B et al. Context- dependent and invariant associations between lipids, lipoproteins, and apolipoproteins and apolipoprotein E genotype. *J. Lipid Res.* 2000; 41: 1812-1822.
36. Frikke-Schmidt R. Context-dependent and invariant associations between APOE genotype and levels of lipoproteins and risk of ischemic heart disease: a review. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2000; 60 (Suppl. 233): 3-26.
37. Gómez-Coronado D, Álvarez JJ, Entrala A, et al. Apolipoprotein E polymorphism in men and women from a Spanish population : allele frequencies and influence on plasma lipids and apolipoproteins. *Atherosclerosis* 1999;147:167- 176.
38. Pablos-Mendez A, Mayeux R, Ngai C et al. Association of apoE polymorphism with plasma lipid levels in a multiethnic elderly population. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 3534-3541.
39. Isasi CR, Couch SC, Deckelbaum RJ, et al. The apolipoprotein e2 allele is associated with an anti-atherogenic lipoprotein profile in children: The Columbia University Biomarkers Study. *Pediatrics* 2000; 106: 568-575.
40. Jarvik GP, Goode EL, Austin MA et al. Evidence that the apolipoprotein E- genotype effects on lipid levels can change with age in males: A longitudinal analysis. *Am. J. Hum. Genet.* 1997; 61: 171-181.
41. Mahley RW, Pépin J, Erhan Parao?lu K, et al. Low levels of high density lipoproteins in Turks, a population with elevated hepatic lipase: high density lipoprotein characterization and gender-specific effects of apolipoprotein E genotype. *J. Lipid*

