

# El metabolismo posprandial de los triglicéridos se modifica por el polimorfismo presente en el exón 1 del gen del receptor *scavenger* clase B tipo I

P. Pérez-Martínez<sup>a</sup>, C. Bellido<sup>a</sup>, J.A. Moreno<sup>a</sup>, P. Gómez<sup>a</sup>, R. Moreno<sup>a</sup>, C. Marín<sup>a</sup>, J.M. Ordovás<sup>b</sup>, J. López-Miranda<sup>a</sup> y F. Pérez-Jiménez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

<sup>b</sup>Lipid Metabolism Laboratory, J.M. USDA Human Nutrition Research Centre on Aging. Tufts University. Boston, MA. Estados Unidos.

**Fundamento.** Recientemente se ha descrito que los portadores del alelo minoritario 2 (1/2) en el exón 1 del gen del receptor *scavenger* clase B tipo I (SR-BI) son más susceptibles a la presencia de grasa saturada en la dieta, con un mayor aumento del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Nuestro objetivo es determinar si dicho polimorfismo puede influir también en el metabolismo lipoproteico posprandial, ya que se ha señalado que puede mediar en la absorción intestinal de los triglicéridos.

**Diseño y métodos.** Se seleccionó a 47 voluntarios normolipémicos, homocigotos para el alelo E3 de la apolipoproteína (apo) E —37 homocigotos para el alelo 1 del SR-BI (1/1) y 10 heterocigotos para el alelo 2 (1/2)—. Recibieron una comida grasa (1 g/kg de peso corporal, 60.000 unidades de vitamina A por m<sup>2</sup> de superficie corporal y 7 mg de colesterol/kg de peso), con un 60% de calorías como grasa, un 15% como proteínas y un 25% como hidratos de carbono. Se realizaron extracciones en el tiempo 0 y cada hora hasta las 6 h y otras dos últimas a las 8,5 y 11 h, determinándose el colesterol, los triglicéridos, la apo A-I y la apo B.

**Resultados.** Se observó una interacción entre el polimorfismo presente en el exón 1 del gen del SR-

BI y los valores de triglicéridos totales en función del tiempo ( $p = 0,029$ ). Así, los portadores del alelo 2 (1/2) presentaron una curva más retrasada, lo que indica una absorción intestinal más lenta de triglicéridos que los homocigotos 1/1.

**Conclusiones.** Nuestros datos indican que los portadores del alelo minoritario 2, con genotipo 1/2, presentan una absorción intestinal retrasada de triglicéridos. Esto podría explicar parte de la diferencia interindividual en la respuesta lipémica posprandial.

**Palabras clave:**

Receptor *scavenger* clase B tipo I. Lipemia posprandial. Genética. Riesgo cardiovascular.

## POSTPRANDIAL TRIGLYCERIDE METABOLISM IS MODIFIED BY POLYMORPHISM OF EXON 1 OF THE CLASS B TYPE I SCAVENGER RECEPTOR GENE

**Background.** Carriers of the minority allele 2 (1/2) in exon 1 of the scavenger receptor class B type I (SR-BI) gene have recently been reported to be more susceptible to the presence of saturated fat in diet, with a greater increase in low-density lipoprotein cholesterol. The aim of this study was to determine whether this polymorphism can also influence postprandial lipoprotein metabolism, since it has been described as a possible mediator in intestinal triglyceride absorption.

**Design and methods.** Forty-seven normolipidemic volunteers who were homozygotes

Correspondencia: Dr. F. Pérez-Jiménez.  
Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis.  
Hospital Universitario Reina Sofía.  
Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba. España.  
Correo electrónico: fperezjimenez@uco.es

for the E3 allele of apolipoprotein (apo) E were selected [37 homozygotes for allele 1 of the SR-BI (1/1) gene and 10 heterozygotes for allele 2 (1/2)]. The volunteers were given a fatty meal containing 1 g fat/kg of body weight, 60,000 IU of vitamin A per m<sup>2</sup> of body surface and 7 mg of cholesterol/kg of body weight), with 60% of calories as fat, 15% as proteins and 25% as carbohydrates. Blood samples were taken at time 0, every hour until hour 6 and every 2 h and 30 min until hour 11 to determine concentrations of cholesterol, triglycerides, apo A-1 and apo B.

