

A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects: a randomized crossover trial

Una dieta con nueces mejora la función endotelial en sujetos hipercolesterolémicos. Ensayo aleatorizado y cruzado

E. Ros, I. Núñez, A. Pérez-Heras, M. Serra, R. Gilibert, E. Casals y R. Deulofeu

Circulation. 2004;109:1609-14.

Antecedentes. Estudios epidemiológicos sugieren que el consumo de frutos secos disminuye el riesgo de enfermedad arterial coronaria (EAC). Los frutos secos presentan un efecto hipocolesterolemizante que explicaría parcialmente el beneficio observado. La disfunción endotelial se asocia a la EAC y sus factores de riesgo, y es revertida por antioxidantes y ácidos grasos marinos n-3. Las nueces son una fuente abundante tanto en antioxidantes como en ácido α -linolénico, un ácido graso n-3 de origen vegetal.

Métodos y resultados. Para verificar la hipótesis de que la ingestión de nueces revertiría la disfunción endotelial, aleatorizamos 21 varones y mujeres hipercolesterolémicos, en un diseño cruzado, a una dieta mediterránea hipocolesterolémica y a una dieta, de similar contenido energético y graso, en la que las nueces reemplazaron $\approx 32\%$ de la energía proporcionada por grasa monoinsaturada. Después de cada intervención, obtuvimos sangre en ayunas y medimos por ultrasonidos la función vasomotora de la arteria braquial. En 18 sujetos que completaron el protocolo se obtuvieron estudios de ultrasonidos adecuados. En comparación con la dieta mediterránea, la dieta con nueces mejoró la vasodilatación dependiente de endotelio y redujo los valores de la molécula de adhesión de células vasculares-1. La vasodilatación independiente de endotelio y los valores de la molécula de adhesión intercelular-1, la proteína C reactiva, la homocisteína y los biomarcadores de oxidación fueron similares entre ambas dietas. La dieta con nueces redujo de forma significativa el colesterol total ($-4,4 \pm 7,4\%$) y el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) ($-6,4 \pm 10,0\%$) ($p < 0,05$ para ambos). Las reducciones en el colesterol se correlacionaron con incrementos, tanto en el contenido dietético de ácido α -linolénico, como en el contenido de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en γ -tocoferol. Los cambios en la vasodilatación dependiente de endotelio se correlacionaron con los cambios en el cociente colesterol/lipoproteínas de alta densidad (HDL) ($p < 0,05$ para todos).

Conclusiones. La sustitución por nueces de parte de la grasa monoinsaturada en una dieta mediterránea mejora la vasodilatación dependiente de endotelio en sujetos hipercolesterolémicos. Este descubrimiento podría explicar el efecto cardioprotector de la ingestión de frutos secos.

COMENTARIO

La nuez es el fruto del nogal (*Juglans regia* L). Según la versión de la Materia Médica de Dioscórides, del médico renacentista Andrés de Laguna, en el capítulo 141 del Libro I: "Las nueces reales digérense con dificultad, hacen daño al estómago, aumentan la cólera, dan dolor de cabeza, acrecientan la tose y, comidas en ayunas, son útiles para provocar el vómito. Tienen virtud muy grande contra los venenos mortíferos; con higos y ruda, se comen antes y después dellos. Comidas en gran cantidad, exterminan las lombrices anchas del vientre... Mascadas, las nueces viejas, y puestas, sanan súbito las gangrenas, los carbúnculos y las fistolas de los lagrimales, y hacen renacer los cabellos. De las nueces majadas y exprimidas se hace también aceite..."

Por desgracia, en este caso, la sabiduría médica grecolatina no anduvo excesivamente acertada. Sin embargo, sí que es cierto que de las nueces se puede obtener un aceite; de hecho, casi un 70% de la composición de las nueces es materia grasa, de la cual casi un 60% es ácido linoleico y alrededor del 12% ácido α -linolénico (18:3 $\omega 3$), precursor de la serie de ácidos grasos poliinsaturados $\omega 3$ ¹.

