

# Efecto de la fibra dietética no soluble sobre lípidos séricos en ratas

Gladys Bastardo de Castañeda, María Ramírez de Fernández, María Guadalupe García de Méndez, Jorge Martens Cook\*

\*Universidad de los Andes, Facultad de Medicina, Escuela de Nutrición y Dietética. Mérida-Venezuela.

## Resumen

Se utilizaron ratas Wistar machos y hembras para evaluar los efectos del afrecho de trigo sobre las concentraciones séricas de triglicéridos (TG), colesterol total (CT), colesterol de la LDL (CLDL) y de la HDL (CHDL). Se distribuyeron aleatoriamente en 4 grupos: dos grupos testigo (control 1: ratas machos y control 2: ratas hembras) y grupo 3 (machos) y 4 (hembras). El lapso de estudio se dividió en dos períodos: períodos de acondicionamiento (10 días) y período experimental (45 días). Durante el período experimental los grupos controles recibieron dieta normocalórica y los tratados una dieta hipercalórica, hipergrasa, hipoprotéica e hipoglucídica, suplementada con 25 g de afrecho de trigo por 100 g de muestra. Cada 15 días se les determinó los lípidos séricos. Los resultados muestran que el afrecho de trigo indujo reducción de los TO séricos en las ratas hembras ( $p < .005$ ), mientras que el grupo de machos mantuvo las concentraciones estables. El CT y el CLDL descendió significativamente en las ratas machos y hembras ( $p < .005$ ). Las concentraciones de CHDL solamente disminuyeron en las ratas de sexo masculino ( $p < .005$ ). Estos resultados sugieren que el afrecho de trigo modifica las concentraciones de lípidos séricos en las ratas adultas y que la respuesta está relacionada con el sexo.

Palabras Claves: Fibra-Lípidos-Sexo-Ratas.

## Abstract

### *Effect of dietetic fiber on the seric lipids of male and female rats*

Three months old Wistar rats males and females were selected to evaluate wheat bran effects on the triglycerides (TO), total cholesterol (TC), LDL cholesterol (LDLC), and HDL cholesterol (HDLC) seric levels. The animals were randomly separated in four groups: two control groups (Control 1 male rats and Control 2 female rats), and two tested groups (Group 3 male rats and Group 4 female rats). Two periods were considered to perform the study: a conditioning period (10 days) and an experimental period (45 days). Through the experimental period, the control group rats received a normal calorie diet, and the tested group rats were given a hypercaloric, hyperlipidic, hypoproteic, hypoglucidic diet supplemented with 25 g of wheat bran per 100 g of food samples. Lipid seric levels were determined every 15 days. The results show that wheat-bran induces a significant decrease in female rats triglyceride levels ( $p < .005$ ), whereas in male rats they did not change. The TC and LDLC levels decrease significantly in rats of both sexes ( $p < .005$ ). The HDLC levels only decreased significantly in male rats ( $p < .005$ ). The results suggest that wheat bran modifies the lipid seric levels in adult rats and the response is sex related.

Key Words: Fiber-Lipids-Sex-Rats.

## INTRODUCCIÓN

La fibra dietética soluble disminuye los lípidos séricos (Shinnick y col., 1990; Swain y col., 1990). También se demostró en ratas Wistar machos que las fibras solubles reducen la absorción de lípidos, mientras

que las no solubles como la celulosa y el germen de trigo, no tienen capacidad de mezclarse con los ácidos biliares y por lo tanto no afectan la absorción intestinal de lípidos (Gallaher y col., 1986). Al parecer, no se conoce con exactitud la influencia de la fibra dietética no soluble (afrecho de trigo) sobre los triglicéridos (TG), colesterol total (CT), colesterol de la lipoproteína de baja densidad (CLDL) y colesterol de las lipoproteínas de alta densidad

(CHDL), los cuales son factores de riesgo en relación a la arteriosclerosis (Pekkanen y col., 1992).

Dentro de las medidas para reducir los lípidos séricos se considera como primordial el tratamiento con regímenes alimentarios (Scott, 1981; Slattery y col., 1988), tal como se demuestra en un estudio realizado por la Clínica Mayo, en el cual se demostró una respuesta favorable en el 80% de los pacientes hiperlipidémicos. O'keffe y col. (1988) propusieron una guía alimentaria para tratar de reducir los lípidos séricos. La misma referencia señala los resultados obtenidos por Anderson y col. (1984), donde propone que la ingesta diaria de 50-100 g de avena reduce el colesterol de las LDL en un 25% y sólo un 10% el colesterol de la HDL.

