مجله دیابت و لیپید ایران. تابستان ۱۳۸۵؛ دوره ۵ (شماره ۴): ۳۲۴-۳۱۹

اثرات عصاره روغنی گردوی ایرانی(لواسانات) برتغییرات غلظت سرمی لیپیدها ولیپوپروتیین‌ها درمدل حیوانی(رت نر هیپرکلسترولمیک)

جواد زوار رضا[۱]، محمود دوستي*[۱]، صديقه سليماني[۱]، فرزاد اسدي جمناني[۱]، بردیا فرزام فر[۱]، شهرنازآریا برزین[۱]، علي جليليان[۱]

چکیده

مقدمه: مطالعات تجربي نشان داده اند كه مصرف گردو خطر ابتلا به بيماري هاي قلبي عروقي(CHD) را كاهش مي‌دهد. گردو ميزان ليپيدهاي آتروژن نظير كلسترول تام(TC) وتري‌گليسريد(TG) وليپوپروتيين‌هاي آتروژن همچونLDL-C،VLDL-C را كاهش مي‌دهد. اين تأثير به علت وجود تركيبات مختلف به‌ويژه اسيدهاي چرب غير اشباع با چند پيوند دوگانه (PUFA) از نوع ω3 همچون اسيد لينولنيك (C18:3;9,12,15) مي‌باشد.

روش‌ها: ۲۰ راس رت نرهيپركلسترولميك با وزن ۲۵۰-۲۰۰g را به چهار گروه تقسيم كرده ،سپس اين رت‌ها به مدت هشت هفته تحت رژيم غذايي كه حاوي مكمل عصاره روغني گردوي ايراني بود تغذيه گرديدند: گروه شاهد (غلظت ۰% عصاره روغني) و سه گروه مورد ۵%، ۷/۵% و ۱۰% عصاره روغني گردو (به‌ترتيب ۰/۰۳۵، ۰/۰۴۹ و ۰/۰۷ گرم عصاره روغني به ازاي هر گرم وزن در هر روز).

يافته‌ها: اين مطالعه نشان داد كه عصاره روغني گردوي ايراني (لواسانات) اثري مثبت در كاهش غلظت سرمي TG (۱۴%)، TC (۷/۸%)، LDL-C (۱۱%) و VLDL-C (۱۲%) داشته و با افزايش ميزان مصرف عصاره(۵% ، ۷/۵% و ۱۰%) اين اثر كاهنده نيز بيشتر شد.

نتيجه‌گيری: به علت كاهش غلظت سرمي ليپيدها و ليپوپروتيين‌هاي آتروژن در اثر مصرف عصاره روغني گردوي ايراني (لواسانات)، مي‌توان گردو را به عنوان يك مكمل غذايي كاهنده خطر ابتلا به بيماري‌هاي قلبي عروقي معرفي كرد.

واژگان کلیدی: عصاره روغني گردوي ايراني، پروفايل ليپيدي، بيماري‌هاي قلبي عروقي، رت نر هيپركلسترولميك

۱- گروه بيوشيمي پزشكي، دانشكده پزشكي، دانشگاه علوم پزشكي تهران

* ***نشانی***: تهران، خيابان قدس، خيابان پورسينا، دانشكده پزشكي، گروه بيوشيمي پزشكي؛ تلفاكس: ۸۸۹۵۳۰۰۴- ۰۲۱؛ پست الكترونيك: dostimd@tum.ac.ir

تاریخ دریافت مقاله: ۸۴/۱۱/۲۹
تاریخ پذیرش مقاله: ۸۵/۴/۲

مقدمه

نوع زندگي مانند كم تحركي، استرس ، پرخوري و رژيم‌هاي غني از كربوهيدرات‌ها و ليپيدها، باعث شده است كه امروزه بيماري هاي قلبي – عروقي، يكي از عوامل عمده مرگ و مير در سرتاسر دنيا باشند. CHDعامل مرگ۲۴% زنان و ۳۱% مردان در آمريكا بوده و پيش‌بيني مي‌شود تا سال ۲۰۲۰ عمده‌ترين عامل مرگ در دنيا باشد [۱]. بيش از ۴۵ سال تحقيق و بررسي، ارتباط مستقيم ميان كلسترول تام و LDL-C سرم و رابطه معكوسHDL-C سرم با وقوع CHD را نشان داده است، به‌طوري كه در غلظت سرمي TC بيش از ۲۴۰ mg/dl و HDL-C كم‌تر از ۳۵mg/dl اين خطر جدي‌تر برآورد مي‌گردد [۲].