Estudios prospectivos recientes indican la existencia de una asociación inversa entre el consumo dietético de ácido α -linolénico y la enfermedad coronaria fatal^{2,3}. Igualmente, en un ensayo de prevención secundaria, el consumo de una dieta cardiosaludable enriquecida con ácido α -linolénico, en comparación con el consumo de una dieta controlada estándar, ocasionó una notable reducción en la morbilidad y la mortalidad asociadas a la enfermedad coronaria^{4,5}.

Existe desde hace tiempo evidencia epidemiológica de que el consumo de frutos secos reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular⁶; igualmente, han aparecido estudios prospectivos que confirman una reducción de dicho riesgo en las personas que consumen habitualmente frutos secos⁷. Sin embargo, es difícil encontrar estudios de intervención, aleatorizados y controlados que demuestren de forma clara un efecto del consumo de algún tipo de alimento completo, no ya sobre la morbilidad o mortalidad cardiovascular, sino sobre alguno de los marcadores reconocidos de riesgo cardiovascular. Asimismo, es difícil encontrar estudios que relacionen, de una forma convincente, el efecto derivado del consumo de un alimento completo, con la incorporación en el organismo de alguno de sus constituyentes. Quizá las nueces, como alimento completo, puedan ser consideradas como una excepción a dicha regla.

En el año 2000, apareció un primer estudio realizado por el equipo de investigación dirigido por el Dr. Ros, en el que, por primera vez, se demostró que la sustitución de parte del contenido graso de una dieta mediterránea saludable por nueces, como alimento completo, conducía a una reducción significativa del cLDL en varones y mujeres hipercolesterolémicos⁸. Aunque ya existía evidencia de que el consumo equilibrado de nueces en humanos sanos podía reducir el colesterol plasmático⁹, ésta era la primera vez que se demostraba en pacientes hipercolesterolémicos y, por tanto, con un elevado riesgo de enfermedad cardiovascular. Estudios posteriores relacionaron la disminu-

ción del cLDL producida por el consumo de nueces con un incremento en la afinidad de las LDL para con su receptor, debido al enriquecimiento de dichas partículas en ácido α -linolénico¹⁰. El trabajo que ahora se comenta es continuación de estos estudios y amplía el espectro beneficioso del consumo de nueces a una de las alteraciones patológicas que aparecen más tempranamente en la enfermedad cardiovascular, como es la disfunción endotelial.

Aunque la hipercolesterolemia es un factor de riesgo directo para la aparición de disfunción endotelial¹¹, la magnitud de la reducción en los valores de colesterol producida por la dieta enriquecida en nueces, y su duración no parecen indicar que la mejora en la función endotelial se deba exclusivamente a la reducción en los valores de cLDL. Como los mismos autores indican, diversos componentes de las nueces, como los propios ácidos grasos n-3, la L-arginina (precursora del óxido nítrico [NO] y especialmente abundante en las nueces), el ácido fólico, las vitaminas C y E y los compuestos polifenólicos, presentan todos ellos efectos beneficiosos sobre el endotelio vascular. En mi opinión, el presente trabajo es un perfecto ejemplo de la enorme dificultad que presupone adscribir efectos determinados a un componente particular de una mezcla o producto complejo, como puede ser un alimento completo. Acciones sinérgicas de baja intensidad, producidas cada una de ellas por los diversos componentes del producto, en este caso las nueces, pueden conducir a la manifestación significativa de un efecto beneficioso, con unos niveles de ingesta de cada uno de los componentes que, de forma aislada, serían incapaces de producir ningún tipo de efecto cuantificable y significativo.

J.C. Laguna

Bibliografía

1. Hepburn FN, Exler J, Weihrach JL. Provisional tables on the content of omega-3 fatty acids and other fat components of selected foods. *J Am Diet Assoc.* 1986;86:788-93.
2. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *BMJ.* 1996;313:84-90.
3. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Wolk A, Colditz GA, et al. Dietary intake on α -linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:891-7.
4. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet.* 1994;343:1454-9.
5. Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS, et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet.* 2002;360:1455-61.
6. Sabaté J, Fraser GE. Nuts: a new protective food against coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol.* 1994;5:11-6.
7. Fraser GE, Sabaté J, Beeson WL, Strahan TM. A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease: the Adventist Health Study. *Arch Intern Med.* 1992;152:1416-24.
8. Zambón D, Sabaté J, Muñoz S, Campero B, Casals E, Merlos M, et al. Substituting walnuts for monounsaturated fat improves the serum lipid profile of hypercholesterolemic men and women. A randomised crossover trial. *Ann Intern Med.* 2000;132:538-46.
9. Sabaté J, Fraser GE, Burke K, Knutsen SF, Bennett H, Lindsted KD. Effects of walnuts on serum lipid levels and blood pressure in normal men. *N Engl J Med.* 1993;328:603-7.