El presente estudio pretende demostrar, al emplearse el modelo "rata", que una dieta hipercalórica, hipergrasa, hipoglucídica e hipoproteica, suplementada con afrecho de trigo, disminuye los niveles de colesterol total, triglicéridos y CLDL, en forma similar a otras fibras, lo que implicará un menor costo para una terapia efectiva y además, la calidad de la respuesta podría ser diferente en consideración al sexo.

La investigación se realizó en ratas Wistar adultas machos y hembras, para establecer patrones de referencia sobre la efectividad de esta terapia dietética según el sexo, teniendo como hipótesis el descenso del TG, CT, CLDL y CHDL por la suplementación dietética con afrecho de trigo.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **1. CONDICIONES GENERALES.**

Se utilizaron 68 ratas Wistar adultas (34 machos y 34 hembras) obtenidas del Bioterio Central de la Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela. El promedio de los machos fue de  $150 \pm 25$  g y el de las hembras de  $200 \pm 25$  g. Se ubicaron en el Bioterio Experimental del Departamento de Fisiopatología. Se alojaron, tanto en la fase de adaptación como en el período experimental, en jaulas de acero inoxidable individuales con piso de rejilla para evitar la coprofagia. La dieta se administró "ad lib" en recipientes adecuados diseñados para tal fin. Se controlaron los períodos de luz y oscuridad, de 7 am a 7 pm y de 7 pm a 7 am, respectivamente.

### **2. DISEÑO EXPERIMENTAL.**

La distribución durante el período de adaptación de 10 días a las condiciones experimentales y ambientales (Grant y col., 1971) se hizo por azar simple (Ugarte, 1958) y fueron separadas por sexo. En esta fase los animales fueron alimentados con Ratarina "Protinal" cuyo análisis proximal de una mezcla de muestras obtenidas de varios sacos dio una proporción de 15% de proteína cruda; 3.7% de grasa; 64% de carbohidratos; 7% de fibra cruda y 10% de humedad, aportando los nutrientes 349 Kcal. por 100 g. Concluido el acondicionamiento seleccionaron al azar 10 ratas machos y 10 hembras, a las cuales se les determinaron en suero los TG, el CT, el de la CLDL y de la CHDL, para evaluar las concentraciones basales.

### **3. DISTRIBUCIÓN DE LOS ANIMALES.**

Se constituyeron 2 series A y B (34 machos y 34 hembras) formadas por cuatro grupos distribuidos al azar:

El grupo 1 y 2 recibió una dieta normocalórica en base a Ratarina "Protinal y agua "ad lib".

A los grupos 3 y 4 se les suministró una dieta hipercalórica, hipergrasa, hipoproteica e hipoglucídica, con un 40% de manteca vegetal y agua "ad lib" durante el período experimental; esta dieta aportó, según el análisis proximal 9% de proteína, 42% de grasa; de carbohidratos 38.4%; 4.2% de fibra y 4% de humedad, correspondiendo un aporte calórico de 567 Kcal. por 100 g. Sin hacer modificaciones dietéticas, se les administró su suplemento de afrecho de trigo durante 30 días.

### **4. VALORACIONES QUÍMICAS SÉRICAS.**

Se determinó en el suero los TG y el CT por método enzimático, utilizándose reactivos de Ultralab C.A. Se empleó un espectrofotómetro Spectronic 20 (Fossati y col., 1982; Mc Gowan y col., 1983). Se hizo la lectura para los TG a 500 nm; para el CT y el CHDL, a 510 nm. El CLDL se calculó mediante la ecuación siguiente:

$CLDL = CT - TG/S$  (Friedewald y col., 1972)

Las valoraciones químicas se efectuaron en 4 períodos. El primero correspondió al inicio del experimento para establecer niveles basales; el segundo a los lapsos durante el régimen hipercalórico, hipergraso, hipoproteico e hipoglucídico, hasta el día 15; el tercero y cuarto períodos, con el mismo régimen

suplementado con fibra desde el día 15 hasta el 45.

