

カカオバターのコレステロールへの影響

ペニー・クリス=エサートン (米ペンシルバニア州立大学教授)

第5回チョコレート・ココア国際栄養シンポジウムにご参加の皆さん、第5回チョコレート・ココア国際栄養シンポジウムで発表する機会を頂きありがとうございます。私どもがペンシルバニア州立大学そしてスクラントン大学で実施した心疾患の危険因子に対するチョコレートとココアパウダーの有益な作用を示した研究の結果を今日お知らせできることを喜ばしく思います。

今日まで実施した臨床試験では以下について評価を行いました。

- * 健常者の血漿中の脂質とリポたんぱくに対するカカオバターとミルクチョコレートの作用。
- * 健常者の血小板機能に対するカカオバターとミルクチョコレートの作用。
- * 健常者の脂質およびリポたんぱくに対する一日当たり1本のミルクチョコレートバーサクク的作用。
- * 健常者におけるココアパウダーとブラックチョコレートの抗酸化作用。

我々の初期の研究は冠動脈疾患の脂質と血栓症の危険因子に対するミルクチョコレート中の主要脂質であるカカオバターの作用を評価するものでした。我々の過去の臨床試験では若齢者における血漿中の脂質とリポたんぱくに対するカカオバター、オリーブ油、大豆油およびバターの作用を評価しました (Kris-Etherton ら, 1993 ; Derr ら, 1993)。

被験者は健康な若齢者であり、正常体重と正常血中脂質濃度を有する者としてしました。完全食 (Whole food diet) を与え、実験食中の脂肪の80%を被験脂質由来のものとしてしました。25日間の実験期間、全食品を被験者に提供しました。被験者は体重を維持しました。本無作為盲検において被験者全員が全試験食を摂取しました。

表1 普通食ならびに実験食の脂肪酸組成^a

	普通食	実験食			
		CB	B	OO	SO
脂肪エネルギー比 (%)	34±10	37±2	37±2	37±2	37±2
飽和脂肪酸 (%)	11.1±6.0	20.9	21.0	6.0	6.3
C12:0	.3±0.5	.01	0.8	0.1	.01
C14:0	.9±0.5	.18	3.5	.11	.11
C16:0	6.4±3.6	9.3	9.3	4.5	4.5
C18:0	3.2±3.6	11.4	4.5	1.4	1.7
不飽和脂肪酸 (%)	12.3±6.6	13.2	10.1	27.2	10.1
C18:2 (%)	7.2±6.8	2.1	1.7	2.3	17.8
コレステロール (mg/H)	409±318	360	360	360	360

a : 平均値±標準偏差

カカオバター (CB) とバター (B) 食は飽和脂肪酸が高値であり、CB 食はステアリン酸が高値であり、B 食はラウリン酸とミリスチン酸が高値でした。オリーブ油 (OO) および大豆油 (SO) 食飽和脂肪酸は低値でした。OO 食はオレイン酸が高値であり、SO 食はリノール酸が高値でした。

CB 食は総コレステロールと LDL コレステロールの両方の濃度に対し中和的な作用を有していました。ベースラインと比較した場合、総コレステロールと LDL コレステロールの濃度を B 食は増大させ、OO および SO 食は低下させました。

個体別の LDL コレステロール濃度は実験食に反応して顕著な変動を示しました。

以上まとめると、他の試験食と比較して、B 食は血漿中の総コレステロールおよび LDL コレステロールの濃度を増大させました。SO および OO 食は CB および B 食と比較してコレステロール低下作用を示しました。CB 食は中立的な血中コレステロール上昇作用を示しました。カカオバターの消化性はコーン油と比較して僅かに小さいのみである (Mitchell DC ら, 1989) ことから、他の機序によってカカオバターの独特の血中コレステロール上昇作用を説明することができると考えられます。

次に食事中的カカオバターの主な原料食品を検討し、血漿中の脂質、リポたんぱくおよび血小板機能に対するその作用を評価しました (Kris-Etherton ら, 1993 ; Derr ら, 1993 ; Mystad ら, 1993)。検討した 4 種類の実験食は高カカオバター (CB) 食、高カカオバター+バター (MIX) 食 (ミルクチョコレート中と同様に 4:1 とする)、高バター (B) 食および高ミルクチョコレート (C) 食としました。