- Res. 2000; 41: 1290-1301.
42. Garces C, Benavente M, Lasuncion MA, et al. Gender-specific effects of apolipoprotein E genotype on plasma lipid levels in a population-based sample of 6- 7-year-old children in Spain. *Acta. Paediatr.*2002; 91:1039-1043.
 43. Schwiigelsohn B, Presley JF, Gorecki M, et al. Effects of apoprotein E on intracellular metabolism of model triglyceride-rich particles are distinct from effects on cell particle uptake. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 1761-1769.
 44. Mensenkamp AR, Jong MC, van Goo H, et al. Apolipoprotein E participates in the regulation of very low density lipoprotein-triglyceride secretion by the liver. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 35711-35718.
 45. Huang Y, Ji Z-S, Brecht WJ, et al. Overexpression of apolipoprotein E3 in transgenic rabbits causes combined hyperlipidemia by stimulating hepatic VLDL production and impairing VLDL lipolysis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 2952-2959.
 46. Katan MB, Beynen AC, de Vries JH et al. Existence of consistent hypo- and hyperresponders to dietary cholesterol in man. *Am. J. Epidemiol.* 1986;123:221- 234.
 47. Lefevre M, Ginsberg HN, Kris-Etherton PM, et al. ApoE genotype does not predict lipid response to changes in dietary saturated fatty acids in a heterogeneous normolipidemic population. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 2914-2923.
 48. Weggemans RM, Zock PL, Ordovas JM, et al. Apoprotein E genotype and the response of serum cholesterol to dietary fat, cholesterol and cafestol. *Atherosclerosis* 2001; 154: 547-555.
 49. Loktionov A, Scollen S , McKeown N , Bingham S . Gene-nutrient interactions: dietary behaviour associated with high coronary heart disease risk particularly affects serum LDL cholesterol in apolipoprotein E ϵ 4-carrying free-living individuals. *Br. J. Nutr.* 2000; 84: 885-890.
 50. Routi T, Ronnema T, Salo P, et al. Effects of prospective ,randomized cholesterol-lowering dietary intervention and apolipoprotein E phenotype on serum lipoprotein(a) concentration of infants aged 7-24 mo. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996;63:386-391.
 51. Lapinleimu H, Viikari J, Ronnema T, et al. Apolipoprotein E polymorphism and serum lipids in a randomized, prospective trial of an infant diet with reduced saturated fat and cholesterol. *Pediatrics* 1996;98:757-762.
 52. Dreon DM, Femstrom HA, Miller B, et al. Apolipoprotein E isoform phenotype and LDL subclass response to a reduced fat diet. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995;15:105-11.
 53. Erkkilä AT, Sarkkinen ES, Lindi V, et al. Apolipoprotein E polymorphism and hypertriglyceridemic effect of dietary sucrose. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 73: 746- 752.
 54. Weintraub MS, Eisenberg S, Breslow JL. Dietary fat clearance in normal subjects is regulated by genetic variation in apolipoprotein E. *J. Clin. Invest.* 1987; 80: 1571-1577.
 55. Nikkilä M, Solakivi T, Lehtimäki T, et al. Postprandial plasma lipoprotein changes in relation to apolipoprotein E phenotypes and low density lipoprotein size in men with and without coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1994; 106: 149- 157.
 56. Reznik Y, Pousse P, Herrou M, et al. Postprandial lipoprotein metabolism in normotriglyceridemic non-insulin-dependent diabetic patients: Influence of apolipoprotein E polymorphism. *Metabolism* 1996; 45: 63-71.
 57. Orth M, Wahl S, Hanisch M, et al. Clearance of post-prandial lipoproteins in normolipemics: Role of the apolipoprotein E phenotype. *Biochim. Biophys. Acta* 1996; 1303: 22-30.
 58. Fernandez-Miranda C, Cancelas P, Sanz M, et al. Influence of apolipoprotein-E phenotypes on postprandial lipoprotein metabolism after three different fat loads. *Nutrition* 2001; 17: 529-533.
 59. Dallongeville J, Lussier-Cacan S, Davignon J. Modulation of plasma triglyceride levels by apoE genotype: a meta-analysis. *J. Lipid Res.* 1992; 33: 447-454.
 60. Bergeron N, Havel RJ. Prolonged postprandial responses of lipids and apolipoproteins in triglyceride-rich lipoproteins of individuals expressing an apolipoprotein ϵ 4 allele. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 65-72.
 61. Dallongeville J, Tiret L, Visvikis S, et al. Effect of apo E phenotype on plasma postprandial triglyceride levels in young male adults with and without a family history of myocardial infarction: the EARS II study. *Atherosclerosis* 1999; 145: 381- 388.
 62. Dart A, Sherrard B, Simpson H. Influence of apo E phenotype on postprandial triglyceride and glucose responses in subjects with and without coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1997; 130: 161-170.
 63. Couch SC, Isasi CR, Karmally W, et al. Predictors of postprandial triacylglycerol response in children: the Columbia University Biomarkers Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72: 1119-1127.
 64. Boerwinkle E, Brown S, Sharrett AR, et al. Apolipoprotein E polymorphism influences postprandial retinyl palmitate but not triglyceride concentrations. *Am. J. Hum. Genet.* 1994; 54: 341-360.
 65. Kobayashi J, Saito Y, Taira K, et al. Effect of apolipoprotein E3/4 phenotype on postprandial triglycerides and retinyl palmitate metabolism in plasma from hyperlipidemic subjects in Japan. *Atherosclerosis* 2001; 154; 539-546.
 66. Minihane AM, Khan S, Leigh-Firbank EC, et al. ApoE polymorphism and fish oil supplementation in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 1990-1997.
 67. Dallongeville J, Tiret L, Visvikis S, et al. Effect of apo E phenotype on plasma postprandial triglyceride levels in young male adults with and without a familial history of myocardial infarction: the EARS II study. *Atherosclerosis* 1999;45:381- 388.
 68. Gottlieb S, Fallavollita J, McDermont M, at al. Cigarette smoking and the age at onset of a first non-fatal myocardial infarction. *Coron. Artery Dis.* 1994;5:687-694.
 69. Zilversmit D.B. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979; 60:473-485.
 70. Mero N, Van Tol A, Scheek L.M, et al. Decreased postprandial high density lipoprotein cholesterol and apolipoproteins A-I and E in normolipidemic smoking men: relations with lipid transfer proteins and LCAT activities. *J. Lipid. Res.* 1998; 39: 1493-1502.
 71. Hannuksela M, Marcel YL, Kesaniemi YA, et al. Reduction in the concentration and activity of plasma cholesteryl ester transfer protein by alcohol. *J. Lipid. Res.*1992;33:737-744.
 72. Hirano K, Yamashita S, Sakai N, et al. Low-density lipoproteins in hyperalphalipoproteinemic heavy alcohol drinkers have reduced affinity for the low- density lipoprotein receptor. *Clin. Biochem.* 1992;25:357-362.
 73. Gueguen S, Herbeth B, Pirolet P, et al. Changes in Serum Apolipoprotein and Lipoprotein Profile After Alcohol Withdrawal: Effect of Apolipoprotein E Polymorphism. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2002;26:501-508.

Repercusión de las Dietas que Contienen Aceites Vegetales sobre el Plasma y el Metabolismo Lipídico Lipoproteico en Hombres

Columnista Experto de SIIC

Dr. Karl-Heinz Wagner, Columnista Experto, SIIC

Función que desempeña: Investigador, Institute of Nutritional Sciences, University of Vienna, Viena, Austria Otro trabajo de su autoría: Biological relevance of terpenoids. Overview focusing on mono-, di- and tetraterpenes, *Annals of Nutrition and Metabolism* 47, 2003

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Los niveles altos de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), colesterol total (CT), triacilglicerol (TAG) y los niveles bajos de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) están vinculados con aumento del riesgo de padecer ECV.^{1,2} El LDLc y el CT se han identificado como los componentes principales en el desarrollo de aterosclerosis (acumulación de depósitos grasos en la íntima arterial).

