

2-1  
61



**Universidad Nacional Autónoma de México**

Facultad de Química



EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUÍMICA

**EFFECTOS DEL ACIDO GAMMA LINOLENICO SOBRE EL NIVEL DE  
COLESTEROL EN EL PLASMA SANGUINEO**

**TRABAJO MONOGRAFICO**

**NORA EVANGELINA HERNANDEZ VIDALES**

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**1 9 8 6**



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# I N D I C E

	PAG.
OBJETIVO .....	1
I. SISTEMAS DE CONTROL DE LOS NIVELES DE COLESTEROL EN EL PLASMA HUMANO .....	2
A. Sistema de transporte de las lipoproteínas .....	3
B. Influencia de las lipoproteínas de baja densidad en la regulación de los niveles de colesterol plasmático .....	11
II. ACIDOS GRASOS POLIINSATURADOS Y COLESTEROL PLASMATICO .....	13
A. Efecto de una dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados sobre los lípidos y lipoproteínas del plasma humano ...	13
B. Mecanismo de la acción hipocolesterolemica de los lípidos poliinsaturados .	14
III. INFLUENCIA DEL ACIDO GAMMA LINOLENICO SOBRE LOS NIVELES DE COLESTEROL PLASMATICO.	18
A. Rutas de conversión del ácido linoléico a ácido gamma linolénico .....	18
B. Acido linoléico y ácido gamma linolénico dietéticos .....	21

	C. Fuentes naturales del ácido gamma linolénico .....	22
IV.	GRASA DIETETICA, COLESTEROL PLASMATICO Y ATEROSCLEROSIS .....	24
	A. Nivel "ideal"de colesterol .....	24
	B. Dieta, colesterol y aterosclerosis ..	26
V.	RESUMEN .....	29
VI.	CONCLUSIONES .....	32
VII.	BIBLIOGRAFIA .....	34

## OBJETIVO

Durante la alimentación diaria, los seres humanos ingieren una variedad de nutrientes que son necesarios para el buen funcionamiento del organismo. Dentro de estos nutrientes se haya incluido el colesterol. Este componente de la dieta tiene una gran importancia en la salud ya que se sabe que es un factor causal de enfermedad de las coronarias, aterosclerosis e infarto.

Dada la relevancia de este lípido, una serie de investigadores han buscado la manera de reducir los niveles de colesterol plasmático en humanos y disminuir, de esta manera, los riesgos de padecer alguna de las enfermedades antes mencionadas.

Una forma de reducir las concentraciones de colesterol plasmático es a través de los ácidos grasos poliinsaturados. El mecanismo por el cual se logra tal reducción aún permanece obscuro por lo que se han planteado una serie de hipótesis que expliquen dicho efecto.

El objetivo de este trabajo ha sido recopilar y resumir todos los posibles mecanismos por los cuales los ácidos grasos poliinsaturados, enfatizando especialmente en el ácido gamma linolénico, pueden reducir los niveles de colesterol plasmático en humanos.

## CAPITULO I

SISTEMAS DE CONTROL DE LOS NIVELES DE COLESTEROL EN EL  
PLASMA HUMANO

Avances recientes en la genética y biología celular del metabolismo del colesterol han permitido entender mejor como controlar los niveles de colesterol plasmático en el hombre. Es evidente que los humanos normales poseen eficientes mecanismos para el transporte de colesterol en el plasma (1). Este proceso de distribución depende de los receptores localizados en la superficie de las células en el hígado y tejidos extrahepáticos. Los receptores enlazan a las lipoproteínas (partículas formadas por fosfolípidos, triglicéridos y proteínas) que transportan colesterol en el torrente sanguíneo, iniciándose un proceso por el cual las lipoproteínas son atrapadas y degradadas por las células, cediendo así su contenido de colesterol para las necesidades celulares (2).

Los receptores de las lipoproteínas son componentes de un sistema de transporte integrado que efectúa un intercambio continuo de colesterol entre intestino, hígado y tejidos extrahepáticos (1). Una característica interesante del sistema es que las lipoproteínas son degradadas cuando liberan su colesterol a los tejidos, mientras que el colesterol sobrante es excretado de los tejidos enlazado a nuevas lipoproteínas acarreadoras de este esteroide. La salida del colesterol del cuerpo sucede solamente cuando es --

transportado al hígado para su excreción en la bilis.

A causa del ciclo continuo del colesterol dentro y fuera del torrente sanguíneo, la concentración de colesterol plasmático no es una simple función aditiva de la ingestión de colesterol dietético y síntesis endógena de colesterol. Más bien, refleja las velocidades de síntesis de las lipoproteínas acarreadoras de colesterol y la eficiencia de los mecanismos receptores que determinan su catabolismo. Experimentos realizados muestran que el número de receptores de lipoproteínas en el hígado, y por tanto la velocidad de transporte de colesterol del plasma, está bajo regulación y que el número de receptores puede ser incrementado -- por ciertas drogas reductoras de colesterol (3,4).

A continuación se revisarán las características generales del sistema de transporte de lipoproteínas así como su influencia en la regulación de los niveles de colesterol plasmático.

#### A. SISTEMA DE TRANSPORTE DE LAS LIPOPROTEINAS.

El sistema de transporte de lipoproteínas acarrea dos clases de lípidos hidrofóbicos: triglicéridos y ésteres de colesterol. Antes, estos lípidos pueden -- ser utilizados por las células; los triglicéridos y los ésteres de colesterol deben ser hidrolizados para liberar a los ácidos grasos y al colesterol no esterificado, respectivamente (1). Los triglicéridos son liberados principalmente al --

tejido adiposo y músculo donde los ácidos grasos son almacenados u oxidados para la producción de energía. Los ésteres de colesterol son transportados a todas las células del cuerpo donde el esterol no esterificado es utilizado como componente estructural de las membranas. Estos ésteres también aportan colesterol para la síntesis de hormonas esteroideas y ácidos biliares.

Para el transporte en el plasma, los triglicéridos y los ésteres de colesterol son empacados dentro de partículas de lipoproteínas. Las cuatro principales clases de lipoproteínas tienen diferentes proporciones en su -- contenido de proteínas y lípidos. Los quilomicrones, sintetizados en el intestino y el tipo menos denso de lipoproteínas o con mayor concentración de lípidos, transportan principalmente triglicéridos y algo de colesterol. Las lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD), sintetizadas en el hígado, transportan principalmente triglicéridos acarreados del hígado a otros tejidos, especialmente al tejido adiposo para su almacenamiento. Las lipoproteínas de baja densidad (LBD) -- transportan colesterol, cerca de la mitad en la forma de ésteres de colesterol. Las lipoproteínas de alta densidad --- transportan fosfolípidos y ésteres de colesterol.

Los triglicéridos y los ésteres de colesterol empacados en las lipoproteínas forman un núcleo rodeado por una monocapa superficial de fosfolípidos polares. La capa superficial también contiene colesterol no esterificado en cantidades relativamente pequeñas junto con proteínas lla



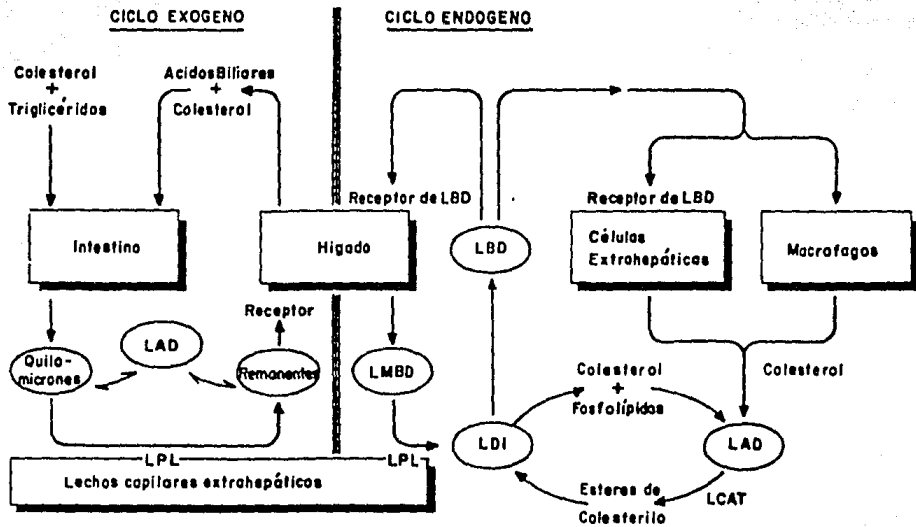
mas apoproteínas (5). A través de interacciones con enzimas y receptores de la superficie celular, las apoproteínas dirigen a cada lipoproteína a su sitio de metabolismo.

La ruta de transporte de lipoproteínas - puede ser dividida conceptualmente en sistemas exógeno y endógeno que transportan lípidos de origen dietético y hepático, respectivamente (Fig. 1). Ambos sistemas se inician con la secreción de lipoproteínas ricas en triglicéridos; quilomicrones intestinales en el sistema exógeno y LMBD hepáticas en el sistema endógeno (6).