**Results.** Interaction between the presence of polymorphism exon 1 variant at the SR-BI gene locus and total triglyceride levels was observed according to time ( $p = 0.029$ ). Thus, carriers of allele 2 (1/2) presented a later curve, suggesting slower intestinal triglyceride absorption than homozygotes 1/1.

**Conclusions.** Our data suggest that carriers of the minority allele 2 with genotype 1/2 present slower intestinal triglyceride absorption, which could explain the individual variability observed in postprandial lipemic response.

**Key words:**

Scavenger receptor class B type I. Postprandial lipemia. Genetics. Cardiovascular risk.

## Introducción

El estado posprandial constituye la situación metabólica habitual en la que se encuentra el ser humano durante el día, debido a que el aclaramiento de las partículas ricas en triglicéridos de origen intestinal se prolonga durante 12 h. Este período se caracteriza por un aumento de los triglicéridos totales y de las lipoproteínas ricas en triglicéridos de origen intestinal y hepático. Estudios previos han planteado que las partículas remanentes posprandiales tienen un valor predictivo para el desarrollo de la enfermedad coronaria<sup>1,2</sup>. Sin embargo, su metabolismo muestra una gran variabilidad individual como consecuencia de varios factores, entre los que el componente genético tiene gran importancia. Así, se ha observado que ciertos polimorfismos localizados en el complejo AI-CIII-AIV y en los loci genéticos de la apolipoproteína (apo) B, apo E, LPL, CETP y FABP2 influyen en dicha variabilidad<sup>3-7</sup>.

El descubrimiento y la caracterización de nuevos receptores lipoproteicos de la superficie celular constituyen una importante área de estudio en el metabolismo lipídico<sup>8</sup>. El receptor *scavenger* cla-

se B tipo I (SR-BI) es el primer receptor de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) capaz de facilitar la captación selectiva del colesterol HDL (cHDL), sin mediar la degradación de partículas de HDL<sup>9</sup>. Estudios recientes han demostrado que su expresión genética modifica el metabolismo de dichas partículas en animales<sup>10</sup>. Pero además el SR-BI podría tener un efecto antiaterogénico, estimulando la depuración plasmática del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL)<sup>11,12</sup>.

Recientemente se ha descrito la asociación entre polimorfismos en el gen del SR-BI y variaciones en las concentraciones plasmáticas de colesterol en humanos. Las personas con el alelo 2 (1/2), en el exón 1 del gen del SR-BI, presentaron un incremento del cHDL y una disminución de las concentraciones de cLDL y de triglicéridos en situación basal<sup>13</sup>. Además, en un estudio de intervención dietética hemos demostrado que los portadores de dicho alelo parecen ser más susceptibles a la presencia de grasa saturada en la dieta, ya que experimentan un mayor aumento del cLDL que los homocigotos para el alelo 1 (1/1) al aumentar su ingesta<sup>14</sup>. Por otro lado, algunos estudios señalan que el SR-BI puede participar en la absorción intestinal de los triglicéridos, lo que indica que dicho receptor podría modificar la respuesta de la lipemia posprandial<sup>15</sup>.

Nuestro objetivo es determinar si la presencia del polimorfismo presente en el exón 1 SNP del gen del SR-BI puede modificar también el metabolismo lipídico posprandial, ya que se ha señalado que puede mediar en la absorción intestinal de triglicéridos.

## Población y métodos

### Población

En el estudio se seleccionó a 47 voluntarios varones, 37 portadores del alelo mayoritario 1 (1/1) y 10 portadores del alelo minoritario 2 (1/2), con una edad media de 23 años, y con un índice de masa corporal medio de 25,5 kg/m<sup>2</sup>. Las frecuencias de dicho polimorfismo fueron similares a las descritas en estudios previos (el 78,8% eran 1/1 y el 21,2% eran 1/2). No hubo ningún homocigoto para el alelo 2.