Fundamentalmente como consecuencia de esto, el LDLc y el CT aumentan el riesgo de las enfermedades isquémicas cardíacas, de los accidentes cerebrovasculares isquémicos y de otras enfermedades vasculares. Se estima que la hipercolesterolemia causa el 18% de la enfermedad cerebrovascular global y el 56% de la enfermedad cardíaca isquémica global.

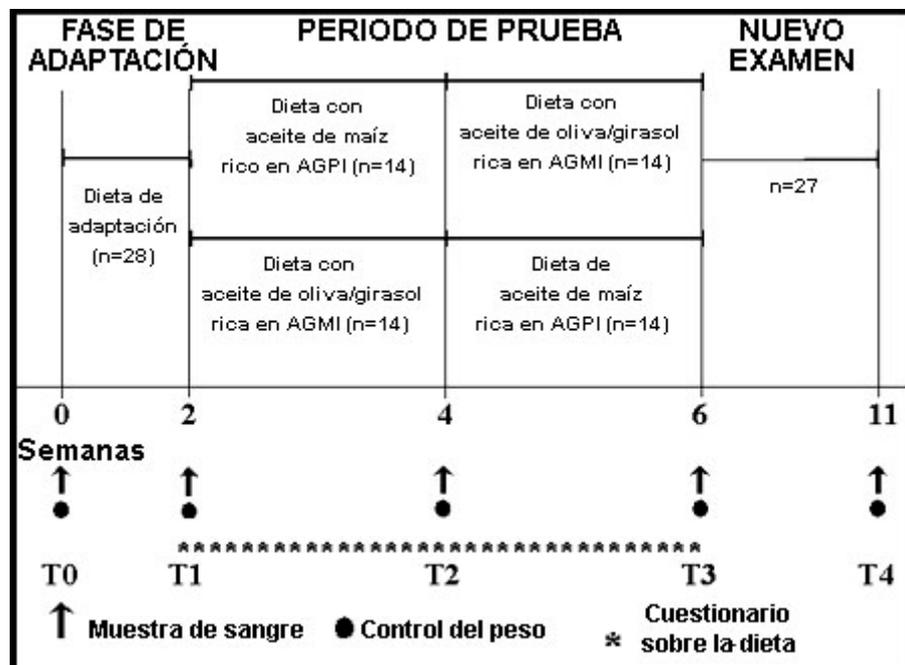
En conjunto, la cifra asciende a 4.4 millones de muertes, que representan el 7.9% del total de muertes en todo el mundo.³ Uno de los principales factores causales de la alta incidencia de hipercolesterolemia y, por lo tanto, del riesgo aumentado de aterosclerosis y ECV es un modelo cualitativamente deficiente de consumo de ácidos grasos, con alta proporción de ácidos grasos saturados (AGS) y ácidos grasos *trans* (AGT).⁴ Por otro lado, el consumo de lípidos con alto contenido de ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) y, fundamentalmente, de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) se asocia con concentraciones bajas de LDLc y CT y, en consecuencia, con disminución de la incidencia de aterosclerosis en estudios humanos^{5,6} y animales.⁷ Desde que se conoce que el riesgo de ECV es multifactorial, diversas variables son materia de discusión en cuanto a su influencia sobre la susceptibilidad a las enfermedades coronarias, entre ellas los factores genéticos, el sexo, el estado hormonal, la homocisteína, la presión arterial, la obesidad y el sedentarismo.^{3,8} No obstante, este artículo examina la repercusión de la saturación de los ácidos grasos de la dieta sobre los factores de riesgo LDLc, CT y TAG.

