

چربیها - رژیم غذایی و بیماریهای عروق کرونر Coronary Heart Disease

مجله نظام پزشکی

سال هشتم، شماره ۳، صفحه ۱۵۲، ۱۳۶۰

دکتر بیژن جهانگیری - دکتر تورج زاهدی *

استرس - دیابت - چاقی و پر خوری و تیپ شخصیتی (۳).
تغییرات چربیهای خون که خود میتواند مستقل یا معلول یکی یا
چند تا از عوامل بالا باشد، از علل مهم بیماریهای عروق کرونر
محسوب شده است. در این نوشته نقش این عامل مورد بحث قرار
میگیرد.

اما قبلا باید گفت که هر چند هر یک از علل فوق (بجز چربیها)
در بروز بیماری دخالت دارند ولی به تنهایی قادر به ایجاد بیماری
نیستند. بلکه هر یک بقدر سهم خود در ایجاد CHD دخالت میکنند.
ولی چربیها شاید به تنهایی قادر به ایجاد بیماری باشند.

گفته میشود در جوامع مدرن - صنعتی - پراسترس - پر رقابت -
خوب تغذیه شده که سیگار زیاد میکشند و فشار خون هم در آنها
زیاد است، CHD شایع میباشد ولی در ژاپن علیرغم حضور این
عوامل بروز CHD بسیار کم است. در مورد ژاپن باید توجه داشت
که متوسط چربی خون آنها پایینتر از اروپای غربی و آمریکای
شمالی است. جالب توجه است ژاپنیهایی که به این ممالک
مهاجرت میکنند، پس از مدتی اقامت در آنجا چربی خونشان
بالا رفته و بعد هم مبتلا به CHD میشوند (۱).

چربیهای جاری در خون بصورت لیپوپروتئین میباشند. اگر
لیپوپروتئینها را سانتریفوژ بکنیم متناسب با وزن مخصوصشان رسوب
میکند. سبکتر از همه شیلومیکرون و بعد - Very (VLDL)

بیماریهای عروق کرونر CHD مهمترین علت مرگ و میر بعد از
۳۵ سالگی هستند. شیوع و بروز این بیماریها در مردها بیشتر
از زنان است. شیوع بیماری در گروه سنی ۴۴-۳۵ سال حداقل
در اروپای غربی و آمریکای شمالی در حال ازدیاد است. این ازدیاد
شامل مرد و زن میباشد. در حدود چهل درصد مرگ و میر به علت
CHD قبل از سن ۶۵ سال است و از هر ۳ یا ۴ مرد يك تن
قبل از ۶۵ سالگی مبتلا به سکته مغزی یا قلبی میشود (۱).

شیوع فراوان و مرگ و میر بالای بیماری باعث توجه خیلی زیاد
به آن شده است. اولین مسئله جستجو در علت بیماری است. هر چند
علت بیماری به خوبی روشن نیست ولی مسلم است که رابطه نزدیک
با بروز آتروسکلروز دارد. آتروسکلروز معمولا همراه با
افزایش سن ایجاد میشود. ولی در سنین جوانی و حتی کودکان هم
نوع اولیه و مقدماتی آن دیده شده است (۲). در چنین افرادی که
در واقع آتروسکلروز پیش رز دارند، بروز CHD شایعتر از
دیگران است. گفته شد که علت دقیق بروز CHD روشن نیست.
باید اضافه کرد که درمان بیماری هم، گران، مشکل و کم نتیجه است.
در نتیجه اگر قرار است کاری بکنیم اینکار باید در جهت شناخت
علل و پیشگیری بیماری باشد.

گفته شد که علل بیماری روشن نیست اما عواملی باعث افزایش
بروز و شدت بیماری میشوند. مهمترین این عوامل عبارتند از:
زمینه ارثی - زیاد سیگار کشیدن - افزایش فشار خون شریانی -

(VLDL) و غیره.... آپوپروتئینهای متشکله جدار این لیپوپروتئینها مشخص، تقسیم بندی و نامگذاری شده است.