#### 1. Transporte exógeno de lípidos.

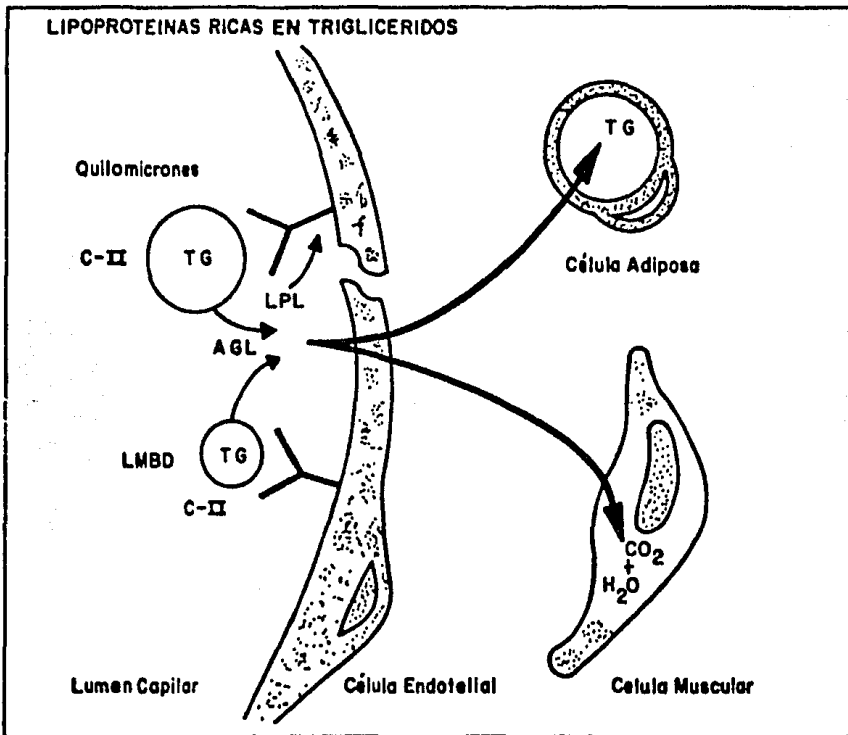
Un estadounidense adulto típico absorbe alrededor de 100 gramos de triglicéridos y 250 miligramos de colesterol en la dieta diaria. El intestino incorpora estos lípidos dentro de los quilomicrones, enormes lipoproteínas (diámetro de 800 a 5000 Angstroms) que son absorbidos -- por el sistema linfático y de allí entran al torrente sanguíneo. Los quilomicrones son demasiado grandes para atravesar la barrera endotelial por lo que deben de ser metabolizados mientras permanecen en el torrente sanguíneo. Para este propósito, los quilomicrones se enlazan a la lipoprotein-lipasa, enzima (E.C.3.1.1.34) que está fijada a la superficie luminal de las células endoteliales alineadas a los capilares del tejido adiposo y del músculo (Fig. 2). Los quilomicrones contienen una apoproteína (C-II) que activa a la lipasa, la cual libera ácidos grasos y monoglicéridos. Los ácidos -

FIG. 1 SISTEMAS DE TRANSPORTE DE LAS LIPOPROTEINAS



- LPL : LIPOPROTEIN LIPASA
- LMBD : LIPOPROTEINAS DE MUY BAJA DENSIDAD
- LDI : LIPOPROTEINAS DE DENSIDAD INTERMEDIA
- LBD : LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD
- LAD : LIPOPROTEINAS DE ALTA DENSIDAD
- LCAT : LECITIN-COLESTEROL ACILTRANSFERASA

**FIG.2 LIBERACION DE LIPIDOS DE LAS LIPOPROTEINAS RICAS EN TRIGLICERIDOS.**



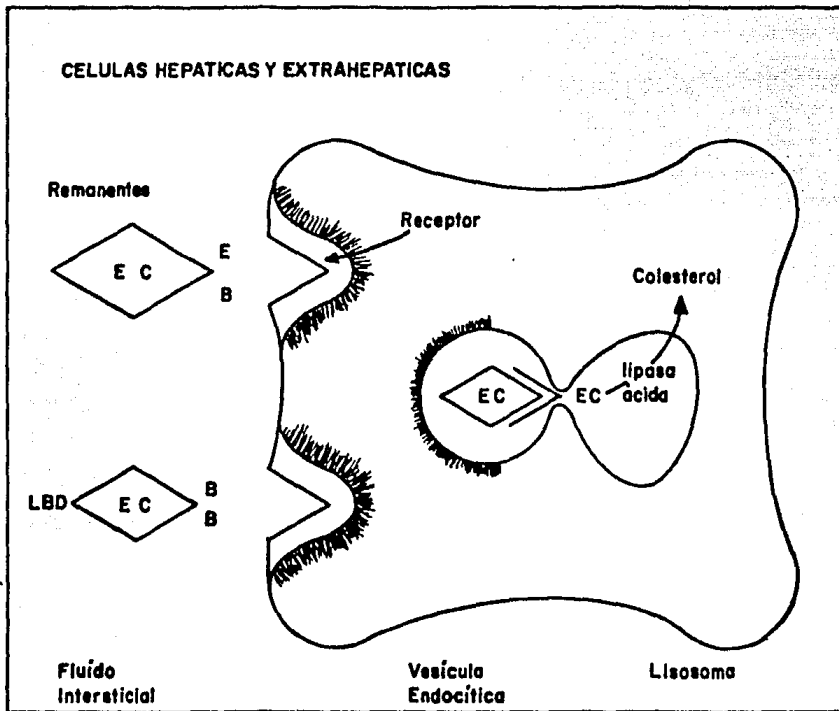
**TG: TRIGLICERIDOS**  
**AGL: ACIDOS GRASOS LIBRES**  
**LPL: LIPOPROTEIN LIPASA**  
**LMBD: LIPOPROTEINAS DE MUY BAJA DENSIDAD**

grasos entran a las células del músculo adyacente o tejido adiposo donde son oxidados o reesterificados para su almacenamiento (1). Como el núcleo de los triglicéridos es vaciado, los quilomicrones se reducen de tamaño. Los componentes en exceso de la superficie, principalmente fosfolípidos y colesterol libre, son transferidos a otra lipoproteína del plasma, a la LAD. Una reacción de transferencia similar ocurre en el sistema endógeno.

El quilomacrón reducido es liberado de la pared capilar y entra nuevamente a la circulación. La partícula, ahora conocida como un quilomacrón remanente o simplemente remanente, retiene su éster de colesterol y su apoproteína B. El remanente (diámetro de 300 a 800 Angstroms) es acarreado al hígado donde se enlaza a receptores de la superficie de células hepáticas, como se muestra en la Figura 3. Los remanentes son introducidos por endocitosis regulada por receptores y degradados por los lisosomas (2).

La ruta del metabolismo de los quilomicrones (transporte de triglicéridos en tejidos extrahepáticos seguido por la captación de los ésteres de colesterol en el hígado) es bastante eficiente. En el hombre, el tiempo medio para la desaparición de los quilomicrones y sus remanentes del plasma es de 4 a 5 minutos (2). Por esto, el nivel de colesterol del plasma se eleva muy poco, sino es que nada, después de una comida alta en colesterol.

**FIG.3 LIBERACION DE LIPIDOS DE LIPOPROTEINAS RICAS EN COLESTEROL.**



EC: ESTERES DE COLESTERILO  
 LBD: LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD  
 C-II: APOPROTEINA C-II  
 B: APOPROTEINA B.  
 E: APOPROTEINA E.

El hígado, el cual rápidamente toma el colesterol dietético en la forma de quilomicrones remanentes dispone del esterol en la bilis, ya sea como colesterol no esterificado o como ácidos biliares. Mucho del colesterol y del ácido biliar secretado por el hígado es reabsorbido en el intestino y otra vez enviado al hígado para su excreción biliar; es por esto que se forma una circulación enterohepática. Durante cada ciclo una parte del colesterol y de los ácidos biliares escapa de la reabsorción y es perdida en las heces (1).

## 2. Transporte endógeno de lípidos.

El hígado transforma a los carbohidratos y a los ácidos grasos en triglicéridos, los cuales son empacados en lipoproteínas para su transporte al tejido adiposo. Estas lipoproteínas contienen colesterol el cual será repartido a las células extrahepáticas. Cuando el colesterol dietético está disponible, el hígado utiliza esta fuente de esteroides, derivada de la captación regulada por los receptores de los quilomicrones remanentes para la síntesis de lipoproteínas. Cuando el colesterol dietético es insuficiente, el hígado sintetiza su propio colesterol incrementando la actividad de una enzima que controla la velocidad de síntesis del esterol, la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (E.C.1.1.1.34; HMGCoA reductasa) (7).

Para la salida del triglicérido y colesterol del hígado, éste incorpora a los lípidos dentro de LMBD (de 300 a 800 Angstroms) como se muestra en la Fig. 1. Las partículas de LMBD interactúan con la lipoproteína-lipasa en

los capilares, liberando a la mayoría de sus triglicéridos - (Fig. 2). La interacción de LMBD con la lipoprotein-lipasa es menos eficiente que la interacción de los quilomicrones - con esta enzima (1). Por esto, la vida media de la partícula de LMBD en la circulación de humanos es de 1 a 3 horas en contraste a la previamente citada vida media de 4 a 5 minutos para los quilomicrones (2). Como el tamaño de las partículas de LMBD disminuye a causa de su interacción con lipoprotein-lipasa, su densidad incrementa y las partículas son convertidas a lipoproteínas de densidad intermedia (LDI) --- (Fig. 1) (2). Los componentes en exceso de la superficie, -- principalmente fosfolípidos y colesterol, son transferidos a LAD. Las partículas de LAD interactúan con la enzima plasmática, lecitin-colesterol acetiltransferasa (E.C.2.3.1.43;LCA), la cual esterifica el exceso de colesterol con los ácidos -- grasos derivados de la posición de lecitina, el principal -- fosfolípido del plasma. Nuevamente el éster de colesterol -- sintetizado es transferido a lipoproteínas de densidad intermedia de LAD, aparentemente a través de la acción de una proteína de intercambio de éster de colesterol (8). El resultado neto es el reemplazo de la mayor parte del núcleo de triglicéridos de LMBD con los ésteres de colesterol.