### 5. OBTENCIÓN DE LA MUESTRA DE SANGRE.

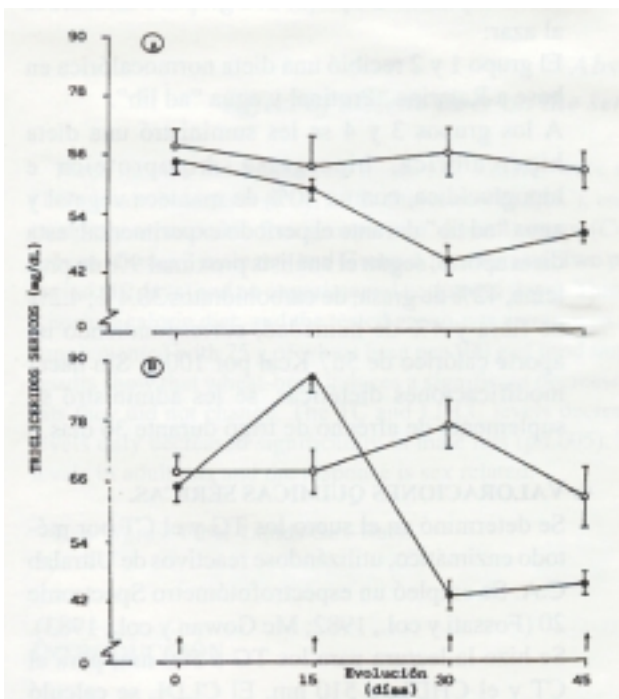
La obtención de la sangre venosa se hizo previa anestesia superficial con éter; mediante punción del seno retroorbitario, procediéndose ulteriormente a las determinaciones bioquímicas.

### 6. ANALISIS ESTADÍSTICO.

Se obtuvieron las diferencias significativas entre las medidas comparadas mediante el análisis de varianza múltiple Manova (Morrison, 1967; Anderson, 1984), siendo significativos valores de  $p < .05$ .

## RESULTADOS

En la figura 1 se señalan las concentraciones de triglicéridos séricos en los grupos controles y en los grupos tratados.

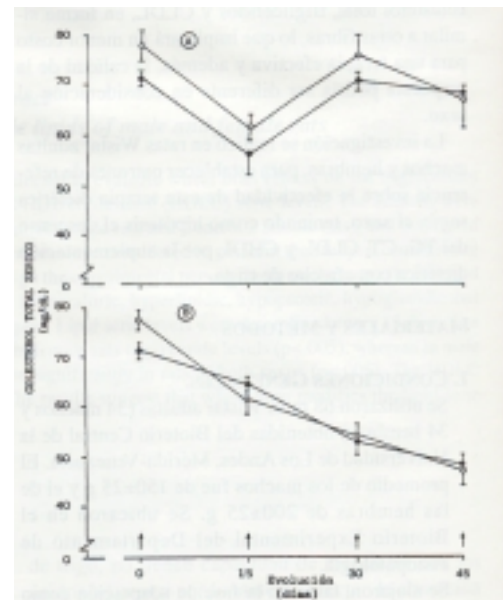


**Figura 1. Triglicéridos Séricos de Ratas Machos y Hembras Tratadas con Régimen Hipergroso, Hipercalórico y Fibra Dietaria.**

Los resultados se expresan en Medias±EE A) Series Controles Machos (-°) y hembras (-•-). N=7 Animales. B) Grupos Tratados: Machos (-°) y Hembras (-•-). N=17. Duración del tratamiento 45 días. Tipo de tratamiento: 15 días con régimen hipercalórico hipergroso; 30 días con tratamiento adicional con fibra dietaria (15 días hasta 45).

En los grupos controles hembras hubo un descenso de los TG séricos durante todo el período experimental, mientras que en los respectivos grupos de machos no hubo diferencias significativas. La dieta hipergrosa determinó sólo en el grupo tratado de hembras una elevación significativa de los TG séricos y al adicionar afrecho de trigo se produjo una disminución de los TG solamente en las hembras, a partir del primer día de suplemento.

