



Kandidaatintutkielma

# Ravinnon lipidien vaikutus kolesteroliarvoihin

Klaus Kokkonen

Oulun yliopisto

Biokemian ja molekyyliäketieteen tiedekunta

2024

## **Sisällysluettelo**

Käytetyt lyhenteet .....	2
<b>1. Johdanto</b> .....	<b>3</b>
<b>2. Lipidit</b> .....	<b>4</b>
2.1 Rasvahapot.....	4
<b>3. Lipoproteiinit</b> .....	<b>6</b>
3.1 Kylomikronit.....	6
3.2 VLDL, IDL ja LDL .....	6
3.3 HDL .....	7
<b>4. Lipidien ruoansulatus</b> .....	<b>8</b>
<b>5. Kolesterol</b> .....	<b>11</b>
5.1 Kolesterolitasojen terveysvaikutukset .....	11
5.2 Kolesterolisynteesi.....	12
<b>6. Ravinnon lipidien vaikutus veren kolesteroliarvoihin</b> .....	<b>15</b>
6.1 Rasvahapot.....	15
6.2 Ravinnon lipidien määrä.....	17
6.3 Ravinnon kolesterol	18
6.4 Johtopäätöksiä.....	18
<b>7. Kirjallisuusviitteet</b> .....	<b>20</b>

Käytetyt lyhenteet:

ABCA1	ATP:ta sitova kasetti transporteri (ATP Binding Cassette transporter)
CoA	Asetyylikoentsyymi-A
HDL	Tiivis lipoproteiini (High Density Lipoprotein)
HMG-CoA	3-hydroksi-3-metyyliglutaryyli koentsyymi-A
IDL	Keskitiiviyeden lipoproteiini (Intermediate Density Lipoprotein)
LCAT	Lecithin-Cholesterol AcylTransferase
LDL	Löyhä lipoproteiini (Low Density Lipoprotein)
LDLR	Löyhän lipoproteiinin reseptori
LRP	Lipoprotein Receptor related Protein
SR-B1	Scavenger Receptor class B type 1
SREBP	Sterolia säätelevää elementtiä sitova proteiini
VLDL	Hyvin löyhä lipoproteiini (Very Low Density Lipoprotein)

# 1. Johdanto

Kolesterolitasojen nousu on nyky-yhteiskunnassa merkittävä huolenaihe, jonka huomaakin ihmisten terveydessä kautta maailman (World Health Organization, 2022). Epäterveelliset elämäntavat, kuten liikunnan vähäisyys, tupakanpolto, alkoholi ja huono ruokavalio altistavat kolesterolitason nousulle, mutta aina terveillä elämäntavoilla ei voi estää kolesterolin nousua, sillä jotkut ihmiset ovat geneettisesti riskiryhmässä kärsiä korkeasta kolesterolistasta (Jarauta et al., 2020; Mayo Clinic, 2024). Joillakin alueilla perimä ja elintavat altistavatkin tyypillistä enemmän kohonneille kolesterolitasoille. Ongelma on paikoittain ollut niin vakava, että sen ratkaisemiseksi on aloitettu suuria hankkeita, kuten Pohjois-Karjala-projekti. Tässä vuonna 1972 aloitetussa hankkeessa yritettiin muuttaa ihmisten ruokailutottumuksia, joiden avulla alennettaisiin väestön kolesterolitasoja. Sen aikaisen käsityksen mukaan tyydyttyneiden rasvojen, eli puhekielessä kovien rasvojen käyttöä tulisi vähentää (Vartiainen et al., 2016). Tässä katsauksessa tutustutaan lähemmin siihen, pitävätkö nämä väitteet paikkaansa, ja millä mekanismeilla ne vaikuttavat elimistössä.

Lipidit, eli usein puhekielessä rasvat, ovat joukko yhdisteitä, joita saa useista eri lähteistä. Kaikista ravintoaineista lipidit ovat energiatiiveimpiä, eli ne sisältävät eniten ihmiselle käyttökelpoisessa muodossa olevaa energiaa painoyksikköä kohden. Jokainen gramma lipidejä sisältää yhdeksän kilokaloria, verrattuna hiilihydraattien ja proteiinien neljään (Patkova et al., 2017). Lipidit voidaan jakaa eri luokkiin riippuen niiden fyysisistä ominaisuuksista, molekyylin muodosta, tai esimerkiksi rasvahappokoostumuksesta. Koska lipidit eivät tyypillisesti ole vesiliukoisia, niitä kuljetetaan elimistössä lipoproteiineiksi kutsutuissa yksiköissä (Rodwell et al., 2015).

Kolesteroli itsessään on lipidi, jota muiden tapaan kuljetetaan kehossa lipoproteiineihin sitoutuneena, sen veteen liukenemattoman luonteen vuoksi. Se on elimistölle välttämätön molekyyli, jota tarvitaan esimerkiksi biologisten kalvojen rakennusaineeksi ja steroidihormonien synteesiin. Riippuen lipoproteiini muodosta, jossa kolesterolia kuljetetaan, ovat sen terveysvaikutukset joko edullisia tai haitallisia (Paukner et al., 2022). Kolesterolia voi saada joko ravinnon kautta tai *de novo* -synteesillä (Shi et al., 2022).

## 2. Lipidit

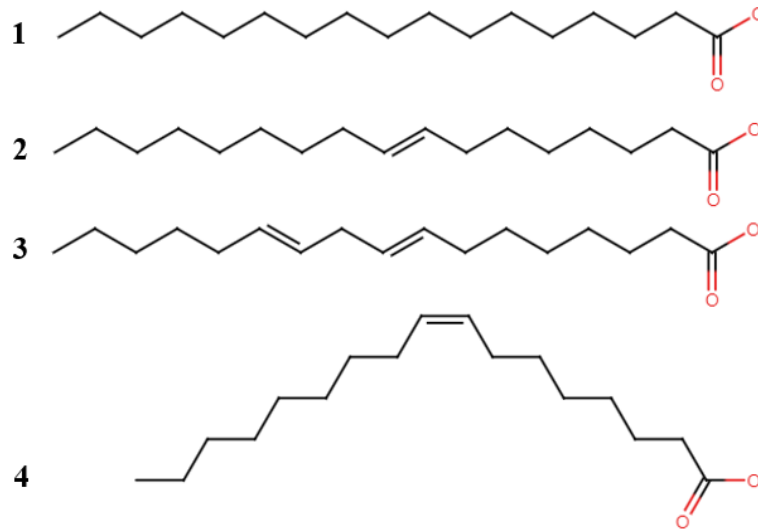
Lipidit ovat laaja ryhmä orgaanisia molekyylejä, jotka epäpolaarisuutensa takia eivät ole vesiliukoisia. Usein nämä sisältävät vähintään yhden rasvahapon, jotka ovat karboksyylihappoja, joissa on pitkä hiilirunko, usein 4–24 hiiltä (Lehninger, 1982). Tämän rakenteen ansiosta ne ovat amfipaattisia, sillä karboksyylihappo muodostaa polaarisen pään, ja hiiliketju epäpolaarisen. Lipidit voidaan jakaa kahteen alaryhmään, yksinkertaisiin ja monimutkaisiin lipideihin. Yksinkertaisissa lipideissä, joihin kuuluvat rasvat ja vahat, rasvahappo on sitoutunut esterisidoksella alkoholiin. Monimutkaisissa lipideissä on lisäksi muita molekyylejä, kuten fosfaattiosa tai hiilihydraatteja. Monimutkaiset lipidit voidaan jakaa edelleen esimerkiksi fosfolipideihin, glykolipideihin, ja lipoproteiineihin. Suurin osa ravinnosta saatavista lipideistä ovat triglyseridejä, jotka ovat kolmen rasvahapon ja glyserolin muodostama rasvan varastomuoto (Lehninger 1982; Rodwell et al., 2015; Feingold & Grunfeld, 2024).

### 2.1 Rasvahapot

Rasvahapot voidaan jakaa useaan eri ryhmään niiden rakenteen perusteella. Kaksi perusryhmää näille ovat tyydyttyneet ja tyydyttymättömät rasvahapot. Tämä perustuu siihen, sisältääkö rasvahapon hiiliketju hiilienvälisiä kaksoissidoksia vai eikö. Tyydyttymättömät rasvahapot, jotka sisältävät kaksoissidoksia, voidaan edelleen jakaa kaksoissidosten määrän mukaan kertatyydyttämättömiin ja monityydyttymättömiin rasvahappoihin, ja kaksoissidoksen tyyppin mukaan *trans*- tai *cis*-rasvahappoihin (Rodwell et al., 2015). Koska kaksoissidos vaikuttaa molekyylin kolmiulotteiseen muotoon (Kuva 1), niin se vaikuttaa myös molekyylien välisten heikkojen voimien vuorovaikutukseen. Koska *cis*-rasvahapoissa molekyylit eivät pääse pakkautumaan niin lähelle toisiaan, niin näiden väliset Van der Waalsin voimat ovat heikompia, ja täten sulamispiste on matalampi (Sit, 2013). Täten *trans*-rasvat ovatkin yleensä kiinteitä huoneenlämmössä, ja hyvin samankaltaisia tyydyttyneiden rasvahappojen kanssa, kun samanpituiset *cis*-rasvat ovat öljyjä.