10. Muñoz S, Merlos M, Zambón D, Ros E, Laguna JC. A walnut-enriched diet increases the association of LDL from hypercholesterolemic men to human hepatoma HepG2 cells. *J Lipid Res.* 2001;42:2069-76.
11. Vogel R. Cholesterol lowering and endothelial function. *Am J Med.* 1999;107:479-87.

Influence of diet on atherogenic risk in children with renal transplants

Influencia de la dieta en el riesgo aterogénico de niños con trasplante renal

L. Aldámiz-Echevarría, A. Vallo, P. Sanjurjo, J. Elorz, J.A. Prieto, J.I. Ruiz y J. Rodríguez-Soriano

***Pediatr Nephrol.* 2004;19:1039-45.**

La enfermedad cardiovascular es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en los receptores de trasplantes renales. Aunque el riesgo de enfermedad cardiovascular viene determinado, en parte, de forma genética, puede estar también influido por la dieta. El objetivo del presente estudio fue analizar en un corte transversal la asociación entre la ingestión dietética de nutrientes y marcadores de riesgo aterogénico. Se investigó específicamente la influencia de la dieta en el perfil plasmático de ácidos grasos. Veintinueve niños y adolescentes (edad media de 14 años; rango entre 6 y 18 años) con trasplante renal estable y en una dieta normal registraron su ingestión de alimentos por un período de 3 días. La ingestión calórica media fue de 40,6 kcal por día (el 16% de las calorías proporcionadas por las proteínas; el 45% por los hidratos de carbono, y el 39% por la grasa). Los valores plasmáticos de colesterol y de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) se relacionaron, de forma positiva y significativa, con la ingestión de ácidos grasos monoinsaturados ($r = 0,66$, $p = 0,007$ y $r = 0,62$, $p = 0,02$, respectivamente) y con los valores plasmáticos de ácido eláidico, un ácido graso *trans* ($r = 0,43$, $p = 0,02$ y $r = 0,54$, $p = 0,01$, respectivamente). La resistencia a la insulina, estimada a partir de los valores plasmáticos de glucosa ($r = 0,70$, $p = 0,03$) e insulina ($r = 0,59$, $p = 0,02$), y del índice HOMA ($r = 0,62$, $p = 0,01$), se relacionó también de forma directa con la ingestión de ácidos grasos monoinsaturados. La actividad plasmática del inhibidor 1 del activador de plasminógeno se correlacionó de forma positiva con la ingestión de grasa total ($r = 0,59$, $p = 0,04$). Los valores plasmáticos de homocisteína se relacionaron de forma negativa con la ingestión de hidratos de carbono ($r = -0,62$, $p = 0,02$). Concluimos que las recomendaciones dietéticas razonables para reducir el riesgo aterogénico en niños con trasplante renal estable deberían incluir una ingestión de proteínas ajustada a los requerimientos de la edad, una gran ingestión de hidratos de carbono que condujera a una carga glucémica baja, y una ingestión de

grasa menor que la correspondiente al 30% de la ingestión total de calorías. La cantidad de ácidos grasos monoinsaturados y *trans* en la dieta tendría que estar limitada de forma específica. También tendría que proporcionarse una ingestión suficiente de ácidos grasos poliinsaturados, con una relación adecuada entre los componentes $\omega 6$ y $\omega 3$.