Después de la lipólisis, las partículas de LDI son liberadas de la pared capilar a la circulación. Estas lipoproteínas sufren una posterior conversión en la -- cual la mayoría de los triglicéridos son removidos. La partícula resultante, la cual contiene casi puro éster de colesterol en el núcleo y apoproteína B en la superficie, es -- la LBD (diámetro de 220 Angstroms aproximadamente) (5). El sitio de la conversión final de LDI a LBD es desconocido, pe

ro se cree que ocurre en los sinusoides del hígado (9). Durante esta conversión una parte del éster de colesterol del LDI es removido, pero el mecanismo se desconoce (10). Además, algunas de las partículas de LDI son catabolizadas por el hígado sin ser convertidas a LBD.

En sujetos normales el colesterol en LBD constituye cerca de las dos terceras partes del colesterol plasmático total. Las partículas son removidas del plasma con una velocidad catabólica fraccional - definida como la fracción del depósito intravascular de LBD catabolizado por día - de alrededor del 45% del depósito plasmático por día (11,12). La LBD reparte el colesterol a las células extrahepáticas y al hígado. La repartición se completa cuando la LBD se enlaza a receptores de alta afinidad localizados en poros de la membrana plasmática, como se observa en la Figura 3. Estos poros se invaginan dentro de la célula para formar vesículas endocíticas que transportan a la LBD a los lisosomas (13). La fusión de la membrana de la vesícula con la membrana del lisosoma expone a la LBD a un grupo de enzimas hidrolíticas que degradan a la apoproteína B en aminoácidos. Los ésteres de colesterol son hidrolizados por una lipasa ácida y el colesterol libre sale de los lisosomas para su empleo en las reacciones celulares. Como resultado de este mecanismo, las células extrahepáticas tienen bajas velocidades de síntesis de colesterol, contando en su lugar con el colesterol derivado de LBD (2,14).

Además de su degradación vía la ruta del receptor de alta afinidad, la LBD plasmática puede ser degra



dadá por mecanismos menos eficientes, que requieren altos niveles de LBD plasmático para mejorar significativamente la velocidad de degradación. Uno de estos mecanismos se lleva a cabo en los macrófagos del sistema retículo endotelial o fagocitos (15). Cuando el nivel de LBD plasmático aumenta, estas células se degradan incrementando la concentración de LBD. Cuando están sobrecargadas con ésteres de colesterol, estas células son clásicos componentes de las placas ateroscleróticas. En el humano y en animales experimentales, se estima que la proporción de LBD degradado por el sistema receptor de LBD es del 33 al 66 por ciento (15-18). El resto es degradado por los fagocitos y por otros mecanismos todavía no elucidados.

En el estado estacionario, los tejidos excretan colesterol al plasma en cantidades iguales a las cantidades captadas de LBD. Tal excreción resulta de la muerte de las células así como de la renovación de la membrana de las células vivas. Se cree que el colesterol sale de las células para ser adsorbido en LAD (Fig. 1); la LAD, la cual es sintetizada en el hígado e intestino, circula en el humano con la vida media más larga de todas las lipoproteínas, de 5 a 6 días (1). Esta lipoproteína funciona principalmente en el intercambio de colesterol y fosfolípidos y en las reacciones de esterificación en el plasma. El colesterol excretado que se enlaza a LAD es esterificado por la enzima lecitín-colesterol aciltransferasa, después de lo cual los ésteres de colesterol son transferidos a LMBD y a LDI (1,8). Como la LMBD y la LDI se convierten a LBD, la reacción de lecitín-colesterol aciltransferasa completa un ciclo por el cual las células del cuerpo obtienen colesterol del

catabolismo de LBD. Mucho del éster de colesterol en LBD -- humano representa el colesterol que ha sido reciclado de los tejidos por este camino (1).

#### B. INFLUENCIA DE LAS LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD EN LA REGULACION DE LOS NIVELES DE COLESTEROL -- PLASMATICO.

Las concentraciones de colesterol plasmático en una población en general están altamente correlacionadas con los niveles de colesterol en las LBD. Estas -- concentraciones pueden estar en función tanto de la síntesis como de la degradación de LBD (2).

El control sobre los niveles de LBD puede ser principalmente a través del metabolismo de la apoproteína B, la casi exclusiva apoproteína de LBD (apoLBD) (15). Kesaniemi y Grundy (15) han reportado que las concentraciones de apoLBD y de colesterol en LBD (LBD-c) están reguladas principalmente por las velocidades sintéticas de apoLBD y no por el catabolismo de LBD.

La variabilidad de las velocidades sintéticas de apoLBD en una población puede ser debida a dos factores. Un factor puede ser la dieta. Gente con dietas ricas en grasas saturadas y colesterol, los cuales elevan las concentraciones de LBD-c, también pueden tener una producción alta de apoLBD. El otro factor que afecta la producción de apoLBD puede ser la obesidad o la ingestión calórica to--

tal. Un tercer factor puede ser las diferencias genéticas - en la síntesis de apoLBD lo que puede influir en las concentraciones de LBD. Sin embargo, más estudios son necesarios realizar para conocer el papel de la composición de la dieta y la ingestión calórica en la regulación de la síntesis de apoLBD.

Aunque las velocidades de síntesis de apoLBD son el factor dominante de las concentraciones de apoLBD y de LBD-c, existen otras causas que pueden controlar -- las concentraciones de LBD-c (15). Una causa puede ser la - variabilidad genética de cada individuo en el control de su velocidad catabólica fraccional. Otro factor que afecta el LBD-c es la proporción proteína:colesterol en LBD. Los factores que controlan esta relación no han sido determinados, pero se ha encontrado una correlación significativa entre - la proporción proteína:colesterol en LBD y la síntesis de apoLBD (15). Una velocidad sintética alta de apoLBD provoca un nivel desproporcionadamente elevado comparado con el nivel de LBD-c.

Por otro lado, se ha encontrado (15) que no hay relación entre la síntesis de colesterol o ácidos biliares y las concentraciones de apoLBD o LBD-c. Además, las velocidades de síntesis de estos esteroides no están relacionadas con la producción o la velocidad catabólica fraccional de apoLBD. Por lo tanto, hay evidencia de tener una independencia relativa entre el metabolismo del colesterol total -- corporal y la LBD.

## CAPITULO II

## ACIDOS GRASOS POLIINSATURADOS Y COLESTEROL PLASMATICO

## A. EFECTO DE UNA DIETA RICA EN ACIDOS GRASOS POLIINSATURADOS SOBRE LOS LIPIDOS Y LIPOPROTEINAS DEL PLASMA HUMANO.

Se ha observado que cambios en la composición de lípidos en la dieta afectan el nivel promedio de colesterol (16) del plasma sanguíneo en grupos de personas, no solamente bajo condiciones isocalóricas controladas y en instituciones de asistencia médica, sino también bajo condiciones generales de la vida diaria (17-20).

Está bien establecido que dietas ricas - en ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) reducen los niveles de colesterol plasmático. Esta reducción del colesterol, -- por lo menos en experimentos relativamente a corto plazo, es casi independiente de la ingestión total de grasa. La síntesis total corporal de colesterol no es alterada por el incremento de lípidos poliinsaturados o por la disminución de grasas saturadas si el contenido total de grasa de la dieta permanece fijo (21). Sin embargo, el mecanismo de tales efectos hipocolesterolémicos de los lípidos poliinsaturados no está bien entendido todavía.

En relación a los efectos de los AGPI en el metabolismo de las lipoproteínas, existen relativamente pocos trabajos. Varios investigadores (22-24) han demostra-

do que dietas con AGPI modifican el nivel de colesterol en las tres fracciones principales de lipoproteínas, i.e., LBD, LMBD y LAD.

El efecto hipocolesterolémico de los AGPI es debido principalmente a una disminución en el colesterol de LBD (24-29). El efecto de aceites ricos en AGPI en el colesterol de LAD es más controversial. Algunas publicaciones (22,28,30-34) muestran que el colesterol de LAD disminuye en dietas ricas en AGPI mientras que otros autores no encuentran cambio (35-40) y otros encuentran hasta un incremento (23,41,42).

En cuanto a las apoproteínas, se ha observado que en sujetos siguiendo una dieta alta en AGPI (proporción de AGPI:AGS de 4) hay una reducción en la síntesis de la apoproteína B de LBD acompañada por un incremento en la velocidad catabólica fraccional de LBD sin una alteración importante en la síntesis de LBD (21,43). Para las apoproteínas de LAD (AI y CIII) no se ha observado ningún cambio en sus concentraciones o en su velocidad de síntesis (40,44).

#### B. MECANISMO DE LA ACCION HIPOCOLESTEROLEMICA DE LOS LIPIDOS POLIINSATURADOS.

La acción hipocolesterolémica de dietas ricas en AGPI ha sido ampliamente comprobada, pero a pesar de estudios intensivos, los mecanismos de este efecto aún no se comprenden plenamente. Investigaciones (45-47) de la influencia de tales dietas en el balance de colesterol en

seres humanos han revelado varios patrones de respuesta que derivan en parte de las variaciones en la metodología y selección del paciente. Consecuentemente, estos estudios han fallado para aportar una explicación basada en la excreción fecal de esteroides lo cual cuenta para la acción reductora de colesterol plasmático de los AGPI.