ارتباط اسيدهاي چرب موجود در ليپيدهاي غذايي با بيماري‌هاي قلبي- عروقي روز به روز روشن‌تر مي‌گردد. نشان داده شده است كه اسيدهاي چرب غير اشباع باچند دوگانه يا PUFA[1] كه عمدتاً در مواد غذايي به‌صورت ω3 وω6 هستند داراي نقش‌هاي معمولاً متضادي در رابطه با CHD مي باشند . PUFA ازنوعω6 اثر افزاينده و PUFA از نوع ω3 اثر كاهنده در ايجاد CHD دارند [۳]. نسبت اسيدهاي چرب ω6 به ω3 در شرايط طبيعي ۴ به ۱ مي‌باشد ولي در اثر رژيم هاي غذايي امروزي اين نسبت به ۲۰ به ۱ افزايش يافته كه بايد اين نسبت تصحيح گردد [۴]. يكي از اثرات PUFA در جلوگيري از CHD به‌واسطه نقش آنها در انتقال معكوس كلسترول از سلول هاي بافت‌هاي محيطي (بافت ماهيچه‌اي به ويژه بافت ماهيچه‌اي قلب) به كبد براي دفع بصورت اسيدهاي صفراوي است. تحقيقات جديد نشان داده‌اند كه PUFA به‌ويژه ازنوع ω3 پيشرفت CHD را كند مي كند كه به‌سبب تسهيل و خروج كلسترول از سلول‌هاي بافت هاي محيطي است [۵]. نتايج حاصل از مطالعات In vitro حكايت از آن دارند كه استرهاي كلسترولي كه اسيد چرب آنها PUFA از نوع ω3 است نسبت به ساير استرهاي كلسترول از حالت كريستال مانند و سختي كم تري برخوردار بوده و استرهاي كلسترول آنها به سرعت هيدروليز شده و با سرعت بيشتري از سلول خارج مي‌شوند [۳]. به‌علاوه اسيدهاي چرب PUFA از نوع ω3 (مانند اسيد لينولنيك) بعد از آن‌كه به ذرات LDL-C ملحق شدند، سبب افزايش اتصال اين ذرات به گيرنده‌هاي اختصاصيHepG2 كه بر روي سطح سلول‌هاي كبدي قرار دارند مي شوند. اين گيرنده ها مسؤول برداشت LDL-C از خون به داخل كبد براي تجزيه بوده و از اين طريق نسبت LDL-C/HDL-C را كاهش مي‌دهند [۱، ۳، ۵]. موضوع ديگري كه در مورد اسيد هاي چرب مهم است و بيان آن ضروري به نظر مي رسد تفاوت در اعمال PUFA از نوع ω3 با ω6 است. در جمعيت‌هايي كه در رژيم غذايي خود به وفور از ماهي و گياهان خانواده فندقه استفاده مي‌كنند، وقوع كمتري از CHD گزارش شده است، اين تركيبات سرشار از PUFA از نوع ω3 هستند [۶]. مطالعاتي از اين دست نشان مي‌دهند كه PUFA از نوع ω3 نسبت به ω6 سبب كاهش بيشتري در TC سرم مي‌شود [۱۰-۷]. PUFA از نوع ω3 از طريق سازوكارهاي مختلفي مانع پيشرفت CHD مي‌گردد: كاهش TG، دارا بودن اثر ضد لخته و ضد آريتمي، كاهش ورود ماكروفاژها را به داخل ديواره عروق و به تبع آن كاهش ترشح مواد پروآترو‌ژنيك، فاكتورهاي رشد و سيتوكين‌ها توسط ماكروفاژها [۱۱]. لذا يكي از راه هاي پيشگيري و درمان كه امروزه بسيار مورد توجه است ، استفاده از رژيم‌هاي غذايي و مكمل‌هاي غذايي غني از PUFA از نوع ω3 است. يكي از تركيباتي كه داراي بيشترين مقدار اسيدهاي چرب PUFA از نوع ω3 است، گردوي ايراني (Juglans regia) مي‌باشد. بنابراين گردو مي‌تواند بر روي پروفايل ليپيدي (TGوTC) و ليپوپروتييني(LDL-C،VLDL-C) داراي اثري كاهنده باشد. مطالعات تجربي نيز اين موضوع را نشان مي‌دهند. افرادي كه به طور مرتب حدود ۱۵۰-۱۰۰ گرم گردو در هفته مصرف مي‌كنند، حدود ۵۰%-۳۰% كمتر در معرض CHD قرار دارند [۱۴-۱۲]. به همين در اين مطالعه بر آن شديم كه اثر عصاره روغني گردوي ايراني (لواسانات) را بر تغييرات غلظت سرمي TG، TC، VLDL-C، LDL-C و HDL-C مورد بررسي قرار دهيم.

