

Aceites de oliva y girasol: el dilema de sus efectos sobre el perfil lipídico

M.J. Santi, A. Mangas y J. Millán

Departamento de Medicina. Universidad de Cádiz.

perfil lipídico, aceite de oliva, aceite de girasol, ácidos grasos

Son muchos los estudios que en los últimos años abordan los efectos de distintos constituyentes dietéticos sobre las concentraciones de lípidos plasmáticos. Se sabe que la fibra soluble modifica favorablemente dichas concentraciones, que los ácidos grasos omega-3 son hipotrigliceridemiantes, que las dietas altas en hidratos de carbono y bajas en ácidos grasos saturados son hipocolesterolemiantes, etc. También se ha publicado mucho, y sigue en estudio, el establecimiento de las consecuencias a largo plazo del alcohol y del consumo de café sobre los lípidos plasmáticos.

Las recomendaciones dietéticas tradicionales para la prevención y tratamiento de las hiperlipemias y, por tanto, de la arteriosclerosis, consisten en reducir la ingesta total de grasa, especialmente la de ácidos grasos saturados y de colesterol dietético para conseguir el adecuado control de la lipemia. Desde hace tiempo se conoce que los ácidos grasos saturados y el colesterol dietético aumentan el colesterol plasmático, mientras que los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) lo disminuyen^{2,3}.

En la búsqueda de estrategias dietéticas alternativas que mejoren el perfil lipémico recientemente ha surgido el interés por conocer el efecto de un tipo de grasa que había sido estudiada hace unos años y cuya acción sobre los lípidos plasmáticos se consideraba neutra: los ácidos grasos monoinsaturados (AGMI), particularmente el ácido oleico, constituyente fundamental del aceite de oliva. Hoy día son destacados por algunos autores como una alternativa más favorable frente a los ácidos grasos poliinsaturados aportados por otras grasas vegetales como son el aceite de girasol, maíz, soja, etc.

En esta revisión se discute el papel que ambos tipos de ácidos grasos, poliinsaturados y monoinsaturados, desempeñan en el control de las concentraciones de lípidos plasmáticos.

Grasas poliinsaturadas

Son aquellas grasas constituidas por glicerol esterificado y ácidos grasos que contienen dos o más dobles enlaces en su cadena. Estos enlaces se encuentran siempre separados por 3 carbonos. El número de átomos de carbono oscila entre 18 y 24 y el de dobles enlaces entre 2 y 6, pudiendo ser cis o trans su forma esteroquímica.

Estos ácidos grasos son esenciales porque nuestro organismo no es capaz de introducir dobles enlaces en ciertas posiciones de la molécula de ácidos grasos. Los AGPI de origen vegetal se incluyen entre los pertenecientes a la denominada serie omega-6, por tener el primer doble enlace en el carbono-6, contando a partir del grupo metiloterminal.

Los fundamentales son el ácido linoleico (C18:2, ω 6), con 18 átomos de carbono y dos dobles enlaces, el primero en el carbono-6 y el ácido araquidónico (C20:4, ω 6) (fig. 1). Se encuentran preferentemente en los aceites vegetales de girasol, maíz, soja, etc. Con respecto a los AGPI de origen animal, denominados omega-3 por tener su primer doble enlace en el carbono-3, como el ácido linoléico (C18:3, ω 3) y el ácido eicosapentaenoico (C20:5, ω 3) los contienen los aceites de pescado como el bacalao, salmón, sardina, lenguado, entre otros.

La conversión de un ácido graso de la serie 6 en otro de mayor número de átomos de carbono o de dobles enlaces se realiza gracias a los sistemas enzimáticos de elongación y desaturación presentes en los microsomas de diversos órganos como hígado e intestino.