Durante la última década, los estudios clínicos y epidemiológicos constituyeron el fundamento para postular una relación entre el consumo de aceites vegetales y los niveles circulantes de lípidos plasmáticos. Los aceites comestibles disponibles en el comercio son diferentes en cuanto a la composición de ácidos grasos y sustancias no saponificables y muestran diferentes consecuencias sobre el metabolismo lipídico. En especial, es sabido que la "dieta mediterránea", rica en AGMI, la cual se basa en el aceite de oliva como principal fuente de grasas en la dieta, se asocia con niveles plasmáticos reducidos de LDLc y triglicéridos.^{9,10} Además, se informaron las ventajas del aceite de oliva en relación con las enfermedades cardiovasculares¹¹ y el cáncer de mama.¹² En cambio, otros datos de experimentos controlados en seres humanos indican que, si el aceite de oliva es el componente principal de las grasas de la dieta, el colesterol total y el LDLc muestran niveles un tanto más altos que si la misma cantidad de grasa está constituida por aceite de canola o aceite de girasol, rico en ácido oleico, ambos monoinsaturados en forma predominante, pero con mayor contenido de AGPI que el aceite de oliva.¹³ En varios estudios realizados en seres humanos, los AGMI mostraron menor efecto reductor sobre el colesterol plasmático que los AGPI.^{14,15} Los niveles de HDLc se encuentran aumentados¹⁶ o no muestran cambios¹⁷ en las dietas ricas en AGMI o AGPI. Así, los aceites vegetales comestibles con composición modificada de ácidos grasos, como el aceite de colza (con poco contenido de ácido erúico y rico en AGMI), el aceite de girasol (con alto contenido de ácido oleico) o las mezclas de aceites no muestran los mismos efectos sobre el metabolismo lipoproteico que los equivalentes convencionales o el aceite de oliva mismo.^{18,19}

Breve descripción de sujetos y métodos

Basados en esta incongruencia, planeamos un estudio de intervención humana con 28 individuos

de sexo masculino, edad media de 23.7 años, para comprobar si una mezcla de aceites de oliva y girasol (relación 85:15) rica en AGMI, proporcionada a través de la dieta, influye sobre el plasma y las concentraciones lipídicas lipoproteicas en mayor grado que una dieta con aceite de maíz, abundante en AGPI. El experimento se realizó durante 42 días, seguidos de un período de seguimiento de 35 días, mientras que los períodos de ajuste y de intervención con entrecruzamiento duraron 14 días cada uno (figura 1).



Se informó a los individuos acerca del propósito, naturaleza y riesgos potenciales del estudio; además, dieron el consentimiento informado por escrito. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Viena, Austria. Todos los participantes del estudio se encontraban en buenas condiciones de salud, según un cuestionario de antecedentes médicos y los resultados de análisis clínicos de laboratorio, eran normolipémicos y no fumadores, no presentaban enfermedad aguda o crónica alguna, se encontraban dentro de los límites normales del índice de masa corporal (20.3 ± 2.3), y no tomaron ninguna medicación ni suplementos vitamínicos o minerales durante las 4 semanas previas al comienzo y el transcurso del estudio. La elección de utilización de los aceites se basó en el perfil de ácidos grasos de cada uno, pero también para asegurar una diferente proporción de tocoferoles alfa y gamma (tabla 1). Para una descripción más detallada, véanse los artículos publicados.²⁰⁻²²

Tabla 1: Perfil de ácidos grasos (% de ácidos grasos totales) y contenido de tocoferoles (mg/100g) en aceites vegetales y manteca utilizados para el estudio (20)

	Ácidos grasos (% de ácidos grasos totales)							Tocoferoles (T) (mg/100g)	
	C16:0	C16:1	C18:0	C18:1	C18:2	C18:3	C20:0	α-T	γ-T
Aceite de maíz	10.0	0.5	2.4	31.1	50.0	0.9	0.5	24.6	126.2
Aceite de girasol	6.2	0.5	4.8	21.9	60.2	0.5	0.5	85.3	8.8
Aceite de oliva	10.8	1.5	2.4	71.7	8.0	0.9	0.5	20	1.7
Manteca	21.0	1.8	9.7	20.1	1.8	1.2	0.1	2.1	n.d.*

* no detectable

Resultados y discusión

La totalidad de los voluntarios completó el estudio de manera exitosa y no comunicó efecto colateral alguno atribuible a las dietas, dentro del período de estudio. Todos mantuvieron el peso corporal y los cambios fueron inferiores a 0.6 kg. Esto último fue muy satisfactorio para nosotros y constituye una prueba favorable del diseño y realización del experimento. El consumo calórico diario medio de las dietas de prueba, salvo las fuentes de aceite, fue comparable con los antecedentes alimentarios respectivos (tabla 2).