Tyydyttymättömien rasvahappojen nimeämiseen voi käyttää eri menetelmiä, joista yksi on laskea kaksoissidoksen sijainti karboksyylihapposta kauimpana olevan hiiliketjun päästä, niin kutsutusta omegahiilestä. Luonnossa kaksoissidokset tulevat tiettyihin paikkoihin, ja täten ravinnosta löytyvät omegarasvat esiintyvätkin vain omega-3-, omega-6- ja omega-9-muodossa. Rasvahapon kaksoissidosten välillä tulee olla myös yksi metyyliiryhmä, eivätkä kaksoissidokset

voi ilmetä vierekkäin (Lehninger 1982). Osa rasvahapoista ovat välttämättömiä, eli keho ei voi valmistaa niitä itse rasvahapposynteesillä, jolloin ne täytyy saada ravinnosta. Kaikki omega-3 ja omega-6 rasvat ovat välttämättömiä (Kaur et al., 2014).



Kuva 1: Erityyppisiä rasvahappoja, joilla on samanpituisen hiilirunko. 1 = tyydyttynyt rasvahappo, 2 = kertatyydyttymätön rasvahappo (trans-muoto), 3 = monityydyttymätön rasvahappo, 4 = kertatyydyttymätön rasvahappo (cis-muoto). Molekyylit piirretty RSCB PDB "Chemical scetch tool" avulla.

### 3. Lipoproteiinit

Koska lipidit eivät ole vesiliukoisia, ne pitää ruumiinnesteissä kuljetusta varten pakata yksiköihin, joissa ulospäin on esillä hydrofiilisiä osia molekyyleistä, jolloin ne pystyvät liukenemaan esimerkiksi vereen. Näiden lipoproteiineiksi kutsutuiden yksiköiden uloin kerros muodostuu fosfolipideistä, jotka amfipaattisen luonteensa takia ovat yleisiä muissakin kalvorakenteissa, ja vapaasta kolesterolista. Kuoressa on lisäksi erilaisia apolipoproteiineiksi kutsuttuja proteiineja, jotka auttavat rakenteen muodostumisessa ja tukemisessa, sekä toimivat esimerkiksi ligandeina reseptoreille (Feingold & Grunfeld, 2024). Apolipoproteiineja on useita erilaisia, ja eri lipoproteiineissa niiden tehtävät ja määrät vaihtelevat. Useissa lipoproteiineissa on useampia apolipoproteiineja samanaikaisesti (Ginsberg, 1998).

Lipoproteiinit jaetaan yleensä seitsemään eri luokkaan, joilla on kaikilla omat tehtävänsä ja rakenteellisia eroja sekä kuoressa että sisällössään. Nämä luokat ovat koon mukaan suurimmasta pienimpään kylomikronit, kylomikronin jäänteet, VLDL (very low density lipoprotein), IDL (intermediate density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein), HDL (high density lipoprotein) ja Lp (a) (lipoprotein [a]) (Feingold & Grunfeld, 2024).

#### 3.1 Kylomikronit

Kylomikronit, jotka ovat suurimpia lipoproteiineja, valmistetaan ruoansulatuskanavan soluissa, joista ne lähtevät kuljettamaan ravinnosta tulleita lipidejä lähinnä triglyserideinä jaettavaksi eri kudoksiin (Julve et al., 2016, Mansbach & Siddiqi, 2010). Sitä mukaa kun triglyseridisisältöä ehdytetään kudoksissa löytyvän lipoproteiinilipaasin hydrolysoimana, jolloin lähinnä lihas- tai rasvakudos ottaa vapautetut rasvahapot energianvalmistukseen tai -varastointiin, ne muuttuvat kylomikronin jäänteiksi, joiden sisällöstä huomattavasti suurempi osa on kolesterolia. Maksassa LDLR- ja LRP-reseptorit, jotka tunnistavat apolipoproteiini E:n, huolehtivat kylomikronin jäänteiden kierrosta poistamisesta ottamalla ne endosytoosilla hepatosyyttejen sisään (Julve et al., 2016).

#### 3.2 VLDL, IDL ja LDL

VLDL on maksan syntetisoima lipoproteiini, jonka tehtävänä on kuljettaa lipidejä, lähinnä triglyseridejä ja esteröitynyttä kolesterolia, eri puolelle kehoa ravinnoksi. Tässä suhteessa ne ovatkin samankaltaisia kylomikroneiden kanssa. Tämän tärkein apolipoproteiini on ApoB (Shelness & Sellers, 2001). Kun VLDL luovuttaa triglyseridejä kudoksille, sekä ottaa ApoE-

apolipoproteiinin HDL-kappaleilta, se muuttuu vähitellen VLDL:n jäännöksiksi, eli IDL-muotoon. Triglyseridien luovutuksen takia kolesteroliesterin suhteellinen määrä on suurempi IDL-partikkelissa. Osa IDL-partikkeleista imeytyy takaisin maksaan, kun LDL- ja LRP-reseptorit tunnistavat ApoE:n (Feingold & Grunfeld, 2024). Noin puolet jatkaa kiertoa, ja muuttuvat LDL-muotoon luovuttamalla osan proteiineistaan, sekä kun hepaattinen lipaasi hydrolysoi triglyseredejä, jolloin jäljelle jää lähes pelkästään vapaata kolesterolia, kolesteroliestereitä, sekä yksi ApoB-proteiini (Di & Maiseyeu, 2021).

Koska LDL kehittyy IDL:stä, niin sen määrään vaikuttaa kuinka paljon IDL:ää poistetaan kierrosta, eli LDL-reseptoreiden aktiivisuus on suoraan verrannollinen LDL:n kokonaismäärään. Yksi LDL-lipoproteiinin tärkeimpiä tehtäviä on jakaa kolesterolia myös kehon äärialueelle asti, jossa solut ottavat sen endosytoosilla sisäänsä, kun ne sitoutuvat LDL-reseptoreihin. Suuri osa LDL:stä myös palautuu takaisin maksaan samojen reseptoreiden välittämänä. Solujen LDL:n sisäänotto riippuu solujen valmiiksi sisältämän kolesterolin määrästä. Solun pieni kolesterolin määrä aktivoi LDL-reseptoreiden transkription (Di & Maiseyeu, 2021).

### **3.3 HDL**

HDL on tiivein lipoproteiini, jonka pääasiallinen tehtävä on kuljettaa kolesterolia kudoksista takaisin maksaan. Tämän merkittävin apolipoproteiini on ApoAI, jota syntetisoidaan maksassa ja suolistossa. Kun ApoAI eritetään verenkiertoon, se hyväksyy soluista ulosvirtaavaa vapaata kolesterolia ja fosfolipidejä, ja muodostaa HDL-partikkelin. HDL kypsyy ja kasvaa sitä mukaa kun se kerää kolesterolia matkan varrelta (Zhou et al., 2015). Vapaa kolesteroli esteröidään LCAT-entsyymien avulla, siirtämällä yksi rasvahappo fosfolipidistä kolesteroliin. Näin syntynyt kolesteroliesteri voi siirtyä lipoproteiinin ytimeen, jolloin kuorelle vapautuu tilaa uusien vapaiden kolesterolien ottoon. HDL voi jakaa kolesteroliestereitä myös ApoB:tä sisältäville lipoproteiineille, kuten VLDL- tai LDL-partikkeleille (Feingold & Grunfeld, 2024). ApoAI kerää soluista ylimääräistä kolesterolia sitoutumalla ABCA1-transportteriin, joka säätelee ylimääräisen kolesterolin ja fosfolipidien poistoa, jotka solun ulkopuolella pystyvät sitoutumaan ApoAI:teen (Wang et al. 2022). HDL-partikkelit kantautuvat lopulta maksaan, missä hepaatosyytit ottavat kolesteroliesterin sisäänsä SR-B1 reseptorin avulla; HDL sitoutuu tähän, mutta koko partikkelia ei oteta solun sisään, vaan pelkästään kolesteroliesterit siirtyvät. Täten ApoAI jää kiertoon (Shen et al., 2018). ApoAI joka ei ole sitonut suurta määrää lipidejä hajotetaan lopulta munuaisissa (Feingold & Grunfeld, 2024).



## 4. Lipidien ruuansulatus

Suurin osa ravinnon lipideistä on triglyseridimuodossa, koska tämä on rasvan yleisin varastomuoto. Täten huomattava määrä lipidejä on rasvahappoina. Muita merkittäviä lipidien lähteitä ovat esimerkiksi fosfolipidit, joita esiintyy runsaasti solukalvolla, ja erilaiset sterolit kuten kolesteroli, joka on toinen merkittävä solukalvojen lipidi (Iqbal & Hussain, 2009; Yang et al., 2016).

