

Un article de Ray Peat

<http://raypeat.com/articles/articles/unsuitablefats.shtml>

Graisses appropriées, graisses inadéquates : problèmes d'alimentation

Depuis cinquante ans, les médias de masse font réfléchir le public sur les graisses dans leur alimentation, remplissant la culture de clichés sur les mauvaises graisses animales saturées qui augmentent le cholestérol, ou dernièrement les gras trans dans la margarine, et d'images d'artères bouchées par de mauvaises graisses. L'instruction publique sur les graisses que nous devrions manger ressemble au manuel du propriétaire d'une voiture, qui vous dit quel type d'huile à moteur, de carburant et de liquide de refroidissement utiliser ; ils nous disent qu'ils savent comment notre corps fonctionne et qu'ils savent ce dont il a besoin. Mais aujourd'hui, même après que le génome humain aurait été en partie "décodé", les fonctions biologiques des graisses ont à peine commencé à être étudiées.

Pour comprendre les questions actuelles concernant les graisses dans la nutrition et la médecine, il est utile d'examiner le développement historique de la recherche biochimique et physiologique sur les graisses dans divers contextes, y compris l'agriculture et l'économie, ainsi que les effets des idées changeantes sur la structure cellulaire, les vitamines, les hormones, l'immunologie, le développement du cerveau, l'évolution et la compréhension croissante des interactions de la physiologie et l'écologie. Nous devons reconnaître la complexité de la physiologie des graisses, pour apprécier la complexité de l'organisme vivant.

Les considérations financières ont conduit la recherche sur les graisses de manière très évidente. En 1883, Mark Twain a décrit comment la fraude commerciale utilisait de nouvelles technologies pour remplacer le beurre et l'huile d'olive par des graisses et huiles bon marché... Les graisses dures telles que le suif, qui avait été utilisé pour fabriquer du savon et des bougies, ont commencé à être largement utilisées comme substitut du beurre au 19e siècle. Vers 1912, les chimistes ont trouvé des moyens économiques de solidifier (pour les utiliser comme substitut du beurre) les huiles liquides très bon marché, comme l'huile de coton, l'huile de lin, l'huile de baleine et l'huile de poisson, qui ont été utilisées principalement comme carburants ou vernis. Les huiles de graines étaient si bon marché que les emballeurs de viande sont rapidement devenus d'importants producteurs d'huiles de graines de coton hydrogénées et d'huiles de soja, afin d'augmenter leur approvisionnement limité en saindoux ou en suif à vendre comme shortening ou margarine.

Entre 1912 et 1927, plusieurs études ont rapporté que les animaux pouvaient vivre sans gras et qu'en fait, ils vivaient plus longtemps et sans la mortalité normale due au cancer. Dans les années 1940 et 1950, la plupart des manuels scolaires qui mentionnaient l'idée que certaines matières grasses étaient des nutriments essentiels la décrivaient comme une idée controversée. Mais les industries pétrolières ont utilisé efficacement les relations publiques pour vendre les bienfaits médicaux (cardioprotecteurs) d'un régime alimentaire contenant des quantités accrues d'acides linoléiques et linoléiques, qu'elles ont appelés les acides gras essentiels. Ils ont commencé à citer une publication

de 1929 (par G. Burr et M. Burr) qui prétendait démontrer l'essentialité de ces acides gras, tout en ignorant les publications qui pointaient dans des directions différentes.

Le faible coût des huiles de graines a conduit à leur utilisation dans l'alimentation animale, pour favoriser la croissance. Dans les années 1940, les huiles polyinsaturées, y compris les huiles de poisson, étaient connues pour causer la détérioration du cerveau, des muscles et des gonades chez une variété d'animaux, et on a constaté que cela était principalement causé par leur destruction de la vitamine E. Peu après, la maladie appelée stéatite ou maladie du gras jaune a été découverte chez divers animaux qui avaient reçu trop de poisson ou de graisse de poisson.

L'huile de lin et l'huile de poisson ont été utilisées pour la fabrication de vernis et de peintures parce que ce sont des "huiles siccatives" qui réagissent avec l'oxygène pour polymériser et durcir. Les propriétés physiques et chimiques des huiles sont assez bien comprises, et parmi les acides gras polyinsaturés (AGPI), les acides gras oméga-3 réagissent plus facilement avec l'oxygène. La chaleur, la lumière et l'humidité augmentent leurs interactions spontanées avec l'oxygène, et en plus de se polymériser, ces huiles produisent une variété de particules réactives, dont l'acroléine, qui se combinent à d'autres substances, comme les protéines cellulaires et l'ADN, avec des effets hautement toxiques. À basse température et à faible concentration d'oxygène, ces huiles ne sont pas très réactives. Les graisses qui durcissent à basse température (comme le font les graisses saturées) ne seraient pas pratiques pour les organismes qui vivent dans un environnement frais, et ainsi les organismes régulent le type de graisse qu'ils synthétisent en fonction de la température de leurs tissus. Le fait que certains types d'acides gras polyinsaturés fonctionnent bien dans le poisson, les vers et les insectes ne signifie pas qu'ils sont des graisses idéales pour les mammifères.