Tabla 2: Consumo diario medio de nutrientes en las dietas (20)

	Ajuste	Grupo de aceite de maíz	Grupo de mezcla de aceites
Energía (Poder energético) (MJ)	11.8 ± 1.3	12.4 ± 1.1	12.2 ± 1.3
Proteínas (% de energía)	13	14	14
Carbohidratos (% de energía)	52	55	55
Grasas (% de energía)	35	31	31
Ácidos grasos (% de energía total)			
Saturados (AGS)	13.2	8.8	8.7
Monoinsaturados (AGMI)	14.7	10.2	15.1
Ácido oleico (18:1)	13.0	9.6	13.6
Poliinsaturados (AGPI)	7.1	12.0	7.2
Ácido linoleico (C 18:2 n-6)	5.1	11.3	5.7
Colesterol (mg/d)	291 ± 39	278 ± 51	284 ± 48
Fibra en la dieta (g/d)	41	42	42
Proporción S/M/P	38/42/20	28/33/39	28/49/23

Desde el punto de vista del responsable del plan, esta compatibilidad fue de suma importancia para comparar y discutir los resultados. Numerosos estudios, basados en el efecto de las dietas de alto contenido de AGMI y AGPI sobre el colesterol total, se llevaron a cabo con individuos hipercolesterolémicos. Hemos realizado esfuerzos para estudiar el efecto de los aceites, incorporados a través de una dieta de equilibrio nutricional óptimo y sin modificar el consumo de otros nutrientes, en hombres jóvenes sanos, no fumadores y con niveles normales de colesterol. Excepción hecha de la ingestión de alimentos, los individuos mantuvieron las actividades habituales cotidianas.

La proporción de grasas poliinsaturadas y saturadas (proporción P/S) de la dieta con aceite de maíz (AM) fue de 1.39, la de la dieta con mezcla de aceites (MA), 0.82, y durante un período de ajuste, 0.53. El contenido total de colesterol de las dietas se mantuvo constante durante el período de estudio (191-335 mg/día). El cumplimiento de la dieta se monitoreó mediante el análisis de ácidos

grasos de las fracciones lipoproteicas LDL y HDL. La proporción promedio de ácido oleico (C 18:1n9) respecto del ácido linoleico (C 18:2n6) en las LDL fue de 0.46 ± 0.08 en la dieta de ajuste. La dieta AM se caracterizó por una proporción de 0.32 ± 0.02 significativamente menor que la dieta MA (0.62 ± 0.06) ($p < 0.001$). Luego del entrecruzamiento se evaluó una evolución inversa significativa ($p < 0.001$) del perfil de ácidos grasos, correspondiente a los cambios de dieta (tabla 3).

[Tabla 3](#)

Este fenómeno dependió de la diversa contribución de la dieta AM de alto contenido de ácido linoleico y de la dieta MA de alto contenido de ácido oleico, a los lípidos de las LDL. Estos últimos resultados dan cuenta de las incógnitas respecto de la duración del período de estudio, dado que fue posible demostrar que 14 días eran suficientes para cambiar el perfil de ácidos grasos en las fracciones de colesterol.

Sólo el aceite de maíz, abundante en AGPI, fue capaz de reducir de manera significativa los niveles de LDLc, cVLDL, TAG y VLDL-TAG, y sólo los del CT no mostraron cambios significativos. Esto último puede obedecer al diseño de intervención breve; sin embargo, después del entrecruzamiento de las dietas de prueba, la dieta con aceite de maíz fue capaz de disminuir el CT en forma significativa, comparado con la mezcla de aceites de alto contenido en AGMI. De suma importancia, ni la dieta de alto contenido de AGMI ni la dieta de alto contenido de AGPI modificaron los niveles de HDL de manera significativa (tabla 4).

[Tabla 4](#)

El efecto reductor de la colesterolemia observado en este estudio, por un lado, se basa en el alto contenido de AGPI del AM (proporción P/S = 4.2) pero, por el otro, también debe considerarse el alto contenido de sustancias no saponificables, como las quinonas, carotenoides, y principalmente de fitosteroles en el AM.²³ En particular, la capacidad de los fitosteroles para disminuir las concentraciones de LDLc ya era conocida en las últimas décadas.²⁴ En un estudio publicado recientemente, Howell y col.

observaron un efecto reductor de la colesterolemia debido a la adición de fitosteroles al aceite de oliva, en comparación con el aceite de oliva sin el enriquecimiento con fitosteroles.²⁵ Es sabido que el aceite de maíz es una de las fuentes más abundantes de fitosteroles entre los aceites vegetales, con una cantidad total superior a 800 mg cada 100 g de aceite.²⁴ En el presente estudio no se evaluó el contenido total de fitosteroles en el régimen con aceite de maíz.

El efecto de la reducción de LDLc por los AGPI no fue sorprendente, ya que había sido postulada por Mensink y Katan,²⁶ quienes comprobaron que el nivel de LDLc aumentaba debido a los AGS, disminuía debido a los AGPI, y no presentaba cambios debido a los AGMI. Sin embargo, la ausencia de cambios respecto del HDLc fue bastante diferente de lo observado en algunos estudios previos; pero por otro lado nuestros resultados también respaldan hallazgos anteriores que indican que las dietas abundantes en AGPI no disminuían los niveles de HDLc cuando el consumo de ácido linoleico es moderado (< 10% a 13% de las calorías totales).^{17,25} En el estudio presentado, el consumo diario promedio de ácido linoleico en el grupo que consumía AM fue de 12.2% de las calorías diarias totales.