El cálculo del tamaño muestral se realizó utilizando como variable principal del estudio el incremento posprandial máximo de triglicéridos, con una desviación estándar de 70 mg/dl, un riesgo alfa igual a 0,05 y una potencia de 0,90. Los 47 voluntarios se escogieron por ser homocigotos para el alelo E3 de la apo E (E3E3) con objeto de eliminar la influencia que dicha variación genética induce sobre la respuesta lipémica posprandial<sup>16,17</sup>. Todos ellos eran estudiantes de la Universidad de Córdoba, y se les informó del diseño y del objetivo del estudio. Al comienzo del mismo, se les realizó una historia clínica, una exploración física y una analítica básica para descartar la presencia de enfermedad hepática, renal, tiroidea, hiperlipemia y cualquier otra enfermedad crónica. Se recogió información sobre la ingesta realizada durante 7 días consecutivos, incluido el consumo de alcohol, para ajustar individualmente los requerimientos

calóricos. Ninguno de los voluntarios tomaba medicación, ni suplementos dietéticos ni vitamínicos. Se insistió en que mantuvieran constante su ritmo de vida, así como la actividad física, anotando en un diario cualquier acontecimiento que lo pudiera modificar. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Reina Sofía.

### Estudio de la lipemia posprandial

A todos los participantes, tras 12 h de ayuno, se les realizó un estudio de lipemia posprandial. Para ello se les administró en el tiempo 0 una comida grasa consistente entre la mitad y dos tercios de las calorías diarias ingeridas habitualmente por el individuo y compuesta de 1 g de grasa y 7 mg de colesterol por kilogramo de peso, con la siguiente distribución calórica: un 60% de grasa, un 15% de proteínas y un 25% de hidratos de carbono, además de 60.000 UI de vitamina A por m<sup>2</sup> de superficie corporal. La comida se preparó en la cocina del Hospital Reina Sofía y consistió en dos tazas de leche entera, huevos, tocino, pan, nata, nueces y mantequilla en proporción al peso corporal, e ingerida en unos 20 min. Se realizaron extracciones de 20 ml de sangre venosa periférica en tubos que contenían 1 mg/ml de EDTA, la primera previa a la ingesta y posteriormente una cada hora hasta las 6 h, y otras dos últimas con un intervalo de separación de 2,5 h. Durante este tiempo, los voluntarios permanecieron en la Unidad Experimental de dicho hospital bajo la supervisión de los investigadores, sin realizar ningún tipo de ejercicio físico e ingiriendo solamente agua.

### Determinaciones analíticas

Las determinaciones de colesterol y triglicéridos en plasma se realizaron por métodos colorimétrico-enzimáticos utilizando para ello reactivos de la casa Boeringher-Mannheim<sup>18,19</sup>. Como controles de calidad se utilizaron el Precinorm L, Precinorm U y Precipath U, todos ellos de la misma casa comercial. La cuantificación de las apo A-I y B se hizo mediante inmunoturbidimetría en el autoanalizador BM Hitachi<sup>20</sup>. El cHDL se midió analizando el sobrenadante obtenido de la precipitación de la alícuota de plasma con dextran-sulfato-Mg<sup>2+</sup>, como han descrito Warnick et al<sup>21</sup>. El cLDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald et al<sup>22</sup>.

### Determinación del genotipo del exón 1 del SR-BI

La variante del exón 1 (G → A) es un polimorfismo de nucleótido individual (SNP). El análisis de los fragmentos de restricción del ADN se amplificó por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) siguiendo el método descrito por Oswood et al<sup>23</sup>. Los oligonucleótidos y las secuencias de sonda utilizadas fueron: P1: 5'-GTCCCCGTCTCCTGCCA-3', P2: 5'-CCCAGCAGCGCACAGTA-3', G- 5'-FAM-AGACATGGGCTGCTCCGCCA-TAMRA-3', A-5'-VIC-CAGACATGAGCTGCTCCGCCA. Las bases en negrita representan los puntos de la mutación. La PCR se llevó a cabo en 10 µl del volumen final para cada SNP. La mezcla contenía 5 µl de TaqMan 2X Universal PCR Master Mix, 200 nmol/l FAM- de sonda marcada, 150 nmol/l VIC- de sonda marcada, 900 nmol/l de P1, 900 nmol/l de P2 y 2-20 ng del ADN. El programa del termociclador incluía un ciclo a 50 °C durante 2 min para activar la uracil-N-glucosilasa, la cual se añadió para prevenir la contaminación; un ciclo a 95 °C durante 10 min para activar la AmpliTaq Gold Polimerasa, y a continuación 40 ciclos a 95 °C durante 15 s para desnaturalizar y a 62 °C durante 60 s para el *annealing* y la extensión. La discriminación alélica se desarrolló en el producto post-PCR. Los resultados de la fluorescencia fueron recogidos por el 7700 SDS durante 5 s y analizados utilizando el SDS software.