Grasas monoinsaturadas

Este tipo de grasas son ricas en ácidos grasos que contienen un solo doble enlace en la posición 9 de su molécula. Son muy abundantes tanto en el reino animal como en el vegetal. El principal monoinsaturado de la dieta es el ácido oleico

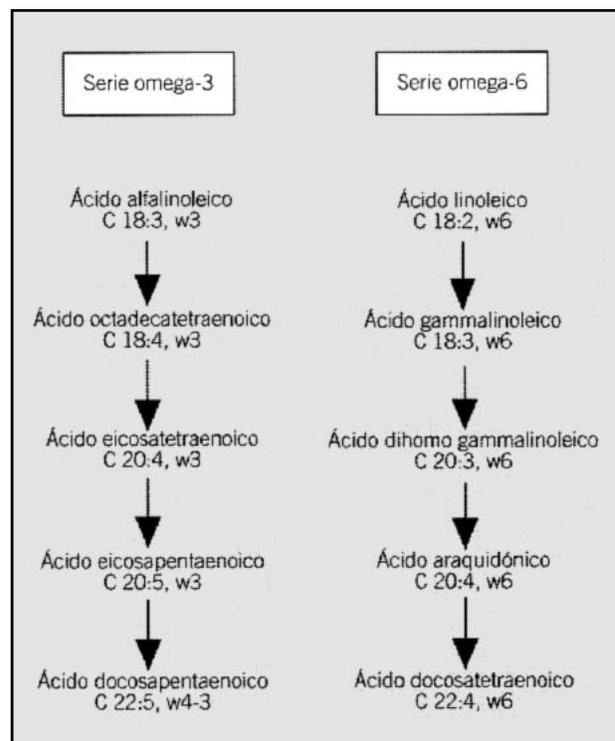


Fig. 1. Ácidos grasos poliinsaturados de las series omega-3 y omega-6.

Correspondencia: Dr. M.J. Santi.
Avda. Cayetano del Toro, 46-7.º L. 11010 Cádiz.
Manuscrito aceptado el 6 12-1992