すべての試験食は飽和脂肪酸の含有率が高いものでした。カカオバターを含有する実験食 (即ち CB、MIX、C 食) がステアリン酸高含有でした。B 食でも同じ量の飽和脂肪酸を含有しますが、ラウリン酸とミリスチン酸を多く含むものでした。

表 2 実験食摂取後の総コレステロール値の変化

	mg/dl
OO	-8.3*
SO	-24.0*
CB	2.1
B	11.7*

表 3 普通食ならびに実験食の脂肪酸組成^a

		実 験 食				
		普通食	C	CB	MIX	B
脂肪エネルギー比	(%)	38±8	37±2	37±2	37±2	37±2
飽和脂肪酸	(%)	14.1±3.7	20.7	21.0	20.5	20.0
C12:0		.04±.5	0.4	.02	0.2	0.8
C14:0		1.3±.7	0.7	.2	0.7	3.3
C16:0		7.5±1.7	9.2	9.4	9.2	9.5
C18:0		3.5±.9	10.3	11.4	10.3	4.7
不飽和脂肪酸	(%)	14.4±4.0	12.1	13.3	12.3	10.4
C18:2	(%)	5.7±2.6	1.8	2.1	1.7	1.6
コレステロール	(mg/dl)	500±280	350	350	350	350

a: 平均値±標準偏差

カカオバターを含む食事はすべて総コレステロール濃度の有意な上昇をもたらしませんでした。対照的に、B 食は、明らかに血中コレステロール増加作用を有していました。

心疾患の別の重要な危険因子である血栓症に対する高ステアリン酸食の作用を評価するために血

血小板機能試験を実施しました (Mustad ら, 1993)。

尿中のエイコサノイド排泄はベースラインと比較した場合、いずれの試験食の影響も受けませんでした。これらの結果はカカオバターを多く含む食事がエイコサノイド排泄により測定した場合の止血作用に悪影響を及ぼさないことを示しています。

我々の試験結果によると、ミルクチョコレートは総コレステロールと LDL コレステロールの濃度を上昇させず、また、血栓形成の促進作用もありませんでした。

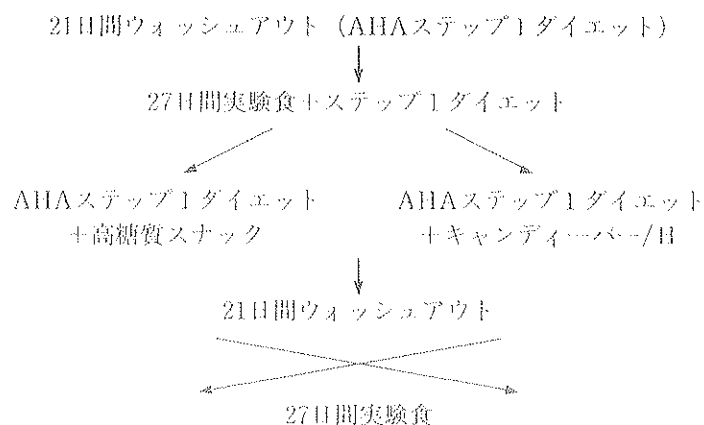
我々はキャンディーバー 1 本/日試験を実施し、これにより、健常若齢者の血漿中の脂質とりぼたんばくの濃度に対する高糖質スナックとミルクチョコレートとの等カロリー置換の影響を評価しました (Kris-Etherton ら, 1994)。

米国心臓協会のステップ 1 ダイエットを男性被験者に 21 日間与えました。その後 27 日間、AHA ステップ 1 ダイエット + 高糖質スナックまたは AHA ステップ 1 ダイエット + ミルクチョコレートバー 1 本/日に無作為に割り付けました。21 日間のウォッシュアウト期間の後、グループをクロスオーバーしました。