**Tabla 1. Características basales atendiendo al polimorfismo presente en el exón 1 del gen del SR-BI**

	Genotipo		p*
	1/1	1/2	
Edad (años)	22,40 ± 5,88	23,60 ± 2,36	0,536
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,11 ± 3,65	25,96 ± 3,07	0,508
Colesterol total (mmol/l)	3,95 ± 0,65	4,10 ± 0,56	0,513
Triglicéridos (mmol/l)	0,90 ± 0,36	1,08 ± 0,49	0,212
cLDL (mmol/l)	2,43 ± 0,62	2,45 ± 0,65	0,921
cHDL (mmol/l)	1,18 ± 0,25	1,17 ± 0,32	0,942
Apo B (g/l)	0,67 ± 0,19	0,63 ± 0,18	0,520
Apo A-I (g/l)	0,95 ± 0,16	1,01 ± 0,17	0,274

Los valores están expresados como media ± DE. IMC: índice de masa corporal; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; apo: apolipoproteína. \*ANOVA.

### Análisis estadístico

En el estudio estadístico de los datos se utilizó el análisis de la variancia (ANOVA) para medidas repetidas, con objeto de demostrar significación estadística. Cuando se observaron diferencias significativas, se utilizó el test de Tukey en comparación *post hoc* para identificar las diferencias existentes entre cada grupo. Se consideraron significativos valores de p < 0,05. El programa estadístico empleado fue el SPSS. Para determinar la respuesta posprandial de las fracciones lipoproteicas se calculó el área bajo la curva (ABC) o área creada entre la concentración plasmática frente al tiempo y la línea trazada paralelamente al eje horizontal pasando por la concentración en el tiempo 0. Esta área se calculó mediante el principio trapezoidal en un programa de ordenador.

### Resultados

Las características basales en función del genotipo se recogen en la tabla 1. No se encontraron diferencias significativas en situación basal entre los portadores del alelo mayoritario 1 (1/1) y los portadores del alelo minoritario 2 (1/2) en ninguno de los parámetros estudiados.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas al estudiar el área bajo la curva (ABC) en función del genotipo 1/1 del exón 1 del gen del SR-BI frente al genotipo 1/2 en los parámetros lipídicos analizados: colesterol total, triglicéridos, cHDL, cLDL, apo A-I y apo B, como se indica en la tabla 2.

Se analizó la respuesta posprandial atendiendo al polimorfismo presente en el exón 1 del gen del SR-BI. Se encontró un efecto significativo del tiempo sobre la respuesta posprandial en la concentración plasmática de triglicéridos (p < 0,001), lo que indica un aumento de dichas concentraciones en ambos grupos alélicos durante la lipemia. Dicho efecto no se observó en el resto de los parámetros analizados. Además, en la respuesta posprandial de los triglicéridos plasmáticos se objetivó un efecto

**Tabla 2. Área bajo la curva posprandial según el polimorfismo presente en el exón 1 del gen del SR-BI**

	Genotipo		p*
	1/1	1/2	
Colesterol total (mmol/l/s)	0,722 ± 0,13	0,725 ± 0,09	0,939
Triglicéridos (mmol/l/s)	0,306 ± 0,12	0,367 ± 0,16	0,210
cLDL (mmol/l/s)	0,424 ± 0,12	0,397 ± 0,15	0,560
cHDL (mmol/l/s)	0,211 ± 0,04	0,209 ± 0,05	0,925
Apo B (g/l/s)	0,123 ± 0,03	0,109 ± 0,03	0,321
Apo A-I (g/l/s)	0,171 ± 0,02	0,177 ± 0,02	0,487

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; apo: apolipoproteína. \*ANOVA.

significativo de la interacción del genotipo con el tiempo ( $p = 0,029$ ) (fig. 1), como muestra el análisis de la variancia, en el cual P1 indica el efecto del genotipo; P2, el efecto del tiempo, y P3, el efecto de la interacción genotipo-tiempo. La interacción del genotipo con el tiempo apunta a un aclaramiento más temprano de los portadores del alelo mayoritario 1 (1/1) frente a los portadores del alelo minoritario 2 (1/2). No se encontraron diferencias significativas en el resto de los parámetros analizados en los sucesivos tiempos de lipemia entre grupos.