Le fait que la vitamine E prévient ou guérit certaines des principales maladies des animaux de ferme causées par un excès d'AGPI et qu'elle peut retarder le développement du rancissement des huiles stockées a rapidement conduit à la croyance persistante que la peroxydation lipidique est le seul effet toxique des huiles végétales. Cependant, les huiles étaient perçues comme causant d'autres problèmes, y compris le vieillissement accéléré et l'obésité, mais ces problèmes n'intéressaient pas les agriculteurs, qui voulaient vendre les jeunes animaux gras le moins cher et le plus rapidement possible. Même les huiles fraîches ont des effets toxiques, et les dommages oxydatifs qu'elles causent sont souvent la conséquence de ces autres actions toxiques.

Un autre additif alimentaire bon marché, l'huile de noix de coco, s'est avéré augmenter la consommation alimentaire tout en ralentissant le gain de poids, de sorte qu'il n'était pas populaire dans l'industrie de la viande. Les huiles de graines hautement insaturées ont eu l'effet contraire, de produire un engraissement rapide de l'animal, tout en diminuant la consommation alimentaire, de sorte qu'en 1950, le maïs et le soja étaient largement considérés comme des aliments optimaux pour maximiser les profits dans la production d'animaux à viande. C'est à cette époque que l'industrie a découvert qu'elle pouvait commercialiser les huiles liquides directement auprès des consommateurs, en tant qu'aliments favorisant la santé, sans prendre la peine de les transformer en shortening solide ou en margarine. D'une manière ou d'une autre, peu de physiologistes ont continué à réfléchir aux conséquences du ralentissement métabolique, de l'obésité et des maladies dégénératives connexes.

Au fur et à mesure que la recherche sur les vitamines avançait dans les années 1940, le laboratoire de Roger Williams au Clayton Foundation Biochemical Institute de l'Université du Texas à Austin a reconnu la " carence en graisse " des Bourreaux comme une carence en vitamine B6, et a montré que

lorsqu'ils avaient produit cette maladie avec un régime similaire à celui qu'ils avaient utilisé, ils pouvaient la guérir en lui donnant la vitamine B6. Au début des années 1930, George Burr avait découvert que les animaux suivant un régime sans gras avaient un taux de métabolisme extrêmement élevé, mais il n'a pas étudié les ramifications importantes de cette observation, telles que leurs besoins accrus en vitamines et minéraux, en fonction de leur taux de métabolisme. L'AGPI ralentit le métabolisme et cet effet est bon pour l'agriculture.

La pression commerciale sur la recherche sur les matières grasses a créé une nouvelle façon de rédiger les rapports de recherche qui, plusieurs décennies auparavant, n'aurait pas été acceptable. Par exemple, les effets d'une graisse spécifique sur quelques-uns des composants d'un processus complexe comme la coagulation sont souvent décrits dans le titre, l'introduction et la conclusion d'un article comme s'ils révélaient un moyen de prévenir les maladies cardiaques. Les effets des graisses insaturées sur les cellules in vitro sont souvent le contraire de leurs effets sur les animaux vivants, mais les éditeurs permettent aux auteurs d'affirmer que leurs résultats in vitro justifient une utilisation alimentaire ou thérapeutique des graisses. Les revues de médecine et de nutrition sont maintenant les sites préférés pour les communiqués de presse commerciaux, composés de façon à ressembler superficiellement à des rapports scientifiques.

Les effets suppressifs des graisses insaturées sur la production d'énergie mitochondriale ont été largement étudiés, car c'est cet effet qui rend l'engraissement des animaux avec des PUFA si économique. Plutôt que d'interpréter cela comme un effet toxique, en utilisant la structure innée et la fonction de la mitochondrie comme point de référence pour évaluer les composants alimentaires, la consommation d'huiles "bonnes" est utilisée comme point de référence pour évaluer la signification du métabolisme ("efficacité est bonne", "faible consommation d'oxygène est bonne"). Partant de l'idée que les huiles sont des promoteurs de santé qui augmentent l'efficacité métabolique, la théorie jamais viable du "taux de vieillissement" a été réanimée : L'effet anti-respiratoire de l'AGPI est utilisé (illogiquement) pour revenir à l'idée que le vieillissement est proportionnel à la quantité d'oxygène consommée, car les animaux qui manquent des nutriments essentiels supposés ("animaux défectueux") consomment rapidement de l'oxygène - brûlant rapidement des calories, ils sont supposés être comme une bougie qui ne dure pas aussi longtemps si elle brûle fortement. L'ancienne théorie est simplement ressuscitée pour expliquer pourquoi l'action anti-respiratoire des AGPI pourrait être bénéfique, justifiant la promotion de leur utilisation comme aliments et drogues.

Habituellement, en biochimie et en physiologie, l'inhibition d'une enzyme est considérée comme une suggestion de toxicité, mais lorsque le point de référence est l'idée de la bonté de l'AGPI, l'activité d'une enzyme intrinsèque est considérée comme une preuve de dommage, et son inhibition (par AGPI) est considérée comme la situation appropriée et saine. L'enzyme qui produit l'acide gras d'hydromel est fortement inhibée par les huiles de graines d'AGPI (moins fortement par les huiles de poisson), et la présence de l'acide d'hydromel dans les tissus est donc considérée comme la preuve que l'animal souffre de dommages résultant de l'absence d'AGPI. L'acide d'hydromel a des effets anti-inflammatoires précieux et est associé à de nombreux avantages biologiques, mais le manque de financement empêche la recherche dans cette direction.