Para concluir nuestros hallazgos, los resultados muestran un efecto reductor de la colesterolemia sólo en relación con el aceite de maíz, abundante en AGPI. La dieta con aceite de maíz también disminuyó los niveles plasmáticos de LDLc y VLDLc, así como los de VLDL-TAG, comparada con la dieta de mezcla de aceites, abundante en AGMI; en cambio, ambas dietas no modificaron el HDLc. Incluso, desde la publicación de este estudio,²⁰⁻²² se publicaron varios artículos sobre este tema, enfocados fundamentalmente en las dietas abundantes en ácidos grasos omega-3 (AGO-3) y con alto contenido de aceite de oliva como el principal aceite vegetal consumido, abundante en AGMI. Puiggros y col.²⁷ compararon los dos últimos aceites en las dietas, y evaluaron la repercusión sobre el perfil de lípidos séricos y la oxidación de éstos. Comprobaron un efecto beneficioso sobre los lípidos séricos con la dieta de alto contenido de aceite de oliva, pero ausencia de cambios favorables adicionales en los lípidos séricos en 14 sujetos con hipercolesterolemia leve con aceite de pescado. Asimismo, la dieta enriquecida con AGO-3 aumentó la susceptibilidad oxidativa de la fracción de LDL.

El Estudio de Nutrición Español describe un ensayo clínico en el cual pacientes españoles afectados por enfermedad vascular periférica (estadio Fontaine II) recibieron suplementos lipídicos específicos. Diseñado como un estudio de intervención longitudinal, los pacientes recibieron aceite de oliva durante 3 meses, seguidos por un período de lavado de otros 3 meses, y luego se les proporcionó un suplemento de combinación de aceite de pescado y aceite de oliva durante un período final de 3 meses. Se evaluaron los cambios plasmáticos y de la composición de ácidos grasos lipoproteicos, y la susceptibilidad de las LDL a la oxidación *in vitro*. Además, se midieron los cambios de las propiedades de las LDL inducidos por el suplemento lipídico, como la movilidad electroforética relativa y la captación de macrófagos. Por otro lado, 13 pacientes que no fueron tratados con la mezcla de aceite de pescado y oliva se incluyeron como grupo control, y 20 individuos sanos –compatibles en cuanto a la edad– se tomaron como grupo de referencia. El consumo del suplemento de aceite de oliva produjo aumentos significativos de los niveles plasmáticos de ácido eicosapentanoico (20:5n-3) y ácido docosahexanoico (22:6n-3), en comparación con las concentraciones previas a la intervención, con el grupo de aceite de oliva y el grupo control.

El consumo de aceite de pescado disminuyó en forma significativa los niveles plasmáticos de TAG, comparado con el período de consumo de aceite de oliva y con los grupos de control y referencia. La susceptibilidad de las LDL a la oxidación mediada por cobre fue menor en los pacientes que consumían el suplemento de aceite de oliva y pescado, que en el grupo control, y la captación de macrófagos fue significativamente menor en el grupo suplementado con aceite de pescado. Concluyeron que el consumo de aceite de oliva acompañado de un suplemento dietético de aceite de pescado puede ser útil para el tratamiento nutricional de los pacientes afectados por enfermedad vascular periférica, en términos del incremento de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-3 y de la disminución de la susceptibilidad de las LDL a la oxidación.²⁸ Este resultado fue notablemente diferente al del estudio mencionado anteriormente, el cual puede explicarse debido al consumo combinado de AGPI de cadena larga n-3 y de aceite de oliva, abundante en AGMI, que redujo la susceptibilidad de las LDL a la oxidación, debido al alto contenido de ácido oleico.

Este resultado acerca de la peroxidación lipídica fue bastante similar al de nuestro estudio,²¹ donde también se evaluó la repercusión sobre los parámetros de oxidación lipídica. Sin embargo, ni la dieta de aceite de maíz, abundante en AGPI, ni la dieta de aceite de oliva y girasol, abundante en AGMI, disminuyeron la capacidad antioxidante total del plasma y LDL; el malondialdehído como indicador de oxidación lipídica, no estaba aumentado. Una explicación para estos hallazgos puede encontrarse en el alto contenido de antioxidantes y varios otros compuestos bioactivos de los aceites vegetales, y en el consumo adicional relativamente abundante. Esto parece ser suficiente para compensar la alta susceptibilidad para la oxidación lipídica debida a los AGPI.