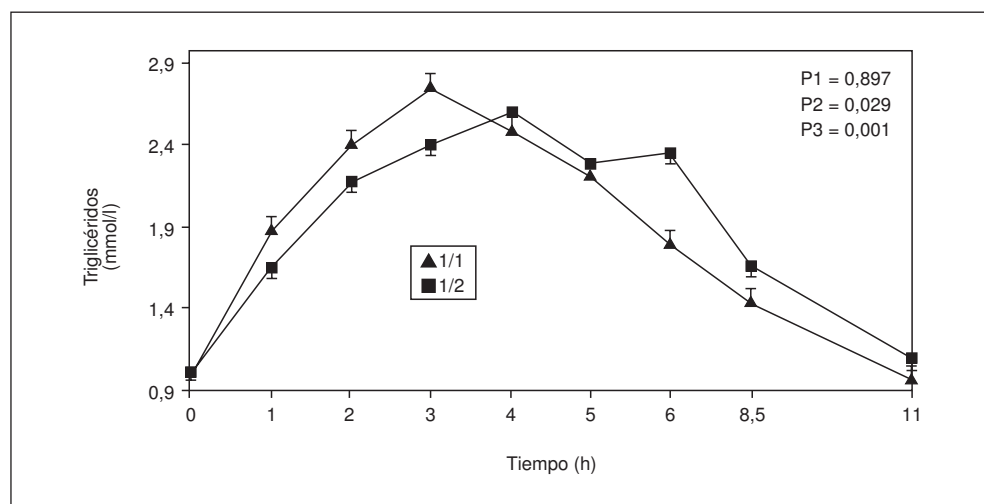
## Discusión

Nuestros resultados demuestran que los portadores del alelo minoritario 2 (1/2) en el exón 1 SNP, del gen del SR-BI, presentan una respuesta posprandial de triglicéridos más retrasada que los portadores del alelo mayoritario 1 (1/1).

Varios estudios han demostrado que la presencia de polimorfismos, localizados en el complejo A1-

C3-A4 y en otros *loci* genéticos, determina la variabilidad en la respuesta posprandial. Un ejemplo de esto es el polimorfismo -76 G/A en la región promotora del gen de la apo A1, que demuestra que el descenso del cLDL tras la ingesta aguda de una comida grasa en los portadores del alelo A es significativamente inferior al que se produce en los homocigotos para el alelo G<sup>24</sup>. Asimismo, son muy conocidos los efectos de otras variaciones en los genes de la apo B y la apo E sobre la absorción y el aclaramiento de las grasas de la dieta<sup>25-27</sup>. Las personas portadoras del alelo E2 tienen un retraso del aclaramiento en la lipemia posprandial prolongada, al contrario de lo que sucede en los portadores del alelo E4. Con respecto al gen del SR-BI, se ha descrito una asociación entre el índice de masa corporal y las concentraciones basales de cLDL y cHDL. Además, los individuos con el alelo 2 (1/2) presentaron una disminución de cLDL y de triglicéridos en situación basal, como antes comentamos<sup>13</sup>. El estudio de Acton et al<sup>13</sup> fue realizado en una población que mantuvo sus condiciones de vida habituales, sin ningún tipo de intervención dietética. Por el contrario, nuestro estudio se ha llevado a cabo en condiciones más controladas, atendiendo a un protocolo, lo que hace que los resultados obtenidos sean más seguros.

Estudios realizados en cultivos celulares han demostrado que el SR-BI modifica el metabolismo del cHDL y puede además interactuar con lipoproteínas como las LDL y las lipoproteínas de muy baja densidad, mediando la captación selectiva del cLDL<sup>28,29</sup>. Por otra parte, los resultados observados en la curva posprandial de triglicéridos muestran que los portadores del alelo 2 (1/2) tienen un retraso en la absorción. Estos datos inducen a pensar



**Figura 1.** La gráfica representa la respuesta posprandial de los triglicéridos plasmáticos en los homocigotos 1/1 ( $n = 37$ , línea negra continua, triángulos negros) y 1/2 ( $n = 10$ , línea negra continua, cuadrados negros). Para cada grupo, los valores en cada tiempo fueron relativizados y ajustados a los valores basales de triglicéridos. P1: efecto del genotipo; P2: efecto del tiempo; P3: efecto de la interacción. ANOVA para medidas repetidas.

que los portadores de dicho genotipo tienen una lipemia posprandial algo más retrasada en el tiempo. Este hecho apoya el papel del SR-BI mediando en la absorción intestinal de los triglicéridos, aunque el mecanismo exacto por el que se ejerce tal efecto se desconoce.