En 1920, les acides gras polyinsaturés étaient reconnus pour inhiber les enzymes protéolytiques. A cette époque, la production de graisses insaturées était considérée comme une caractéristique de

certaines agents pathogènes, capables de surmonter les fonctions protéolytiques-phagocytaires du système immunitaire.

Des études éparses ont montré que les graisses polyinsaturées inhibent les enzymes protéolytiques impliquées dans la digestion des aliments, dans l'élimination des caillots, dans la formation de l'hormone thyroïdienne et de nombreux autres processus physiologiques essentiels. Mais actuellement, la seule implication tirée de cette vaste classe d'effets de l'AGPI est que certaines enzymes protéolytiques sont impliquées dans les processus pathologiques et que, par conséquent, une consommation accrue d'AGPI serait appropriée, en raison de leur capacité à supprimer une enzyme protéolytique nuisible conditionnellement. Comme l'organisme se compose principalement de protéines, il existe des systèmes innés complexes pour réguler les enzymes protéolytiques, les activer ou les inactiver au besoin, et il est peu probable que cette complexité dépende de facteurs alimentaires variables et instables. Les substances exogènes qui inhibent certaines protéases pourraient créer une variété illimitée d'irrégularités fonctionnelles et anatomiques.

Certaines des enzymes intéressantes affectées spécifiquement par les acides gras polyinsaturés sont celles impliquées dans la production d'hormones. Bien qu'ils inhibent la formation de progestérone et d'androgènes, ils activent la synthèse de l'œstrogène, qui à son tour active la libération d'acides gras polyinsaturés plus libres dans les tissus, selon un modèle de rétroaction positive.

L'inhibition des enzymes de détoxification par les AGPI (Tsoutsikos, et al., 2004) affecte de nombreux processus, tels que l'élimination des œstrogènes, contribuant à la rétroaction positive entre les œstrogènes et les huiles. Les campagnes efficaces de l'industrie de l'œstrogène tendent à en faire perdre le sens.

L'une des théories éternelles du vieillissement qui est restée viable est la théorie du métaplasme/lipofuscine/pigment d'âge, l'idée qu'une matière toxique s'accumule dans les tissus avec le temps. Le pigment d'âge contient des protéines, de l'AGPI réticulé et des métaux. L'inhibition des enzymes protéolytiques est impliquée dans son accumulation, et le rapport des AGPI aux acides gras saturés est un facteur important dans sa formation. L'œstrogène est l'un des facteurs qui peuvent favoriser la formation de pigments d'âge, probablement en partie parce que son action lipolytique augmente l'exposition des cellules aux acides gras libres. La lipofuscine contribue à l'inhibition de la protéolyse, probablement en partie par une production accrue de radicaux libres et de peroxyde d'hydrogène.

Les enzymes protéolytiques sont une partie essentielle de l'immunité innée, et l'acide gras hautement insaturé, l'EPA, qui est le plus immunosuppresseur des graisses, empêche fortement la protéolyse dans certaines cellules. Les cellules tueuses naturelles (NK) et les cellules phagocytaires sont deux types de cellules qui sont supprimées par l'AGPI, et elles sont impliquées dans de nombreux types d'événements physiologiques, pas seulement la destruction des cellules tumorales et des cellules infectées par un virus.

Les effets immunosuppresseurs des AGPI sont très généraux. De nombreux métabolites dont on sait qu'ils ont des effets nocifs sur le système immunitaire sont augmentés par l'AGPI (histamine[Masini, et al., 1990], sérotonine, lactate, oxyde nitrique[Omura, et al., 2001]). Ces substances sont également impliquées dans le développement de tumeurs.

En plus d'inhiber les enzymes et d'être convertis en prostaglandines, les acides gras polyinsaturés ont des effets directs, comme signaux (ou interférences avec les signaux) sur de nombreux tissus. La croyance que les AGPI sont des nutriments essentiels a influencé la façon dont les seuils d'excitabilité cellulaire sont interprétés. L'anxiété et la panique peuvent être interprétées comme de la vigilance, le calme peut être interprété comme de la stupidité. Plus précisément, la potentialisation à long terme (PTS) peut contribuer aux crises convulsives, à la sénilité et à l'excitotoxicité, ainsi qu'à l'apprentissage, mais de nombreux titres et conclusions associent une PTS accrue à une PTS améliorée, ce qui signifie qu'elle a une valeur biologique pour l'animal.

La capacité des cellules nerveuses à devenir tranquilles après l'excitation est essentielle à l'apprentissage et à la perception. Cette capacité est perdue avec l'âge, car l'équilibre fonctionnel du cerveau passe des nerfs GABA-ergique aux nerfs glutamatergiques. Les acides gras polyinsaturés favorisent l'état nerveux exciteur. La combinaison de l'inhibition respiratoire et de l'excitation peut produire une mort cellulaire excitotoxique. Si la doctrine de "l'essentialité de l'AGPI" n'avait pas été aussi influente, différentes interprétations des seuils excitateurs, du métabolisme énergétique et même de la structure cellulaire auraient pu se développer plus pleinement.