Rasvojen hajottaminen alkaa jo suussa, kun syljen sisältämät lipaasit alkavat hajottamaan rasvojen esterisidoksia, muodostaen vapaita rasvahappoja (Marciani et al., 2008). Kun pureksittu ruokamassa saapuu mahalaukkuun, niin mahalaukun peristaltiikan auttamana lipidit leviävät tasaisesti pisaroina mahalaukun sisällön sekaan. Ohutsuolessa maksan valmistamat ja sappirakon erittämät sappihapot ja -suolat auttavat emulsifioimaan lipidejä edelleen muodostamalla misellejä (Kuva 2), kasvattaen pinta-alaa, johon entsyymit voivat vaikuttaa (Staels & Fonseca, 2009). Tämän jälkeen haiman erittämät lipaasit jatkavat rasvapisaroiden triglyseridien esterisidosten hydrolysointia, jolloin jokaista triglyseridiä kohden syntyy kaksi vapaata rasvahappoa ja monoglyseridi, jossa rasvahappo on useimmiten toisessa alkoholiryhmässä. (N'Goma et al., 2012). Monoglyseridi voidaan edelleen hydrolysoida vapaaksi rasvahapoksi ja glyseroliksi (Iqbal & Hussain, 2009). Ohutsuolen epiteelisolut (enterosyytit), ottavat rasvahapot ja monoglyseridit sisäänsä harjareunuksen alueelta, pääasiassa passiivisen diffuusion, FAT/CD36-kalvoproteiinien sekä muiden rasvahappojen kuljetusproteiinien (FATP) avulla (Black et al., 2009; Julve et al., 2016). Monoglyseridit voivat myös kulkeutua passiivisesti solukalvon läpi, ja epäillään että tälle löytyy myös oma kuljettajaproteiini, mutta sen olemassaolosta ei ole varmuutta (Liang et al, 2015).

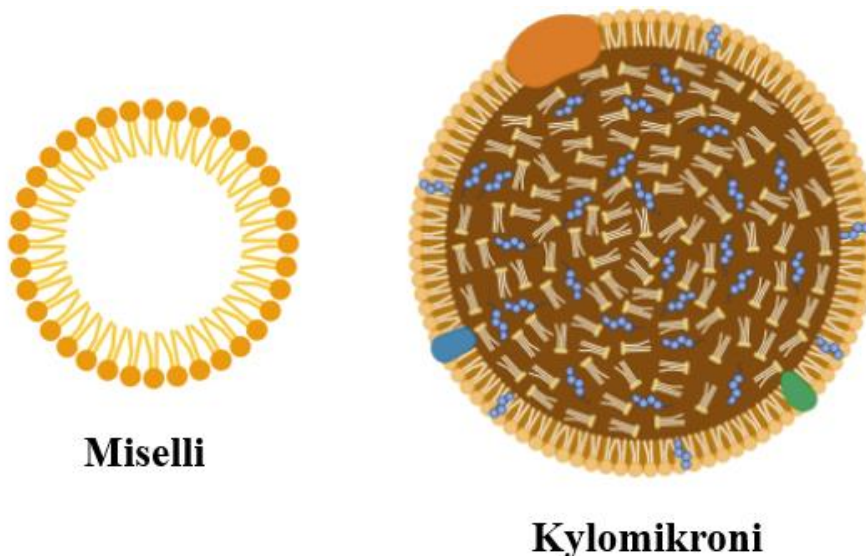
Enterosyytin sisällä monoglyseridit ja vapaat rasvahapot sitoutuvat kuljetusproteiineihin, jotka ohjaavat ne soluliman läpi solulimakalvostolle, jossa niistä syntetisoidaan taas triglyseridejä. Sitoutumattomina rasvahapot vaikuttaisivat solun toimintaan, aiheuttaen jopa solukuolemaa (Mansbach & Siddiqi, 2010). Triglyseridisynteesissä monoglyseridiin lisätään MGAT-entsyymien katalysoimana rasvahappo-CoA, jolloin syntyy diglyseridi, johon liitetään kolmas rasvahappo DGAT entsyymien avulla, jolloin lopputuloksena on triglyseridi. (Liang et al, 2015).

Ennen fosfolipidien hajotusta, ne auttavat misellien muodostumisessa, helpottaen myös triglyseridien hajotusta (Iqbal & Hussain, 2009). Fosfolipideistä hydrolysoidaan toinen rasvahappo irti fosfolipaasin avulla, jolloin toinen syntyvä molekyyli on lysofosfolipidi (Hui, 2016). Nämä kulkeutuvat enterosyyttien sisälle, jossa ne ohjataan vesikkelin mukana

solulimakalvostolle. Lysofosfolipidit auttavat prekylomikroneiden muodostumista, joiden sisällä uudelleensyntetisoidut triglyseridit kuljetetaan solulimakalvostolta Golgin laitteeseen (Hui, 2016).

Ruoassa kolesteroli voi esiintyä joko vapaana tai esteröitynä, jolloin siihen on kiinnittynyt rasvahappo. Kolesterolin kokonaismäärästä imeytyy noin 50 %, mutta imeytyäkseen enterosyyttiin, kolesteroliesteristä täytyy irrottaa rasvahappo kolesteroliesteraasilla (Iqbal & Hussain, 2009). NPC1L1-kuljettajaproteiini siirtää kolesterolin ja muut sterolit enterosyytin sisälle, mutta osa absorboiduista steroleista eritetään takaisin suoleen ABCG5- ja ABCG8-transporttereiden kuljettamana (Mokhtar et al. 2022). Solun sisässä suurin osa kolesterolista esterifoidaan lähinnä ACAT2-entsyymillä katalysoimana (Iqbal & Hussain, 2009). Solulimakalvostolla kolesteroli osallistuu prekylomikronien rakennukseen (Mansbach & Siddiqi, 2010).

Kun prekylomikronit ovat saapuneet vesikkeleiden sisällä Golgin laitteeseen, niistä muokataan kylomikroneita (Kuva 2), jotka ulostetaan solusta eksosytoosilla imusuonistoon (Yáñez et al., 2011; Mansbach & Siddiqi, 2010). Imusuonistosta kylomikronit siirtyvät verenkiertoon, jossa niistä jaetaan triglyseridejä eri kudosten soluihin energiaksi tai varastoitavaksi, kunnes ne lopulta muuttuvat kylomikronin jäänteiksi, jotka kulkeutuvat maksaan katabolisoitaviksi (Xiao et al., 2019).

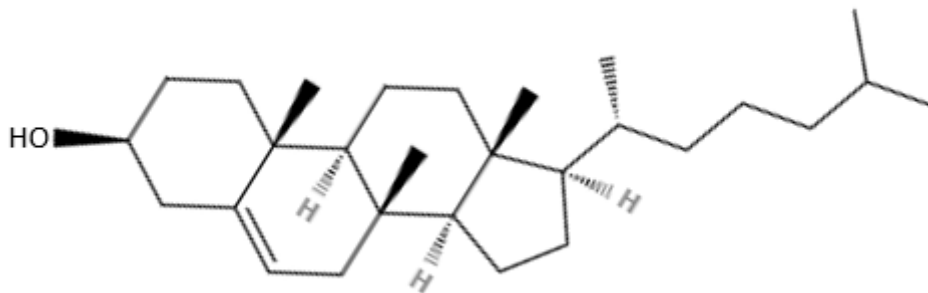


Kuva 2: Kuvassa miselli ja kylomikroni. Misellissä lipidien hydrofobiset päät suuntautuvat keskelle, ja hydrofiiliset päät ulospäin. Kylomikronissa kalvo muodostuu fosfolipideistä, kolesterolista sekä apoliporoteiineista, sisällä on lähinnä triglyseridejä sekä kolesterolia. Nämä eivät ole mittasuhteessa keskenään. Kuva tehty BioRender.com avulla.

Rasvaliukoiset vitamiinit, kuten A- ja E-vitamiinit, imeytyvät samankaltaisesti muiden lipidien kanssa. Ne muodostavat misellejä kuten muutkin lipidit, ja kykenevät passiivisesti diffusoitumaan enterosyyttien solukalvon läpi (Iqbal & Hussain, 2009). Ainakin E-vitamiini voi myös kulkeutua SR-B1-reseptoreiden kuljettamana enterosyyttiin (Reboul et al., 2006). Karoteinoidit, jotka ovat A-vitamiinin esiasteita, voidaan joko pilkkoa retinoliksi, tai ottaa soluihin kokonaisena. Retinoliesterit täytyy kuitenkin pilkkoa lipaasin avulla, ennen kuin ne voivat siirtyä soluihin. Enterosyyttien sisällä retinolia sitovat proteiinit sitovat vapaan retinolin, ja muiden lipidien tapaan nämä eritetään kylomikroneissa imusuonistoon (Iqbal & Hussain, 2009).

## 5. Kolesterol

Kolesterol (Kuva 3) on elimistölle välttämätön aine, jota tarvitaan useampaan tehtävään kehossa. Sitä saa sekä ravinnosta, että *de novo* -synteesillä. Suuri osa elimistön kolesterolista on biologisten kalvojen rakennusaineena, jossa se vaikuttaa sekä näiden juoksevuuteen että kestävyteen (Paukner et al., 2022). Tavallisesti solun kalvostossa noin 30 % kolesterolia, mutta tietyissä soluissa kuten hermoston myeliinitupen soluissa, voi kolesterolia olla noin 50 % kalvon painosta (Kim et al., 2018). Kolesterolia kuluu paljon sappihappojen synteesiin maksassa, joka on myös tärkeä reitti kolesterolin poistoon kehosta (Boyer et al., 2013). Kolesterolia tarvitaan myös steroidihormonien ja D3-vitamiinin biosynteesiin. Näissä reaktioissa kolesterolia toimii lähtöaineena (Schiffer et al., 2019; Bikle 2021). Kolesterolin tärkeydestä huolimatta liiallisella kolesterolilla voi olla haittavaikutuksia, josta syystä keholla on menetelmiä pitää kolesterolitasot tasaisina (Paukner et al., 2022).