Una explicación a este hecho sería que, al retrasarse la absorción, las LDL junto con los triglicéridos circulan más tiempo sin ser reconocidos por los receptores LDL, y tras deslipidarse se transforman en LDL pequeñas y densas. Este tipo de lipoproteínas tienen un mayor poder aterogénico, como se ha descrito en varios estudios previos<sup>30,31</sup>. Por otro lado, las lipoproteínas de muy baja densidad que se acumulan cuando la situación posprandial se prolonga pueden llegar a tener mayor poder aterogénico al aumentar su contenido en colesterol<sup>32</sup>. Por tanto, los portadores del alelo minoritario 2 (1/2) podrían tener un peor perfil aterogénico que los portadores del alelo mayoritario 1 (1/1).

En conclusión, la variabilidad alélica en el gen SR-BI podría explicar parte de la diferencia interindividual en la respuesta lipémica posprandial. No obstante, son necesarios nuevos estudios para dilucidar si es un efecto específico de dicho polimorfismo o si, por el contrario, puede estar en desequilibrio con otros polimorfismos. Por ello, sería interesante determinar si este polimorfismo además modifica el metabolismo posprandial de las distintas partículas ricas en triglicéridos.

## Agradecimiento

Este trabajo ha sido realizado gracias a la financiación del CICYT (SAF96/0060, OLI 96/2146 a F.P.), del Ministerio de Sanidad (FIS 96/1540, 98/1531, 01/0449 a J.L. y FIS 99/0949 a F.P.), de la Fundación Cultural Hospital Reina Sofía-Cajal (a C.M. y P.G.), de la Consejería de Salud, Servicio Andaluz de Salud (PAI 97/58, 98/126, 99/116 y 00/212, PAI 97/57, 98/132, 99/165 y 00/39 a F.P.), de la Consejería de Agricultura y Pesca de la Junta de Andalucía, Patrimonio Comunal Olivarero (a F.P.).