表 4 実験食摂取後の総コレステロール値の変化

	mg/dl
ミルクチョコレート	7.2
カカオバター	0.9
ミックス	3.3
バター	18.0*

表 5 キャンディーバー試験評価デザイン

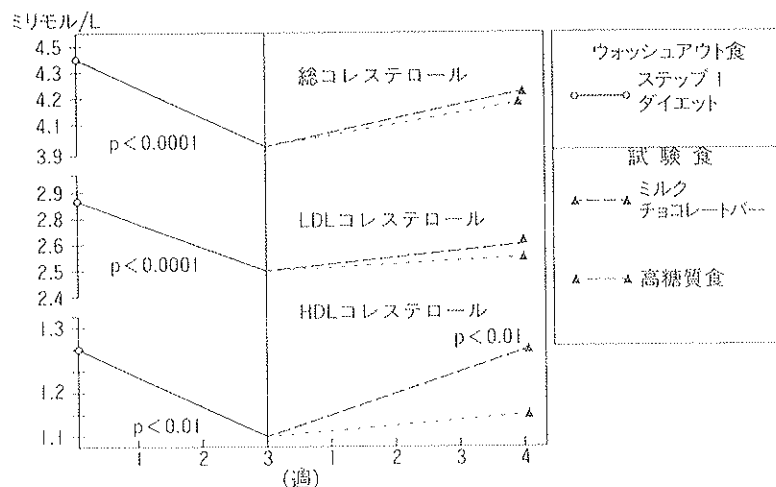


ベースラインと比較して、AHA ステップ 1 ダイエットを与えた被験者では総コレステロールと LDL コレステロールは低下しました。この低下は被験者が高糖質スナックまたはミルクチョコレートバーを摂取した場合にも維持されました。しかしながら、高糖質スナック群と比較して、ミルクチョコレートバーを摂取した被験者では HDL コレステロール濃度が高値でした。即ち、AHA ステップ 1 ダイエットとミルクチョコレートスナックの場合が、AHA ステップ 1 ダイエットと高糖質スナックの場合よりも好ましい脂質の特性を有していました。

まとめると以下の通りとなります。

- * ベースラインと比較して、カカオバター食 (高ステアリン酸) による血中コレステロール上昇反応は中立的であった。
- * バター食 (B) と比較して、カカオバター (CB) 食は血中コレステロール低下の反応をもたらした。

図1 高糖質スナックをミルクチョコレートに置き換えたときのステップ1ダイエット摂取男性 (n=42) の血漿脂質応答変化に対する影響



総コレステロール (p<0.001)、LDLコレステロール (p<0.0001)、およびHDLコレステロール (p<0.01) は3週後に減少。高糖質スナックに比べミルクチョコレートはHDLコレステロールが高い (p<0.01)

* 尿中のTXB₂、6-ケトーPDGF₁の濃度およびその比率には差はなかった。

* 高糖質スナックと比較して、ミルクチョコレートスナックは以下の結果をもたらした。

- 0.08±0.03 mmol/L (p<0.01) のHDL-C上昇
- 0.06±0.03 mmol/L (p<0.05) のTG低下
- TCおよびLDL-C濃度には悪影響なし

ステアリン酸は血漿中の総コレステロールおよびLDLコレステロールの濃度に対しては中立的な作用を示しました。さらに、ステアリン酸は血小板機能に悪影響を与えませんでした。

フラボノイドは植物起源のポリフェノール化合物であり、抗酸化作用を有しています。フラボノイドはLDL酸化を抑制し、血栓形成傾向を低下させることが分かっている天然の化合物です (Leake 1998, Jassen 1998)。フラボノイドがin vitroでのLDL酸化を防止できることが繰り返し報告されています (Leakeによる検討, 1998)。De-Whalley (1990)によれば、フラボノイドはマクロファージによるLDL修飾の強力な抑制剤であり、これらはまたCuSO₄媒介性のLDLの無細胞酸化も抑制すると報告しています。最近Jassen (1998)は2500 μmol/Lのフラボノールケルセチンおよびフラボンアピゲニンが血小板を多く含んだ血漿中のコラーゲン誘発性およびADP誘発性の凝集を顕著に抑制し、血小板を80~97%浄化したことを報告しています。ココアパウダーの抽出液もまたLDL酸化を顕著に抑制することが分かっています。近藤ら (1996)によればココアは1mlの反応系 (10~50 ngココア、68.6 μgLDL、および200 nmol V70)において濃度依存的にLDL酸化のラグタイムを延長しています。脱脂ココア35gを男性12人に与えたところ、ココア摂取後2時間に採取したLDLの酸化耐性には有意な上昇が認められました。夏目ら (1997)が実施した別の試験では1%カカオポリフェノールを与えたウサギ (高コレステロール血症モデル)においてLDL酸化が遅延しました (夏目ら, 1997)。これらの所見が重要である理由は、酸化LDLはスカベンジャー受容体を介して単球由来マクロファージにより容易に取り込まれる点であり、この過程は泡沫細胞の形成をもたらし、これはアテローム性動脈硬化症プラークの形成の初期の特徴であるからです (Steinberg Dら, 1989, Witztum JLら, 1991)。