La concentration de graisses polyinsaturées dans le cerveau a conduit de nombreuses personnes à dire que les "acides gras essentiels sur le plan nutritionnel", en particulier les acides gras oméga-3, sont essentiels au développement du cerveau (pour la formation des membranes des cellules nerveuses) et à la formation des synapses, et qu'il serait souhaitable de les augmenter dans l'alimentation. Les types d'arguments qu'ils utilisent ne tiennent tout simplement pas compte des preuves réelles : Les cellules peuvent se multiplier indéfiniment dans les plats de culture sans les acides gras essentiels, les insectes peuvent se multiplier pendant des générations dans les régimes sans les graisses insaturées, formant des synapses et des cerveaux normaux, et les mammifères nourris avec de très petites quantités de graisses insaturées se développent avec un cerveau parfaitement normal, peut-être même supérieur.

L'une des graisses de la série oméga-9, que le corps humain peut synthétiser, l'acide nervonique, est un constituant majeur des tissus cérébraux, mais ses fonctions importantes dans le développement du cerveau ont été à peine étudiées. Contrairement aux acides gras insaturés acide oléique, acide linoléique et acide eicosapentaénoïque (EPA), l'acide nervonique n'est pas associé aux "facteurs de risque coronariens" et il a été suggéré qu'il pourrait être utilisé chez les adultes pour prévenir les maladies liées à l'obésité. (Oda, et al., 2005).

L'un des principaux domaines de recherche qui a été négligé concerne le rôle des graisses dans la modification de la façon dont les protéines et les acides nucléiques interagissent avec l'eau, sans doute le processus physiologique le plus fondamental de tous. Les graisses insaturées sont plus solubles dans l'eau que les graisses saturées, et elles sont impliquées dans de nombreux problèmes de perméabilité et d'œdème.

Au cours du vieillissement et de l'évolution, il y a des changements systématiques dans la teneur en eau des tissus qui semblent correspondre à des changements dans le taux de métabolisme, au degré d'insaturation des graisses cellulaires, à la fonction thyroïdienne et à la température. L'intensité métabolique et la longévité peuvent être modifiées en modifiant le degré de saturation des graisses dans l'alimentation et les tissus, mais, malgré presque un siècle d'études sporadiques, personne n'a encore trouvé en détail la façon la plus appropriée de le faire. Mais il est devenu clair que la

mitochondrie "découplée", qui "gaspille l'oxygène et les calories", est protectrice contre les radicaux libres, le cancer et le vieillissement. L'hormone thyroïdienne et l'absence d'AGPI sont des facteurs importants pour soutenir la mitochondrie "gaspilleuse".

Bien que les interactions complexes de l'anatomie, de l'énergie, de la température, de la nutrition des graisses, de la teneur en eau des tissus et des hormones n'aient pas été systématiquement étudiées, certains des principes concernant l'aptitude biologique de graisses spécifiques sont déjà appliqués dans le contexte limité du traitement.

À l'heure actuelle, la question la plus importante est de reconnaître les dangers que présente l'intrusion du pouvoir des entreprises dans la science, surtout en ce qui concerne la nutrition et la médecine, et d'examiner les répercussions des effets connus de l'AGPI sur tous nos systèmes biologiques.

Les acides gras polyinsaturés d'origine alimentaire jouent un rôle important dans le développement de tous les problèmes associés au vieillissement - immunité réduite, insomnie, capacité d'apprentissage réduite, substitution des muscles par des graisses, sensibilité à la peroxydation et à l'inflammation des tissus, croissance des tumeurs, etc. et sont probablement associés à la plupart des autres problèmes de santé, même chez les enfants. Si la recherche n'avait pas été guidée par les intérêts économiques de l'industrie des huiles de graines, bon nombre de ces problèmes auraient déjà été résolus.

L'influence des médias sur la science se manifeste dans deux questions qui sont actuellement bien connues.

Un test populaire utilisé pour évaluer le diabète est la mesure de l'hémoglobine glyquée, l'attachement d'un fragment semblable au sucre à la protéine de l'hémoglobine. Ceci est utilisé pour juger si la glycémie est contrôlée de manière adéquate. La glycation des protéines est largement considérée comme un processus central dans le vieillissement et est souvent utilisée pour soutenir que les gens devraient réduire leur consommation de sucre.

Un autre problème bien médiatisé, supposément lié à la réaction entre les sucres et les protéines, concerne la découverte du cancérigène, l'acrylamide, dans les pains et les frites. Le Whole Foods Market a été poursuivi en Californie pour avoir vendu du pain de blé entier sans avoir été averti qu'il contenait un carcinogène.

Mais les changements dans les protéines qui se produisent dans le diabète sont principalement produits par les produits de dégradation des acides gras polyinsaturés. L'acrylamide est produit en grande partie par la réaction du PUFA avec les protéines.

Le sucre, en réduisant le niveau d'acides gras libres dans l'organisme, tend en fait à protéger contre ces effets toxiques de l'AGPI. Le diabète, comme le cancer, est connu depuis longtemps pour être favorisé par les huiles insaturées dans l'alimentation, plutôt que par le sucre. L'industrie de l'huile de graines a été plus efficace que l'industrie sucrière en matière de lobbying et de publicité, et les effets sont visibles dans les hypothèses qui façonnent la recherche médicale et biologique.

REFERENCES

Biochem Pharmacol. 1990 Mar 1;39(5):879-89. **Histamine release from rat mast cells induced by metabolic activation of polyunsaturated fatty acids into free radicals.** Masini E, Palmerani B, Gambassi F, Pistelli A, Giannella E, Occupati B, Ciuffi M, Sacchi TB, Mannaioni PF.