COMENTARIO

El gran avance realizado en los últimos años, que fue el aumento de la tolerancia del injerto tras un trasplante renal, supuso alcanzar una vida media del injerto superior a 12 y 20 años en receptores de un riñón de cadáver o de vivo, respectivamente. Como ocurre siempre en medicina aparecen nuevos retos clínicos en el control de estos pacientes. Existen en el momento actual 3 importantes problemas: el aumento de enfermedades cardiovasculares, la aparición de neoplasias y la presencia de la nefropatía crónica del injerto o rechazo crónico.

La enfermedad cardiovascular muestra una alta prevalencia y es la primera causa de mortalidad en los pacientes trasplantados. Se observa con una prevalencia 4-6 veces superior a la población general y aunque es inferior a la observada durante el período de diálisis (10-20 veces superior a la población general), la proporción es tanto más desmedida cuanto más jóvenes son los pacientes tanto en diálisis como en trasplante.

Las causas de esta alta prevalencia están relacionadas no sólo con la presencia de los factores de riesgo clásicos agravados por la influencia del tratamiento inmunodepresor, sino también con nuevos factores como la alteración endotelial, los cambios en la fibrinólisis, el incremento del estrés oxidativo, las moléculas de adhesión y las citocinas, o el estado inflamatorio. Curiosamente, muchos de estos factores también se han relacionado con la nefropatía crónica del injerto que es la primera causa de insuficiencia renal en pacientes trasplantados con injerto funcionante. Por tanto, una vez mejorado notablemente el control inmunológico del trasplante aparece el gran reto de la enfermedad cardiovascular que es la principal causa de mortalidad de nuestros pacientes.

El objetivo del estudio fue conocer la relación entre la dieta ingerida y los factores de riesgo cardiovascular y con más precisión las alteraciones bioquímicas relacionadas con el riesgo de aterosclerosis. Es decir, la influencia de la dieta en el perfil lipídico y los ácidos grasos.

Con este objetivo, los autores presentan la experiencia en 29 trasplantes pediátricos con una edad media de 14 años (entre 2 y 18 años). El tiempo postrasplante del seguimiento fue de 46 meses. Tratados con diferentes pautas de inmunotolerancia y siempre con corticoides. Además de las diferencias lógicas observadas con el grupo control, se apreció como dato destacable una alta relación entre la ingesta de nutrientes especialmente ácidos grasos monosaturados y su influencia en el perfil plasmático lipídico así como de los ácidos grasos; asimismo, los valores de resistencia a la insulina con los ácidos grasos monosaturados. Curiosamente, también se observó una relación entre el

inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y la ingesta de grasa y la homocisteína con la ingesta en hidratos de carbono. Por último, de forma llamativa no se apreció relación entre la resistencia a la insulina y el tratamiento esteroideo.

La alta correlación entre el tipo de dieta y los datos bioquímicos obtenidos son especialmente interesantes, puesto que introducen el tratamiento dietético temprano de lleno en el tratamiento de estos pacientes y este trabajo precisamente remarca esta necesidad. No obstante, existen algunos datos sorprendentes que en síntesis estarían relacionados con los efectos del aceite de oliva, el estado inflamatorio y la resistencia a la insulina que precisarían de un estudio en un grupo poblacional bastante más amplio para descartar respuestas individuales. Por último, dado que estamos hablando de riesgo cardiovascular, es importante asociar todas estas alteraciones con episodios cardiovasculares que son los que definen realmente la importancia de cualquier factor de riesgo en cualquier grupo poblacional.

Éste y otros estudios nos indican la necesidad de incluir en nuestros pacientes tratamientos con un consejo dietético adecuado y temprano. Por ello, sería recomendable la realización de estudios prospectivos en que se valore especialmente la dieta y tipo, su importancia sobre factores intermedios de riesgo cardiovascular y su importancia sobre el desarrollo de episodios cardiovasculares.

Ramón Romero

Frecuencias of apolipoprotein A4 gene polymorphisms and association with serum lipid concentrations in two healthy Spanish populations

Frecuencias en los polimorfismos del gen de la apolipoproteína A-IV y su asociación con las concentraciones lipídicas séricas en 2 poblaciones sanas españolas

A. Gañán, D. Corella, M. Guillén, J.M. Ordovás y M. Pocovi

Hum Biol. 2004;76:253.