[1] Polyunsaturated Fatty Acides

روش‌ها

گردوي ايراني (تهيه شده از يك درخت از باغي در لواسانات تهران در پاييز ۱۳۸۴) ، اتر دو پترول ،سولفات مس ، كلسترول و كولات سديم از شركت مرك آلمان وكيت اندازه گيري پروفايل ليپيدي از شركت پارس آزمون تهيه گرديدند.

الف- نمونه: ۲۰ رت نر(Rattus norvegicus) ۲۵۰-۲۰۰ گرمي به مدت ۲۱ روز با رژيم غذايي با مكمل داراي ۲% كلسترول و ۱% كولات سديم (براي جذب بهتر كلسترول) تغذيه شدند و بعد از پايان سه هفته با اندازه گيري TC و LDL-C سرم هيپركلسترولمي شدن رت ها اثبات گرديد (جدول ۱).

ب) تهيه عصاره روغني گردو: در هر بار عصاره‌گيري حدود ۲۰۰ گرم مغز گردو آسياب و در دستگاه سوكسيله و با استفاده از حلال آلي اتر دوپترول(۵۰۰ ميلي ليتر) روغن‌گيري وبا استفاده از دستگاه سوكسيله تغليظ گرديد. در نهايت از ۵ كيلوگرم مغز گردو ۲/۴ ليتر روغن استحصال گرديد .

جدول ۱- گروه بندی رت های نر برحسب رژیم غذایی در ۴ گروه

نوع گروه	تغذیه
شاهد	غذاي عادي + كلسترول۲%
گروه ۱ مداخله	غذاي عادي+ كلسترول۲% + ۵% عصاره روغني گردو (۱ روز ۱گرم وزن ۰/۰۳۵ گرم عصاره روغني)
گروه ۲ مداخله	غذاي عادي+ كلسترول۲% + ۷/۵% عصاره روغني گردو (۱روز ۱گرم‌وزن ۰/۰۴۹گرم عصاره روغني)
گروه ۳ مداخله	غذاي عادي+ كلسترول۲% + ۱۰% عصاره روغني گردو (روز ۱گرم وزن ۰/۰۷۰ گرم عصاره روغني)

جدول۲- اثر غلظت‌های مختلف عصاره روغنی گردوی ایرانی (لواسانات) به عنوان مکمل غذایی برغلظت سرمی لیپیدها ولیپوپروتیین‌های رت نر پس ازهشت هفته مطالعه