Int Heart J. 2005 Nov;46(6):975-85. **Relationships between serum unsaturated fatty acids and coronary risk factors: negative relations between nervonic acid and obesity-related risk factors.** Oda E, Hatada K, Kimura J, Aizawa Y, Thanikachalam PV, Watanabe K. "The objective of the present study was to analyze the relationships between serum USFA and CRF [coronary risk factors]." **"Oleic acid (OA), linoleic acid (LA), and eicosapentaenoic acid (EPA) were positively related to coronary risk factors (total CRFS = 2, 3, and 4, respectively), while nervonic acid (NA) exerted negative effects on these risk factors (total CRFS = -6). It is concluded NA may have preventive effects on obesity-related metabolic disorders."**

FEBS Lett. 2001 Jan 5;487(3):361-6. **Eicosapentaenoic acid (EPA) induces Ca(2+)-independent activation and translocation of endothelial nitric oxide synthase and endothelium-dependent vasorelaxation.** Omura M, Kobayashi S, Mizukami Y, Mogami K, Todoroki-Ikeda N, Miyake T, Matsuzaki M. "EPA stimulated NO production even in endothelial cells in situ loaded with a cytosolic Ca(2+) chelator . . . which abolished the [Ca(2+)]_i elevations induced by ATP and EPA."

Biochem Pharmacol. 2004 Jan 1;67(1):191-9. **Evidence that unsaturated fatty acids are potent inhibitors of renal UDP-glucuronosyltransferases (UGT): kinetic studies using human kidney cortical microsomes and recombinant UGT1A9 and UGT2B7.** Tsoutsikos P, Miners JO, Stapleton A, Thomas A, Sallustio BC, Knights KM.

Lipids. 1997 Dec;32(12):1265-70. **Dietary fatty acid profile affects endurance in rats.** Ayre KJ, Hulbert AJ. "The diets comprised an essential fatty acid-deficient diet (containing mainly saturated fatty acids); a diet high in n-6 fatty acids, High n-6; and a diet enriched with n-3 fatty acids, High n-3. Submaximal endurance in rats fed the High n-3 diet was 44% less than in rats fed the High n-6 diet (P < 0.02). All rats were then fed a standard commercial laboratory diet for a 6-wk recovery period, and their performances were reevaluated. Although endurance in all groups was lower then at 9 wk, it was again significantly 50% lower in the High n-3 group than the High n-6 group (P < 0.005). Although n-3 fats are considered beneficial for cardiovascular health, they appear to reduce endurance times, and their side effects need to be further investigated."

Ann Biol Clin (Paris) 2000 Sep-Oct;58(5):595-600. **[Studies on the genotoxic effects of crude liver oils from 3 species of Mediterranean sharks by means of in vitro micronucleus test using human lymphocytes]** Bartfai E, Orsiere T, Duffaud F, Villani P, Pompili J, Botta A. "The results of this experimental study show that the crude liver oils of three species of sharks are genotoxic and confirm a high carcinogenic risk."

Vaccine. 2002 Jan 31;20(9-10):1435-44. **Long-term influence of lipid nutrition on the induction of CD8(+) responses to viral or bacterial antigens.** Bassaganya-Riera J, Hontecillas R, Zimmerman DR, Wannemuehler MJ.

J Nutr. 2001 Sep;131(9):2370-7. **Dietary conjugated linoleic acid modulates phenotype and effector functions of porcine CD8(+) lymphocytes.** Bassaganya-Riera J, Hontecillas R, Zimmerman DR, Wannemuehler MJ.

J Anim Sci, 1984 Apr, 58:4, 971-8. **Essential fatty acid status and characteristics associated with colostrum-deprived gnotobiotic and conventional lambs. Growth, organ development, cell membrane integrity and factors associated with lower bowel function.** Bruckner G; Grunewald KK; Tucker RE; Mitchell GE Jr "The absence of dietary linoleic acid decreased liver and spleen weights and, in general, suppressed development of organs except the brain." "The results indicate that neonatal colostrum-deprived lambs have an EFA requirement, as evidenced by decreased growth and performance characteristics in the GN linoleic deficient vs GN supplemented

group, and suggests that the required level is in excess of .32% of the total caloric intake as linoleic acid."

Crit Care Med. 1996 Jul;24(7):1129-36. **An increase in serum C18 unsaturated free fatty acids as a predictor of the development of acute respiratory distress syndrome.** Bursten SL, Federighi DA, Parsons P, Harris WE, Abraham E, Moore EE Jr, Moore FA, Bianco JA, Singer JW, Repine JE.

Free Radic Biol Med. 1999 Jul;27(1-2):51-9. **Arachidonic acid interaction with the mitochondrial electron transport chain promotes reactive oxygen species generation.** Cocco T, Di Paola M, Papa S, Lorusso M. "It is shown that arachidonic acid causes an uncoupling effect under state 4 respiration of intact mitochondria as well as a marked inhibition of uncoupled respiration. While, under our conditions, the uncoupling effect is independent of the fatty acid species considered, the inhibition is stronger for unsaturated acids. Experiments carried out with mitochondrial particles indicated that the arachidonic acid dependent decrease of the respiratory activity is caused by a selective inhibition of Complex I and III. It is also shown that arachidonic acid causes a remarkable increase of hydrogen peroxide production when added to mitochondria respiring with either pyruvate+malate or succinate as substrate."

Antioxid Redox Signal. 2005 Jan-Feb;7(1-2):256-68. **Lipid peroxidation in diabetes mellitus.** Davi G, Falco A, Patrono C.