La apolipoproteína (apo) A-IV desempeña un papel en la absorción intestinal de lípidos. Varias intervenciones experimentales han mostrado que variaciones comunes de la apo A-IV en los residuos 347 (Thr → Ser) y 360 (Gln → His) se asocian con variaciones en la respuesta de los lípidos plasmáticos a la grasa dietética; sin embargo, los estudios de asociación entre dichas variables y las concentraciones lipídicas en plasma realizados muestran resultados confusos. Determinamos los efectos de dichos polimorfismos en 758 sujetos seleccionados aleatoria-

mente (edad media de $36,7 \pm 9,5$ años) en 2 regiones españolas diferenciadas en la latitud y la ingestión de grasa: Aragón y la Comunidad Valenciana. Los sujetos se aparearon uno a uno en función del sexo y la edad. Las frecuencias de los alelos menos comunes fueron similares en ambas regiones: 0,096 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,111-0,081) para el codón 360 y 0,196 (IC del 95%, 0,216-0,176) para el codón 347. Tanto en varones como en mujeres no se detectó una asociación entre el polimorfismo del codón 360 y los valores totales de colesterol y triglicéridos. Sin embargo, los sujetos portadores del alelo 360His presentaron concentraciones de colesterol en lipoproteínas de baja densidad (LDL) menores que los homocigotos para el alelo 360Gln, incluso después de ajustar por sexo, edad, región, índice de masa corporal y polimorfismo de apo E ($p = 0,043$). El alelo menos común del codón 347 (el alelo 347Ser) se asoció con concentraciones incrementadas de colesterol ligado a LDL (cLDL) con un claro efecto gen-dosis después de un ajuste multivariado ($p = 0,029$). Aunque estos polimorfismos no mostraron heterogeneidad en función de la región geográfica, la magnitud del efecto fue mayor en los sujetos de Aragón en comparación con los de la Comunidad Valenciana, lo que sugiere una posible influencia del consumo de grasa superior en Aragón. En el análisis de asociación combinado los sujetos con el pseudotipo 360Gln/347Ser presentaron las concentraciones de cLDL mayores, y se corroboró el efecto antagónico entre los alelos 360His y 347Ser para este carácter.

COMENTARIO

En la actualidad, existe un renovado interés en el conocimiento del genoma humano y en su interacción con los factores ambientales. Sólo desde este punto de vista compartido se puede intentar interpretar la enorme variabilidad interindividual de fenómenos biológicos con base genética. En este sentido, Gañán et al presentan en este número su artículo "Frequencies of apolipoprotein A4 gene polymorphisms and association with serum lipid concentrations in two healthy Spanish populations". La relación existente entre los polimorfismos de las diversas apolipoproteínas, su expresión clínica y su interconexión con los factores ambientales es un campo de extraordinario interés en la investigación en nutrición humana. Desde los primeros estudios que demostraron la relación entre los polimorfismos de la apo E y los triglicéridos hasta nuestros días, se ha avanzado un largo camino en el conocimiento del metabolismo lipídico. La apo A-IV participa en el transporte reverso del colesterol^{1,2} y modula la actividad de enzimas importantes en la ruta del colesterol, como la lipoproteinlipasa, lecitín colesterol acil transferasa y la proteína transportadora de ésteres de colesterol³⁻⁵. Algunos estudios incluso le atribuyen un papel cardioprotector⁶. Sin embargo, todavía existen datos controvertidos en torno a esta apoproteína. Aunque tiene una forma predominante (denominada apo A-IV₁, y caracterizada por una molécula de glicina en la posición 360 del gen que la codifica), una minoría variable de la población (1-12%)