لیپید پروفایل*	مقدار پایه	هیپرکلسترومی	درصد عصاره روغنی گردو ٪۵	٪۷/۵	٪۱۰	درصد تغییرات
† TG	۴۲/۳۸±۱/۰۷	۸۲/۸±۱/۱۵	۷۶/۲±۱/۰۹	۷۵/۶±۱/۸۰	۷۱/۰۰±۱/۰۴	-۱۴
† TC	۸۵/۵۱±۱۳/۴۲	۳۵۳/۳۰±۱۰/۶۷	۳۳۱/۹۰±۱۵/۳۷	۳۳۰/۵۰±۱۳/۱۰	۳۲۵/۹۰±۱۳/۲۵	-۷/۸
† LDL-C	۱۰۰/۷۴±۱۵/۵۰	۲۷۶/۳۶±۱۴/۶۱	۲۵۵/۷۸±۲۲/۶۵	۲۵۵/۵۸±۱۲/۰۶	۲۴۵/۲۰±۲۴/۲۰	-۱۱
† VLDL-C	۸/۴۱±۲/۳۹	۱۶/۵۶±۲/۳۰	۱۵/۲۴±۲/۱۸	۱۵/۱۲±۳/۶۰	۱۴/۲±۲/۰۶	-۱۲
** HDL-C	۸۳/۶۳±۲/۸۸	۶۰/۳۶±۲/۱۵	۶۰/۸۸±۲/۸۷	۶۰/۷۲±۲/۹۴	۶۵/۶۰±۲/۳۴	-

* واحد همه مقادير mg/dl است.

† *در مقايسه مقادير P از نظر آماري معني‌دار بود (P< ۰/۰۵).*

** *در مقايسه مقادير P از نظر آماري معني‌دار نبود (P> ۰/۰۵).*

†† *مقادير ± نشانگر ميانگين ± انحراف معيار هستند.*

ج) *مدت زمان مطالعه:* رت هاي نر در چهار گروه تقسيم‌بندي (جدول ۱) و به مدت ۸ هفته تحت رژيم‌هاي غذايي (گرم عصاره روغني بر وزن در روز) قرار گرفته و پايان هفته هشتم از رت‌ها خون‌گيري به عمل آمده و ليپيدها و ليپوپروتيين‌هاي سرم آنها اندازه‌گيري گرديد.

يافته‌ها

براي اين مطالعه تجربي چهارگروه پنج رأسي رت نر(۲۵۰-۲۰۰گرم) درنظرگرفته شده(جدول۱) و به مدت سه هفته با يك مكمل غذايي حاوي ۲% كلسترول و ۱% كولات سديم هيپركلسترولميك (TC>۲۵۰ mg/dl) شدند.

مرحله دوم مصرف مكمل غذايي عصاره روغني گردوي ايراني(لواسانات) با غلظت‌هاي مختلف: ۵%، ۷/۵% و ۱۰% (به‌ترتيب ۰/۰۳۵، ۰/۰۴۹ و ۰/۰۷ گرم عصاره روغني به ازاي هر گرم وزن در هر روز) بمدت هشت هفته(طبق مراجع قبلي۸- ۴هفته) صورت گرفت (جدول ۱). در پايان هفته هشتم ازكليه رت ها خون گيري بعمل آمده و غلظت‌هاي سرمي TC،TG، VLDL-C،LDL-C و HDL-C اندازه‌گيري شدند، كه نتايج حاصل در جدول ۲ آورده شده‌اند. محاسبات آماري با استفاده از نرم‌افزار آماري SPSS 11.5 و تست آماريMoultivariant ANOVA پس از هشت هفته نشان داد كه مصرف مكمل غذايي عصاره گردو در غلظت ۱۰% باعث كاهش معني دار (P<۰/۰۰۱) در كليه ليپيدها وليپوپروتيين‌ها به استثناي HDL-C گرديده است. همان‌طور كه در جدول ۲ مشاهده مي‌شود، كاهش ميزان ليپيدها و ليپوپروتيين‌هاي سرم با غلظت عصاره رابطه مستقيم داشته و لذا غلظت ۱۰% مورد بررسي قرار گرفته است. كاهش در غلظت ۱۰% عصاره روغني گردو به ترتيب ۱۴%، ۷/۸%، ۱۱%، ۱۲% براي LDL-C, TC, TG و VLDL-C با P<۰/۰۰۱ براي كليه تركيبات مي باشد، ولي تغييرات HDL-C همان‌طور كه در جدول ۲ مشاهده مي‌شود معني‌دار نمي‌باشد (P=۰/۱۵۵).