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2005 Mar;371(3):202-11. Epub 2005 Apr 15. **Antiarrhythmic and electrophysiological effects of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids.** Dhein S, Michaelis B, Mohr FW. "Atrioventricular conduction time was slowed only by DHA and EPA." "Regarding antiarrhythmic activity we found that the **threshold for elicitation of a ventricular extrasystole was concentration-dependently enhanced by DHA and EPA, but not by ALA. DHA dose-dependently reduced longitudinal propagation velocity V(L)** and to a lower extent transverse velocity V(T)."

J Biol Chem. 2002 Oct 18;277(42):39368-78. **The mechanism of docosahexaenoic acid-induced phospholipase D activation in human lymphocytes involves exclusion of the enzyme from lipid rafts.** Diaz O, Berquand A, Dubois M, Di Agostino S, Sette C, Bourgoin S, Lagarde M, Nemoz G, Prigent AF. "Docosahexaenoic acid (DHA), an n-3 polyunsaturated fatty acid that inhibits T lymphocyte activation, has been shown to stimulate phospholipase D (PLD) activity in stimulated human peripheral blood mononuclear cells (PBMC)." "**This PLD activation might be responsible for the immunosuppressive effect of DHA because it is known to transmit antiproliferative signals in lymphoid cells.**"

Nutrition. 2003 Feb;19(2):144-9. **Diets rich in polyunsaturated fatty acids: effect on hepatic metabolism in rats.** Gaiva MH, Couto RC, Oyama LM, Couto GE, Silveira VL, Ribeiro EB, Nascimento CM. "Male Wistar rats, just weaned, were fed ad libitum for 8 wk with one of the following diets: rat chow (C), rat chow containing 15% (w/w) soybean oil (S), rat chow containing 15% (w/w) fish oil (F), and rat chow containing 15% soy bean and fish oil (SF; 5:1, w/w)." "Body weight gain was higher in F and SF than in C and S rats. Liver weight, lipid content, and lipogenesis rate increased in F and SF rats, although adenosine triphosphate citrate lyase activity decreased. Glycogen concentration decreased in S, F, and SF rats compared with C rats."

Br J Nutr. 2001 Sep;86(3):371-7. **Polyunsaturated fatty acid-rich diets: effect on adipose tissue metabolism in rats.** Gaiva MH, Couto RC, Oyama LM, Couto GE, Silveira VL, Riberio EB, Nascimento CM. "Wistar rats were fed ad libitum, for 8 weeks with one of the following diets: C, rat chow; S, rat chow containing 15 % (w/w) soyabean oil; F, rat chow containing 15 % (w/w) fish oil; SF, rat chow containing 15 % (w/w) soyabean and fish oil (5:1, w/w)." "Energy intake was reduced while carcass lipid content was increased in the three fat-fed groups." "These results indicate that enrichment of the diet with polyunsaturated fatty acids causes changes in adipose tissue metabolism that favour fat deposition. Different metabolic pathways were preferentially affected by each type of fatty acid used."

Adv Exp Med Biol 266:3-15, 1989, "**Lipofuscin and ceroid formation: the cellular recycling system,**" Harman, D.

Mech Ageing Dev 2001 Apr 15;122(4):427-43. **Effect of the degree of fatty acid unsaturation of rat heart mitochondria on their rates of H₂O₂ production and lipid and protein oxidative damage.** Herrero A, Portero-Otin M, Bellmunt MJ, Pamplona R, Barja G. "Previous comparative studies have shown that long-lived animals have lower fatty acid double bond content in their mitochondrial membranes than short-lived ones. In order to ascertain whether this trait protects mitochondria by decreasing lipid and protein oxidation and oxygen radical generation, the double bond content of rat heart mitochondrial membranes was manipulated by chronic feeding with semi-purified AIN-93G diets rich in highly unsaturated (UNSAT) or saturated (SAT) oils. UNSAT rat heart mitochondria had significantly higher double bond content and lipid peroxidation than SAT mitochondria. They also showed increased levels of the markers of protein oxidative damage malondialdehyde-lysine, protein carbonyls, and N(e)-(carboxymethyl)lysine adducts." "These results demonstrate that increasing the degree of fatty acid unsaturation of heart mitochondria increases oxidative damage to their lipids and proteins, and can also increase their rates of mitochondrial oxygen radical generation in situations in which the degree of reduction of Complex III is higher than normal. These observations strengthen the notion that the relatively low double bond content of the membranes of long-lived animals could have evolved to protect them from oxidative damage."

Biochem J. 1994 May 15;300 (Pt 1):251-5. **Regulation of fibrinolysis by non-esterified fatty acids.** Higazi AA, Aziza R, Samara AA, Mayer M. "Examination of the fatty acid specificity showed that a minimal chain length of 16 carbon atoms and the presence of at least one double bond, preferably in a cis configuration, were required for inhibition of the fibrinolytic activity of plasmin."

B. A. Houssay and C. Martinez, "**Experimental diabetes and diet,**" Science 105, 548-549, 1947.

J Theor Biol. 2005 May 21;234(2):277-88. **On the importance of fatty acid composition of membranes for aging.** Hulbert AJ.