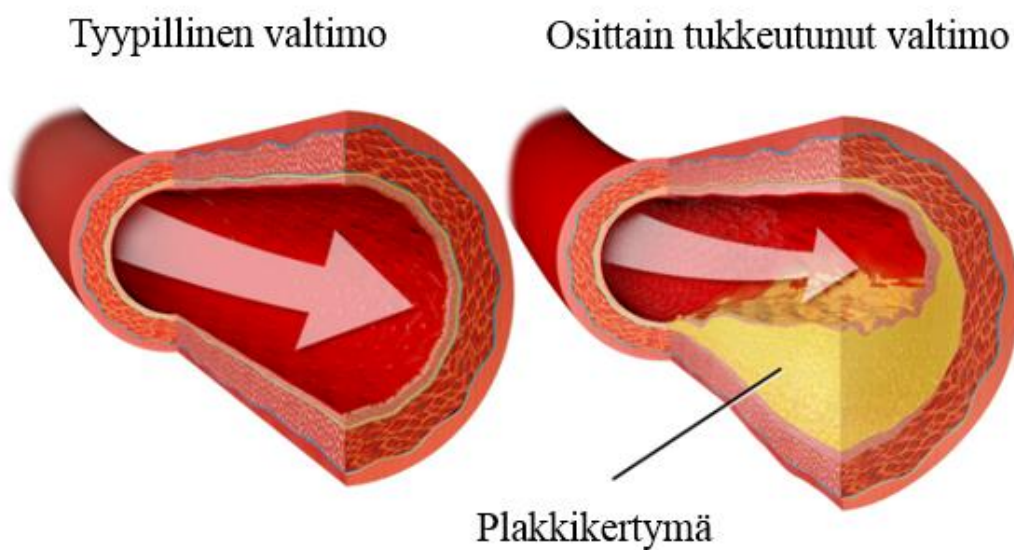
Kuva 3: Kolesterolimolekyylin rakenne. Kuva piirretty MolView-työkalun avulla.

### 5.1 Kolesterolitasojen terveysvaikutukset

Kolesterolin määrä mitataan verestä lipoproteiinien kuljettamassa muodossa. Koska LDL ja HDL ovat merkittävimpiä kolesterolin kuljettajia, mitataan yleensä joko näiden yhteismäärä tai keskinäinen suhde (Paukner et al., 2022). Näiden suhdeluku on tärkeä, sillä kuten aiemmin mainittu, HDL-kolesterolia kerää kolesterolia ympäröivistä kudoksista virratessaan, kun taas LDL-kolesterolia jakaa kolesterolia. Tästä syystä HDL-kolesterolia pidetään yleisesti ”hyvänä” kolesterolina, ja LDL-kolesterolia ”pahana” (Loftus, 2011).

Liian korkeat kolesterolitasot ovat suuri haitta ympäri maailmaa, ja niiden aiheuttamat sydän- ja verisuonisairaudet ovatkin yksi suurimpia kuolemansyitä maailmanlaajuisesti (Roth et al., 2020). Etenkin suomessa riski kohonneeseen kolesteroliin on suuri, lähinnä geneettisten erojen takia (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, 2019). Kohonneiden kolesterolitasojen, ja

nimenomaan kohonneen LDL-kolesterolin taso aiheuttaa tukoksia valtimoihin (Kuva 4), kun lipoproteiinit kertyvät valtimon seinämän sisälle, ja houkuttelevat samalla paikalla valkosoluja. Nämä plakeiksi kutsutut kertymät valtimoiden seinissä pienentävät niiden läpimittaa, jolloin virtaavan veren vastus kasvaa huomattavasti Hagen–Poiseuillen yhtälön mukaan (Almeida & Dilão, 2022). Tämä aiheuttaa verenpaineen kasvamista, josta syystä sydän joutuu työskentelemään kovemmin. Pelkkä verenpaineen nousu tekee todennäköisemmiksi useat komplikaatiot, kuten aneurysman syntymisen, munuaisen vahingoittumisen, sekä aivo- tai sydäninfarktin (Mayo Clinic, 2024).



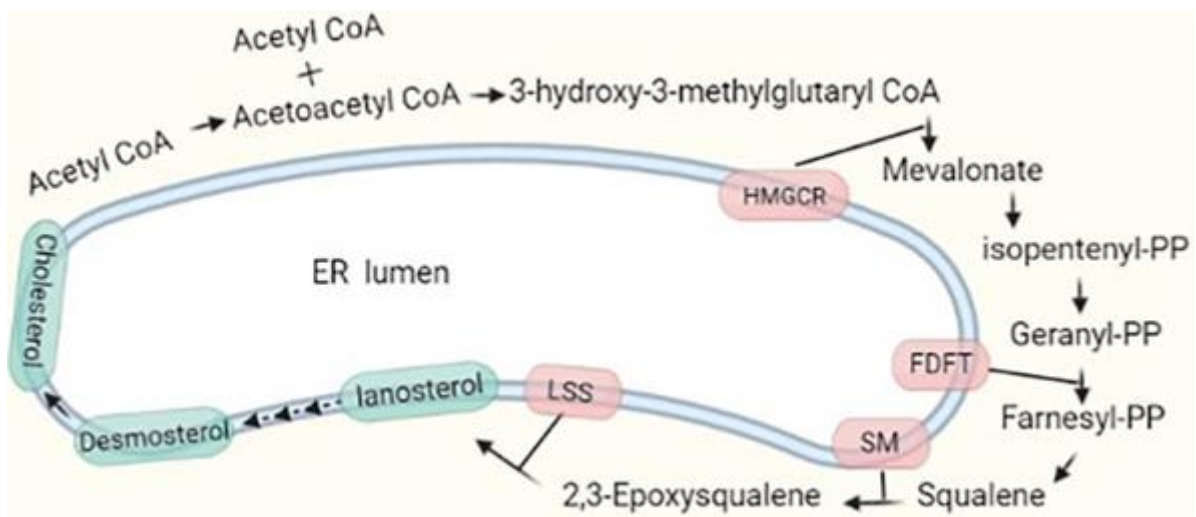
Kuva 4: Kuva normaalista (vasemmalla), että osittain tukkeutuneesta verisuonesta (oikealla), johon on kehittynyt aterooma. Kuvan teksti on suomennettu. Kuva: Blausen.com staff (2014), CC BY 3.0.

Valtimoiden tukkeutuminen myös vähentää happipitoisen veren pääsyä tiettyihin kudoksiin, jolloin kyseiset kudokset voivat kärsiä. Jos näitä tukoksia ilmenee sydänlihakselle verta kuljettavissa valtimoissa, niin kyseessä on sepelvaltimotauti (Kettunen, 2023). Mikäli plakkeja verenkierrosta eristävä suonikerros repeää, niin verenkiertoon vapautuu plakkiin keräytyneitä veren hyytymistä kiihdyttäviä tekijöitä, jotka voivat aiheuttaa verenhiyytymiä, jotka voivat jäädä jumiin aiheuttaen veritulppia (Loftus, 2011).

## 5.2 Kolesterolisynteesi

Noin 70 % kaikesta kolesterolista valmistetaan kehossa *de novo* -synteesillä (Kuva 5), kun loput saadaan ravinnon kautta. Aikuinen ihminen valmistaakin noin 800 mg kolesterolia päivässä,

josta noin puolet syntetisoidaan maksassa, vaikka suurin osa soluista on kykeneväisiä synteisiin. Synteesi alkaa solulimakalvostolla, kun kaksi asetyylikoentsyymi-A:ta yhdistyvät asetoasetyylikoentsyymi-A:ksi, johon liittyy kolmas asetyylikoentsyymi-A, jolloin muodostuu 3-hydroksi-3-metyyliglutaryyli CoA (HMG-CoA). Syntynyt HMG-CoA pelkistetään mevalonihapoksi HMG-CoA-reduktaasin avulla, joka on eniten säädeltyjä reaktioita synteessin aikana. Mevalonihappo muutetaan isopentenyylipyrofosfaatiksi, josta polymerisoidaan farnesyylipyrofosfaattia (FPP) (Shi et al., 2022). Kaksi FPP molekyyliä yhdistetään skvaleeniksi, jonka jatkokäsittelystä vastaava skvaleenimono-oksigenaasi on toinen tärkeä synteessin säätelystä vastaava entsyymi (Coates et al., 2021). Tämä lopulta johtaa kolesterolimolekyylin syntyn (Shi et al., 2022).



Kuva 5: *De novo* -kolesterolisynteessin vaiheet. Kuva: (Shi et al., 2022) [CC BY 4.0].

Tärkeimpiä tekijöitä kolesterolisynteessin säätelyssä on SREBP2-proteiini. Tätä syntetisoidaan solulimakalvostolla, ja pysyy inaktiivisena kiinnittyneenä kalvoon, kunnes solulimakalvoston kolesterolikonsentraatio on tarpeeksi pieni, jolloin se katkaistaan SCAP-proteiinin avulla, ja sitoutuu tähän. Tämä SCAP-SREBP-kompleksi saa COPII-peitteen, ja siirtyy vesikkelissä Golgin laitteeseen muokattavaksi. Proteiini muokataan tuolla aktiiviseen muotoon, ja se siirtyy tumaan, jossa se toimii transkriptiofaktorina HMG-CoA-reduktaasin ja skvaleenimono-oksigenaasin valmistamisen aktivoimisessa. Koska nämä entsyymit olivat rajoittavia tekijöitä kolesterolisynteessissä, niin solulimakalvosto pystyy valmistamaan lisää kolesterolia ja ehdyttämään varastojaan. Koska SCAP sitoutuu kolesteroliin, niin suuri kolesterolipitoisuus inhiboi SREBP2:n aktivointia (Luo et al., 2019).