Otro abordaje consistió en observar si las comidas abundantes en aceite de oliva o de cártamo calentados proveen una dirección discriminadora de la oxidación del suero posprandial en hombres sanos.²⁹ Este grupo comprobó que la susceptibilidad para la oxidación de las lipoproteínas en medios de baja capacidad antioxidativa, similares al suero diluido, puede estar aumentada en el período posprandial luego del consumo de alimentos abundantes en aceites vegetales modificados por el calor y en aceites no calentados con alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados, pero no luego de la ingestión de alimentos con alto contenido de aceite de oliva natural.

Basados en los datos bibliográficos en conjunto, las dietas con alto contenido de AGPI se recomiendan cada vez más para las poblaciones en riesgo de ECV. No obstante, es evidente la necesidad de una nueva evaluación de los beneficios de las dietas abundantes en AGMI, debido a estudios recientes que demuestran que los regímenes con alto contenido de aceite de oliva producen activación posprandial más intensa del factor VII de coagulación sanguínea que las dietas abundantes en ácidos grasos saturados. Kelly y col.³⁰ evaluaron la evidencia de los efectos de las dietas con alta proporción de AGMI sobre los parámetros hemostáticos del ayuno y posprandiales, y describen datos de un estudio de intervención dietética controlada a largo plazo, recientemente finalizada.

Los datos muestran que un régimen abundante en AGMI no presenta efectos adversos sobre las variables hemostáticas en el ayuno y que disminuye la activación posprandial del factor VII en respuesta a los alimentos con un contenido estándar de grasas. Dado que la observación también mostró significativa reducción de la activación de las plaquetas *ex vivo* en sujetos que consumían la dieta de alto contenido de AGMI, los autores concluyen que no hay motivos de preocupación respecto de las consecuencias adversas sobre la hemostasia de las dietas de alto contenido en AGMI.