Mech Ageing Dev. 2006 Apr 16; **Extended longevity of wild-derived mice is associated with peroxidation-resistant membranes.** Hulbert AJ, Faulks SC, Harper JM, Miller RA, Buffenstein R. "Muscle and liver phospholipids from these long-living mice lines have a reduced amount of the highly polyunsaturated omega-3 docosahexaenoic acid compared to the DC mice, and consequently their membranes are less likely to peroxidative damage. The relationship between maximum longevity and membrane peroxidation index is similar for these mice lines as previously observed for mammals in general. It is suggested that peroxidation-resistant membranes may be an important component of extended longevity."

Virchows Arch B Cell Pathol. 1975 Nov 21;19(3):239-54. [**Ultrastructure and morphogenesis of ceroid pigment. II. Late changes of lysosomes in Kupffer cells of rat liver after phagocytosis of unsaturated lipids]** Kajihara H, Totovic V, Gedigk P. "These lipids, which have been changed in their molecular structure, cannot be hydrolyzed by lysosomal enzymes. They remain as an indigestible material, as a waste product in lysosomal residual bodies. Both lipofuscin and ceroid are lysosomal structures containing oxidized and polymerized lipids."

Reprod Nutr Dev. 1998 Jan-Feb;38(1):31-7. **Effect of a high linoleic acid diet on delta 9-desaturase activity, lipogenesis and lipid composition of pig subcutaneous adipose tissue.** Kouba M, Mourot J.

Gerontology 1993;39(1):7-18. **Modulation of membrane phospholipid fatty acid composition by age and food restriction.** Laganier S, Yu BP. H.M. "Phospholipids from liver mitochondrial and microsomal membrane preparations were analyzed to further assess the effects of age and lifelong calorie restriction on membrane lipid composition." "The data revealed characteristic patterns of age-related changes in ad libitum (AL) fed rats: membrane levels of long-chain polyunsaturated fatty acids, 22:4 and 22:5, increased progressively, while membrane linoleic acid (18:2) decreased steadily with age. Levels of 18:2 fell by approximately 40%, and 22:5 content almost doubled making the peroxidizability index increase with age." "We concluded that the membrane-stabilizing action of long-

term calorie restriction relates to the selective modification of membrane long-chain polyunsaturated fatty acids during aging."

Free Radic Biol Med 1999 Feb;26(3-4):260-5. **Modulation of cardiac mitochondrial membrane fluidity by age and calorie intake.** Lee J, Yu BP, Herlihy JT. "The fatty acid composition of the mitochondrial membranes of the two ad lib fed groups differed: the long-chain polyunsaturated 22:4 fatty acid was higher in the older group, although linoleic acid (18:2) was lower. DR eliminated the differences." "Considered together, these results suggest that DR maintains the integrity of the cardiac mitochondrial membrane fluidity by minimizing membrane damage through modulation of membrane fatty acid profile."

Lipids 2001 Jun;36(6):589-93. **Effect of dietary restriction on age-related increase of liver susceptibility to peroxidation in rats.** Leon TI, Lim BO, Yu BP, Lim Y, Jeon EJ, Park DK.

Lipids 22(3), 133-6, 1987. **Effects of parenteral nutrition with high doses of linoleate on the developing human liver and brain,** Martinez, M., and A. Ballabriga.

J Pharmacol Exp Ther. 1995 Jan;272(1):469-75. **Acetic acid-induced colitis in normal and essential fatty acid deficient rats.** Mascolo N, Izzo AA, Autore G, Maiello FM, Di Carlo G, Capasso F.

Biochem Pharmacol. 1990 Mar 1;39(5):879-89. **Histamine release from rat mast cells induced by metabolic activation of polyunsaturated fatty acids into free radicals.** Masini E, Palmerani B, Gambassi F, Pistelli A, Giannella E, Occupati B, Ciuffi M, Sacchi TB, Mannaioni PF.

J Nutrit 10:63(1935). **The effect of retarded growth upon length of the life span and upon the ultimate body size.** McCay, CM., Crowell, MF., and Maynard, LA.

McCollum EV. 1957. **A History of Nutrition.** Boston: Houghton Mifflin. p 374.

J Biol Chem. 2003 Oct 24;278(43):42012-9. **Pyridoxamine traps intermediates in lipid peroxidation reactions in vivo: evidence on the role of lipids in chemical modification of protein and development of diabetic complications.** Metz TO, Alderson NL, Chachich ME, Thorpe SR, Baynes JW.

FEBS Lett. 1998 Oct 16;437(1-2):24-8. **Generation of protein carbonyls by glycooxidation and lipoxidation reactions with autoxidation products of ascorbic acid and polyunsaturated fatty acids.** Miyata T, Inagi R, Asahi K, Yamada Y, Horie K, Sakai H, Uchida K, Kurokawa K.

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1996 Jul;354(2):109-19. **Exposure to the n-3 polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid impairs alpha 1-adrenoceptor-mediated contractile responses and inositol phosphate formation in rat cardiomyocytes.** Reithmann C, Scheininger C, Bulgan T, Werdan K. "The results presented show that **chronic n-3 polyunsaturated fatty acid pretreatment of rat cardiomyocytes leads to a marked impairment of alpha 1-adrenoceptor-induced positive inotropic effects and induction of arrhythmias concomitant with a n-3 fatty acid-induced decrease in IP₃ formation.**"

Nutrition. 2000 Jan;16(1):11-4. **Effects of eicosapentaenoic acid intake on plasma fibrinolytic and coagulation activity by using physical load in the young.** Sakamoto N, Nishiike T, Iguchi H, Sakamoto K. "Thus, as determined by the load, a small amount of daily EPA intake clearly decreased fibrinolytic activity and increased coagulation activity."