Kolesterolin poistamiseen kehosta on useampi mekanismi. Tärkein mekanismi kolesterolin poistoon alkaa, kun HDL-partikkelit tuovat kolesterolia kaikkialta kehosta maksaan, jossa siitä

syntetisoidaan sappihappoja. Tästä valmistetaan sappinestettä, erittämällä sappihappoja ja kolesterolia hepatosyyteistä ABCB11-transporttereiden avulla sappirakkoon (Grefhorst et al., 2019; Mínguez et al., 2022). Suurin osa sappihapoista imeytyy takaisin kiertoon, mutta osa poistuu elimistöä ulosteen mukana. Toinen merkittävä keino kolesterolin poistoon tapahtuu enterosyyttien kautta. Tässä enterosyytit ottavat basolaariselta puoleltaan LDL- ja VLDL-muodossa kolesterolia LDL-reseptoreiden avulla, ja erittävät kolesterolia ABCG5- ja ABCG8-transporttereiden avulla suolen sisälle. Kuten aiemmin mainittu, osa eritetystä kolesterolista imeytyy takaisin NPC1L1-transportterin kuljettamana, mutta osa päättyy kehon ulkopuolelle. Ulosteen mukana poistuu siis sekä ravinnosta peräisin olevaa kolesterolia että kehon syntetisoimaa kolesterolia kahdessa eri muodossa, sekä kolesterolimolekyylinä, että sappihappoina (Grefhorst et al., 2019). Myös ihon pinnalta poistuu kolesterolia. Talirauhaset muodostavat rasvaista ja kolesterolipitoista talia, jota eritetään suojaamaan ihoa (Lv et al., 2023). Kolesterolia poistuu myös kehosta, kun mitkä tahansa epiteelisolut kuolevat, ja näiden sisältämät kolesterolit päätyvät kehon ulkopuolelle.

## 6. Ravinnon lipidit ja kolesteroliarvot

Ruokavalion lipidikoostumuksessa on useita tekijöitä, jotka mahdollisesti vaikuttavat veren kolesteroliarvoihin. Ruoka-aineiden sisältämien lipidien rasvahappokoostumus vaihtelee, sekä niiden määrä kyseisessä ruoassa. Monet eläinperäiset rasvanlähteet, kuten voi ja liha, sisältävät melko runsaasti tyydyttyneitä rasvoja (Pustjens et al., 2017). Useat kasvipäriset rasvanlähteet, kuten siemenöljyt, pähkinät sekä oliiviöljy, ovat koostumukseltaan suurimmilta osin tyydyttymättömiä rasvahappoja (Matthäus & Özcan, 2015; Revelou et al., 2021; Gonçalves et al., 2023). Poikkeuksena näihin ovat kuitenkin esimerkiksi kookos- ja palmuöljy, jotka sisältävät suurimman osan tyydyttyneitä rasvahappoja. *Trans*-muotoisia rasvahappoja syntyy lähinnä rasvojen lämpökäsittelyssä, jolloin monitydyttymättömien rasvahappojen hiiliketjun kaksoissidos hydrautuu (Boateng et al., 2016) Myös ravinnon kolesterolimäärä vaihtelee. Esimerkiksi monet eläinperäiset tuotteet, kuten kananmunat, sisältävät runsaasti kolesterolia (DiMarco et al., 2017). Tässä jaksossa verrataan kuinka jokainen tekijä vaikuttaa veren kolesterolin määrään ja suhteeseen.

### 6.1 Rasvahapot

Eri rasvanlähteissä on erilaiset rasvahappoprofiilit. Esimerkiksi oliiviöljy sisältää runsaasti monitydyttymättömiä rasvahappoja, ja useat eläinperäiset rasvat sisältävät enemmän tyydyttyneitä rasvoja (Yuan et al., 2022). Monitydyttymättömiä rasvahappoja pidetään usein terveellisinä, ja tyydyttyneitä sekä kertatyydyttymättömiä *trans*-rasvahappoja näihin verrattuna epäterveellisinä. Useat ruokasuositukset jo pitkän ajan takaa ovatkin neuvoneet vähentämään tyydyttyneiden rasvojen lähteitä, ja lisäämään tyydyttymättömien käyttöä (Vartiainen et al., 2016).

Takeuchin kumppaneineen (2010) tekemä tutkimus osittain tukisi väitettä monitydyttymättömien rasvahappojen terveellisyydestä. Tutkimus näytti, että ravinnosta peräisin olevat monitydyttymättömät rasvahapot vaimentavat SREBP-proteiineja, mutta varsinkin maksan SREBP-1-proteiinia. Koska SREBP-1 esiintyy inaktiivisena solulimakalvostolla, täytyy se katkaista ennen kuin se lähetetään Golgin laitteeseen muokattavaksi. Monitydyttymättömät rasvahapot vaimentavat SREBP-1:n katkaisua, jolloin se jää inaktiiviseen muotoon eikä pääse tumaan vaikuttamaan geenien transkriptioon. SREBP-1 on yksi rasvahapposyntetaasin (FAS) transkriptiota aktivoivia tekijöitä (Takeuchi et al., 2010). Pienentynyt FAS-entsyymin konsentraatio vähentää lipogeneesin määrää, vähentäen



tässä syntyvän välituotteen asetoasetyylikoentsyymi-A:n määrää, joka on myös kolesterolisynteesissä välttämätön molekyyli. FAS-entsyymin transkription inhibointi vähentää siis suoraan kolesterolisynteesin määrää, vähentäen samalla veren kolesterolitasoja (Carroll et al., 2018).

Tämän lisäksi monityydyttymättömät rasvahapot säätelevät HMG-CoA-reduktaasin geeniekspressiota, osittain vaimentamalla SREBP-2-geenin ekspressiota, joka on HMG-CoA-reduktaasin transkriptiota säätelevä proteiini (Oh et al., 2015). Tämä vähentää kolesterolisynteesissä rajoittavana tekijänä toimivan HMG-CoA-reduktaasin määrää, jolloin kolesterolisynteesi vaimenee, ja kokonaiskolesterolin määrä veressä vähenee. Monityydyttymättömät rasvahapot myös lisäsivät LDL-reseptoreiden geeniekspressiota, jonka seuraksena LDL-reseptoreiden määrä kasvoi (Notarnicola et al., 2010; Oh et al., 2015). Tämä LDL-reseptoreiden kasvanut määrä poistaa verestä IDL-muodossa olevaa lipoproteiinia, joka estää näiden kehittymistä LDL-muotoon. Tämän lisäksi LDL-reseptorit myös poistavat LDL-kolesterolia verestä, aktiivisesti pienentäen LDL/HDL-suhdetta, joka vähentää haitallisten terveysvaikutusten määrää (Di & Maiseyeu, 2021).

Myös joidenkin kertatydyttymättömien rasvahappojen *cis*-muodot voivat olla kolesteroliprofiilin suhteen terveellisempiä. Kertatydyttymättömää rasvaa käytettäessä LDL-kolesteroli oli alempi, ja LDL/HDL-suhde oli suotuisampi verrattuna enemmän tyydyttyneitä rasvahappoja sisältävään ruokavalioon (Matthan et al., 2009). Kuitenkin tyydyttymättömien rasvahappojen *trans*-muodot ovat monella tapaa haitallisia. *Cis*-muotoihin verrattuna ne laskevat HDL-kolesterolin määrää, samalla nostaen LDL-kolesterolin konsentraatiota niin suurissa määrin, että myös kokonaiskolesterolin määrä kasvoi. Tähän verrattuna tyydyttyneet rasvahapot samassa tutkimuksessa eivät laskeneet HDL-kolesterolin määrää, mutta nosti LDL-kolesterolin määrää enemmän (Mensink & Katan, 1990). Toinen samankaltainen tutkimus sai hieman poikkeavia tuloksia; tässäkin *trans*-muodot pudottivat HDL-määrää enemmän kuin tyydyttyneet rasvahapot, mutta myös nostivat LDL-määrää enemmän. *Cis*-muotoon verrattuna molemmat olivat huomattavasti haitallisempia (Zovk & Katan, 1992). Nämä tulokset antaisivat ymmärtää, että *trans*-rasvahappojen ominaisuus sekä laskea HDL-kolesterolia että nostaa LDL-kolesterolia tekevät niistä terveyden kannalta haitallisempia kuin sama määrä muita rasvahappoja. *Trans*-rasvahapot vaikuttavat aktivoivan HMG-CoA-reduktaasin transkriptiota, kiihdyttäen kolesterolisynteesiä (Shao & Ford, 2014).

Tyydyttyneiden rasvahappojen taipumus nostaa kolesterolitasoja perustuu kahteen tapaan, jolla ne kasvattavat kolesterolisynteesin määrää. Ne hidastavat solujen LDL-kolesterolin sisäänottoa vähentämällä LDL-reseptoreita koodaavan lähetti-RNA:n määrää, suoraan vaikuttaen niiden synteesiin. Ne samalla sitovat enemmän kolesterolia solukalvolle, joka vähentää solulimakalvostolle pääsevän kolesterolin määrää. Koska nimenomaan solulimakalvoston kolesterolipitoisuus vaikuttaa kolesterolisynteesin aktiivisuuteen SCAP-proteiinien sitomisen takia, niin tämä kiihdyttää kolesterolisynteesin määrää (Gu & Yin, 2020). Vaikka tyydyttyneillä rasvahapoilla onkin taipumus kasvattaa LDL-kolesterolia, niin varsinkin maitotuotteissa esiintyvät lyhempien hiiliketjujen tyydyttyneet rasvahapot vaikuttavat lähinnä kasvattavan suurempien LDL-partikkeleiden määrää. Koska pienemmät LDL-partikkelit ovat haitallisempia sydän- ja verisuonitautien riskin lisäämisessä, niin tämä LDL-kolesterolin nousu ei ole välttämättä niin haitallista kuin se alkuun antaisi ymmärtää (Sjogren et al., 2004).