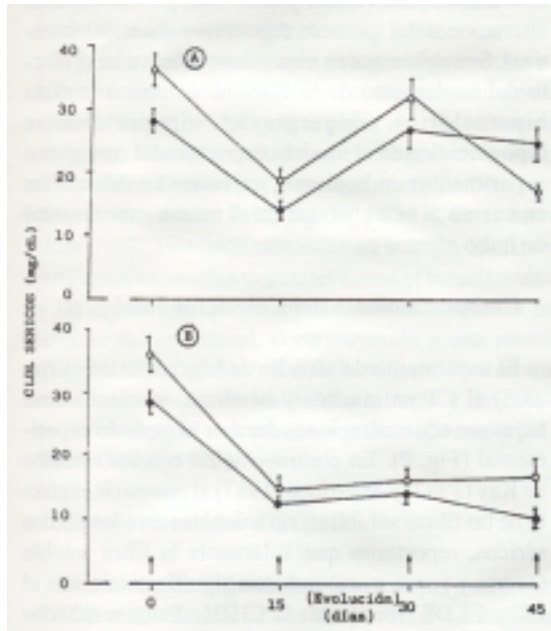
En la figura 2 se presentan las concentraciones del CT en los grupos controles machos y hembras y en los grupos tratados. En los grupos controles hubo a los 15 días de tratamiento con dieta normocalórica un descenso del CT y ulterior incremento a los 30 días. El estudio estadístico comparativo por sexo no mostró diferencias significativas; en cambio, en los grupos tratados con dieta hipergrosa se observó, tanto en los machos como en las hembras, descenso de los niveles de CT y, al suplementar la dieta con afrecho de trigo, los valores descendieron progresivamente por debajo del tiempo 0, sin observar diferencias significativas en cuanto al sexo.



**Figura 2. Colesterol Total Sérico de Ratas Machos y Hembras Tratadas con Régimen Hipergroso, Hipercalórico y Fibra Dietaria.**

Los resultados se expresan en Medias±EE A) Series Controles Machos (-°) y hembras (-•-). N=7 Animales. B) Grupos Tratados: Machos (-°) y Hembras (-•-). N=17. Duración del tratamiento 45 días. Tipo de tratamiento: 15 días con régimen hipercalórico hipergroso; 30 días con tratamiento adicional con fibra dietaria (15 días hasta 45).

La figura 3 muestra las variaciones de la concentración del CLDL séricas en los grupos controles machos y hembras.



**Figura 4. CLDL Sérico de Ratas Machos y Hembras Tratadas con Régimen Hipergaso, Hipercalórico y Fibra Dietaria.**

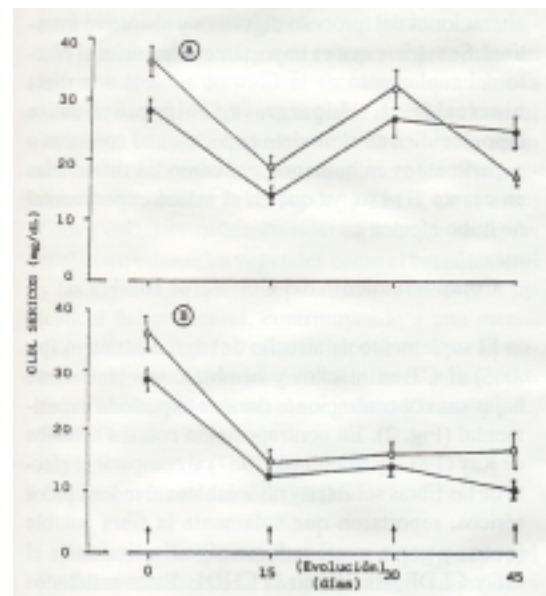
Los resultados se expresan en Medias±EE A) Series Controles Machos (°) y hembras (•).N=7 Animales. B) Grupos Tratados: Machos (°) y Hembras (•). N=17. Duración del tratamiento 45 días. Tipo de tratamiento: 15 días con régimen hipercalórico hipergaso; 30 días con tratamiento adicional con fibra dietaria (15 días hasta 45).

Los grupos controles con régimen normal presentaron a loS 15 días un descenso del CLDL en machos y hembras y ulterior incremento a los 30 días, manteniéndose la concentración de CLDL constante en el grupo de hembras, a diferencia de los controles machos que presentaron una disminución no significativa en cuanto al sexo. En cambio, en los grupos tratados se observó un descenso que alcanzó la concentración mínima a los 15 días, respecto al tiempo 0 de la alimentación hiperlipídica, manteniéndose bajo durante el resto del lapso experimental, sin diferencias significativas entre machos y hembras. Sin embargo las hubo entre los períodos de evolución en comparación con los respectivos controles ( $p < .005$ ).