Shepherd et al. (22) encontraron que el 60% de los efectos reductores de colesterol de una dieta rica en AGPI resulta de una disminución del colesterol de LBD. Varios mecanismos han sido propuestos para explicar este efecto. Siendo estos los que se describen a continuación:

a) La velocidad catabólica fraccional de LBD plasmática puede ser incrementada. Una degradación más rápida de LMBD y LBD puede ser el resultado de la alteración de las propiedades fisicoquímicas de las lipoproteínas. A la temperatura corporal, una diferencia significativa en la fluidez interna o viscosidad de lipoproteínas compuestas --- principalmente por ésteres de colesterol saturados o poliinsaturados se ha demostrado que existe (48). Se puede probar que las LBD con ácidos grasos saturados son más rígidas a la temperatura corporal y están asociadas con elevados niveles de colesterol en el suero (48). Una lipoproteína más fluida, por una dieta alta en AGPI, puede interaccionar con enzimas o receptores más rápidamente que una lipoproteína rígida y --- tener, por tanto, una velocidad de degradación mayor con respecto a ésta. Sin embargo, no se sabe con certeza si la --- fluidez de LMBD, LBD o LAD está significativamente modificada por la ingestión de AGPI (49,50).

b) Los niveles de colesterol de LBD en el plasma pueden disminuir como resultado de la reducción de la velocidad de síntesis de LBD. Sin embargo, se ha encontrado (21,22) que la velocidad de síntesis de la apoproteína B de LBD, durante la alimentación de AGPI a un grupo de sujetos en estudio, disminuyó solamente en un 4.5%; esta cifra no fué significativa estadísticamente para la reducción de la velocidad de síntesis de LBD. A pesar de esto, existe la posibilidad de que la reducción de la velocidad de síntesis de LBD contribuye a la disminución de colesterol de LBD.

c) La modificación de la composición de LBD. Los lípidos poliinsaturados incrementan el contenido de linoleato de los distintos lípidos de las lipoproteínas plasmáticas a expensas de otros ácidos grasos como son el palmitato, estearato y oleato (45). Los AGPI alteran la configuración de los lípidos (éster de colesterol y fosfolípidos) de LBD, así que la capacidad para el transporte de colesterol es reducida. Este mecanismo está basado en la observación de un decremento en la proporción de colesterol: proteína de LBD con una dieta alta en AGPI. Este cambio va acompañado por un incremento de fosfolípidos en la partícula de LBD. Por tanto, los AGPI cambian las proporciones relativas de los lípidos en LBD favoreciéndose una reducción en su contenido de colesterol (21,22).

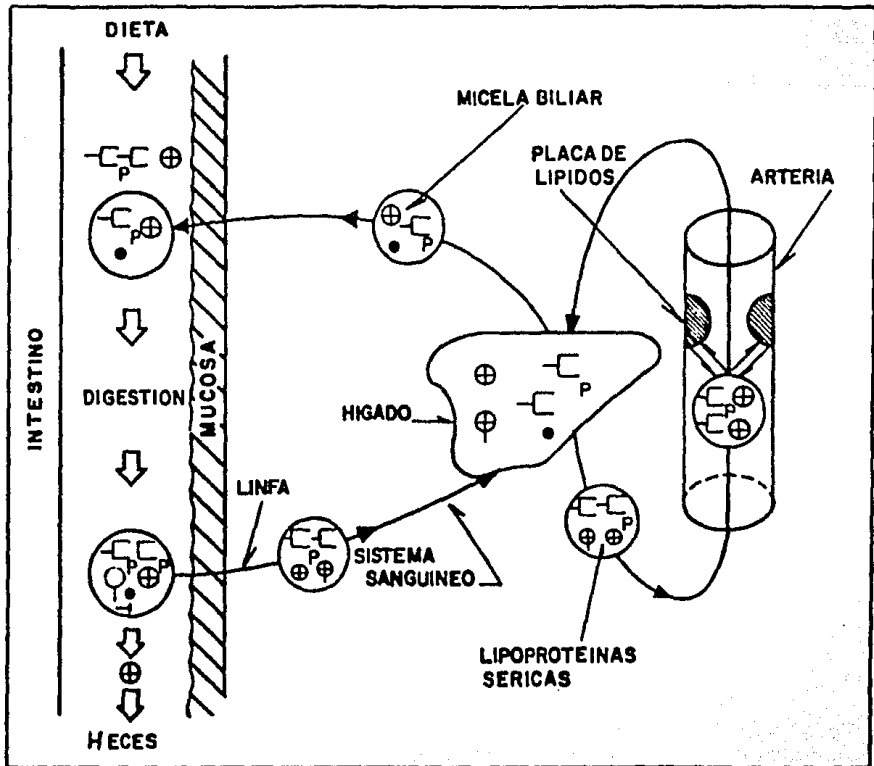
d) El incremento de la excreción corporal de colesterol ya sea como sales biliares o como colesterol por sí mismo. Se cree (45) que la ingestión de AGPI incrementa la velocidad del fluido biliar y la insaturación de

los fosfolípidos biliares lo cual a la vez mejora la solubilidad del colesterol en las micelas biliares. Estos dos efectos aumentan la cantidad de colesterol excretado al intestino a través de la bilis. El colesterol así excretado en el intestino es transformado por la microflora intestinal en otros esteroides tales como el coprostanol, los cuales no son fácilmente absorbidos por el humano y son consecuentemente eliminados a través de las heces. La Figura 4 muestra el efecto de la ingestión de los AGPI en la excreción del colesterol a través de la bilis y las heces. Este mecanismo no ha sido muy aceptado ya que los cambios en los esteroides biliares no están necesariamente relacionados con los cambios en los lípidos plasmáticos (21).

Recapitulando, es probable que los AGPI disminuyen la concentración de colesterol del plasma por más de un mecanismo.



**FIG. 4 EFECTO DE LOS LIPIDOS POLIINSATURADOS EN LA EXCRECION DE COLESTEROL.**



- ┌─┐ P : LECITINA
- ┌─┐ P : LISOLECITINA
- ┌─┐ : TRIGLICERIDOS
- ┌─┐ : 2-MONOGLICERIDOS
- : ACIDOS GRASOS LIBRES
- ⊕ : COLESTEROL
- ⊕ : ESTER DE COLESTERILO
- : SALES BILIARES

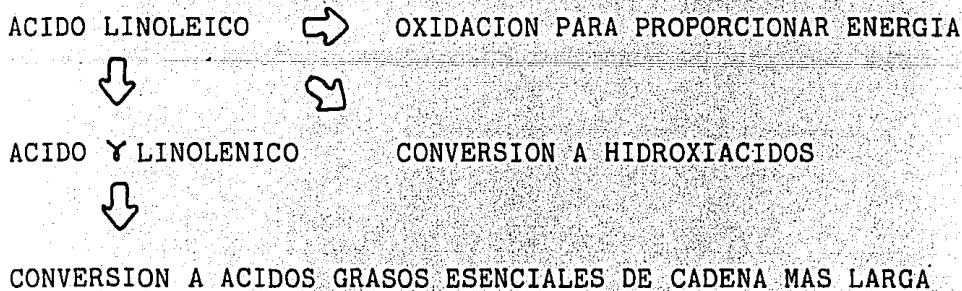
## CAPITULO III

INFLUENCIA DEL ACIDO GAMMA LINOLENICO SOBRE LOS NIVELES DE  
COLESTEROL PLASMATICO

## A. RUTAS DE CONVERSION DEL ACIDO LINOLEICO A ACIDO GAMMA LINOLENICO.

Desde hace 30 años se sabe que el ácido linoléico (AL) puede reducir los niveles elevados de colesterol plasmático. Pero las características de la molécula del AL que le confieren dicha propiedad reductora son desconocidas (51).

El AL tiene tres destinos metabólicos y hay así cuatro posibilidades por las cuales el efecto del AL puede ser explicado:



El AL, por sí mismo, en su forma no metabolizada puede ser el factor relevante, quizá como resultado

de su incorporación a las lipoproteínas plasmáticas y modificando así las características de estas lipoproteínas. Aunque no está claramente establecido, la mayoría de los investigadores parecen estar de acuerdo de que este es el caso.

El AL puede ser oxidado para la producción de energía. No es probable que esta ruta del metabolismo tenga influencia en la reducción de colesterol ya que no hay una razón obvia por la cual el AL puede diferir de alguna grasa saturada.

El AL puede ser metabolizado a ácido gamma linolénico (AGL) y después a otros ácidos grasos esenciales y sus metabolitos (Fig. 5). Esta es la ruta del metabolismo que explica la mayor parte de los efectos del AL. Si el metabolismo del AL a AGL es bloqueado, como en el caso de los gatos en los cuales la enzima  $\Delta$ -6-desaturasa está genéticamente ausente, el AL no tiene prácticamente nada de sus efectos esperados (52).

Horrobin et al. (51) han obtenido evidencia de que esta última posibilidad puede ser la correcta. - El AGL presente en el aceite de "la flor de la tarde" ----- (Oenothera biennis) tiene un efecto reductor de colesterol - en individuos con valores de colesterol arriba de 5 mmol/l. Si se toma en cuenta que los efectos de este aceite son debidos a sus constituyentes (Tabla 1), entonces solamente el AL y el AGL son razonables candidatos. Los otros constituyentes probablemente no tienen efecto alguno sobre el coleste-

FIG.5 SINTESIS DEL ACIDO  $\gamma$ -LINOLENICO Y SUS METABOLITOS.