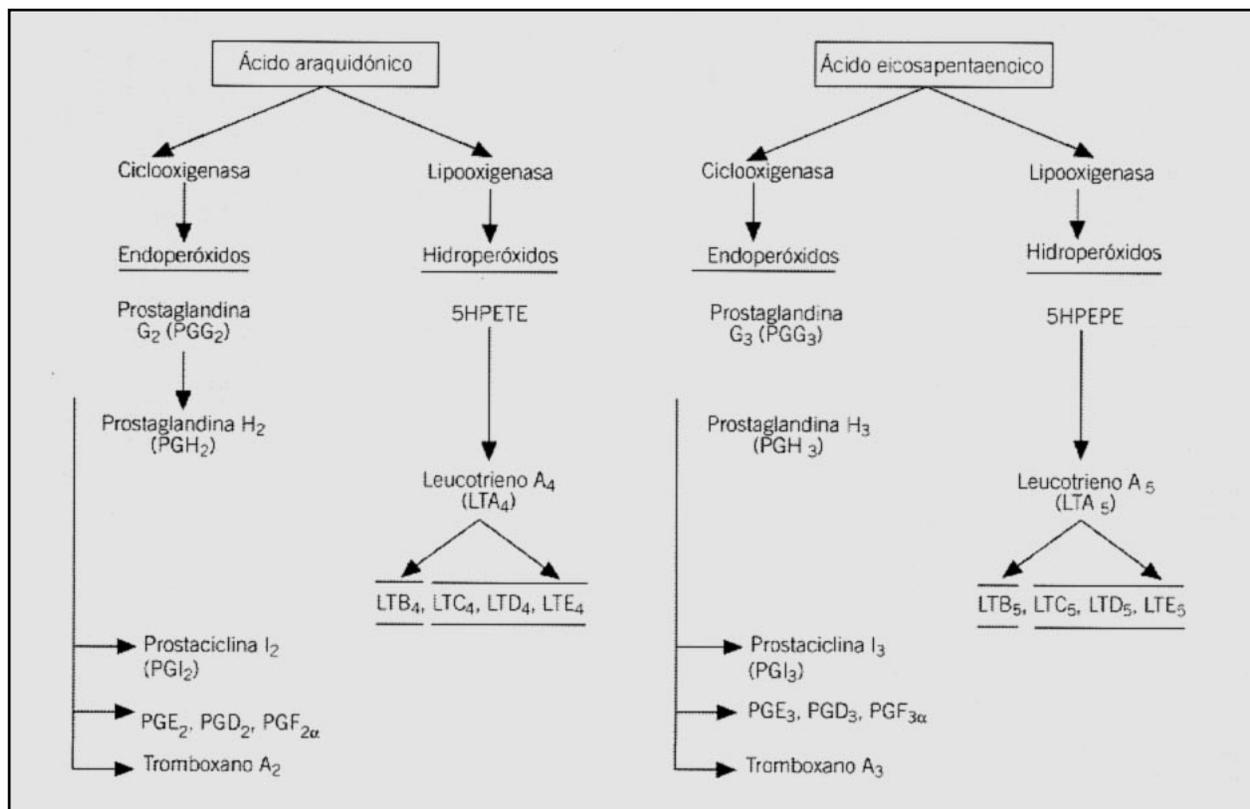


Fig. 2. Derivados prostanoideos del ácido araquidónico y eicosapentaenoico.

(18:1, ω9), constituyente fundamental del aceite de oliva (69 % aproximadamente de los ácidos grasos).

Funciones de los ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados

Desempeñan un papel clave tanto en la estructura como en la función de las membranas celulares⁴ ya que de ellos depende la fluidez de las membranas celulares, los intercambios bioquímicos celulares y la actividad de determinadas enzimas de membrana, entre otras funciones. Una misión especialmente interesante es la de constituirse como precursores de los prostanoideos: prostaglandinas, endoperóxidos, prostacilinas y tromboxanos (fig. 2)^{5,6}. Así, como consecuencia del metabolismo del ácido araquidónico (omega-6) se generan ciertos productos, más selectivamente en algunos lugares⁷:

- 1.º En el endotelio: prostaciclina I₂ (PGI₂) con acción antiagregante y vasodilatadora, similar a la de la PGI₃ derivada de los ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega-3.
- 2.º En las plaquetas: tromboxano A₂ (TXA₂) cuyo efecto es proagregante y vasoconstrictor, a diferencia del TXA₃ originado en la serie omega-3 que no tiene estas acciones.
- 3.º En los neutrófilos: leucotrieno B₄ (LTB₄) altamente quimiotáctico, mientras que el leucotrieno B₅ tiene una actividad quimiotáctica más débil.

Efecto de los AGPI y AGMI sobre el colesterol y lipoproteínas plasmáticas

Está ya totalmente establecido que el riesgo de arteriosclerosis aumenta a la vez que lo hacen las concentraciones séricas

de colesterol total y del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), y disminuye cuando aumentan las concentraciones de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL)^{8,9}. También se acepta que la reducción de la ingesta de grasa saturada disminuye las concentraciones de cLDL, pero no existe un acuerdo total sobre el tipo de nutriente que debe sustituir a esa grasa saturada.

En la década de los años sesenta, estudios llevados a cabo por Keys et al³ y Hegsted et al¹⁰ demostraron que, sustituyendo la grasa saturada por grasa poliinsaturada en forma de ácido linoleico, se conseguía un mayor descenso en las concentraciones de colesterol total que con los ácidos grasos monoinsaturados, hidratos de carbono o proteínas. Por tanto, las autoridades sanitarias y las sociedades científicas recomendaron en sus programas de prevención de la arteriosclerosis la reducción en la ingesta de grasa saturada y el aumento de la ingesta de grasa poliinsaturada^{11,12}.

Sin embargo, en esos primeros trabajos^{3,10} no fueron estudiadas las fracciones LDL y HDL, y se ha sugerido que parte de la acción depresora del colesterol provocada por el ácido linoleico podría ser a expensas de un descenso en las concentraciones de cHDL. En efecto Mattson y Grundy¹³ encuentran que tanto el ácido oleico como el linoleico reducen igualmente el cLDL, aunque las concentraciones de cHDL disminuyeron sólo con los aceites ricos en ácido linoleico, en comparación con los ricos en ácido oleico.