フラボノイドは紅茶、赤ワイン、果実および野菜類など天然に存在します。ココアやブラックチョコレートもまたポリフェノール類に富む食事源です。Artsら(1999)によればブラックチョコレートは53.5mg/100gの濃度でカテキン(フラボノイド族の化合物の一群)を含有し、この量は紅茶中の濃度である13.9mg/100mlの4倍に相当します。オランダ人集団の代表的標本では、チョコレートはカテキン摂取の20%を占め、これに対し紅茶は55%でした。紅茶よりチョコレートが好まれると考えられるより若い年齢層や紅茶の消費量が少ない国では、チョコレートはより重要なカテキン源であると考えられます。ココアおよびチョコレートは紅茶以外の重要な食事におけるフラボノイド源です(Artsら, 1999)。

ココアパウダーがLDL酸化感受性を低下させることを示す興味深い証拠に基づき、我々はLDL酸化状態に対するココアパウダーとブラックチョコレートの作用を評価する臨床試験を実施しました。我々が実施した試験では以下の仮説について検討しました。

1. 大きなフラボノイド源であるココアパウダー(CP)およびブラックチョコレート(DC*)を多く含む食事は血清中の総抗酸化能とLDL酸化感受性を低下させる。
2. CPおよびDCを多く含む食事は血小板機能に悪影響を与えない。

我々の試験では以下の3つの特定の目的を評価した。

1. 平均的なアメリカ人の食事(AAD)を摂取している被験者における血清抗酸化能とLDL酸化感受性に対するCP/DCの作用の評価。
2. AADを摂取している被験者における脂質とリポたんぱくおよび血小板機能測定値に対するCP/DCの作用の評価。
3. CP/DCにおけるポリフェノール類の生体利用率の評価。

我々が実施した試験では心疾患の幾つかの重要な危険因子(即ち、LDL酸化感受性、血漿中の脂質とリポたんぱく、および血小板機能)に対するココアパウダーとブラックチョコレートの作用に着目しました。

*原文ではブラックチョコレートをdark chocolateとしているので頭文字はそのままDCとした。

我々は無作為化2期間クロスオーバー試験法を用いました。自由に生活する被験者に対し、以下の良好にコントロールされた実験食を与えました。

- ココアパウダー/ブラックチョコレート食
- 平均的なアメリカ人の食事

各食事期間は連続4週間としました。食事期間中の2週間の休止期間は、各自の通常の食事を摂取してもらいました。

1998年秋に被験者6人についてココアパウダー/ブラックチョコレート中のポリフェノール化合物の生体利用率を評価するための予備試験を行いました。予備試験中に、ポリフェノール化合物の生体利用率が明らかになった場合に本試験の分析用とするためにエンドポイントデータを収集しました。本試験は、予備試験で得られた血漿と尿の試料の分析によりココアパウダーおよびブラックチョコレート中のポリフェノール化合物が吸収されたことが分かった後、1999年夏に被験者18人について実施しました。

被験者6人で実施した予備試験の期間は1998年の8月14日~11月24日でした。本試験は2期で実施し、第1期(第1群、n=9人)は1999年の4月19日から6月29日まで、第2期(第2群、n=9人)は1999年の6月1日から8月10日までとしました。

ココアパウダーとブラックチョコレート中のポリフェノール化合物の生体利用率は予備試験中の2つの実験食期間の各々の開始時に評価しました。CP/DC 実験食群の被験者 (n=3) にはココアパウダーとブラックチョコレートの一日当たり割り当て分をすべて朝食で与えました。血液試料を朝食前(12時間絶食後)、そして、食事後1、2、4および24時間に採取しました。24時間尿試料を採取し、糞試料は染色マーカーが存在しなくなるまで採取しました。