Diabetes. 2005 Aug;54(8):2314-9. **Insulin resistance and type 2 diabetes in high-fat-fed mice are linked to high glycotoxin intake.** Sandu O, Song K, Cai W, Zheng F, Uribarri J, Vlassara H. "These results demonstrate that the development of insulin resistance and type 2 diabetes during prolonged high-fat feeding are linked to the excess AGEs/advanced lipoxidation end products inherent in fatty diets."

Nutr Cancer 1998;30(2):137-43. **Effects of dietary n-3-to-n-6 polyunsaturated fatty acid ratio on mammary carcinogenesis in rats.** Sasaki T, Kobayashi Y, Shimizu J, Wada M, In'nami S, Kanke Y, Takita T. "Dietary fat was fed to the rats as 10% of the total feed weight, starting two weeks before the initiation. An increase in the n-3/n-6 ratio did not suppress the incidence or reduce the latency of mammary tumor development. The number and weight of mammary tumors per tumor-bearing rat tended to be large in the group with an n-3/n-6 ratio of 7.84 compared with those in the other groups. **As the n-3/n-6 ratios were elevated, the total number and weight of tumors increased gradually.**" "These results suggested that the increase in the n-3/n-6 ratio of dietary fat with the fixed PUFA-to-saturated fatty acid ratio cannot suppress the mammary carcinogenesis but can promote development of tumors, despite reduced PGE2 concentration in the tumor."

J Cardiovasc Pharmacol. 2006 Mar;47(3):493-9. **Mildronate, a novel fatty acid oxidation inhibitor and antianginal agent, reduces myocardial infarct size without affecting hemodynamics.** Sesti C, Simkhovich BZ, Kalvinsh I, Kloner RA. "Mildronate is a fatty acid oxidation inhibitor approved as an antianginal drug in parts of Europe."

J Nutr 2000 Dec;130(12):3028-33. **Polyunsaturated (n-3) fatty acids susceptible to peroxidation are increased in plasma and tissue lipids of rats fed docosahexaenoic acid-containing oils.** Song JH, Fujimoto K, Miyazawa T. "Thus, high incorporation of (n-3) fatty acids (mainly DHA) into plasma and tissue lipids due to DHA-containing oil ingestion may undesirably affect tissues by enhancing susceptibility of membranes to lipid peroxidation and by disrupting the antioxidant system."

Diabetes Nutr Metab. 2002 Aug;15(4):205-14. **Long-term effect of fish oil diet on basal and stimulated plasma glucose and insulin levels in ob/ob mice.** Steerenberg PA, Beekhof PK, Feskens EJ, Lips CJ, Hoppener JW, Beems RB. "We have investigated, in comparison to low and high fat diets, the effect of a fish oil diet on basal and stimulated plasma glucose and insulin levels in male and female ob/ob mice." "Intercurrent deaths were found especially in the fish oil diet group. Compared to the other diet groups, plasma insulin levels of the fish oil diet group were significantly increased 3 months after the start of the diet and remained higher for another 3 months." "At 12 months, microscopy revealed an increased severity of hepatic brown pigment accumulation and extramedullary haematopoiesis in the spleen of mice fed with fish oil." "Fish oil diet also increased intercurrent mortality. However, a consistent course of death could not be established using morphological parameters."

J Biol Chem. 2002 Feb 15;277(7):5692-7. **Unsaturated fatty acids inhibit cholesterol efflux from macrophages by increasing degradation of ATP-binding cassette transporter A1.** Wang Y, Oram JF. "These findings raise the possibility that an increased supply of unsaturated fatty acids in the artery wall promotes atherogenesis by impairing the ABCA1 cholesterol secretory pathway in macrophages."

J Biol Chem. 2005 Oct 28;280(43):35896-903. Epub 2005 Aug 23. **Unsaturated fatty acids phosphorylate and destabilize ABCA1 through a phospholipase D2 pathway.** Wang Y, Oram JF. "ATP-binding cassette transporter ABCA1 mediates the transport of cholesterol and phospholipids from cells to HDL apolipoproteins and thus modulates HDL levels and atherogenesis. Unsaturated fatty acids, which are elevated in diabetes, impair the ABCA1 pathway in cultured cells by destabilizing ABCA1 protein." "Unsaturated but not saturated fatty acids stimulated phospholipase D (PLD) activity, the PLD inhibitor 1-butanol prevented the unsaturated fatty acid-induced reduction in ABCA1 levels, and the PLD2 activator mastoparan markedly reduced ABCA1 protein levels, implicating a role for PLD2 in the ABCA1 destabilizing effects of fatty acids." "These data provide evidence that intracellular unsaturated acyl-CoA derivatives destabilize ABCA1 by activating a PLD2 signaling pathway."

Isr J Med Sci. 1996 Nov;32(11):1134-43. **Diet and disease--the Israeli paradox: possible dangers of a high omega-6 polyunsaturated fatty acid diet.** Yam D, Eliraz A, Berry EM. "Thus, rather than being beneficial, high omega-6 PUFA diets may have some long-term side effects, within the cluster of hyperinsulinemia, atherosclerosis and tumorigenesis."

© Ray Peat Ph.D. 2007. All Rights Reserved. www.RayPeat.com