تا امروز هشت آپوپروتئین شناخته شده که وزن ملکولی آنها بین ۷۰۰۰ تا ۳۲۰۰۰ می باشد (۵). کار اصلی لیپوپروتئینهای سرم حل کردن و حمل و نقل تری گلیسرید، کلسترول و فسفولیپیدهای خون است. آپوپروتئینها در اینکار نقش اساسی دارند. کم وزیاد شدن مقدار آنها و تغییر نوع آنها میتواند مقدار حمل و نقل تری گلیسریدها و کلسترول را مختل کند.

ساختمان شیمیائی و ترتیب اسیدهای آمینه آپوپروتئینها بررسی و شناخته شده است. اهمیت موضوع در این نکته است که با دانستن ساختمان شیمیائی احتمال توفیق در تهیه و سنتز آپوپروتئینها زیاد میشود. شاید در آتی از این مواد برای کمک در تصحیح اختلال در مقدار کلسترول یا تری گلیسریدها استفاده شود.

چنانکه دیدیم قسمت اعظم کلسترول خون به توسط LDL و HDL حمل میشود و تری گلیسرید بیشتر به توسط VLDL حمل میگردد. بررسیهای آماری نشان داده است که:

- ۱- هر قدر LDL بیشتر باشد، احتمال بروز CHD بیشتر است.
- ۲- هر قدر HDL بیشتر باشد، CHD کمتر است.
- ۳- هر قدر HDL کمتر باشد، CHD بیشتر است. به عبارت دیگر بروز CHD رابطه مستقیم با LDL و رابطه معکوس با HDL دارد.

نشان داده شده است که بین مقدار کلسترول خون و CHD رابطه مستقیم وجود دارد، یعنی افزایش یکی همراه با شیوع دیگری است.

در مورد تری گلیسریدها اتفاق نظر وجود ندارد. عده ای اعتقاد دارند که بالا بودن تری گلیسرید یا حمل کننده آن VLDL همراه با افزایش شیوع CHD است.

با توجه به مطالب بالا و با در نظر گرفتن اینکه کلسترول به توسط LDL و HDL حمل و نقل میشود، باید علت وجود رابطه مستقیم LDL و CHD و رابطه معکوس HDL و CHD را توضیح کرد. پاسخ این تناقض ظاهری در شناخت اعمال متفاوت LDL و HDL است.

قبل از شرح اعمال آنها با طرز تشکیل این مواد خصوصاً HDL آشنا میشویم. شیلومیکرونها در روده وجود دارند و دارای یک هسته تری گلیسریدی هستند. در روده آپوپروتئینهای A روی لایه سطحی شیلومیکرونها سنتز میشوند. در هنگام لیپولیز این لایه سطحی که آپوپروتئین-فسفولیپید است از آن جدا میشود. مجموعه اخیر ماده پیش ساز HDL است.

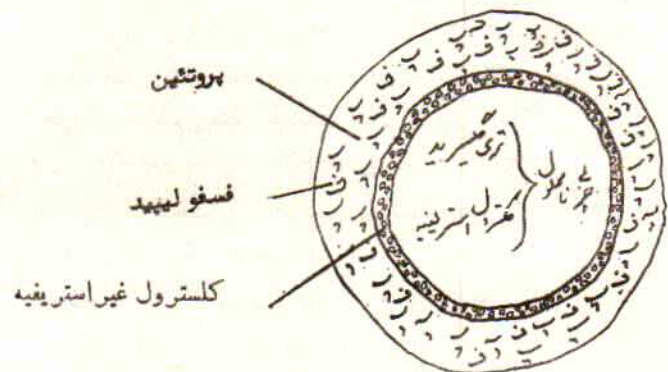
Low Density Lipoprotein - سبس (LDL) Low Density Lipoprotein و sity Lipoprotein (HDL) High Density Lipoprotein است.