بحث

نقش رژيم‌هاي غذايي و نوع زندگي در ايجاد بيماري‌ها از طرفي و افزايش تصاعدي مرگ ومير حاصل از بيماري‌هاي قلبي عروقي از طرف ديگر باعث شده كه مطالعات در زمينه مولكولي و اپيدميولوژي عوامل مساعد كننده و پيشگيرندهCHD اهميت فراواني پيدا كنند.

رژيم هاي غذايي غني ازاسيدهاي چرب اشباع[1] (SFA) مهمترين عامل در ايجادCHD مي‌باشند، زيرا سنتز ليپيدها (TC،TG) و ليپوپروتيين‌ها (LDL-C و VLDL-C) را افزايش داده و بنابراين آتروژن مي باشند، بر عكس رژيم‌هاي غني از اسيدهاي چرب غير اشباع با چند پيوند دوگانه (PUFA) در كاهش سنتز وافزايش كاتابوليسم ليپيدها و ليپوپروتيين‌هاي فوق نقش مهمي دارند [۳، ۵]. PUFA عمدتاً بصورت امگا۳ (ω3) و امگا۶ (ω6) بوده كه در رژيم‌هاي طبيعي نسبت ω6 به ω3، ۴ به ۱ است ولي رژيم‌هاي غذايي امروزي باعث شده است كه اين نسبت به ۲۰ به ۱، افزايش يابد. لذا بايد رژيم غذيي را طوري در نظر گرفته شود كه نسبت ۲۰ به ۱ در ω6 به ω3 به ۴ به ۱، كاهش يافته تا اثر آنتي‌آتروژني ω3 بتواند ابتلا به CHD را كاهش دهد [۳]. گردو[2] يكي از مواد غذايي مي‌باشد كه داراي مقادير بالايي از اسيد چرب از نوع PUFA به‌ويژه ω3 است. جدول۳ ميزان و انواع اسيدهاي چرب MUFA وPUFA در چند عضو خانواده فندقه را نشان مي‌دهد [۲]. مطالعات اپيدمولوژيك زيادي نشان داده اند كه مصرف مرتب گردو به‌عنوان مكمل غذايي مي‌تواند تا ۵۰% از تشكيل پلاك‌هاي آترواسكلروتيك و ايجاد CHD جلوگيري نمايد [۲]. PUFA از نوع ω3 داراي سه نقش عمده است :*۱)* اين تركيب در غشاي سلولي وجود داشته و سياليت و كارايي غشا به آن بستگي دارد*۲)* سوبستراي آنزيم‌هاي سيكلواكسيژناز (COX) و ليپواكسيژناز (LOX) بوده كه نقش مهمي در سازوكارهاي ضد التهابي دارند و همان‌طور كه مي‌دانيد التهاب يكي از عوامل مهم در ايجادCHD مي‌باشد و*۳)* اين تركيب در بيان ژن‌هاي PPARα[3] ، LXR

[1] Saturated Fatty Acids
[2] Walnut
[3] Peroxisome proliferator-activated receptor

جدول ۳- میزان (درصد چربی تام به وزن) و انواع PUFA در گیاهان گروه فندقه

ماده غذائی	۱۸:۲ (ω6)	۱۸:۳(ω3)	۱۸:۴	۲۰:۴	۲۰:۵	۲۲:۵	مقدار کل
گردو	۳۸/۰۹۵	۹/۰۸۱	۰	۰	۰	۰	۴۶/۱۷۶
بادام	۱۲/۲۱۴	۰	۰	۰	۰	۰	۱۲/۲۱۴
فندق	۷/۸۳۳	۰/۰۸۷	۰	۰	۰	۰	۷/۹۲