## 6.2 Ravinnon lipidien määrä

Eräessä hiirillä tehdyssä tutkimuksessa hiirille syötettiin ruokavaliota, joka sisälsi 15 %, 25 %, 35 % tai 45 % rasvaa. Kokonaiskolesterolin määrissä ei ollut merkittäviä eroja ryhmien välillä, mutta vähemmän rasvaa syöneillä oli suhteessa vähemmän HDL-kolesterolia (Zhang et al., 2023). Hiirillä tehty koe ei kuitenkaan välttämättä kuvasta sitä, kuinka ihmiset vastaisivat samanlaiseen ruokavaliioon. Ketogeenisellä ruokavaliolla hiilihydraattien määrää rajoitetaan hyvin pieneksi, ja suurin osa energiasta saadaan rasvoista. Kun ketogeenistä ruokavaliota verrattiin välimerelliseen ruokavaliioon, jossa kasviperäisiä hiilihydraatteja saatiin runsaammin, huomattiin että ketogeenisellä ruokavaliolla LDL-kolesterolin taso oli suurempi. Vaikka ketogeenisellä ruokavaliolla myös HDL-kolesterolin taso nousi, niin LDL/HDL-suhde kasvoi, lisäten sydän- ja verisuonisairauksien riskiä (Gardner et al., 2022).

Toisessa tutkimuksessa ketogeenisellä kaloreita rajoittavalla ruokavaliolla henkilöiden LDL-kolesteroli laski lähtötasoon verrattuna, ja HDL-kolesteroli nousi. Tämä muutos voi kuitenkin olla hypokalorisuuden aiheuttaman painonlaskun ansiota, ja onkin mahdollista spekuloida, että sama lopputulos olisi saavutettu myös tavanomaisemmalla ravinnesuhteella (Dashti et al., 2004). Kun kaloreiden saanti ei ollut rajoitettu, niin kuuden (Urbain et al., 2017) tai neljän (Burén et al., 2021) viikon jälkeen ketogeenisellä ruokavaliolla terveiden aikuisten LDL-kolesterolin ja kokonaiskolesterolin määrä kasvoi, ja HDL-kolesteroli joko pysyi samana, tai nousi hieman. Joillakin henkilöillä kehon vaste suuriin rasvamääriin on herkempi, jolloin LDL-kolesterolin määrä voi yli kaksinkertaistua. Tämä LDL-kolesterolin nousu kuitenkin palautuu

lähes lähtötasoon, siirryttyään takaisin syömään tavanomaisemman määrän rasvaa (Schmidt et al., 2023).

### 6.3 Ravinnon kolesteroli

Ruokavaliosta saatu kolesterolin määrä on oleellinen tekijä ruokavalion terveyttä miettiessä. Koska suurin osa kehon kolesterolista valmistetaan kuitenkin *de novo* -synteesillä, ja syödystä kolesterolista imeytyy vain noin puolet, niin tämän vaikutus veren kolesterolitasoihin voi olla pienempi kuin monet luulevat. Connecticutin yliopistossa on tehty kaksi samankaltaista tutkimusta, jotka selvittivät vaikuttaako päivittäinen kananmunien syönti terveiden aikuisten kolesterolitasoon (DiMarco et al., 2017; Missimer et al., 2017). Toisessa verrattiin kahden kananmunan (~370 mg kolesterolia) aamiaista kaurapuuroa (~0 mg kolesterolia) vastaan, kun toisessa syötiin yhdestä kolmeen kananmunaa päivässä (~190–560 mg), ja tuloksia verrattiin aloitusarvoihin. Molemmissa päivittäisen energian saanti pysyi samana, mutta kananmunia syöville proteiinin ja rasvan suhteellinen osuus kasvoi. Mielenkiintoisesti tutkimusten tulokset olivat hieman erilaiset. Molemmissa kananmunan syönti kasvatti HDL-kolesterolin määrää, mutta vain Missimer A ja kumppaneiden tutkimuksessa kokonaiskolesteroli kasvoi. DiMarcon ja muiden (2017) tutkimuksessa LDL-kolesterolin määrä väheni, jolloin LDL-kolesterolin suhde HDL-kolesteroliin pieneni. Näiden kahden tutkimuksen mukaan kananmunista saatavalla kolesterolilla ei olisi merkittäviä negatiivisia vaikutuksia veren kolesteroliarvoihin, mutta parhaimmassa tapauksessa kolesterolin LDL/HDL-suhde voi parantua.

Myös Herron ym. (2002) osoittivat että kolesterolin lisääntyminen ravinnossa ei muuta LDL/HDL-suhdetta, mutta joillakin henkilöillä kokonaiskolesteroli kasvoi. Kolesterolitason kasvun vähyyttä selittää myös se, että lisääntynyt ravinnon kolesteroli vaimentaa *de novo*-kolesterolisynteesiä vähentämällä HMG-CoA reduktiaasin transkriptiota (Hu et al., 2010).

### 6.4 Johtopäätöksiä

Vaikka osa ihmisistä vastaakin eri tavalla täysin samaan ruokavalioon, voidaan joitakin suuntia antavia johtopäätöksiä tehdä. Yleisesti monityydyttymättömien rasvahappojen suurempi osuus ravinnossa parantaa kolesteroliarvoja, nostaa HDL-kolesterolin suhteellista osuutta. Myös päinvastainen on totta, eli tyydyttyneet ja *trans*-muotoiset rasvahapot ovat pääsääntöisesti epäterveellisempiä, mutta joillakin henkilöillä näiden haitallinen vaikutus ei ole yhtä suuri. Itse ravinnon kolesteroli ei näytä suurimmalla osalla ihmisistä huonontavan kolesteroliarvoja, mutta

koska joidenkin vaste on poikkeuksellisen suuri, niin riskit voi minimoida välttämällä liiallista määrää ravinnosta löytyvää kolesterolia.

Mikäli haluaa pitää kolesterolitasot terveellisempinä, niin on todennäköisesti parasta pitää ruokavalion lipideistä peräisin olevan energian saanti noin 30 % tasolla (Gardner et al., 2022). Mikäli suurin osa energiasta on peräisin erilaisista rasvoista, on todennäköistä, että tällä on haitallisia vaikutuksia kolesteroliarvoille.

Tästä syystä, mikäli on huolissaan omista kolesterolitasoistaan, on tiettyjä ruoka-aineita, joita kannattaa välttää. Esimerkiksi joidenkin eläinperäisten rasvojen käytön vähentämistä voi harkita. Kuitenkin joitakin rasvanlähteitä voi jopa lisätä, kuten kasvisperäisiä rasvoja, ja etenkin sellaisia, jotka sisältävät paljon monityydyttymättömiä rasvahappoja, kuten oliiviöljy. Näitäkin tulee nauttia kohtuudella, ja muistaa monipuolinen ruokavalio.

## 7. Kirjallisuusviitteet

- Almeida, R., & Dilão, R. (2022). Adaptive Hagen–Poiseuille flows on graphs. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 436, 133322. <https://doi.org/10.1016/j.physd.2022.133322>
- Bikle, D. D. (2021). Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action. *Endotext*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>
- Black, P., Sandoval, A., Arias-Barrau, E., & DiRusso, C. (2009). Targeting the Fatty Acid Transport Proteins (FATP) to Understand the Mechanisms Linking Fatty Acid Transport to Metabolism. *Immunology, Endocrine & Metabolic Agents in Medicinal Chemistry*, 9(1), 11–17. <https://doi.org/10.2174/187152209788009850>
- Blausen Medical. (2014). Medical gallery of Blausen Medical 2014. *WikiJournal of Medicine*, 1(2), 6–6. <https://doi.org/10.15347/wjm/2014.010>
- Boateng, L., Ansong, R., Owusu, W. B., & Steiner-Asiedu, M. (2016). Coconut oil and palm oil's role in nutrition, health and national development: A review. *Ghana Medical Journal*, 50(3), 189–196.
- Boyer, J. L. (2013). Bile Formation and Secretion. In *Comprehensive Physiology* (pp. 1035–1078). Wiley. <https://doi.org/10.1002/cphy.c120027>
- Burén, J., Ericsson, M., Damasceno, N., & Sjödin, A. (2021). A Ketogenic Low-Carbohydrate High-Fat Diet Increases LDL Cholesterol in Healthy, Young, Normal-Weight Women: A Randomized Controlled Feeding Trial. *Nutrients*, 13(3), 814. <https://doi.org/10.3390/nu13030814>
- Carroll, R. G., Zaslona, Z., Galván-Peña, S., Koppe, E. L., Sévin, D. C., Angiari, S., Triantafilou, M., Triantafilou, K., Modis, L. K., & O'Neill, L. A. (2018). An unexpected link between fatty acid synthase and cholesterol synthesis in proinflammatory macrophage activation. *Journal of Biological Chemistry*, 293(15), 5509–5521. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.001921>
- Coates, H. W., Capell-Hattam, I. M., & Brown, A. J. (2021). The mammalian cholesterol synthesis enzyme squalene monooxygenase is proteasomally truncated to a constitutively active form. *Journal of Biological Chemistry*, 296, 100731. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100731>
- Dashti, H. M., Mathew, T. C., Hussein, T., Asfar, S. K., Behbahani, A., Khoursheed, M. A., Al-Sayer, H. M., Bo-Abbas, Y. Y., & Al-Zaid, N. S. (2004). Long-term effects of a ketogenic diet in obese patients. *Experimental and Clinical Cardiology*, 9(3), 200–205.
- Di, L., & Maiseyeu, A. (2021). Low-density lipoprotein nanomedicines: mechanisms of targeting, biology, and theranostic potential. *Drug Delivery*, 28(1), 408–421. <https://doi.org/10.1080/10717544.2021.1886199>
- DiMarco, D. M., Missimer, A., Murillo, A. G., Lemos, B. S., Malysheva, O. v., Caudill, M. A., Blesso, C. N., & Fernandez, M. L. (2017). Intake of up to 3 Eggs/Day Increases HDL