No obstante, este trabajo ha sido muy criticado por la elevada cantidad de ácido linoleico que contenía la fórmula líquida utilizada como dieta: un 28 % de la ingesta energética total, con una relación poliinsaturados/saturados (P/S) de 2/1 en la dieta rica en AGMI y 6/5 en la dieta rica en AGPI. Además, su estudio abarcaba principalmente a varones y el efecto de la dieta sobre las concentraciones de cHDL puede diferir entre ellos y mujeres^{14,15}, como posteriormente se señala.

Por el contrario, en otros trabajos¹⁶⁻¹⁸ no se han encontrado reducciones en cHDL ni apolipoproteína AI con dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados, lo que demuestra que las diferentes clases de ácidos grasos, oleico y linoleico, tienen efectos similares en las concentraciones de cHDL. También hay autores que observan un aumento en dichas concentraciones con los AGPI¹⁶.

Al parecer, son las dietas extremadamente ricas en AGPI las que más frecuentemente originan disminución del cHDL^{13,19-21} incluso porque en ocasiones se introducen cambios en la dieta tales como un aumento en los hidratos de carbono, lo que, como ya se conoce, puede hacer descender el cHDL. Habría que añadir que, aun si se produce esa reducción del cHDL puede ser paralela a la del cLDL, sin que se modifique el índice aterogénico.

Por tanto, esa disminución en el cHDL por una ingesta elevada de AGPI es posiblemente un efecto más farmacológico que dietético. Así, los datos de la literatura sostienen que una dieta que contenga un 35 % del aporte energético total en forma de grasa y una relación P/S < 1,5 no causa descenso significativo del cHDL^{18,22-26}.

También se ha sugerido que incluso las concentraciones de cHDL puedan estar condicionadas por alguna propiedad del aceite dietético que no sea el propio contenido de ácido oleico, ya que en experimentación animal al comparar dietas ricas en ácido oleico de diferentes fuentes vegetales se pueden observar distintos efectos²⁷.

Revisando los trabajos realizados recientemente en nuestro propio medio, cabe señalar que también existen discrepancias. En un estudio²⁸, realizado en 11 religiosas sometidas a dos tipos de dietas de 6 semanas de duración, con la única diferencia en el aporte de diferentes ácidos grasos insaturados, encuentran que el colesterol total (CT) disminuye más (con respecto a la dieta basal) con el aceite de oliva (tanto por ciento de variación: -23 %; $p < 0,01$) que con el de girasol (-18 %; $p < 0,05$); igualmente, el cLDL desciende más con los ácidos grasos monoinsaturados (-30 %, $p < 0,01$ frente al -24 %; $p < 0,05$). Paralelamente, las concentraciones de cHDL no se modificaron de forma significativa aunque tuvieron una cierta tendencia a aumentar (+8 %) con los AGPI y a disminuir (-11 %) con los AGMI. Estos resultados no coinciden con otros estudios realizados también en comunidades religiosas igualmente con dietas semejantes, y que únicamente se diferencian en el tipo de aceite utilizado, oliva o girasol^{29,30}. Así, con el aceite de oliva se han encontrado aumentos del CT y cLDL ($p < 0,002$) en varones y sólo del CT en mujeres, aunque no de forma significativa; no obstante se produjo un aumento significativo del cHDL con el aceite de oliva, debido a lo cual los autores concluyen que el efecto global de este tipo de aceite sería beneficioso desde el punto de vista de prevención de la arteriosclerosis. Analizando estos resultados se puede comprobar que el índice aterogénico (CT/cHDL) no disminuyó de forma significativa en los varones y lo hizo poco significativamente en las mujeres ($p < 0,05$). Además de esto, el aumento del cHDL en los varones fue, sobre todo, a expensas de la subfracción cHDL3 cuando hoy día ya está aceptado que el efecto antiaterogénico recae fundamentalmente sobre la cHDL2^{31,34}. En las mujeres, el aumento del cHDL se repartió entre ambas subfracciones. Las apolipoproteínas (apo) AI y B, principales proteínas de las HDL y LDL, y responsables probablemente de su función, no se modificaron de forma significativa en las mujeres, en las que los efectos favorables de este tipo de grasa monoinsaturada parecían más claros, mientras que aumentaron ambas en los varones (apo AI $p < 0,01$ y apo B $p < 0,002$).