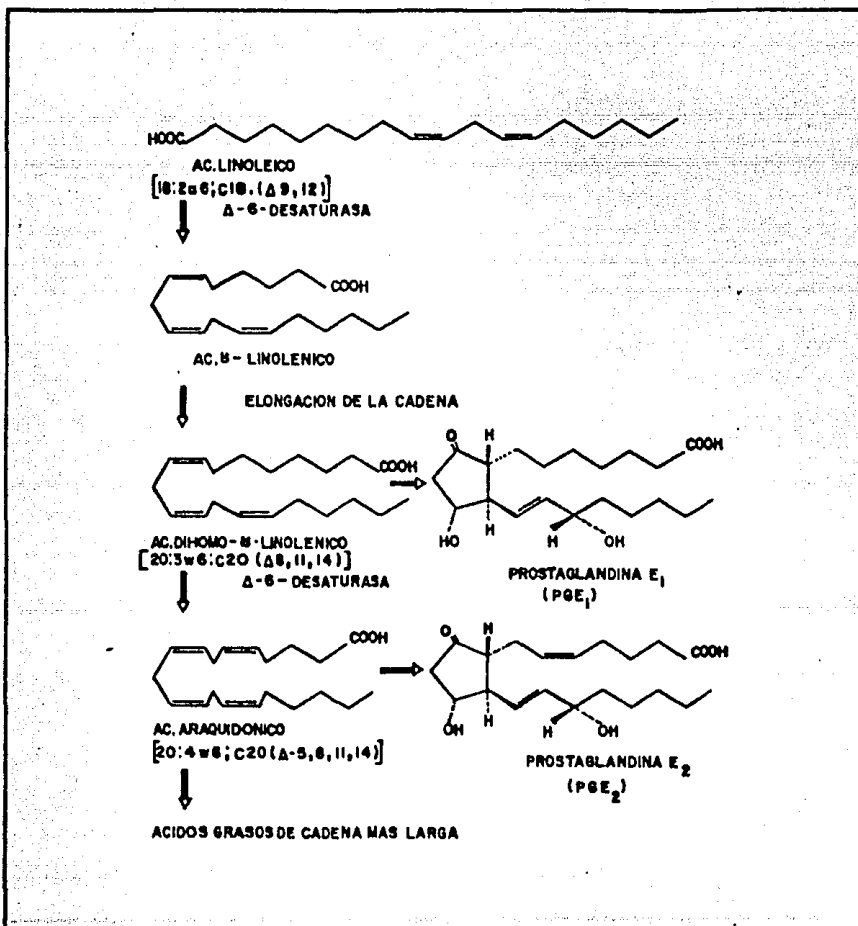


TABLA I  
CONCENTRACION DE ACIDOS GRASOS DEL ACEITE  
"LA FLOR DE LA TARDE"

ACIDOS GRASOS	PORCENTAJE
Palmítico	9
Esteárico	1
Oléico	7
Linoléico	71
Gamma linolénico	10

\*  
(55).

rol ya que se encuentran en concentraciones muy bajas (53).

Se ha encontrado (54) que el proceso metabólico de conversión de AL a AGL es lento, siendo el factor limitante de la velocidad la  $\Delta$ -6 - desaturación del AL a AGL. La evidencia existente para la débil actividad de esta enzima en humanos se ha obtenido al observar las fallas - de dosis muy altas del ácido alfa linoléico para ser convertido a ácido eicosapentaenóico (Fig. 6) (55). Por consecuencia, al ingerir en la dieta ambos ácidos grasos, el AGL tiene una acción reductora de colesterol 170 veces mayor que la del AL ya que en el proceso de conversión del AGL ya no está involucrado el factor limitante de la velocidad (52).

Por tanto, el efecto del AGL de reducir los niveles de colesterol plasmático probablemente no es debido al AL por sí mismo, sino por la fracción convertida a - AGL y consecuentemente a ácido dihomo gamma linoléico, ácido araquidónico o algún otro metabolito del AGL, como los -- que se muestran en la Figura 7.

El AGL reduce los niveles de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad pero no tiene ningún efecto sobre el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad. El mecanismo por el cual se lleva a cabo este efecto - no se conoce todavía (51).

## B. ACIDO LINOLEICO Y ACIDO GAMMA LINOLE-

FIG. 6 SINTESIS DEL ACIDO EICOSAPENTAENOICO.

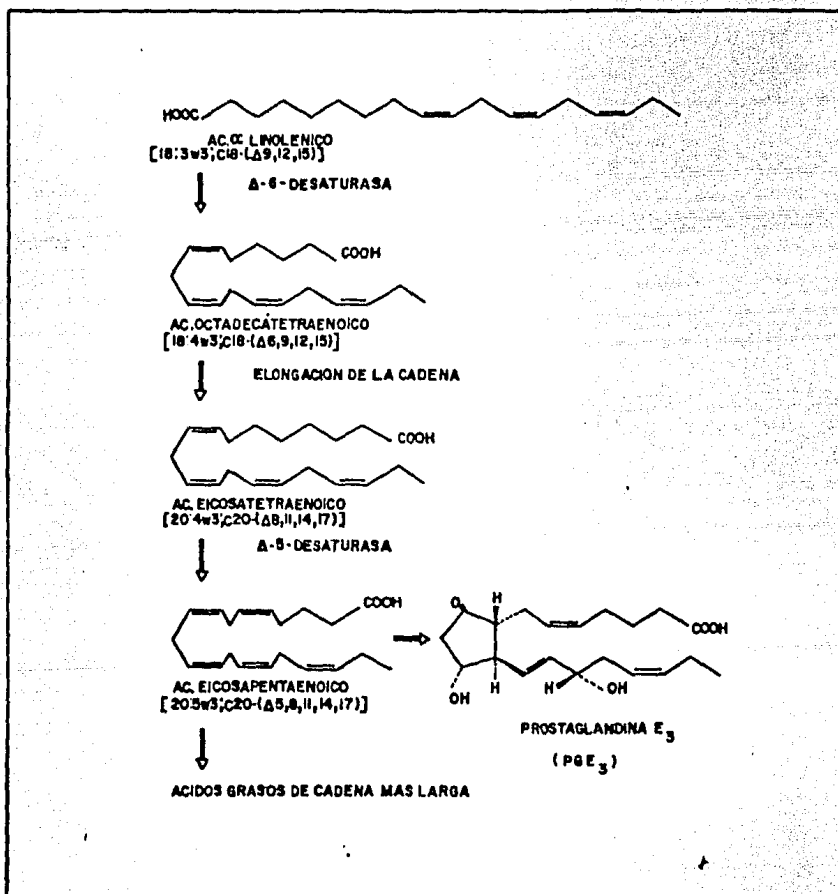
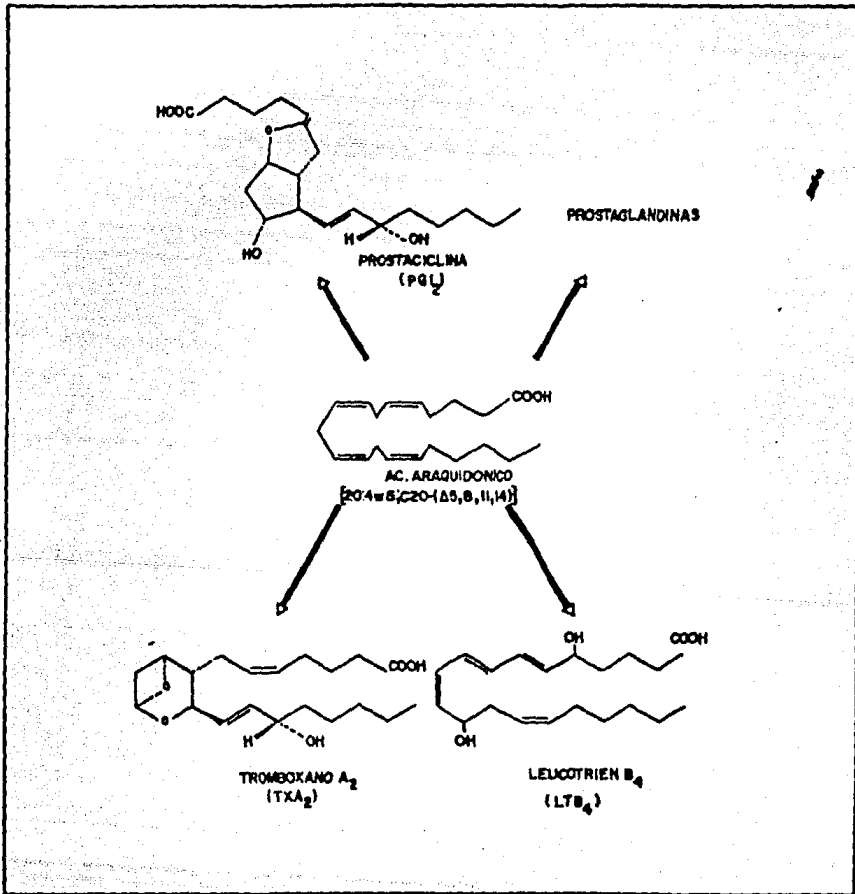


FIG.7 METABOLITOS DEL ACIDO 8 - LINOLENICO.





## NICO DIETETICOS.

El AGL como suplemento dietético en individuos con niveles de colesterol abajo de 5.0 mmol/l, no tiene efecto reductor de colesterol (51); cantidades substanciales de AGL endógeno son probablemente formadas a partir de 5 - 15 g de AL en la dieta diaria. En aquellos individuos con niveles de colesterol plasmático entre 5.0 y 6.0 mmol/l en los que el AGL es aproximadamente 80 veces más potente que el efecto esperado para el AL, solamente cerca de 1/80 del AL dietético debe ser convertido a AGL. En los niveles de colesterol arriba de 8.0 mmol/l solamente cerca de 1/700 del AL dietético parece ser convertido a AGL. Por tanto, conforme los niveles de colesterol plasmático aumentan, la potencia relativa del AGL se incrementa convirtiéndose así, en un agente reductor de colesterol más efectivo que el AL.

## C. FUENTES NATURALES DEL ACIDO GAMMA LINOLENICO.

El AGL en la forma de éster de triglicérido es de rara ocurrencia en la naturaleza, estando presente en unas cuantas especies de musgos, en el aceite de semillas de borraja y de semillas de "la flor de la tarde". De esta última fuente, cantidades comerciales de aceite están siendo extraídas para su uso en medicina y nutrición. Además, por contener altas concentraciones de AGL (10.0%), el aceite de "la flor de la tarde" es una de las más ricas fuentes de AL (71.0%) y es evidente que este aceite de la semilla tiene un gran potencial como la fuente biológicamente más activa de los precursores para uso en terapéuticos natu-

rales (54).