En la figura 4 se presentan las concentraciones de CHDL, en los grupos controles machos y hembras y en los grupos tratados. En los grupos controles machos y

hembras no hubo diferencias durante todo el período de evolución. Sin embargo, se constató un descenso ulterior a los 30 y 45 días en el grupo de machos tratado con fibra no soluble, a diferencia del grupo tratado de hembras, en el cual se mantuvieron los valores durante los 30 y 45 días con régimen adicional de afrecho de trigo.

El estudio estadístico comparativo por sexo sólo mostró diferencias significativas en el grupo de machos tratado con fibra hasta los 45 días de lapso experimental (30 días efectivos), observándose en dicho grupo, a partir del día 15, un descenso significativo hasta alcanzar las concentraciones mínimas de  $23.17 \pm 1.35$  mg /dL, que se mantuvo sin variaciones hasta los 45 días. También hubo diferencia significativa en estos mismos períodos de evolución en el grupo tratado respecto a los controles.



**Figura 5. CHDL Sérico de Ratas Machos y Hembras Tratadas con Régimen Hipergaso, Hipercalórico y Fibra Dietaria.**

Los resultados se expresan en Medias±EE A) Series Controles Machos (°) y hembras (•).N=7 Animales. B) Grupos Tratados: Machos (°) y Hembras (•). N=17. Duración del tratamiento 45 días. Tipo de tratamiento: 15 días con régimen hipercalórico hipergaso; 30 días con tratamiento adicional con fibra dietaria (15 días hasta 45).

## DISCUSIÓN

### Comportamiento de los Triglicéridos Séricos

La suplementación con afrecho de trigo redujo los valores de TG séricos de rata hembras ( $p < .005$ ) a los 15

días de tratamiento, manteniéndose en niveles bajos durante el lapso de 30 días (Fig. 1), sin observarse modificación en grupos de machos. Esto difiere con la reducción en 10% de los TG en hombres alimentados con régimen normocalórico y suplementados con afrecho de trigo durante 21 días (Anderson y col., 1991), sugiriéndose un efecto del tipo de dieta y de las especies utilizadas en estos estudios. También se ha reportado que la ingestión de fibra soluble (avena y granos) (James y col., 1987) produce hipotrigliceridemia (19% de reducción) en hombres de 30-70 años, efecto que puede atribuirse al consumo de fibra soluble; mientras que en este trabajo el suplemento fue de fibra no soluble en ratas.

En contraste, otros autores (Redard y col., 1990) señalan que la incorporación de goma guar y afrecho de avena en la dieta alteran las respuestas de la lipemia postprandial y es dependiente del sexo. Los hombres incrementaron los TO en 200% de su nivel basal, y las mujeres en 160%.

Estudios a largo plazo señalan que los niveles postprandiales de TG no parecen estar influenciados por el alto contenido de fibra (Hollenbeck y col., 1986). Sin embargo, en 1990, Laird reportó la existencia de un inhibidor de la lipasa pancreática en el salvado de trigo, que podría ser activo en el intestino delgado y capaz de retrasar la digestión de los TG. Coincidentemente se ha demostrado la presencia de proteínas inhibitoras de la lipasa pancreática en las fracciones de cereales ricos en fibras: salvados, gérmenes y harina integral (Laird, 1990; Borel, 1989) las cuales podrían inducir variaciones postprandiales de los TG séricos.

También Miettinen (1987) refiere que la fibra dietética puede modificar la absorción de los lípidos, al disminuir la actividad de la lipasa y el metabolismo de las grasas a través de la lipoproteína lipasa, lo cual explica que después de una comida rica en grasa y fibra adicional pueda ocurrir una disminución de los Tg. Incluso los datos «in vitro» indican que varios tipos de fibra pueden inhibir la actividad de enzimas pancreáticas que digieren glúcidos, lípidos y proteínas (Sheeman y col., 1991). A pesar de que en respuesta a una comida grasosa se produce un exceso de enzimas (lipasas), se ha podido comprobar que el suplemento de 20% de celulosa retrasa en el intestino delgado la desaparición de trioleína marcada, pero no del colesterol marcado.

De hecho, las dietas suplementadas con fibra

incrementan la grasa fecal, especialmente en pacientes con insuficiencia pancreática, al inhibir parcialmente las lipasa (Dutta y col., 1985), evidenciando alteraciones del proceso digestivo y absorbivo intestinal. Se sugiere que es importante diferenciar el efecto del suplemento de la fibra no soluble a la dieta hipercalórica, hipergrasa, hipoproteica e hipoglucídica en el modelo experimental con ratas o experimentos en humanos, así como las diferencias en cuanto al sexo, ya que en el marco experimental no hubo efectos en ratas machos.