## Bibliografía

1. Patsch JR, Miesenböck G, Hopferwieser T, Muhlberger V, Knapp E, Dunn JK, et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1992;12:1336-45.
2. Kugiyama K, Doi H, Takazoe K, Kawano H, Soejima H, Mizuno Y, et al. Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999;99:2858-60.
3. Ostos MA, López-Miranda J, Ordovás JM, Marín C, Blanco A, Castro P, et al. Dietary fat clearance is modulated by genetic variation in apolipoprotein A-IV gene *locus*. *J Lipid Res* 1998;39:2439-500.
4. Ostos MA, López-Miranda J, Marín C, Castro P, Gómez P, Paz E, et al. The apolipoprotein A-IV-360 His polymorphism determines the dietary fat clearance in normal subjects. *Atherosclerosis* 2000;153:209-17.
5. Ordovás JM. Genetics, postprandial lipemia and obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:118-33.
6. Agren JJ, Valve R, Vidgren H, Laakso M, Uusitupa M. Postprandial lipemic response is modified by the polymorphism at codon 54 of the fatty acid-binding protein 2 gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1606-10.
7. Zhang Q, Cavallero E, Hoffmann MM, Cabaña J, Kay A, Charles A, et al. Mutations at the lipoprotein lipase gene *locus* in subjects with diabetes mellitus, obesity and lipaemia. *Clin Sci* 1997;93:270-4.
8. Van Berkel T, Van Eck M, Herijgers N, Fluiter K, Nion S. Scavenger receptor classes A and B: their roles in atherogenesis and metabolism of modified LDL and HDL. *Ann N Y Acad Sci* 2000;902:113-27.
9. Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, Xu S, Hobbs HH, Krieger K. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science* 1996;271:518-20.
10. Krieger M. Scavenger receptor class B type I is a multiligand HDL receptor that influence diverse physiologic systems. *J Clin Invest* 2001;108:793-7.
11. Kozarsky KF, Donahee MH, Glick JM, Krieger M, Rader DJ. Gene transfer and hepatic overexpression of the HDL receptor SR-BI reduces atherosclerosis in the cholesterol-fed LDL receptor-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:721-7.
12. Arai T, Wang N, Bezouevski M, Welch C, Tall AR. Decreased atherosclerosis in heterozygous low density lipoprotein receptor-deficient mice expressing the scavenger receptor BI transgene. *J Biol Chem* 1999;274:2366-71.
13. Acton S, Osgood D, Donoghue M, Corella D, Pocovi M, Cennaro A, et al. Association of the polymorphisms at the SR-BI gene *locus* with plasma lipid levels and body mass index in a white population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1734-43.
14. Pérez-Martínez P, Ordovás JM, López-Miranda J, Gómez P, Marín C, Moreno J, et al. Polymorphism of exon 1 variant at the SR-BI gene *locus*, influence on LDL cholesterol plasma levels during the consumption of diets with different fat content in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2003;77:809-13.
15. Hauser H, Dyer JH, Nandy A, Vega MA, Werder M, Bieliauskaitė E, et al. Identification of a receptor mediating absorption of dietary cholesterol in the intestine. *Biochemistry* 1998;37:17843-50.
16. Kontula K, Aalto-Setälä K, Kuusi T, Hamalainen L, Syvanen AC. Apolipoprotein E polymorphism determined by restriction enzyme analysis of DNA amplified by polymerase chain reaction: convenient alternative to phenotyping by isoelectric focusing. *Clin Chem* 1990;36:2087-92.
17. Boerwinkle E, Brown S, Sharrett AR, Heiss G, Patsch W. Apolipoprotein E polymorphism influences postprandial retinyl palmitate but not triglyceride concentrations. *Am J Hum Genet* 1994;54:341-60.
18. Bucolo G, David H. Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes. *Clin Chem* 1973;19:476-82.
19. Allain CC, Poon LS, Chang CSG, Richmond W, Fu PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974;20:470-5.
20. Riepponen P, Marniemi J, Rautaoja T. Immunoturbidimetric determination of apolipoproteins A-I and B in serum. *Scand J Clin Lab Invest* 1987;47:739-44.
21. Warnick R, Benderson J, Albers JJ. Dextran sulfate-Mg precipitation procedure for quantitation of high density lipoprotein cholesterol. *Clin Chem* 1982;28:1379-88.
22. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of a preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
23. Osgood-McWeeney D, Galluzzi J, Ordovás JM. Allelic discrimination for single nucleotide polymorphisms in the human scavenger receptor class B type 1 gene *locus* using fluorescent probes. *Clin Chem* 2000;46:118-9.
24. Marín C, López-Miranda J, Gómez P, Paz E, Pérez-Martínez P, Fuentes F, et al. Effects of the human apolipoprotein A-I promoter G-A mutation on postprandial lipoprotein metabolism. *Am J Clin Nutr* 2002;76:319-25.

25. López Miranda J, Ordovás JM, Ostos MA, Marín C, Jansen S, Salas J, et al. Dietary fat clearance in normal subjects is modulated by genetic variation at the apolipoprotein B gene *locus*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1765-73.
26. Breninkmeijer BJ, Stuyt PMJ, Demacker PNM, Stalenhoef AFH, Van't Laar A. Catabolism of chylomicron remnants in normolipidic subjects in relation to the apoprotein E phenotype. *J Lip Res* 1987;28:361-70.
27. Weintraub MS, Eisenberg S, Breslow JL. Dietary fat clearance in normal subjects is regulated by genetic variation in apolipoprotein E. *J Clin Invest* 1987;80:1571-7.
28. Swarnakar S, Temel RE, Connelly MA, Azhar S, Williams DL. Scavenger receptor class B, type I, mediates selective uptake of low density lipoprotein cholesteryl ester. *J Biol Chem* 1999;274:29733-9.
29. Rigotti A. Importancia del receptor *scavenger* clase B, tipo I (SR-BI) en el metabolismo de las HDL y en la aterosclerosis. *Clin Invest Arterioscler* 2000;12:219-31.
30. Roheim PS, Asztalos BF. Clinical significance of lipoprotein size and risk for coronary atherosclerosis. *Clin Chem* 1995;41:147-52.
31. Chait A, Brazg RL, Tribble DL, Krauss RM. Susceptibility of small, dense, low-density lipoprotein to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype, pattern B. *Am J Med* 1993;94:350-6.
32. Álvarez Sala LA, Valderrama M, Gómez Gerique JA, Agudo P, Torres FJ, Rodríguez Gorostiza FJ, et al. Importancia de nuevos marcadores de riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscler* 2001;13(Supl 3):14-27.