جدول ۴ - اثر مصرف گرد بر تغییرات لیپیدها ولیپو پروتیین های سرم

نویسنده	درصد تغییرات				
	TG	TC	LDL-C	VLDL-C	HDL-C
Spiller et al, 1990	NS	-۱۲	NR	NS	NS*
Berry et al, 1991	-۱۰	-۱۶	-۲۰	NR	-۴(NS)
Berry et al, 1992	-۴	-۸	-۱۴	NR	+۱
Spiller et al, 1992	-۴	-۹	-۱۲	NR	NS
Sabaté et al, 1993	-۸	-۱۲	-۱۶	NR	-۵
Abbey et al, 1994	NS	-۵	-۹	NS	+۳(NS)
Colquhoun et al, 1996	-۲۱	-۸	-۱۱	NR	NS
O'Byrne et al, 1997	NS	-۱۰	-۱۲	NR	NS
Chisholm et al, 1998	+۸	-۲	-۴	NR	+۳(NS)
مطالعه حاضر	-۱۴	-۷/۸	-۱۱	-۱۲	NS

*NS: Nonsignificant **NR : Nonreported

(Liver X Receptorα) α و (Liver XReceptorβ) LXRβ و Sterol Regulatory Element Binding) SREBP-1 و Protein-1) نقش دارد، پروتيين‌هاي فوق نقش بسيار مهمي در تنظيم بيوسنتز اسيدهاي چرب و ليپيدها دارند. بنابراين PUFA از نوع ω3 با نقش‌هاي ياد شده، نقشي كليدي در ليپوژنز و ليپوليز بازي مي‌كند. علاوه بر اسيد چرب PUFA از نوع ω3، تركيبات بسيار پر اهميتي مانند Vit-E، فولات ، ملاتونين، مس، منيزيم، فيبر و ... نيز در گردو وجود دارند كه هر كدام داراي نقش‌هاي ضد آتروژني مي‌باشند ولي همان‌طور كه گفته شد نقش اصلي ضد آتروژني بر عهده PUFA از نوع ω3 است و به اين دليل امروزه تعدادي از محققين بر نقش مكمل غذايي گردو تاكيد زياد داشته و جملات زير را به‌عنوان كليد سلامتي قلب بيان مي‌دارند [۱۴]:

1- I tell to my "patient that eat walnuts if like wearing seat for your heart".
2- Good fat promote good health (heart), good fat like ω3 FA promote good health (heart)

نتايج به دست آمده تا به امروز ضرورت استفاده از گردو به‌عنوان يك مكمل غذايي را براي كليه افراد توصيه مي‌كنند، به‌طوري كه هفته‌اي ۱۵۰-۱۰۰ گرم گردو (۳۰-۲۰ عدد گردو) بايد در مواد غذايي گنجانيده شود. لذا پيشنهاد مي شود مصرف گردو درافراد سالم يا افرادي كه بيماري CHD و ديابت دارند به‌صورت يك عادت غذايي درآيد .

نتايج تعدادي از مطالعات اپيدمولوژيك در راستاي نتايج اين طرح تحقيقاتي به دست آمده اند كه درجدول ۴ آورده شده اند .