چهار لیپوپروتئین فوق حاوی ۳ چربی شامل تری گلیسرید، کلسترول و فسفولیپیدها هستند. در واقع در هر چهار لیپوپروتئین این سه چربی به نسبتیهای مختلف وجود دارد (جدول ۱).

لیپوپروتئین	تری گلیسرید	کلسترول	فسفولیپید
شیلومیکرون	۸۷/۷	۳/۰	۸/۸
VLDL	۵۵/۷	۱۶/۸	۱۹/۳
LDL	۷/۳	۵۹/۲	۲۷/۸
HDL	۶/۵	۴۰/۰	۴۳/۰

جدول شماره ۱- در سد چربیهای مختلف در لیپوپروتئینهای خون.

همانطور که در جدول دیده میشود تری گلیسریدها بیشتر در شیلومیکرون و VLDL هستند. در صورتی که کلسترول بیشتر در LDL و HDL است.



شکل ۱ - نمای شماتیک یک مجموعه لیپوپروتئینی

لیپوپروتئینها بصورت مجموعههایی تقریباً کروی شکل در خون معلق میباشند (شکل ۱). تصویر شماتیک یک مجموعه لیپوپروتئینی خون است. همینطور که در شکل دیده میشود جدار خارجی لیپوپروتئین از فسفولیپیدها و پروتئینهایی که آپوپروتئین نامیده میشوند تشکیل شده اند. هسته لیپوپروتئین متشکل از تری گلیسرید و کلسترول استریفیه است. بین جدار و هسته یک لایه کلسترول غیر استریفیه وجود دارد (۴). تفاوت لیپوپروتئینهای مختلف خون در تفاوت کیفی و کمی آپوپروتئینهای آنها و تفاوت کمی کلسترول و تری گلیسرید هسته میباشد. گفته شد که لیپوپروتئینهای خون بسته به وزن مخصوصشان نامگذاری میشوند. مانند شیلومیکرون و

ساختن پروستاگلاندینها در ساختن جدار سلولهاهم دخالت دارند و از این لحاظ دارای اهمیت زیادی هستند.

نشان داده شده است که میزان اسیدهای چرب اساسی رژیم غذایی نسبت معکوس با شیوع CHD دارد باین لحاظ توصیه میشود که رژیم غذایی جوامع مختلف بطرف غنی شدن از نظر اسیدهای چرب اساسی پیش برود به نحوی که در حدود ۱۰ درصد کل انرژی لازم از این طریق تامین گردد. میدانیم که در بروز CHD پلاکتها دارای نقش میباشند و نیز میدانیم که پروستاگلاندینها هم تنظیم کننده کار پلاکتها هستند. باین ترتیب نقش اسیدهای چرب اساسی مشخص تر میشود (۱۰ و ۹).

در سال ۱۹۷۷، Mann استاد بیوشیمی دانشگاه واندربیلت مقاله ای منتشر کرد (۱۱) و در آن رابطه رژیم غذایی و بیماریهای قلب و عروق را مورد حمله شدید قرار داد. وی متذکر شد که از سال ۱۹۵۰ دلایل زیادی برای رابطه بین رژیم غذایی و CHD عرضه شده است. نتیجه عملی این نظریات توصیه برای مراعات کردن رژیمهای خاص بوده است. ولی Mann با چهار دلیل اصلی ارتباط بین رژیم غذایی و CHD را رد کرد. دلایل چهارگانه بشرح زیر هستند:

- ۱- عدم وجود ارتباط نزدیک بین چربیهای خون و رژیم غذایی.
 - ۲- از سال ۱۹۵۰ که موضوع رژیم غذایی و بیماریهای عروق کرونر مطرح شده است، علیرغم تغییرات عمیقی که در رژیم غذایی بعضی از جوامع (مثلاً آمریکای شمالی) داده شده کل مرگ و میر و یا مرگ و میر ناشی از CHD تغییری نکرده است.
 - ۳- دادن رژیم غذایی اثری در بروز بیماری و سیر آن و مواردی که منجر به مرگ شده نداشته است.
 - ۴- داروها هر چند کلسترل خون را حدود ۲۰ درصد کم کرده اند ولی اثری در بروز یا سیر CHD نداشته اند.
- نظرات Mann بدون پاسخ نماند. اهم دلایلی که حکایت از وجود رابطه مستقیم و نزدیکی بین رژیم غذایی و چربیها و مآلا آتروسکلروز و CHD میکنند عبارتند از (۱۲):

- ۱- ملل دارای رژیم غذایی سالم مسئله ای ندارند (در مورد رژیم غذایی سالم بعداً توضیح خواهیم داد).
- ۲- در ملل دارای رژیم غذایی ناسالم CHD بیشتر دیده میشود.
- ۳- به اعتقاد سازمان بهداشت جهانی که مطالعات آماری وسیعی انجام داده است، بین نوع غذا و آتروسکلروز و CHD در جوامع مختلف ارتباط نزدیک برقرار است.
- ۴- در افراد مهاجر از جوامع دارای رژیم غذایی سالم به جوامع دارای رژیم غذایی ناسالم افزایش بروز CHD دیده شده است.

HDL باعث جذب کلسترل پلاسما میگردد. پس از جذب کلسترل را استریفیه کرده و به داخل هسته میرسد (شکل ۱) سپس در جریان خون به حرکت درآورده و بطرف کبد میرود. در کبد در مجاورت سلولهای صفرا ساز کلسترل استریفیه شده را در اختیار سلولهای سازنده صفرا قرار میدهد که بصورت صفرا دفع میشود. بطور خلاصه HDL کلسترل را از پلاسما جمع آوری کرده و بصورت صفرا دفع میکند (۷ و ۶).

چنانکه در جدول شماره ۱ دیده شد، LDL هم مانند HDL دارای مقدار قابل ملاحظه ای کلسترل است، ولی برعکس آن باعث دفع کلسترل نمیشود بلکه کلسترل را در اختیار سلولها قرار میدهد. باین ترتیب LDL حمل کننده کلسترل خون به سلولها میباشد (۷). در این مورد چند مثال بالینی جالب توجه وجود دارد. یکی اینکه در افرادی که ۸۰-۹۰ سال عمر کرده اند و CHD نگرته اند، مقدار HDL بالا بوده است. مقدار متوسط HDL در زنهای بالاتر از مردها است (زنهای کمتر CHD میگیرند).

در بیماری طنجه (Tangier's) مقدار HDL کم و احتمال بروز CHD زیاد است. در این بیماران کمبود آپوپروتئین A₁ وجود دارد. به لحاظ اینکه افزایش HDL همراه با کم شدن احتمال بروز CHD است، عوامل زیاد کننده HDL را بررسی کرده اند. کم کردن وزن - ورزش و قطع سیگار باعث افزایش مقدار HDL میشود (۸).

بالا بودن LDL همراه افزایش شیوع CHD است. آپوپروتئین اصلی LDL نوع B میباشد. مقدار این آپوپروتئین نسبت مستقیم با بروز CHD دارد.

پس از آشنا شدن با کلسترل و تری گلیسیریدها و حمل کننده های پلاسمائی آنها لازم است چند کلمه ای هم در مورد اسیدهای چرب ذکر کنیم. این مواد در کلسترل استریفیه، تری گلیسیرید و فسفولیپیدها وجود دارند. اسیدهای چرب را به دودسته اسیدهای چرب اساسی و غیر اساسی تقسیم بندی میکنند. بیشتر اسیدهای چرب اساسی دارای منشأ گیاهی بوده و تمام آنها غیر اشباع شده هستند.