## CAPITULO IV

## GRASA DIETETICA, COLESTEROL PLASMATICO Y ATROSCLEROSIS

## A. NIVEL IDEAL DE COLESTEROL.

Un panel internacional de especialistas del corazón y expertos en nutrición (56) compararon los niveles de colesterol de las sociedades afluentes de ----- Norteamérica, Europa, Nueva Zelanda y Australia con poblaciones del Oriente y Latinoamérica que son relativamente libres de enfermedades arteriales.

Mientras que el promedio de colesterol sanguíneo de los norteamericanos fué de 220 a 275 mg/dl, un nivel de 150 a 160 mg/dl fué encontrado en algunas áreas mediterráneas. El panel de investigadores concluyó que este último valor es un nivel "ideal" para todas las poblaciones siendo considerado compatible con un bajo riesgo de aterosclerosis, buena salud en general y tasas bajas de muerte prematura por enfermedades coronarias.

Por otro lado, un grupo de investigadores (57-60) han declarado que mantener los niveles de colesterol plasmático tan bajos como sea posible puede tener consecuencias indeseables. Estudios realizados por distintas instituciones (61-65) han aportado evidencias de que bajos niveles de colesterol incrementan la incidencia de cáncer de colon en hombres, así como un incremento en el riesgo de padecer apoplejía (66). La velocidad de mortalidad por apople

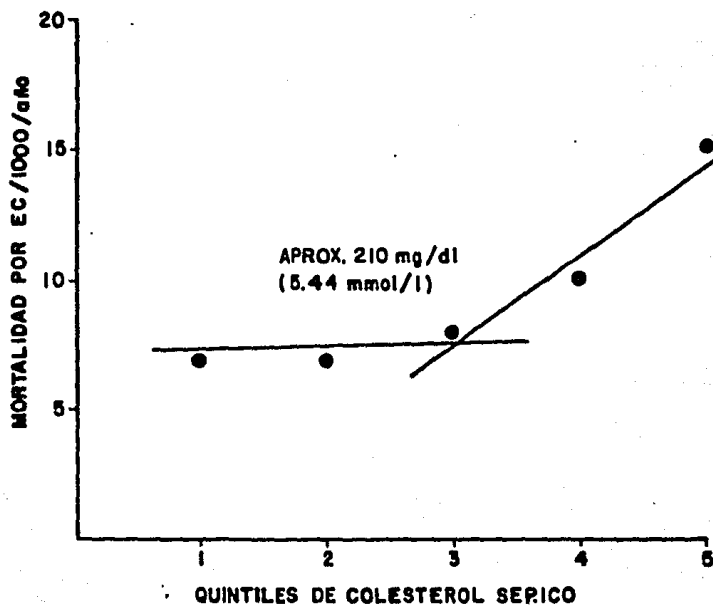
jía incrementa en grupos con un nivel de colesterol plasmático menor de 160 mg/dl (59).

Así mismo, se ha argumentado que no hay una disminución en el riesgo de enfermedades coronarias con niveles bajos de colesterol plasmático (60). La enfermedad de las coronarias es una enfermedad multifactorial por lo -- que la relación de colesterol plasmático con esta enfermedad puede estar modificada por la distribución de otros factores de riesgo. Por tanto, el colesterol plasmático no es el --- principal factor de riesgo de enfermedad de las coronarias.

Existe la posibilidad de que haya un umbral de colesterol plasmático (aproximadamente 210 mg/dl) -- después del cual el riesgo de enfermedad de las coronarias - incrementa y antes del cual poco puede ser ganado en térmi-- nos de enfermedad de las coronarias. En la Figura 8 se mues-- tra la relación de los niveles de colesterol plasmático y en-- fermedad de las coronarias (67).

Altas concentraciones de colesterol plas-- mático están asociadas con un incremento en el riesgo de en-- fermedad de las coronarias y el riesgo tiende a estar direc-- tamente relacionado con una concentración de colesterol plas-- mático de aproximadamente 220 mg/dl. Pero, para individuos entre 40 y 60 años o más, hay poca o no hay una relación sig-- nificativa entre colesterol y riesgo de enfermedad de las co-- ronarias a concentraciones bajas de colesterol plasmático. Para individuos arriba de 30 años, puede existir una rela---

FIG. 8 COLESTEROL SERICO Y ENFERMEDAD DE LAS CORONARIAS



ción significativa entre colesterol y riesgo de enfermedad de las coronarias con valores de colesterol plasmático de -- 200 mg/dl o menos (68).

En resumen, estos autores (57-59,67,68) sugieren que un nivel ideal de colesterol plasmático en el humano puede estar entre 180 y 200 mg/dl donde el grado de incidencia tanto de enfermedad de las coronarias como de apoplejía son bajas.

#### B. DIETA, COLESTEROL Y ATEROSCLEROSIS.

Actualmente hay gran evidencia de que la concentración de colesterol plasmático es un factor causal de enfermedad de las coronarias (69,70). Ha sido demostrado (66,70) que las lipoproteínas de baja densidad, las -- cuales transportan del 60 - 70% del colesterol plasmático, -- están relacionadas con los riesgos de enfermedad de las coronarias. En contraste, el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad está inversamente relacionado con los riesgos de enfermedad de las coronarias. El papel de las lipoproteínas de muy baja densidad, el principal vehículo de los tri-- glicéridos de origen endógeno del plasma, es más controvertido; aunque está positivamente relacionado al riesgo de enfermedad de las coronarias, su efecto puede no ser independiente del de otras lipoproteínas (71).

Por lo anterior, es necesario reducir -- los niveles de colesterol con el objeto de disminuir los --- riesgos de enfermedad de las coronarias (69,70). Todas las

propuestas involucran cambios en la dieta (69). La mayoría de las recomendaciones incluyen una substitución parcial de ácidos grasos saturados por ácidos grasos poliinsaturados -- (72-82).

Se ha encontrado que dietas para humanos con una proporción de AGPI : AGS igual a 1 (AGPI/AGS = 1) y enriquecidas con fibra dietética, como la dieta C y D de la Tabla 2 (71), reducen los niveles de colesterol plasmático y de las lipoproteínas de baja densidad en un 24 - 29% y 31- - 34%, respectivamente; disminuyen los triglicéridos de las lipoproteínas de muy baja densidad en un 21 - 26% y no reducen significativamente el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad.

Por tanto, con dietas como la C y D se puede esperar una reducción marcada de riesgo de enfermedad de las coronarias. Sin embargo, en la práctica se ha encontrado que las recomendaciones dietéticas no reducen la concentración de colesterol plasmático en individuos con niveles asociados con un mínimo de riesgo de enfermedad de las coronarias (5.0 - 5.5 mmol/l) (51) y aún menos en comunidades en las cuales la enfermedad de las coronarias no es común (4.0 - 5.0 mmol/l).

TABLA 2

COMPOSICION DE NUTRIENTES DE LA DIETA DE REFERENCIA A  
Y TRES DIETAS EXPERIMENTALES \*

NUTRIENTE	A	B	C	D
Proteína (% de energía)	14.00	14.00	14.00	14.00
Proteína vegetal (% de proteína)	34.00	34.00	52.00	49.00
Grasa (( de energía)	40.00	27.00	27.00	40.00
Acido linoléico (% de energía)	4.60	8.10	8.40	12.40
AGPI (% de energía)	5.20	8.50	8.70	12.80
Proporción AGPI/AGS	0.27	1.01	1.00	1.01
Colesterol (mg/2500 kcal) <sup>1</sup>	617.00	245.00	252.00	245.00
Carbohidratos disponibles (% de energía) <sup>2</sup>	46.00	59.00	49.00	47.00
Fibra dietética (g/2500 kcal) <sup>1</sup>	19.00	20.00	55.00	43.00
Pectina (g/2500 kcal) <sup>1</sup> como poligalacturonato	1.20	1.80	6.30	6.50

<sup>1</sup> La ingestión de energía varió de 1550 a 4250 kcal/24 h.

<sup>2</sup> Los monosacáridos y disacáridos contribuyen con 18 - 20% de energía en las cuatro dietas.

\* (71).



## CAPITULO V

## R E S U M E N

Existen en el organismo eficientes mecanismo para el transporte de colesterol plasmático hacia el intestino, hígado y tejidos extrahepáticos. A causa de este ciclo continuo dentro del torrente sanguíneo, la concentración de colesterol no es una simple función aditiva de la ingestión de colesterol dietético y síntesis endógena de colesterol. Más bien, refleja las velocidades de síntesis de las lipoproteínas acarreadoras de colesterol y la eficiencia de los mecanismos receptores que determinan su catabolismo.

Las principales lipoproteínas acarreadoras de colesterol son las lipoproteínas de alta densidad, lipoproteínas de muy baja densidad y lipoproteínas de baja densidad. Estas últimas transportan del 60 al 70% de colesterol plasmático, por lo que la concentración de este esteroide puede estar en función tanto de la síntesis como de la degradación de las lipoproteínas de baja densidad.

Está bien establecido que dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados reducen las concentraciones de colesterol plasmático. Sin embargo, el mecanismo de tales efectos hipocolesterolémicos no está bien entendido. Se ha encontrado que el 60% de los efectos reductores de colesterol de una dieta rica en AGPI se debe a una disminución del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

Los mecanismos probables para explicar este efecto son:

1. Incremento en la velocidad catabólica fraccional de las lipoproteínas de baja densidad.

2. Reducción en la velocidad de síntesis de las lipoproteínas de baja densidad.

3. Modificación de la composición de las lipoproteínas de baja densidad.

3. Modificación de la composición de las lipoproteínas de baja densidad.

4. Incremento en la excreción corporal - de colesterol.

Posiblemente los AGPI reducen la concentración de colesterol plasmático por más de un mecanismo. Uno de los AGPI más estudiado para conocer el mecanismo hipocolesterolémico es el AL. Este ácido graso probablemente ejerce su efecto a través de su metabolito, el AGL. El proceso metabólico de conversión de AL a AGL es lento, siendo el factor limitante de la velocidad la  $\Delta - 6$  - desaturación del AL a AGL. Después de este paso, la enzima  $\Delta - 6$  - desaturasa no está implicada por lo que el AGL es más activo que el AL; teniendo una acción hipocolesterolémica de 170 veces mayor que la del AL.