この実験で測定した第1のCVD危険因子エンドポイントはLDL酸化感受性でした。その際、我々はラグタイム、酸化速度、および共役ジエンを測定しました。また血清中および尿中の酸素ラジカル吸収容量 (ORAC 活性) も測定し、2つの投与群の間に血漿中および尿中のフリーラジカルの生成に差がないかどうか調べました。脂質とりポたんぱくの特徴もまた血小板機能と同様に調べました (尿中トロンボキサン B₂、6-ケト-血小板由来成長因子_{1α} およびその比率の測定)。

被験者に対し、2種類の実験食を調製して与えました。CP/DC 試験食は ADD に 22g のココアパウダーと 16g のブラックチョコレートを加え、ポリフェノール化合物 7.896 μmol/日としました。ココアパウダーとブラックチョコレートは牛乳に混ぜるか、クッキーまたはブラウニーの焼き菓子としました。ココアパウダーとブラックチョコレートは 2,000 kcal (8,380kj) の食事時のエネルギーの 6.9% に相当しました。AAD は脂肪由来のカロリーが 35%、飽和脂肪酸由来が 15%、モノ不飽和脂肪酸由来が 14.5%、多価不飽和脂肪酸由来のカロリーが 8.5% でした。ココアパウダーとブラックチョコレートにより与えられるカフェイン (63mg/日) とテオプロミン (524mg/日) を調節するために、ダイエットコーラ (16oz/日) とテオプロミン補給剤を与えました。6日サイクルのメニューを4段階 (即ち 2,000、2,500、3,000 および 3,500) のカロリーで設定しました。

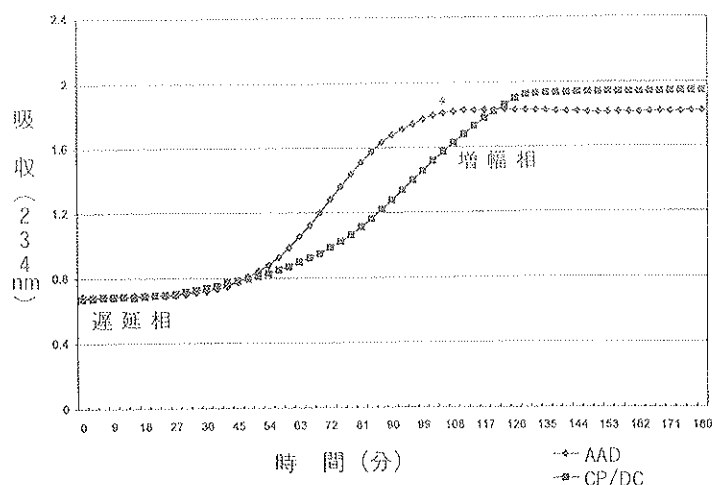
被験者は 20 歳~67 歳の男女で、総コレステロールと LDL コレステロールの濃度が 25~90 パーセントにあり、HDL コレステロール濃度が 25~75 パーセントにあり、血漿中トリグリセリド < 200 mg/dl の者としてしました。被験者にはコントロールされた臨床試験のすべての要件を遵守させ、書面によるインフォームドコンセントを提出させました。

男女合計 6 人の被験者を予備試験に参加させました。白人 4 人、ヒスパニック系 1 人、東インド人 1 人でした。被験者の年齢は 24 歳~49 歳 (平均 34.5 歳) であり、血中脂質は正常でした。

本試験に参加した被験者は同様の人口統計学的特徴を有していました。

LDL 酸化の動態は共役ジエン法により測定しました (Esterbauer ら, 1989)。酸化は Beckman 50UV 型の分光光度計により 234nm における吸光度を 3 分間隔で 3 時間 37°C で測定することにより調べました。これらの測定ではラグタイム、酸化速度、および形成された共役ジエンの総量を各試料について測定しました。スライドに示されるとおり、酸化過程は初期はゆっくり進みますが(遅延相)、LDL 粒子内の抗酸化剤含有量が枯渇すると、脂肪酸リポパーオキシドの増加が酸化過程の急速な加速 (増幅相) をもたらします。

図 2 LDL 酸化の動態



LDL の多価不飽和脂肪酸が種々の反応性のアルデヒド、ケトン、および他の短鎖スラグメントに分解された時点で分解段階に至ります (Steinbrecher ら, 1987)。スライドに示した曲線は被験者の一人のもので、AAD の場合と比較してココアパウダーとブラックチョコレートを与えたこの被験者では約 14 分間ラグタイムが延長しています (57.7 分 vs 42.9 分)。酸化速度もまた、AAD の場合と比較してココアパウダーとブラックチョコレートを与えたこの被験者では約 2 nmol ジェン / 分 / mgLDL たんぱく低下しています (28.4nmol ジェン / 分 / mgLDL たんぱく vs 30.6nmol ジェン / 分 / mgLDL たんぱく)。