En otro estudio, también realizado en nuestro país³⁵, comparando los efectos sobre el perfil lipídico plasmático de una dieta de 12 semanas con aceite de girasol con el efecto de 16 semanas en varones y 28 semanas en mujeres con las

mismas dietas pero con aceite de oliva, se obtiene que el CT no se modifica tras la dieta con AGMI en varones y aumenta un 9 % en mujeres, mientras que el cHDL aumenta un 17 % en varones y un 30 % en mujeres, por lo que desciende el índice aterogénico en ambos sexos (un 12 % en varones y un 17 % en mujeres). El cLDL y los triglicéridos no se modificaron de forma significativa. Con respecto a las apolipoproteínas de las que sólo se presentan datos de las mujeres, se puede observar que aumentaron ambas, la apo AI un 14 % ($p < 0,0001$) y la apo B un 22 % ($p < 0,001$). Hallazgos similares son publicados por otros autores, como es el caso de Jacotot et al³⁶, pero existen también opiniones contrarias³⁷ merced a estudios en los que se comparan dos dietas con diferente aporte de ácidos grasos: monoinsaturados y poliinsaturados, y se observan similares descensos del cLDL con ambas y ninguna modificación significativa en el cHDL, aunque el descenso del CT y cLDL era más marcado con los AGMI que con los AGPI y el descenso del cHDL superior con los AGMI que con AGPI, si bien no de forma significativa. Por ello estos autores concluyen que en lo que respecta a las lipoproteínas es indiferente que se sustituyan los ácidos grasos saturados de la dieta por AGMI, AGPI o por una mezcla de ambos, por lo que recomiendan únicamente evitar dietas extremadamente ricas en grasa poliinsaturada (> 13 % del aporte energético total).

Estos resultados se refieren a mujeres y varones sanos con concentraciones normales de colesterol plasmático. Pero ¿qué ocurre en pacientes hipercolesterolemicos?

En un trabajo en el que se administra una dieta hipolipemiente, con un 30 % del aporte energético como grasas y rica en AGMI (el 50 % de la grasa total) disminuyeron el CT, cLDL y los triglicéridos y no se modificó el cHDL³⁸.

Otro estudio similar³⁹ en pacientes hipercolesterolemicos, aunque en número muy reducido, también con una dieta hipolipemiente, un 37 % del aporte energético total en forma de grasa (un 50 % de ésta como AGPI) encuentra que disminuye tanto el CT como el cLDL y el cHDL, aumentando la actividad de los receptores apo B-E y la curva de degradación de LDL por los linfocitos. Con la misma dieta en personas normocolesterolemicas no disminuyó de forma significativa el CT, cLDL ni cHDL.

En ambos estudios se observa que el efecto beneficioso de la sustitución de grasa saturada por insaturada es más marcado en personas con concentraciones elevadas de colesterol plasmático.

No parece, por tanto, que existan tan grandes diferencias entre los efectos de ambos tipos de grasa insaturada. Tampoco se han encontrado diferencias significativas o un perfil lipídico particularmente favorable en niños, por ejemplo, de la zona rural de Creta que consumen una dieta típicamente mediterránea rica en grasa monoinsaturada y niños de países europeos occidentales⁴⁰.

Por otra parte, la gran variabilidad de resultados que hemos podido apreciar entre todos los estudios comentados podría atribuirse a diferencias en los protocolos de estudio, número y características de las personas participantes, duración del ensayo, tanto por ciento de cada uno de los principios inmediatos en la dieta y de los distintos tipos de ácidos grasos, cantidad total de colesterol y aporte energético, actividad física, etc., entre otras causas que podrían influir en estos aspectos.

Se podría concluir que cuando se reduce la ingesta de ácidos grasos saturados, tanto los AGPI como los AGMI constituyen una sustitución apropiada, aunque la disminución del CT con los AGPI puede ser más marcada. Este beneficio añadido también es cierto que puede ser compensado por la seguridad de las dietas altas en AGMI frente a los posibles inconvenientes de los AGPI, aunque no comprobados, tales como promover la carcinogénesis en animales de experimentación o la aparición de cálculos biliares⁴¹.