Cholesterol and Plasma Choline While Plasma Trimethylamine- *N* -oxide is Unchanged in a Healthy Population. *Lipids*, 52(3), 255–263. <https://doi.org/10.1007/s11745-017-4230-9>

Feingold, K. R., & Grunfeld, C. (2024). Introduction to Lipids and Lipoproteins. *Endotext*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>

Gardner, C. D., Landry, M. J., Perelman, D., Petlura, C., Durand, L. R., Aronica, L., Crimarco, A., Cunanan, K. M., Chang, A., Dant, C. C., Robinson, J. L., & Kim, S. H. (2022). Effect of a ketogenic diet versus Mediterranean diet on glycated hemoglobin in individuals with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: The interventional Keto-Med randomized crossover trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 116(3), 640–652. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac154>

Ginsberg, H. N. (1998). Lipoprotein Physiology. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 27(3), 503–519. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(05\)70023-2](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(05)70023-2)

Gonçalves, B., Pinto, T., Aires, A., Morais, M. C., Bacelar, E., Anjos, R., Ferreira-Cardoso, J., Oliveira, I., Vilela, A., & Cosme, F. (2023). Composition of Nuts and Their Potential Health Benefits—An Overview. *Foods*, 12(5), 942. <https://doi.org/10.3390/foods12050942>

Grefhorst, A., Verkade, H. J., & Groen, A. K. (2019). The TICE Pathway: Mechanisms and Lipid-Lowering Therapies. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, 15(1), 70. <https://doi.org/10.14797/mdcj-15-1-70>

Gu, Y., & Yin, J. (2020). Saturated fatty acids promote cholesterol biosynthesis: Effects and mechanisms. *Obesity Medicine*, 18, 100201. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100201>

Herron, K. L., Vega-Lopez, S., Conde, K., Ramjiganesh, T., Roy, S., Shachter, N. S., & Fernandez, M. L. (2002). Pre-Menopausal Women, Classified as Hypo- or Hyper-Responders, do not Alter their LDL/HDL Ratio Following a High Dietary Cholesterol Challenge. *Journal of the American College of Nutrition*, 21(3), 250–258. <https://doi.org/10.1080/07315724.2002.10719218>

Hu, Y.-W., Zheng, L., & Wang, Q. (2010). Regulation of cholesterol homeostasis by liver X receptors. *Clinica Chimica Acta*, 411(9–10), 617–625. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.12.027>

Hui, D. Y. (2016). Intestinal phospholipid and lysophospholipid metabolism in cardiometabolic disease. *Current Opinion in Lipidology*, 27(5), 507–512. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000334>

Iqbal, J., & Hussain, M. M. (2009). Intestinal lipid absorption. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 296(6), E1183–E1194. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90899.2008>

Jarauta, E., Bea-Sanz, A. M., Marco-Benedi, V., & Lamiquiz-Moneo, I. (2020). Genetics of Hypercholesterolemia: Comparison Between Familial Hypercholesterolemia and Hypercholesterolemia Nonrelated to LDL Receptor. *Frontiers in Genetics*, 11. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.554931>

Julve, J., Martín-Campos, J. M., Escolà-Gil, J. C., & Blanco-Vaca, F. (2016). Chylomicrons: Advances in biology, pathology, laboratory testing, and therapeutics. *Clinica Chimica Acta*, 455, 134–148. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.02.004>

Kaur, N., Chugh, V., & Gupta, A. K. (2014). Essential fatty acids as functional components of foods- a review. *Journal of Food Science and Technology*, 51(10), 2289. <https://doi.org/10.1007/S13197-012-0677-0>

Kettunen Raimo. (2023). *Sepelvaltimotauti - Terveyskirjasto*. Retrieved June 6, 2024, from <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00077>

Kim, M., Wende, H., Walcher, J., Kühnemund, J., Cheret, C., Kempa, S., McShane, E., Selbach, M., Lewin, G. R., & Birchmeier, C. (2018). Maf links Neuregulin1 signaling to cholesterol synthesis in myelinating Schwann cells. *Genes & Development*, 32(9–10), 645–657. <https://doi.org/10.1101/gad.310490.117>

Lehninger, A. L (1982). *Principles of Biochemistry*. Worth Publishers Inc.

Liang, C.-, Yen, E., Nelson, D. W., & Yen, M.-I. (2015). Thematic Review Series: Intestinal Lipid Metabolism: New Developments and Current Insights Intestinal triacylglycerol synthesis in fat absorption and systemic energy metabolism. *Journal Lipid Research*, 56, 489–501. <https://doi.org/10.1194/jlr.R052902>

Loftus I. Mechanisms of Plaque Rupture. In: Fitridge R, Thompson M, editors. Mechanisms of Vascular Disease: A Reference Book for Vascular Specialists [Internet]. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2011. 4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534259/>

Luo, J., Yang, H., & Song, B. L. (2019). Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2019 21:4, 21(4), 225–245. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0190-7>

Lv, Z., Bao, H., Zhu, M., Xie, Y., Tang, H., Miao, D., Guo, X., Zhai, X., Wang, S., Chen, H., Cong, D., Liu, X., & Pei, J. (2023). A novel deformable liposomal hydrogel loaded with a SREBP-1-inhibiting polypeptide for reducing sebum synthesis in golden hamster model. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 187, 106483. <https://doi.org/10.1016/J.EJPS.2023.106483>

Mansbach, C. M., & Siddiqi, S. A. (2010). *The Biogenesis of Chylomicrons*. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909-135801>

Marciani, L., Faulks, R., Wickham, M. S. J., Bush, D., Pick, B., Wright, J., Cox, E. F., Fillery-Travis, A., Gowland, P. A., & Spiller, R. C. (2008). Effect of intragastric acid stability of fat emulsions on gastric emptying, plasma lipid profile and postprandial satiety. *British Journal of Nutrition*, 101(6), 919–928. <https://doi.org/10.1017/S0007114508039986>

Matthan, N. R., Dillard, A., Lecker, J. L., Ip, B., & Lichtenstein, A. H. (2009). Effects of Dietary Palmitoleic Acid on Plasma Lipoprotein Profile and Aortic Cholesterol Accumulation Are Similar to Those of Other Unsaturated Fatty Acids in the F1B Golden Syrian Hamster. *The Journal of Nutrition*, 139(2), 215–221. <https://doi.org/10.3945/JN.108.099804>

- Matthäus, B., & Musazcan Özcan, M. (2015). Oil Content, Fatty Acid Composition and Distributions of Vitamin-E-Active Compounds of Some Fruit Seed Oils. *Antioxidants*, 4(1), 124–133. <https://doi.org/10.3390/antiox4010124>
- Mayo Clinic. (2023). High cholesterol - Symptoms and causes - Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-cholesterol/symptoms-causes/syc-20350800>
- Mensink, R. P., & Katan, M. B. (1990). Effect of Dietary trans Fatty Acids on High-Density and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Healthy Subjects. *New England Journal of Medicine*, 323(7), 439–445. <https://doi.org/10.1056/NEJM199008163230703>
- Mínguez Rodríguez, B., Molera Busoms, C., Martorell Sampol, L., García Romero, R., Colomé Rivero, G., & Martín de Carpi, J. (2022). Heterozygous mutations of ATP8B1, ABCB11 and ABCB4 cause mild forms of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis in a pediatric cohort. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*, 45(8), 585–592. <https://doi.org/10.1016/J.GASTRE.2021.12.004>
- Missimer, A., DiMarco, D., Andersen, C., Murillo, A., Vergara-Jimenez, M., & Fernandez, M. (2017). Consuming Two Eggs per Day, as Compared to an Oatmeal Breakfast, Decreases Plasma Ghrelin while Maintaining the LDL/HDL Ratio. *Nutrients*, 9(2), 89. <https://doi.org/10.3390/nu9020089>
- Mokhtar, F. B. A., Plat, J., & Mensink, R. P. (2022). Genetic variation and intestinal cholesterol absorption in humans: A systematic review and a gene network analysis. *Progress in Lipid Research*, 86, 101164. <https://doi.org/10.1016/J.PLIPRES.2022.101164>
- N´Goma, J.-C. B., Amara, S., Dridi, K., Jannin, V., & Carrière, F. (2012). Understanding the lipid-digestion Processes in the GI Tract Before Designing lipid-based drug-delivery Systems. *Therapeutic Delivery*, 3(1), 105–124. <https://doi.org/10.4155/tde.11.138>
- Notarnicola, M., Messa, C., Refolo, M. G., Tutino, V., Miccolis, A., & Caruso, M. G. (2010). Synergic effect of Eicosapentaenoic acid and Lovastatin on gene expression of HMGCoA reductase and LDL receptor in cultured HepG2 cells. *Lipids in Health and Disease*, 9(1), 135. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-9-135>
- Oh, Y., Jin, Y., & Park, Y. (2015). Synergic hypocholesterolaemic effect of *n*-3 PUFA and oestrogen by modulation of hepatic cholesterol metabolism in female rats. *British Journal of Nutrition*, 114(11), 1766–1773. <https://doi.org/10.1017/S0007114515003517>
- Patkova, A., Joskova, V., Havel, E., Kovarik, M., Kucharova, M., Zadak, Z., & Hronek, M. (2017). Energy, Protein, Carbohydrate, and Lipid Intakes and Their Effects on Morbidity and Mortality in Critically Ill Adult Patients: A Systematic Review. *Advances in Nutrition*, 8(4), 624–634. <https://doi.org/10.3945/an.117.015172>
- Paukner, K., Králová Lesná, I., & Poledne, R. (2022). Cholesterol in the Cell Membrane—An Emerging Player in Atherogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1), 533. <https://doi.org/10.3390/ijms23010533>