LDL の酸化され易さではラグタイムの測定値に対する望ましい作用が認められました ($p=0.08$) が、酸化速度と生成共役ジェンに対しては認められませんでした。これらの結果はココアパウダー / ブラックチョコレート食を与えた被験者の LDL が AAD を与えた被験者の LDL と比較して酸化から保護されていることを示しています。

図 3 は AAD を与えた被験者と比較してココアパウダー / ブラックチョコレートを与えた被験者の LDL 酸化のラグタイムが有意 ($p=0.08$) に延長していることをグラフで示しています。

図 3 LDL 酸化のラグタイムに対する食事の影響

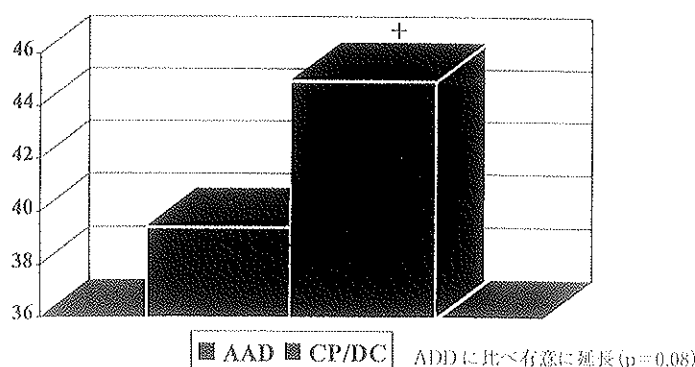


表 6 は血清中の脂質とリポたんぱくに対する食事療法の作用を示しています。AAD と比較してココアパウダー / ブラックチョコレート実験食を与えた被験者では HDL コレステロールは有意に高値 ($p=0.04$) でした。血漿中トリグリセリド、総コレステロール、LDL コレステロールおよび総コレステロール対 HDL コレステロールおよび LDL コレステロール対 HDL コレステロールの比率は両群で同様でした。即ち、ココアパウダーとブラックチョコレートは HDL コレステロールに対し好ましい影響を与えました。血漿中の脂質とリポたんぱくに対してはココアパウダーとブラックチョコレートの望ましくない作用は認められませんでした。

表 6 血清脂質に対する食事の影響 (予備試験)

N = 6	Baseline	AAD	CP/DC	P-value
TG (mg/dl)	181.0 ± 47.5	141.0 ± 34.1	147.0 ± 45.6	0.39
TC (mg/dl)	222.0 ± 7.0	217.3 ± 15.3	222.2 ± 17.6	0.26
LDL (mg/dl)	136.3 ± 10.1	132.0 ± 10.4	140.2 ± 13.2	0.27
HDL (mg/dl)	49.3 ± 7.8	48.2 ± 7.7	52.3 ± 8.3	0.04
TC/HDL	5.3 ± 1.0	5.1 ± 0.9	5.28 ± 1.0	0.23
LDL/HDL	3.2 ± 0.6	3.1 ± 0.6	3.1 ± 0.6	0.34

平均値 ± 標準偏差

この試験における重要な所見はココアパウダー／ブラックチョコレート食を与えた被験者における HDL コレステロールの増加でした。HDL コレステロールが 1 mg/dl ずつ上昇するに従い、冠動脈心疾患の危険性は約 2～3% ずつ低下することが分かりました (Gordon 1989)。

ココアパウダーとブラックチョコレートは心疾患の重要な危険因子に対し、望ましい作用を有します。ココアパウダーとブラックチョコレートに富む食事は(1)ラグタイムを延長することで酸化から保護することにより LDL 酸化感受性を低下させ、そして、(2) HDL コレステロール濃度を上昇させることにより、冠動脈疾患の危険性を低下させます。HDL コレステロールの上昇と LDL コレステロールの無変動の結果として、LDL/HDL 比はココアパウダー／ブラックチョコレート食群では AAD およびベースラインと比較してそれぞれ 2% および 4% 低値でした。この比率の改善は心疾患の危険性に対し、有益な作用を有すると考えられます。