### **Comportamiento del Colesterol Total**

El suplemento de afrecho de trigo disminuyó ( $p < .005$ ) el CT en machos y hembras, manteniéndose bajas sus concentraciones durante el período experimental (Fig. 2). En contraposición con los estudios de Kay (1982) y Miettinen (1987) a' comparar el efecto de las fibras solubles y no solubles sobre los lípidos séricos, reportaron que solamente la fibra soluble (avena y goma guar) reducen significativamente el CT y CLDL, sin afectar la CHDL. Estos resultados pueden obedecer a varios factores, entre ellos, el tipo de la dieta consumida durante el período experimental y el modelo utilizado, ya que los referidos investigadores realizaron sus trabajos en hombres mientras que en la presente investigación se utilizaron ratas adultas machos y hembras. De igual manera se ha constatado en sujetos masculinos hipercolesterolémicos con dietas suplementadas con fibras solubles (avena y granos) descensos significativos del colesterol sérico (Anderson y col., 1984). Sin embargo, al afrecho de trigo disminuye el CT (Laird, 1990) en individuos hipercolesterolémicos en los cuales se comprobó un descenso después de consumir dietas suplementadas con 10 a 60 g de afrecho de trigo diariamente. En este sentido se reportó también que el descenso del CT estaba asociado a una disminución del CLDL, que es la lipoproteína aterogénica (Lawn, 1992).

### **Colesterol de la LDL**

Los resultados presentados en la figura 3 concuerdan con los hallazgos de Laird (1990) respecto al descenso del CLDL, y en este trabajo la reducción se constató en ratas machos y hembras ( $p < .005$ ) la cual se mantuvo durante todo el período en que consumieron dieta suplementada con afrecho de trigo.

Los resultados experimentales sugieren que el

aumento de la ingesta de fibra, sea soluble o insoluble, acelera el tránsito intestinal, reduciendo de modo variable la absorción de colesterol y, en consecuencia, la captación hepática de colesterol determina un incremento del colesterol intracelular aumentando la síntesis de ácidos biliares a partir de ese colesterol exógeno, lo cual conduce a una ulterior reducción del contenido celular y un efecto neto de disminución de los niveles del CT y de la LDL en el suero (Ros y col., 1990). También se sugiere que las fibras contienen esteroides vegetales como el betasitosterol y las saponinas, que compiten con la absorción intestinal del colesterol, contribuyendo a una menor disponibilidad en las células hepáticas, con un aumento de síntesis de los ácidos biliares y descenso de los niveles del colesterol sanguíneo (Granol y col., 1969; Grand, 1991).

### Comportamiento del CHDL

El afrecho de trigo en la dieta redujo ( $p < .005$ ) el CHDL en las ratas machos sin producir variaciones en los grupos de hembras, difiriendo de los resultados de Miettinen (1987) en humanos en que la fibra dietaria soluble e insoluble, no afectan significativamente el CHDL en hombres, lo cual permite sugerir un patrón de respuestas diferente en el modelo rata que respondería en forma distinta a la estructura de la dieta suministrada (hipercalórica, hipergrasa, hipoproteica e hipoglucídica) mientras que en los estudios realizados en humanos se emplean generalmente dietas normocalóricas. En nuestro caso, la ausencia de respuesta de las ratas hembra permite proponer un efecto tal vez determinado por el patrón hormonal femenino.

### REFERENCIAS

Anderson, T.W. (1984). *An Introduction to Multivariate Statistical Analysis*. 2a. Ed. John Wiley & Sons, New York.

Anderson, J.W., Story, L., Sieling, B., Chen W., J.L., Petro, M.S., Story, J., (1984). Hypocholesterolemic men. *Am. J. Clin Nutr.*, 40:1145-1146.

Anderson, J., Gilinsky, N., Deakins, D., Smith, S., O'Neal, D., Dillon, D., Oeitgen, P. (1991). Lipid responses of hypercholesterolemic men to oat bran and wheat bran intake. *A.J. Clin. Nutr.*, 54(4): 678-683.

Borel, P., Lairon, D., Termine, E., Grateroli, R., Lafont, H. (1989). Isolation and properties of lipolysis inhibitory proteins from wheat germ bran. *Plant Foods Hum. Nutr.*, 39 94): 339-348.