- Pustjens, A., Boerrigter-Eenling, R., Koot, A., Rozijn, M., & van Ruth, S. (2017). Characterization of Retail Conventional, Organic, and Grass Full-Fat Butters by Their Fat Contents, Free Fatty Acid Contents, and Triglyceride and Fatty Acid Profiling. *Foods*, 6(4), 26. <https://doi.org/10.3390/foods6040026>
- Reboul, E., Klein, A., Bietrix, F., Gleize, B., Malezet-Desmoulins, C., Schneider, M., Margotat, A., Lagrost, L., Collet, X., & Borel, P. (2006). Scavenger Receptor Class B Type I (SR-BI) Is Involved in Vitamin E Transport across the Enterocyte. *Journal of Biological Chemistry*, 281(8), 4739–4745. <https://doi.org/10.1074/jbc.M509042200>
- Rodwell, V. W., Bender, D. A., Botham, K. A., Kennelly, P. J., Weil, P. A. (2015) *Harper's Illustrated Biochemistry*, McGraw-Hill Education
- Revelou, P.-K., Xagoraris, M., Alexandropoulou, A., Kanakis, C. D., Papadopoulos, G. K., Pappas, C. S., & Tarantilis, P. A. (2021). Chemometric Study of Fatty Acid Composition of Virgin Olive Oil from Four Widespread Greek Cultivars. *Molecules*, 26(14), 4151. <https://doi.org/10.3390/molecules26144151>
- Roth, G. A., Mensah, G. A., Johnson, C. O., Addolorato, G., Ammirati, E., Baddour, L. M., Barengo, N. C., Beaton, A. Z., Benjamin, E. J., Benziger, C. P., Bonny, A., Brauer, M., Brodmann, M., Cahill, T. J., Carapetis, J., Catapano, A. L., Chugh, S. S., Cooper, L. T., Coresh, J., ... Fuster, V. (2020). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(25), 2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
- Schiffer, L., Barnard, L., Baranowski, E. S., Gilligan, L. C., Taylor, A. E., Arlt, W., Shackleton, C. H. L., & Storbeck, K.-H. (2019). Human steroid biosynthesis, metabolism and excretion are differentially reflected by serum and urine steroid metabolomes: A comprehensive review. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 194, 105439. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105439>
- Schmidt, T., Harmon, D. M., Kludtke, E., Mickow, A., Simha, V., & Kopecky, S. (2023). The Impact of The Ketogenic Diet on Cholesterol Levels in “Hyper Responders.” *American Journal of Preventive Cardiology*, 15. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2023.100548>
- Shao, F., & Ford, D. A. (2014). Elaidic Acid Increases Hepatic Lipogenesis by Mediating Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c Activity in HuH-7 Cells. *Lipids*, 49(5), 403–413. <https://doi.org/10.1007/s11745-014-3883-x>
- Shelness, G. S., & Sellers, J. A. (2001). Very-low-density lipoprotein assembly and secretion. *Current Opinion in Lipidology*, 12(2), 151–157. <https://doi.org/10.1097/00041433-200104000-00008>
- Shen, W.-J., Azhar, S., & Kraemer, F. B. (2018). SR-B1: A Unique Multifunctional Receptor for Cholesterol Influx and Efflux. *Annual Review of Physiology*, 80(1), 95–116. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021317-121550>
- Shi, Q., Chen, J., Zou, X., & Tang, X. (2022). Intracellular Cholesterol Synthesis and Transport. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.819281>

- Sit, P. S. (2013). Studying molecular-scale protein–surface interactions in biomaterials. *Characterization of Biomaterials*, 182–223. <https://doi.org/10.1533/9780857093684.182>
- Sjogren, P., Rosell, M., Skoglund-Andersson, C., Zdravkovic, S., Vessby, B., de Faire, U., Hamsten, A., Hellenius, M. L., & Fisher, R. M. (2004). Milk-Derived Fatty Acids Are Associated with a More Favorable LDL Particle Size Distribution in Healthy Men. *The Journal of Nutrition*, 134(7), 1729–1735. <https://doi.org/10.1093/JN/134.7.1729>
- Staels, B., & Fonseca, V. A. (2009). Bile Acids and Metabolic Regulation. *Diabetes Care*, 32(suppl\_2), S237–S245. <https://doi.org/10.2337/dc09-S355>
- Takeuchi, Y., Yahagi, N., Izumida, Y., Nishi, M., Kubota, M., Teraoka, Y., Yamamoto, T., Matsuzaka, T., Nakagawa, Y., Sekiya, M., Iizuka, Y., Ohashi, K., Osuga, J., Gotoda, T., Ishibashi, S., Itaka, K., Kataoka, K., Nagai, R., Yamada, N., ... Shimano, H. (2010). Polyunsaturated Fatty Acids Selectively Suppress Sterol Regulatory Element-binding Protein-1 through Proteolytic Processing and Autolop Regulatory Circuit. *Journal of Biological Chemistry*, 285(15), 11681–11691. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.096107>
- Terveyden ja Hyvinvoinnin laitos (2019) Suomalaisten kolesterolitasot ja tyydyttyneen rasvan saanti ylittävät edelleen suositukset. Lähteestä [https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/138968/URN\\_ISBN\\_978-952-343-434-9.pdf?sequence](https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/138968/URN_ISBN_978-952-343-434-9.pdf?sequence)
- Urbain, P., Strom, L., Morawski, L., Wehrle, A., Deibert, P., & Bertz, H. (2017). Impact of a 6-week non-energy-restricted ketogenic diet on physical fitness, body composition and biochemical parameters in healthy adults. *Nutrition & Metabolism*, 14(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s12986-017-0175-5>
- Vartiainen, E., Laatikainen, T., Tapanainen, H., & Puska, P. (2016). Changes in Serum Cholesterol and Diet in North Karelia and All Finland. *Global Heart*, 11(2), 179–184. <https://doi.org/10.1016/J.GHEART.2016.04.006>
- Wang, J., Xiao, Q., Wang, L., Wang, Y., Wang, D., & Ding, H. (2022). Role of ABCA1 in Cardiovascular Disease. *Journal of Personalized Medicine*, 12(6), 1010. <https://doi.org/10.3390/jpm12061010>
- World Health Organization. (2020). The top 10 causes of death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Xiao, C., Stahel, P., & Lewis, G. F. (2019). Regulation of Chylomicron Secretion: Focus on Post-Assembly Mechanisms. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 7(3), 487–501. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.10.015>
- Yáñez, J. A., Wang, S. W. J., Knemeyer, I. W., Wirth, M. A., & Alton, K. B. (2011). Intestinal lymphatic transport for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 63(10–11), 923–942. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.05.019>

Yang, S.-T., Kreuzberger, A. J. B., Lee, J., Kiessling, V., & Tamm, L. K. (2016). The role of cholesterol in membrane fusion. *Chemistry and Physics of Lipids*, *199*, 136–143.  
<https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2016.05.003>

Yuan, M., Singer, M. R., Pickering, R. T., & Moore, L. L. (2022). Saturated fat from dairy sources is associated with lower cardiometabolic risk in the Framingham Offspring Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *116*(6), 1682–1692.  
<https://doi.org/10.1093/AJCN/NQAC224>

Zhang, L., Li, X., Liu, X., Wu, X., Xu, Q., Qu, J., Li, X., Zhu, Y., Wen, L., & Wang, J. (2023). High-Carbohydrate Diet Consumption Poses a More Severe Liver Cholesterol Deposition than a High-Fat and High-Calorie Diet in Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(19), 14700. <https://doi.org/10.3390/ijms241914700>

Zhou, L., LI, C., Gao, L., & Wang, A. (2015). High-density lipoprotein synthesis and metabolism (Review). *Molecular Medicine Reports*, *12*(3), 4015–4021.  
<https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3930>

Zock, P. L., & Katan', M. B. (1992). *Hydrogenation alternatives: effects of trans fatty acids and stearic acid versus linoleic acid on serum lipids and lipoproteins in humans*.  
[https://doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)41530-5](https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)41530-5)