エンドポイントデータの分析は現在本試験の 18 被験者につき進行中です。さらに、血清中および尿中の ORAC の分析も全試料につき実施中です。血小板機能状態の試験もすべての 24 時間尿試料で実施中です。

以上をまとめると、LDL 酸化感受性に対するココアパウダーとブラックチョコレートの作用を評価するために今日まで我々が収集したデータに基づくと、ココアパウダーとブラックチョコレートは LDL 酸化感受性を低下させ、HDL コレステロール濃度を上昇させました。

ご静聴ありがとうございました。

References:

- 1) Artz IC, Hollman PC, Kromhout D. Chocolate as a source of tea flavonoids. *Lancet* 1999; 354:488.
- 2) Derr JA, Kris-Etherton PM, Pearson TA, Seligson FH. The role of fatty acid saturation on plasma lipids, lipoproteins, and apolipoproteins: II. The plasma total and low-density lipoprotein cholesterol response of individual fatty acids. *Metabolism* 1993; 42(1):130-134.
- 3) De-Whalley CV, Rankin SM, Hoult JRS, Jessup W, Leake DS. Flavonoids inhibit the oxidative modification of low-density lipoproteins by macrophages. *Biochem. Pharmacol.* 1990; 39:1743-1750.
- 4) Esterbauer H, Striegl G, Puhl H, Rotheneder M. Continuous monitoring of in vitro oxidation of human low density lipoprotein. *Free Radic Res Commun* 1989; 6:67-75.
- 5) Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR Jr, Bangdiwala S, Tyroler HA. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79:8-15.
- 6) Janssen PK, Mensink RP et al. Effects of the flavonoids quercetin and apigenin on homeostasis in healthy volunteers: results from an in vitro and a dietary supplement study. *Am J Clin Nutr* 1998; 67:255-62.
- 7) Kondo K, Hirano R, Matsumoto A, et al. Inhibition of LDL oxidation by cocoa. *Lancet* 1996; 348:1514.
- 8) Kris-Etherton PM, Derr JA, Mitchell DC, Mustad VA, Russell ME, McDonnell ET, Salabsky D, Pearson TA. The role of fatty acid saturation on plasma lipids, lipoproteins, and apolipoproteins: I. Effects of whole food diets high in cocoa butter, olive oil, soybean oil, dairy butter, and milk chocolate on the plasma lipids of young men. *Metabolism* 1993; 42(1):121-129.
- 9) Kris-Etherton PM, Derr JA, Mustad VA, Seligson FH, Pearson TA. Effects of a milk chocolate bar per day substituted for a high-carbohydrate snack in young men on an NCEP/AHA Step I Diet. *Am J Clin Nutr* 1994; 60(suppl):1073S-1042S.
- 10) Leake DS, in *Flavonoids in health and disease*, 1998, Rice-Evans CA and Packer L eds, Marcel Dekker, New York, pp253-276.
- 11) Mitchell DC, McMahon KE, Shively CA, Apgar JL, Kris-Etherton PM. Digestibility of cocoa butter and corn oil in human subjects: a preliminary study. *Am J Clin Nutr* 1989; 50:983-986.
- 12) Mustad VA, Kris-Etherton PM, Derr JA, Reddy CC, Pearson TA. Comparison of the effects of diets rich in stearic acid versus myristic acid and lauric acid on platelet fatty acids and excretion of thromboxane A_2 and PGI_2 metabolites in healthy young men. *Metabolism* 1993; 42(4):463-469.
- 13) Natsume et al. Annual Meeting of the Japan Society for Bioscience, Biotechnology and Agrochemistry 1997.
- 14) Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol: modification of low-density lipoprotein that increases its atherogenicity. *N Engl J Med.* 1989; 320:915-924.
- 15) Steinbrecher UP, Witztum JL, Parthasarathy S, Steinberg D. Decrease in reactive amino groups during oxidation or endothelial cell modification of LDL: correlation with changes in receptor-mediated catabolism. *Atherosclerosis* 1987; 7:135-143.
- 15) Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low-density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991; 88: 1785-1792.

Further Reading:

- 1) Kris-Etherton PM, Mustad VA, Derr JA. Effects of dietary stearic acid on plasma lipids and thrombosis. *Nutrition Today* 1993; May/June: 30-38.