نتیجه گیری

نتایج به دست آمده در این طرح تحقیقاتي و مطالعات ديگر پيشنهاد مي كنند كه مصرف هفته اي ۱۵۰ -۱۰۰گرم گردو(۳۰-۲۰ عدد) در افراد سالم و بيماران عروقي و ديابت به‌صورت يك عادت غذايي درآيد. به علت وجود Vit E بعنوان آنتي‌اكسيدان و داشتن فيبر براي هضم و جذب درست مواد غذايي، اثر ضد التهابي و... بالايي كه گردو، دارد مصرف اين ماده غذايي توصيه مي‌شود. رژيم‌هاي غذايي غني از MUFA نسبت به رژيم‌هاي غذايي غني از PUFA توليد مقدار بيشتري LDL-C آتروژنيك مي‌كنند. PUFA از نوع ω3 اثرات ضد ترومبوز و ضد آريتمي داشته و نيز ارتشاح ماكروفاژها را به داخل ديواره عروق كاهش داده و ترشح مواد پيش التهابي مانند سيتوكين‌ها و فاكتورهاي رشد را از ماكروفاژها كاهش مي‌دهند. مطالعه بعدي مي‌تواند مطالعه كمي و كيفي اسيدهاي چرب در يك گردوي خاص و سپس مقايسه گردو تازه و خشك و نيز مقايسه گردوهاي مناطق ايران از لحاظ اثرات و تركيبات تشكيل دهنده باشد . به نظر مي رسد به علت شرايط اقليمي حاكم در مناطق مختلف، در تركيبات تشكيل دهنده گردو نظير Vit E و اسيد هاي چرب اشباع و غير اشباع هم از لحاظ كمي و هم از لحاظ كيفي تفاوت معني‌داري وجود داشته باشد .

سپاسگزاری

اين مطالعه با استفاده از بودجه مركز تحقيقات غدد ومتابوليسم دانشگاه علوم پزشكي تهران انجام گرديده است كه از مساعدت و همكاري صميمانه آن مركز تشكر مي گردد، و نيز از همكاري سركارخانم راضيه آبفت تقدير به‌عمل مي‌آيد

مآخذ

1. Srinath S.; Effects of Walnuts on Serum Cholesterol Levels in People with Normo- or Hyperlipidemia. *Nutrition Bytes*, 2003, 9:1-8
2. Manninen V,Elo M, Frick M, Haapa K, Heinonen O, Heinsalmi P, etal; Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988; 260: 641–651.
3. Aaron T., Lada L, Lawrence L.; Dietary monounsaturated versus polyunsaturated fatty acids: which is really better for protection from coronary heart disease? *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 41–46.
4. Montoya MT, Porres A, Serrano S, Charles J, Mata P, Antonio J, et al; Fatty acid saturation of the diet and plasma lipid concentrations, lipoprotein particle concentrations, and cholesterol efflux capacity. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 484–491.
5. Kratz M.,Cullen P., Kannenberg F., Kassner A., Fobker M., Abuja P., et al ; Effects of dietary fatty acids on the composition and oxidize ability of low- density lipoprotein. ; *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 72–81.
6. Keys A, Anderson J, Grande F; Serum cholesterol response to changes in the diet *Metabolism* 1965; 14: 747–787.
7. Albert C, Campos H, Stampfer M, Ridker P, Manson J, Willett W, et al; Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. N Engl J Med ,2002; 346: 1113–1118.
8. Hallgren C, Hallmans G, Jansson J, Marklund SL, Huhtasaari F, Schutz A, et al; Markers of high fish intake are associated with decreased risk of a first myocardial infarction. *Br J Nutr*, 2001; 86: 397–404.
9. Marhioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, et al; Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 1897–1903.
10. Tavani A, Pelucchi C, Negri E, Bertuzzi M, Vecchiaet C; n-3 polyunsaturated fatty acids, fish, and nonfatal acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 2269–2272.
11. Harper C, Jacobson T ; The fats of life. The role of omega-3 fatty acids in the prevention of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2185–2192.
12. Yoshikawa T, Shimano H, Yahagi N, Ide T, Amemiya-Kudo M, Matsuzaka T, et al, Polyunsaturated fatty acids suppress sterol regulatory element-binding protein 1c promoter activity by inhibition of liver X receptor (LXR) binding to LXR response elements. *J Biol Chem* 2002; 277: 1705–1711.
13. Jump DB; The biochemistry of n-3 polyun-saturated fatty acids. *J Biol Chem* 2002; 277: 8755–8758.
14. Feldman E; The Scientific Evidence for a Beneficial Health Relationship Between Walnuts and Coronary Heart Disease. *J Nutr* 2002;132: S062–S1101.