posee un polimorfismo en esa posición debido al cambio de la glicina original por una histidina (Gln360-His). En algunos estudios este polimorfismo se asocia a una mayor concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y apo A-I y menor de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos en ayunas, aunque este hallazgo no es uniforme⁷. Otro polimorfismo en la posición 347 derivado del cambio de una treonina por una serina se hereda en desequilibrio con éste, y es más frecuente en los individuos con la forma mayoritaria (apo A-IV₁)⁸, con una frecuencia variable entre poblaciones, en un rango entre el 12 y el 22%⁷. Los varones que poseen la forma apo A-IV₂ responden de forma menos acusada a las intervenciones dietéticas en LDL, triglicéridos y colesterol⁹⁻¹², y de forma más importante en HDL^{13,14}. La significación clínica asociada al polimorfismo 347Ser tampoco está clara. Por una parte, la condición de portador del alelo Ser en la posición 347 se ha asociado con menores concentraciones de LDL^{15,16}, aunque otros estudios no han mostrado resultados similares^{17,18}, e incluso en algunos estudios se ha dado el resultado contrario, y los portadores del alelo 347Ser muestran una mayor concentración de LDL¹⁹. En un estudio epidemiológico, NPHSII, el alelo 347Ser se ha asociado a mayor riesgo cardiovascular (hazard ratio = 2,04)²⁰. Como vemos, los hallazgos en relación con estas variaciones genéticas y su respuesta a la dieta no son uniformes, y existen claras variaciones tanto en porcentaje de los polimorfismos como en las manifestaciones clínicas de éstos entre los distintos países^{19,21}. Partiendo de este punto, Gañán et al hacen una primera aproximación a la frecuencia y la expresión clínica de estos 2 polimorfismos en 2 comunidades españolas (Aragón y Valencia). Sus resultados demuestran un aumento de las concentraciones de LDL en los homocigotos Ser/Ser 347. En los resultados combinados, los individuos 360Gln/347Ser tendrían la mayor concentración de LDL, lo que apoyaría un posible efecto antagónico entre el 360His y el 347Ser.

Destacamos en el presente estudio la exquisita selección de los pacientes según su origen geográfico, que se remonta hasta 2 generaciones de permanencia en los lugares de residencia para la inclusión. Sin embargo, y aunque las tablas de consumo de alimentos consultadas arrojen un comportamiento nutricional distinto entre las 2 regiones, creemos que están íntimamente relacionadas entre sí (comparten casi el 50% de latitud y longitud). Probablemente la diferencia hubiera sido mayor si se hubiesen seleccionado comunidades con claro distintivo Norte-Sur. Aun así, se encontraron diferencias mayores en los valores lipídicos entre las 2 comunidades, probablemente por el mayor consumo de grasa en Aragón.

En los criterios de exclusión, observamos que se eliminaron del estudio los pacientes con antecedentes de coronariopatía. Al estar poco claro si las mutaciones estudiadas, especialmente la 347Ser, están en relación con coronariopatía, puede que la frecuencia de este polimorfismo haya quedado parcialmente infravalorada, aunque éste sería en todo caso un hecho de escasa repercusión.

El estudio estadístico está correctamente diseñado y elaborado, y se han realizado estudios tanto de las mutaciones

por separado, como del posible efecto de interacción entre ellas. El presente ensayo utiliza datos de 2 comunidades de España, por ello toma mayor evidencia que la utilización de estudios realizados en otros países para la extrapolación de resultados en España. Sería muy interesante complementar estar cohortes con otras procedentes de otras comunidades españolas con rasgos identificativos diferenciales a las estudiadas aquí. En este sentido, el presente trabajo resultaría un buen ejemplo a seguir.