Sin duda es muy importante el tipo de grasa que una persona consume. Aunque las sociedades científicas^{42,43} recomiendan la reducción de la ingesta de grasa total para disminuir las concentraciones de colesterol, esto no sería siempre estrictamente necesario y en ocasiones bastaría con descender la ingesta de ácidos grasos saturados pero no la ingesta total de grasa. Incluso una dieta que contenga un 40 % de la energía total en forma de grasa puede permitir una reducción sustancial de los lípidos plasmáticos, siempre que la ingesta de ácidos grasos saturados sea muy restringida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kris-Etherton PM, Krumel D, Russell ME, Dreon D, Mackey S, Borchers J et al. The effect of diet on plasma lipids, lipoproteins and coronary heart disease. *J Am Diet Assoc* 1988; 88: 1.373-1.400.
- Keys A, Anderson JT, Grande F. Predictions of serum cholesterol responses of man to changes in fats in the diet. *Lancet* 1957; 2: 959-966.
- Keys A, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet II. *Metabolism* 1965; 14: 747-770.
- Dougherty RH, Galli C, Ferro-Luzzi A, Iacono JM. Lipid and phospholipid fatty acid composition of plasma, red blood cells, and platelets and how they are affected by dietary lipids: a study of normal subjects from Italy, Finland and the USA. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 443-455.
- Duncan FJ. Fish, fatty acids and human health. *N Engl J Med* 1985; 312: 1.253-1.254.
- Needleman P, Raz A, Minkes MS, Ferrendelli JA, Sprecher H, Triene prostaglandins: prostacyclin and thromboxane biosynthesis and unique biological properties. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 944-948.
- Puig P. Cascada metabólica del ácido araquidónico. *Farm Clin* 1986; 1-3: 49-59.
- Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 1986; 2: 933-936.
- Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham Study. *JAMA* 1986; 256: 2.835-2.838.
- Hegsted DM, McGandy RB, Myers ML, Stare FJ. Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in men. *Am J Clin Nutr* 1965; 17: 281-295.
- Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. *JAMA* 1985; 253: 2.080-2.086.
- Erkelens DW. Cholesterol consensus in the Netherlands. *Eur J Clin Nutr* 1989; 43: 89-96.
- Mattson FH, Grundy SM. Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *J Lipid Res* 1985; 26: 194-202.
- Mensink RP, Katan MB. Effect of monounsaturated fatty acid versus complex carbohydrates on high-density lipoproteins in healthy men and women. *Lancet* 1987; 1: 122-125.
- Crouse JR III. Gender, lipoproteins, diet and cardiovascular risk: sauce for the goose may be not be sauce for the gander. *Lancet* 1989; 1: 318-320.
- Brussaard JH, Dallinga-Thie G, Groot PH, Katan MB. Effects of amount and type of dietary fat on serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins in man: a controlled 8-week trial. *Atherosclerosis* 1980; 36: 515-527.
- Schonfeld G, Patsch W, Rudel LL, Nelson C, Epstein M, Olson RE. Effects of dietary cholesterol and plasma lipoproteins. *J Clin Invest* 1982; 69: 1.072-1.080.
- Weisweller P, Janetschek P, Schwandt P. Influence of polyunsaturated fats and fat restriction on serum lipoproteins in human. *Metabolism* 1985; 34: 83-87.
- Vega G, Groszek E, Wolf R, Grundy SM. Influence of polyunsaturated fats on composition of plasma lipoproteins and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1982; 23: 811-822.
- Schaefer EJ, Levy RI, Ernst ND, Van Sant FD, Brewer HB Jr. 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: 1.758-1.763.
- Shepherd J, Packard CJ, Grundy SM, Yeshurun D, Gotto AM Jr, Taunton OD. Effects of saturated and polyunsaturated fat diets on the chemical composition and metabolism of low density lipoproteins in man. *J Lipid Res* 1980; 21: 91-99.
- Pietinen P, Huttunen JK. Dietary determinants of plasma high-density lipoproteins cholesterol. *Am Heart J* 1987; 113: 620-625.