El AGL reduce los niveles de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad pero no tiene efecto - sobre las lipoproteínas de alta densidad. El mecanismo por

el cual se lleva a cabo este efecto no se conoce todavía.

La potencia del AGL para reducir la concentración de colesterol plasmático incrementa conforme los niveles de colesterol aumentan, pero en aquellos individuos con niveles de colesterol plasmático abajo de 5.0 mmol/l no tiene ningún efecto. Por tanto, el AGL tiene un gran potencial como agente hipocolesterolémico para individuos con concentraciones altas de colesterol que representan elevados -- riesgos de enfermedad de las coronarias.

## CAPITULO VI

## CONCLUSIONES

De la información recopilada en este trabajo se puede concluir lo siguiente:

1. El ácido gamma linolénico tiene una gran importancia terapéutica ya que este metabolito del ácido linoléico, por su alto poder hipocolesterolémico, puede disminuir los riesgos de enfermedad de las coronarias y, por tanto, una muerte prematura provocada por dicha enfermedad.

2. El ácido gamma linolénico reduce la concentración de colesterol plasmático en individuos con niveles de colesterol menores de 5.0 mmol/l por lo que su ingestión en la dieta, como suplemento dietético, es beneficiosa solamente para individuos con problema de hipercolesterolemia.

3. El ácido gamma linolénico reduce los niveles de colesterol plasmático por una disminución en la concentración de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad. El mecanismo por el cual se produce dicho efecto no se conoce todavía.

4. Es necesario que se realicen un mayor número de investigaciones para elucidar los mecanismos por

medios de los cuales se lleva a cabo el efecto hipocolesterolémico de los AGPI. De esta manera, los AGPI tendrán una mayor aplicación en medicina como terapéuticos para reducir la concentración de colesterol plasmático de individuos hipercolesterolémicos.

## CAPITULO VII

## B I B L I O G R A F I A

- (1) Goldstein J. L. and Brown M.S. The low density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. - Annu. Rev. Biochem. 1979; 46: 897 - 930.
- (2) Brown M.S., Kovanen P.T. and Goldstein J.L. Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors.
- (3) Kovanen P.T., Brown M.S., Bilheimer D.W. and Goldstein J.L. Regulatory role for hepatic low density lipoprotein receptors in vivo in the dog. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1981; 78: 1194 - 1198.
- (4) Shepherd J., Packard C.J., Bicken S., Lawrye T.D. and Morgan M.G. Cholesteramine promotes receptor - mediated low density lipoprotein catabolism. N. Eng. J. -- Med. 1980; 302: 1219 - 1222.
- (5) Grundy S.M. Cholesterol metabolism in man. West J. Med. 1981; 135 (1) 52 - 53.
- (6) Kolata G. Cholesterol - heart disease link illuminated. Science 1983; 221: 1164 - 1166.
- (7) Faust J.R. and Goldstein J.L. Induction of 3 - hydroxy - 3 - methylglutarylcoenzyme A reductase activity in human fibroblasts incubated with compactin (ML - 236B), a competitive inhibitor of the reducta--

se. J. Biol. Chem. 1979; 253: 1121 - 1128.

- (8) Faust J.R., Bilbeimer D.W., Brown M.S. And Goldstein J.L. Regulation of cholesterol synthesis by low density lipoprotein in isolated human lymphocytes. J. - Exp. Med. 1979; 145: 1531 - 1549.
- (9) Grundy S.M., Mak H.Y.I., Zech L. and Steinberg D. --- Transport of very low density lipoprotein tryglicerides in varying degrees of obesity and hypertriglyceridemia. J. Clin. Invest. 1979<sup>e</sup> 63: 1274 - 1283.
- (10) Thompson G. R., Soutar A.K. Defects of receptor - mediated low density lipoprotein catabolism in homozygous familial hypercholesterolemia and hypothyroidism in cico. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1981; 78: 2591 - 2595.
- (11) Dietschy J. M. and Wilson J.D. Regulation of cholesterol metabolism. N. Eng. J. Med. 1979; 282: 1128 - 1138.
- (12) Goldstein J., Kita T. and Brown M. Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis. BN. Eng. J. Med. 1983; 309: 288.
- (13) Nicoll A., Miller N.E. And Lewis B. Hig - density lipoprotein metabolism. Adv. Lipid Res. 1980; 17: 53 - 106.
- (14) Steinberg D. LDL - cell interaction in vivo and in vitro. NY Acad. Sci. 1980; 458: 256 - 264.

- (15) Kesaniemi Y.A. and Grundy S.M. Significance of low density lipoprotein production in the regulation of plasma cholesterol level in man. *J. Clin. Invest.* -- 1982; 70: 13 - 22.
- (16) Shekelle R.B. and Stabler J. Dietary lipids and serum cholesterol level. *Am. J. Epidemiol.* 1982; 115 - (4): 506 - 514.
- (17) Hill P., Reddy B.S. and Wynder E.L. Effect of unsaturated fats and cholesterol on serum and fecal lipids. *J. Am. Diet. Assoc.* 1979; 4: 414 - 420.
- (18) Jacobs D.R. Jr., Anderson J.T. and Blackburn H. Diet and serum cholesterol: do zero correlations negate the relationship? *Am. J. Epidemiol.* 1979; 110: 77 - 87.
- (19) Brongsgeest - Shoute D.L. Dependence of the effects of dietary cholesterol and experiemntal conditions on serum lipids in man. III The effect on serum cholesterol of a removal of eggs from the diet of free living habitually egg-eating people. *Am. J. Clin. Nutr.* 1979; 32: 2193 - 2197.
- (20) Shekelle R.B., Shryock A.M., Paul O., Mac Millan S., Liu S. and Lepper M. Diet serum cholesterol and death from coronary heart disease: The Western Elec. Study. *N. Eng. J. Med.* 1981; 304: 65 - 70.
- (21) Hopkins P. and Roger R.W. A simplified approach to lipoprotein kinetics and factors affecting serum cho-



- lesterol and triglyceries concentrations. Am. J. --- Clin. Nutr. 1981; 34: 2560 - 2590.
- (22) Shepherd J., Packard J., Patsh A. Effects of dietary polyunsaturated and saturated fat on the properties - of high density lipoproteins and the metabolism of a - polipoprotein A - I. J. Clin. Inv. 1979; 61: 1582 - 1592.
- (23) Chakodabyly S.R., Ranajit P. and Jagannath G. Effect of dietary unsaturated oils on the biosynthesis of -- cholesterol, and on biliary and fecal excretion of -- cholesterol and bile acids in rats. J. Nutr. 1980; - 100 (11): 2149 - 2158.
- (24) Pownall J.J., Shepherd J., Msantulin W.W. Effect of saturated and polyunsaturated fat diets on the compo - sition and structure of human low density lipopro---- teins. Atherosclerosis 1980; 35: 229 - 241.
- (25) Illingworth D.R., Sundberg E.E. Influence of satura - ted and  $\omega$  - 6 - polyunsaturated fatty acids on low -- dens8ity lipoprotein metabolism in man. Arterioscle - rosis 1981; 1: 380 A.
- (26) Shonfeld G. and Patsch W. Effects of dietary choles - terol and fatty acids on plasma lipoproteins. J. --- Clin. Inv. 1982; 69: 1072 - 1080.
- (27) Jackson R.L., Kashyap M.L., Barnhart R.L., Allen Ch., Hogg E. and Glueck Ch. J. Influence of polyunsatura - ted and saturated fats on plasma lipids and lipopro--

teins in man. Am. UJ. Clin. Nutr. 1984; 39: 589 - -- 597.

- (28) Shepher J., Packard J., Grundy S.M., Yeshurum D., --- Gotto A. and Taunton D.O. Effects of saturated and - polyunsaturated fat diets on the chemical composi--- tion and metabolism of low density lipoproteins in -- man. J. Lipid Res. 1980; 21: 91 - 99.
- (29) Turner J.K., Lewis N.A., Brown W.V. Effect of chan-- ging dietary fat saturation on low-density lipopro--- tein metabolism in man. Am. J. Physiol. 1981; 241: - E5/63.
- (30) Ernst J., Shaefer M.D. The effects of liow choleste- rol, high polyunsaturated fat, and low fat diets on - plasma lipid and lipoprotein cholesterol levels in -- normal and hypercholesterolemia subjects. Am. J. --- Clin. Nutr. 1981; 34: 1758 - 1763.
- (31) Shepard J., Stewart J.M., Clarck J.G. and Garr K. Se quential changes in plasma lipoproteins and body fat composition during polyunsaturated fat feeding in --- man. Br. J. Nutr. 1980; 44: 265 - 271.
- (32) Vessby B., Boberg J. Substituting polyunsaturated -- for saturated fat as a single change in Swedish diet: e ffects on serum lipoprotein metabolism and glucose to lerance in patients with hyperlipidemia. Am. J. Clin. Nutr. 1979; 32: 2198 - 2131.
- (33) Craig I.H. and Phillips P.J. Effects of modified fat diets on LDL/HDL ratio. Lancet 1980; 2: 799.