J. Delgado-Lista y J. López-Miranda

Bibliografía

1. Bisgaier CL, Glickman RM. Intestinal synthesis, secretion, and transport of lipoproteins. *Annu Rev Physiol.* 1983;45:625-36.
2. Wojciechowski AP, Farrall M, Cullen P, Wilson TH, Bayliss JD, Farren B, et al. Familial combined hyperlipidaemia linked to the apolipoprotein AI-CII-AIV gene cluster on chromosome 11q23-q24. *Nature.* 1991;349:161-4.
3. Guyard-Dangremont V, Lagrost L, Gamber P. Comparative effects of purified apolipoproteins A-I, A-II, and A-IV on cholesteryl ester transfer protein activity. *J Lipid Res.* 1994;35:982-92.
4. Goldberg IJ, Scheraldi CA, Yacoub LK, Saxena U, Bisgaier CL. Lipoprotein Apo C-II activation of lipoprotein lipase. Modulation by apolipoprotein A-IV. *J Biol Chem.* 1990;265:4266-72.
5. Chen CH, Albers JJ. Activation of lecithin: cholesterol acyltransferase by apolipoproteins E-2, E-3, and A-IV isolated from human plasma. *Biochim Biophys Acta.* 1985;836:279-85.
6. Kronenberg F, Stuhlinger M, Trenkwalder E, Geethanjali FS, Padringer O, Von Eckardstein A, et al. Low apolipoprotein A-IV plasma concentrations in men with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:751-7.
7. Weinberg RB. Apolipoprotein A-IV polymorphisms and diet-gene interactions. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13:125-34.
8. Kamboh MI, Hamman RF, Ferrell RE. Two common polymorphisms in the APO A-IV coding gene: their evolution and linkage disequilibrium. *Genet Epidemiol.* 1992;9:305-15.
9. Mata P, Ordovas JM, López-Miranda J, Lichtenstein AH, Clevidence B, Judd JT, et al. ApoA-IV phenotype affects diet-induced plasma LDL cholesterol lowering. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:884-91.
10. McCombs RJ, Marcadis DE, Ellis J, Weinberg RB. Attenuated hypercholesterolemic response to a high-cholesterol diet in subjects heterozygous for the apolipoprotein A-IV-2 allele. *N Engl J Med.* 1994;331:706-10.
11. Clifton P, Kind K, Jones C, Noakes M. Response to dietary fat and cholesterol and genetic polymorphisms. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1997;24:A21-5.
12. Ye SQ, Kwiterovich PO Jr. Influence of genetic polymorphisms on responsiveness to dietary fat and cholesterol. *Am J Clin Nutr.* 2000;72 Suppl 5:S1275-84.
13. López Miranda J, Ordovás JM, Pérez Jiménez F. Interacción entre los genes y la dieta como determinante de los niveles del plasma del colesterol. *Med Clin (Barc).* 1998;111:546-51.
14. Jansen S, López-Miranda J, Salas J, Ordovas JM, Castro P, Marín C, et al. Effect of 347-serine mutation in apoprotein A-IV on plasma LDL cholesterol response to dietary fat. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:1532-8.
15. Saha N, Wang G, Vasisht S, Kamboh MI. Influence of two Apo A4 polymorphisms at codons 347 and 360 on non-fasting plasma lipoprotein-lipids and apolipoproteins in Asian Indians. *Atherosclerosis.* 1997;131:249-55.
16. Von Eckardstein A, Funke H, Schulte M, Erren M, Schulte H, Assmann G. Nonsynonymous polymorphic sites in the apolipoprotein (apo) A-IV gene are associated with changes in the concentration of apo B- and apo A-I-containing lipoproteins in a normal population. *Am J Hum Genet.* 1992;50:1115-28.
17. Miltiados G, Hatzivassiliou M, Bashiardes E, Bairaktari E, Cariolou MA, Elisaf M. Genetic polymorphisms of the apolipoprotein A-IV in a Greek population and their relation to plasma lipid and lipoprotein levels. *Clin Genet.* 2002;62:208-13.
18. Larson IA, Ordovás JM, Sun Z, Barnard, Lohrmann J, Feussner G, et al. Effects of apolipoprotein A-IV genotype on glucose and plasma lipoprotein levels. *Clin Genet.* 2002;61:430-6.
19. Fisher RM, Burke H, Nicaud V, Ehnholm C, Humphries SE. Effect of variation in the apo A-IV gene on body mass index and fasting and postprandial lipids in the European Atherosclerosis Research Study II. EARS Group. *J Lipid Res.* 1999;40:287-94.
20. Wong WM, Hawe E, Li LK, Miller GS, Nicaud V, Pennacchio LA, et al. Apolipoprotein AIV gene variant S347 is associated with increased risk of coronary heart disease and lower plasma apolipoprotein AIV levels. *Circ Res.* 2003; 92:969-75.
21. Weinberg RB. Apolipoprotein A-IV-2 allele: association of its worldwide distribution with adult persistence of lactase and speculation on its function and origin. *Genet Epidemiol.* 1999;17:285-97.