- Blaton V, De Buyzere M, Declercq B. Effect of polyunsaturated isocaloric fat diets on plasma lipids, apolipoproteins and fatty acids. *Atherosclerosis* 1984; 53: 9-20.
- Brown GD, Whyte L, Gee Mi. Effects of two lipid-lowering diets on plasma lipid levels of patients with peripheral vascular disease. *J Am Diet Assoc* 1984; 84: 546-550.
- McNamara DJ, Kolb R, Parker TS. Heterogeneity of cholesterol homeostasis in man: response to changes in dietary fat quality and cholesterol quantity. *J Clin Invest* 1987; 79: 1.729-1.739.
- Wardlaw GM, Snook JT. Effect of diets high in butter, corn oil, or high-oleic acid sunflower oil on serum lipids and apolipoproteins in men. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 815-821.
- Ney DM, Lasekan JB, Kim J. Relative effects of dietary oleic and linoleic oils on plasma lipoproteins composition in rats. *J Nutr* 1989; 119: 857-863.
- Camprubí M, Masana L, Sola R, Turner P, Joven J, Sardá P. Efecto sinérgico beneficioso de los ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados sobre el perfil lipoproteico. *Endocrinología* 1989; 36: 272-277.
- Ascaso JF, Serrano S, Martínez-Valls J, Arbona C, Carmena R. Efecto del aceite de oliva de la dieta sobre las lipoproteínas plasmáticas de alta densidad. *Rev Clin Esp* 1987; 180: 486-488.
- Carmena R, Ascaso JF, Serrano S, Martínez-Valls J, Arbona C, Sánchez Juan C. Modificaciones de las lipoproteínas y apolipoproteínas plasmáticas inducidas por aceite de oliva y aceite de girasol en sujetos normales. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1989; 1: 16-23.
- Miller NE, Hammet F, Saltissi S. Relation of angiographically defined coronary artery disease to plasma lipoprotein subfractions and apolipoproteins. *Br Med J* 1981; 282: 1.741-1.744.
- Ballantyne FC, Clark RS, Simpson HS, Ballantyne D. High density and low density lipoprotein subfractions in survivors of myocardial infarction and in control subjects. *Metabolism* 1982; 31: 433-437.
- Oram JF, Albers JJ, Cheung MC, Bierman EL. The effects of subfractions of high density lipoproteins on cholesterol efflux from cultured fibroblast: regulation of low density lipoprotein receptor activity. *J Biol Chem* 1981; 256: 8.348-8.356.
- Oram JF. Effects of high density lipoprotein subfractions on cholesterol homeostasis in human fibroblast and arterial smooth muscle cells. *Arteriosclerosis* 1983; 3: 420-432.
- Mata P, Alvarez-Sala L, Rubio MJ, Nuño J, De Oya M. Effects of long-term monounsaturated vs polyunsaturated-enriched diets on lipoproteins in healthy men and women. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 846-850.
- Jacotot B, Baudet MF, Lasserren M. Olive oil and lipoprotein metabolism. *Rev Franc Corps Gras* 1988; 35: 51-56.
- Mensink RP, Katan MB. Effect of a diet enriched with monounsaturated or polyunsaturated fatty acids on levels of low-density and high-density lipoprotein cholesterol in healthy women and men. *N Engl J Med* 1989; 321: 436-441.
- Ros E, Zambón D, Cusó E. Ingesta excesiva de grasas y colesterol en individuos hipercolesterolémicos. Efectos de la intervención dietética sobre los lípidos plasmáticos y colesterol lipoproteico. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 41-46.
- Camprubí M, Masana L, Sardá P, Solá R, Joven J, Turner P. Efectos de las dietas hipolipemiantes sobre la interacción LDL-receptor. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1990; 2: 11-19.
- Mensink RP, Katan MB. An epidemiological and an experimental study on the effect of olive oil on total serum and HDL cholesterol in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* 1989; 43: 43-48.
- Keys A. Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge: Harvard University Press, 1980.
- American Heart Association. Dietary guidelines for healthy adult Americans. *Circulation* 1988; 77: 721A-724A.
- National Cholesterol Education Program Expert Panel. Report on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Intern Med* 1988; 148: 36-69.