Borel, P., Lairon, D., Senft, M., Garzino, P., Lafont, H. (1989). Lack of effect of purified cellulose and hemicelluloses on the digestion and the intestinal adsorption of dietary lipids in the rat. *Ann. Nutr. Metab.*, 33 95): 237-245.

Dutta, S.K., Hlasko, J. (1985). Dietary fiber in pancreatic insufficiency and in vitro study of the interaction of dietary fiber with pancreatic enzymes. *Am. J. Clin. Nutr.*, 41: 517-525.

Fossati, P., Prencipe, L. (1982). Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin. Chem.*, 28 (10): 2077-2080.

Friedewald, W.T., Levy, R.T., Fredrickson, D.S. (1972). Evaluation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.*, 18 (6): 499-502.

Gallagher, D., Scheeman, B. (1986). Intestinal interaction of bile acids, phospholipids dietary fibers and cholestyramine. *Am. physiol. Soc.*, 193: G420-G426.

Grand, K. (1991). Oat bran panacea or placebo. *5. Mr. Med. J.*, 80 (9): 421-422.

Grant, L., Hapkenon, P., Jennings, S., Jenner, E (1971). Period of adjustment of rats for experimental studies. *Nature Lond.*, 232: 135

Gronoly, S., Aheren, E., Davignon, J. (1969). The interaction of cholesterol absorption and cholesterol synthesis in man. *J. Lipid Res.*, 10: 304-315.

Hollenbeck, C.B., Coulston, A.M., Reaven, O.M. (1986). To what extent does increased dietary fiber improve glucose and lipid metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) ?. *Am J. Clin. Nutr.*, 43 (1): 16-24.

James, W., Anderson, M. (1987). Dietary fiber, lipids and atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.*, 60:170-220.

Kay, R.H. (1982). Dietary fiber. *J. Lipid Res.*, 23: 221-242.

Lairo, D. (1990). Las fibras alimentarias. *Mundocient*, 10: 520-528.

Lawm, R. (1992). Lipoprotein (a) in heart disease. *Sci. Am.*, 266 (6): 26-32.

McGowan, M.W., Artiss, J.D., Zak, B. (1983). A procedure for the determination of high-density lipoprotein. *J. Clin Chem. Biochem.*, 20 911): 807-812.

Miettinen, T. (1987). Dietary fiber and lipids. *Am. J. Clin. Nutr.*, 45: 1237-1242.

Morrison, D.F. (1967). *Multivariate Statistical Methods*. 2a Ed. McGraw Hill (Kogakusha Ltd.), Tokyo.

O'Keefe, J.H., Lavie, C., O'Keefe, J.O. (1988). Dietary prevention of coronary artery disease. How to help patients modify eating habits and reduce cholesterol. *Cholesterol*, 85 (6): 243-265.

Pekkanen, J., Nissinen, A., Punsar, S., Karvonen, M. (1982). Short-and long term association of serum cholesterol with mortality. *Am. J. Epidemiol.*, 125 (11): 1251-1258.

Redard, A., Davis, P.A., Scheeman, B.O. (1990). Dietary fiber and gender post prandial lipemia. *Am. J. Clin. Nutr.*, 52 (5): 837-845.

Ros, E., Zambon, D. (1990). Legumbres y colesterol. *Clin. Invest. Aterioescler.*, 2 (4): 153-154.

Scott, D. (1981). Diet and coronary heart disease. The statistical analysis of risk circulation. *Circulation*, 63 (3): 516-518.

Scheeman, B. Gallagher, D. (1991). Fibras de la Dieta. En: *Conocimientos Actuales de Nutrición*. OPS. ILSÍ, OMS, 532: 94-103.

Shinnick, F.L., Ink, S.L., Marlett, J.A. (1990). Dose response to a dietary oat bran fraction in cholesterol fed rats. *J. Nutr.*, 120 (6): 561-568.

Slattery, M., Randalí, E. (1988). Trends in coronary heart disease mortality and food consumption in the United States between 1909 and 1980. *Am. J. Clin. Nutr.*, 47:1060-1067.

Swain, J.F. Rouse, I.L., Gurley, C.B., Sacks, F.M. (1990). Comparison of the effects of oat bran and low fiber wheat on serum lipoprotein levels pressure. *N. Engl. J. Med.*, 322 (3): 147-152.

Ugarte, J.M. (1958). *Bases Estadísticas de la Investigación Médica*. Universidad de Chile, 127.