- (34) Vega G.L., Groszek E., Wolf R. and Grundy S.M. Influence of polyunsaturated fats on composition of plasma lipoprotein and apolipoprotein. *J. Lipid Res.* 1982; 23: 811 - 822.
- (35) Ernst N. and Bowen P. Changes in plasma lipids and lipoproteins after a modified fat diet. *Lancet* 1980; 2: 111 - 113.
- (36) Becker N., Illingworth R., Alaupovic P., Connor N.E. and Sundberg E.E. Effects of saturated, monounsaturated and - 6 - polyunsaturated fatty acids on plasma lipids, lipoproteins and apoproteins in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 1983; 37: 355 - 360.
- (37) Harris W.S., Conner W.E. and Mc Murry M.P. The comparative reduction of the plasma lipids and lipoproteins by dietary polyunsaturated fats<sup>a</sup> salmon oils versus - vegetables oils. *Metabolism* 1983; 32: 179 - 184.
- (38) Stein E.A., Shapero J., Mc Nerney C., Glueck Ch. J., Tracy T. and Garside P. Changes in plasma lipid and lipoprotein fractions after alteration in dietary cholesterol, polyunsaturated, saturated and total fat -- in free-living normal and hypercholesterolemic children. *Am. J. Clin. Nutr.* 1982; 35: 1375 - 1390.
- (39) Thompson G.R. and Traynier I. Plasma lipids and lipoproteins after a modified fat diet. *Lancet* 1980; 2: 421 - 422.
- (40) Scwandt P., Janetschek P. and Weisweller P. High density lipoproteins unaffected by dietary fat modifica-

- tion. *Atherosclerosis* 1982; 44: 9 - 17.
- (41) Shore V.G. and Krauss R.M. Effects of dietary polyunsaturated : saturated fat ratio of human serum lipoproteins and apoproteins in man. *Atherosclerosis* --- 1981; 32: 1340 - 1346.
- (42) Brussard J.J. and Dall'bing Thie G. Effects of amount and type of dietary fat on serum lipids, lipoproteins and apoproteins in man. *Atherosclerosis* 1981; 31: -- 1330 - 1336.
- (43) Shaefer E.J., Lewys R., Ernst N., David Van Sant F. - and Bryan B.H. The effects of low cholesterol, high polyunsaturated fat and low fat diets on plasma lipid and lipoprotein cholesterol levels in normal and hypercholesterolemic subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* ---- 1981; 34: 1758 - 1763.
- (44) Becker N. and Illingwort D.R. Effects of saturated, monounsaturated and  $\omega$ -6 polyunsaturated fatty acids on plasma lipids, lipoproteins and apoproteins in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 1983; 37: 355 - 360.
- (45) RajanitP., Ramesha C. and Ganguly J. On the mechanism of hypocholesterolemic effects of polyunsaturated lipids. *Adv. Lipid Res.* 1980; 17: 155 - 171.
- (46) Flanagan M., O'Moore R., Little C., Milliken J., ---- Wright E., Mc Gill A.R. and Weir D.G. The effects of diet on high density lipoprotein cholesterol. *J. --- Huma. Nutr.* 1980; 34: 43 - 45.

- (47) Steinber D. Origin, turnover and rate of plasma low density lipoprotein. *Prog. Biochem. Pharmacol.* 1979; 15: 166 - 199.
- (48) Kirchhausen T. Atherogenic diets and natural-lipid organization in plasma low density lipoproteins. *Atherosclerosis* 1979; 33: 59 - 70.
- (49) Pownall J.J., Shepherd J. and Mantulin W.W. Effect of saturated and polyunsaturated fat diets on the composition and structure of human low density lipoproteins. *Atherosclerosis* 1980; 36: 229 - 241.
- (50) Berlin E. and Young C. Influence of dietary fats on the fluidity of the lipid domains of rabbit plasma lipoproteins. *Atherosclerosis* 1980; 35: 218 - 236.
- (51) Horrobin D.F. and Manko M.S. How do polyunsaturated fatty acids lower plasma cholesterol levels?. *Lipids* 1983; 18 (8): 558 - 562.
- (52) Sinclair H. Dietary fats and coronary heart disease. *Lancet* 1980; 1: 414 - 415.
- (53) Dyerberg J. Alpha - linolenic acid and eicosapentaenoic acid. *Lancet* 1980; 1: 199.
- (54) Williams J. Progrès récents de la recherche sur les acides gras essentiels. *Oleagineux* 1980; 35 (10): 458 - 459.
- (55) Becker H. Das öl der Nachtkerze *Oenothera biennis*, -

- since quelle therapeutisch und drätelisch interessanter fettsauren. Zetschrift für Phytotherapie 1983; - 2: 1 - 6.
- (56) Elliott J. An "ideal" serum cholesterol level. JAMA 1979; 241: 1979 - 1980.
- (57) Ueshima H. and Iida M. Is it desirable to reduce total serum cholesterol as low as possible. Prev. Med. 1979; 8: 104 - 105.
- (58) Lannel B.W. In search of an optimal serum total cholesterol. Prev. Med. 1979; 8: 106 - 107.
- (59) Cheaskin E. and Ringsdorf W.M. Another look at the "ideal" serum cholesterol level. Arch. Inter. Med. --- 1980; 140: 580 - 581.
- (60) Kannel W.B. and Gordon T. The search for an optimum serum cholesterol. Lancet 1982; 2: 374 - 375.
- (61) Kagan A., Mc Gree D.L., Yano K., Rhoads G.C. and ---- Nomura G.C. Serum cholesterol and mortality in a japanese - american population. The Honolulu heart --- program. Am. J. Epidemiol. 1981; 114: 11 - 20.
- (62) Garcia-Palmiere M.R., Serle P., Costas R. and Havlik R.J. An apparente inverse relationship between serum cholesterol and cancer mortality in Puerto Rico. Am. J. Epidemiol. 1981; 114: 29 - 40.
- (63) Williams R.R., Sorlie P.D., Feinleib M., Mc Namara --

- P.M., Kannel W.B. and Dawber T.R. Cancer incidence - by levels of cholesterol. JAMA 1981; 245: 247 - 252.
- (64) Kozarevic D.J., Mc Gee D.L. and Vojvodic N. Serum -- cholesterol and mortality -The Yugoslavia Cardiovascular Disease Study. Am. J. Clin. Nutr. 1983; 37: 355 - 360.
- (65) Anonymous. Cholesterol and non cardiovascular mortality. JAMA 1980; 244: 25.
- (66) Gordon T., Kannel W.B., Castell W.P. and Dawber T.R. Lipoproteins, cardiovascular disease and death: The - Framingham Study. Arch. Inter. Med. 1981; 141: 1128 - 1131.
- (67) Oliver M.F. The optimum serum cholesterol. Lancet - 1982; 1: 655 - 655.
- (68) Keys A., Mickelsen O., Miller E., Hayes E.R. and Todd R.L. The optimum serum cholesterol. Lancet 1982; 1: 656.
- (69) Marmot M.G. Epidemiologica bases for the prevention of coronary heart diseases. Bull. Wld. Hdth. Org. -- 1979; 57: 331 - 347.
- (70) Lewis B. Dietary prevention of ischaemic heart disease - A policy for the 80's. Br. Med. J. 1980; 281: - 177 - 180.
- (71) Lewis B., Katan M., Merk I., Miller N.E., Hammett F.,



- (72) Mistry P., Miller N.E., Laker M., Hazzard W.R., Lewis B. Individual variation in the effects of dietary -- cholesterol on plasma lipoproteins and cellular cholesterol homeostasis in man. J. Clin. Invest. 1981; 67: 493 - 502.
- (73) Anderson J.I., Grande F., Keys A. Cholesterol lowering diets. J. Am. Diet. Assoc. 1983; 62: 133 - 142.
- (74) Goodnight S.H., Harris W.S., Connor W.E., Illingworth D.R. Polyunsaturated fatty acids, hyperlipidemia and thrombosis. Arteriosclerosis 1982; 2: 87 - 113.
- (75) Brussard J.H., Katan M.B., Groot P.H.E., Havekes L. M., Hautvast J.G. Serum lipoproteins of healthy persons fed a low - fat diet or a polyunsaturated fat diet for three months. A comparison of two cholesterol - lowering diets. Atherosclerosis 1982; 42: 205 - 219.
- (76) Tan M.H., Dickinson M.A., Albers J.J., Havel R.J., Cheung M.C., Vigne J.L. The effect of a high cholesterol and saturated fat diet on serum high - density lipoprotein - cholesterol, apoprotein A - I and apoprotein E levels in normolipidemic humans. Am. J. Clin. Nutr. 1980; 33: 2359 - 2365.
- (77) Glueck C.J. Dietary fat and atherosclerosis. Am. J. Clin. Nutr. 1979; 32: 2703 - 2711.
- (78) Jackson R.L., Taunton D.O., Morrisett J.D. and Gotto



- A. M. The role of dietary polyunsaturated fat in lowering blood cholesterol in man. *Circulation Res.* -- 1979; 42: 447 - 453.
- (79) Hornstra G., Haddeman E., Ten Hoor F. Fish oils, --- prostaglandins and arterial thrombosis. *Lancet* 1979; ii: 1080.
- (80) Roberts S., Mc Murry M. and Connor W.E. Does egg feeding affect plasma cholesterol levels in humans? The results of a double - blind study. *Am. J. Clin. Nutr.* 1981; 34: 2092 - 2099.
- (81) Mc Gill H.C. Jr. The relationship of dietary cholesterol to serum cholesterol concentration and to atherosclerosis in man. *Am. J. Clin. Nutr.* 1979; 32: --- 2664 - 2702.
- (82) Hodges R.E., Saleh A.F., Kunkley W.L. Plasma lipid - changes in young adult couples consuming polyunsaturated meats and dairy products. *Am. J. Clin. Nutr.* --- 1981; 34: 2087 - 2090.