Desde el punto de vista nutricional, las dietas deberían ser abundantes en aceites vegetales con alta proporción de AGMI o de AGPI, preferibles a las dietas de saturación elevada, las cuales aumentan el riesgo de ECV. En consecuencia, un régimen que incluya una mezcla de una variedad de aceites vegetales con altas proporciones de AGMI y AGPI parece ofrecer mayor calidad que las dietas basadas en un sólo aceite vegetal. Pese a esto, también existen pruebas suficientes para recomendar fuentes alimenticias con alto contenido de compuestos bioactivos. Los aceites vegetales constituyen una de las fuentes más importantes de estos compuestos. Desde una perspectiva práctica, este hecho se traduce en la recomendación de una dieta abundante en aceites vegetales o de semilla mezclados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernandez LM, West KL, Roy S, Ramjiganesh T (2001): Dietary fat saturation and gender/hormonal status modulate plasma lipids and lipoprotein composition. *J Nutr Biochem* 12:703-710
2. Kromhout D (2002): Epidemiology of cardiovascular diseases in Europe. *Public Health Nutr* 4:441-57
3. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting health life. World Health Organization, Geneva, pp 57-61
4. Lichtenstein AH, Kennedy E, Barrier P, Danford D, Ernst ND, Grundy SM, Leveille GA, Van Horn L, Williams CL, Booth SL (1998): Dietary fat consumption and health. *Nutr Rev* 56:S3-19
5. Massaro M, De Caterina R (2002): Vasculoprotective effects of oleic acid: epidemiological background and direct vascular antiatherogenic properties. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 12:42-51.
6. Gardner CD, Kraemer HC (1995): Monounsaturated versus polyunsaturated dietary fat and serum lipids. A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995 15:1917-1927
7. McNamara DJ (1992): Dietary fatty acids, lipoproteins, and cardiovascular disease. *Adv Food Nutr Res* 36:253-351
8. Nicolosi RJ, Wilson TA, Lawton C, Handelman GJ (2001): Dietary effects on cardiovascular disease risk factors: beyond saturated fatty acids and cholesterol. *J Am Coll Nutr* 20:421S-427S
9. Kromhout D (1999): Serum cholesterol in cross-cultural perspective. The Seven Countries Study. *Acta Cardiol* 54:155-158
10. Trichopoulou A, Lagiou, P (1997): Worldwide patterns of dietary lipids intake and health implications. *Am J Clin Nutr* 66: 961S-964S
11. Mensink RP, Katan MB (1987): Effect of monounsaturated fatty acids versus complex carbohydrates on high-density lipoproteins in healthy men and women. *Lancet* 17:122-125
12. Martin-Moreno JM, Willett WC, Gorgojo L, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, Fernandez- Rodriguez JC, Maisonneuve P, Boyle P (1994): Dietary fat, olive oil intake and breast cancer risk. *Int J Cancer* 58:774-780
13. Truswell AS, Choudhury N (1998): Monounsaturated oils do not all have the same effect on plasma cholesterol. *Eur J Clin Nutr* 52:312-315
14. Berry EM, Eisenberg S, Haratz Z, Friedlander Y, Norman Y, Kaufmann NA, Stein Y (1991): Effects of diets rich in monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins - The Jerusalem Nutrition Study: High MUFA vs. High PUFAs. *Am J Clin Nutr* 53:899-907
15. Carmena R, Ascaso JF, Camejo G, Varela G, Hurt-Camejo E, Ordovas JM, Martinez-Valls J, Bergstrom M, Wallin B (1996): Effect of olive and sunflower oils on low density lipoprotein level, composition, size, oxidation and interaction with arterial proteoglycans. *Atherosclerosis* 125:43-255
16. Mensink RP, Katan MB (1992): Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 12:911-919
17. Valsta LM, Jauhiainen M, Aro A, Katan MB, Mutanen M (1992): Effects of a monounsaturated rapeseed oil and a polyunsaturated sunflower oil diet on lipoprotein levels in humans. *Arterioscler Thromb* 12:50-57
18. Lichtenstein AH, Ausman LM, Carrasco W, Jenner JL, Gualtieri LJ, Goldin BR, Ordovas JM, Schaefer EJ (1993): Effects of canola, corn, and olive oils on fasting and postprandial plasma lipoproteins in humans as part of a National Cholesterol Education Program Step 2 diet. *Arterioscler Thromb* 13:1533-1542
19. Perez-Jimenez F, Espino A, Lopez-Segura F, Blanco J, Ruiz-Gutierrez V, Prada JZ, Lopez-Miranda J, Jimenez-Perez J, Ordovas JM (1995): Lipoprotein concentrations in normolipidemic males consuming oleic acid-rich diets from two different sources: olive oil and oleic acid-rich sunflower oil. *Am J Clin Nutr* 62:769-775
20. Wagner KH, Tomasch R, Elmadfa I (2001): Impact of diets containing corn oil or olive/sunflower oil mixture on the human plasma and lipoprotein lipid metabolism. *Eur J Nutr* 40:161-167
21. Tomasch R, Wagner KH, Elmadfa I (2001): Antioxidative power of plant oils in humans: the influence of alpha- and gamma-tocopherol. *Ann Nutr Metab* 45:110-115
22. Schurgers LJ, Shearer MJ, Soute BA, Elmadfa I, Harvey J, Wagner KH, Tomasch R, Vermeer C (2002): Novel effects of diets enriched with corn oil or with an olive oil/sunflower oil mixture on vitamin K metabolism and vitamin K-dependent proteins in young men. *J Lipid Res* 43:878-884
23. Insull W, Silvers A, Hicks L, Probstfield JL (1994): Plasma lipid effects of three common vegetable oils in reduced fat diets of free living adults. *Am J Clin Nutr* 60:195-202
24. Mattson FH, Grundy SM, Crouse JR (1982): Optimizing the effect of plant sterols on cholesterol absorption in man. *Am J Clin Nutr* 35:697-700
25. Howell TJ, MacDougall DE, Jones PJ (1998): Phytosterols partially explain differences in cholesterol metabolism caused by corn or olive oil feeding. *J Lipid Res* 39:892-900
26. Mensink RP, Katan MB (1989): Effect of a diet enriched with monounsaturated or polyunsaturated fatty acids on levels of low-density and high-density lipoprotein cholesterol in healthy women and men. *N Engl J Med* 17:436-441

27. Puiggros C, Chacon P, Armadans LI, Clapes J, Planas M (2002): Effects of oleic-rich and omega-3-rich diets on serum lipid pattern and lipid oxidation in mildly hypercholesterolemic patients. *Clin Nutr* 21:79-87
28. Ramirez-Tortosa C, Lopez-Pedrosa JM, Suarez A, Ros E, Mataix J, Gil A (1999): Olive oil- and fish oil-enriched diets modify plasma lipids and susceptibility of LDL to oxidative modification in free-living male patients with peripheral vascular disease: the Spanish Nutrition Study. *Br J Nutr* 82:31-39
29. Sutherland WH, de Jong SA, Walker RJ, Williams MJ, Murray Skeaff C, Duncan A, Harper M (2002): Effect of meals rich in heated olive and safflower oils on oxidation of postprandial serum in healthy men. *Atherosclerosis* 160:195-203
30. Kelly CM, Smith RD, Williams CM (2002): Dietary monounsaturated fatty acids and haemostasis. *Proc Nutr Soc* 60:161-170

Trabajos Distinguidos, Serie Factores de Riesgo , integra el Programa SIIC de Educación
Médica Continuada