اسیدهای چرب اساسی شامل اسیدلئوئیک و اسید لینولئیک میباشد. چنانکه گفتیم این دو اسید دارای منشأ گیاهی است و بدن حیوانات قادر به ساختن آنها نیست. این اسیدهای چرب در ساختمان و رشد بعضی نسل حیاتی مثل مغز نقش اساسی بازی میکنند. اسیدلینولئیک به اسید آراشیدونیک تبدیل میشود که از مواد پیش ساز پروستاگلاندینها است. البته سابقاً فکر میکردند پروستاگلاندینها از فسفولیپیدها ساخته میشوند ولی اکنون روشن شده است که از اسیدهای چرب اساسی هم ساخته میشوند. اسیدهای مذکور بجز

۲- خوردن این داروها میزان انفارکتوسهای غیر مرگ آور را کمی کاهش میدهد.

۳- خوردن این داروها میزان کل مرگ و میر را نه تنها کم نکرده بلکه احتمالاً مرگ و میر کسانی که داروی کم کننده کلسترل می گرفته اند نسبت به افراد مشابهی که نمی گرفته اند مختصر افزایشی هم داشته است که ممکن است بخاطر آثار جانبی این داروها مثل تولید سنگهای صفراوی و یا سرطان زای بودن آنها باشد که البته در مورد سرطان زای بودن داروها و همینطور رژیمهای کم کننده کلسترل اتفاق نظر وجود ندارد. عده ای آنرا تأیید و عده ای رد میکنند.

بطور خلاصه در حال حاضر خوردن داروها فقط به افرادی که میزان کلسترل سرم آنها خیلی بالا است و با رژیم صحیح هم پائین نمی آید توصیه میشود (۱۸).

بهر حال در هر مورد که داروهای پائین آورنده کلسترل تجویز میشوند بهتر است از سنین پائین و هر چه زودتر داده شوند. در سال ۱۹۸۰ یکی از جوامع متخصصین قلب (۳) در قطعنامه خود توصیه های زیر را در رابطه با CHD و چربیها و دیگر عوامل اعلان کرد:

- ۱- قطع مصرف سیگار.
- ۲- کنترل افزایش فشارخون شریانی.
- ۳- کنترل چربیهای خون.
- ۴- افزایش فعالیت بدنی.
- ۵- جستجوی ناسالمیهای احتمالی الکتروکاردیوگرام.
- ۶- دقت در مصرف قرصهای ضد بارداری.
- ۷- بررسی نوع خلقی.
- ۸- جستجو و بررسی مرض قند و نفرس.
- ۹- بررسی مصرف الکل و قهوه.

علی رغم این استدلالها OSTER اعتقاد دارد که (۱۹):

درست نیست که با استناد به کم بودن CHD در جوامعی که کلسترول آنها پائین است این دو یافته را باهم مرتبط کنیم. شاهد اینکه در فرانسه و در قبائل اسکیمو مصرف اسیدهای چرب در رژیم روزانه بالا و آترواسکلروز و در نتیجه بروز CHD کم است.

بالاخره آستر اشاره باین نکته مهم کرده است که داروهای پائین آورنده چربی خون و حتی رژیمهایی که برای این امر توصیه میشوند، خود دارای مضراتی از قبیل شیوع سنگهای صفراوی و افزایش بروز سرطان هستند.

درنشتی که متخصصان تغذیه اخیراً در شهر رم (ایتالیا) داشتند توصیه کرده اند که:

۵- تجربیات آزمایشگاهی ارتباط بین رژیمهای مختلف غذایی و چربیهای خون را نشان داده است.

۶- در بیماری افزایش فامیلی کلسترل خون آترواسکلروز پیش رس و مرگ زودرس بعثت ضایعات عروقی دیده میشود.

۷- در گزاتنوماتای جلدی که رسوب چربی در جلد وجود دارد و از نظر آسیب شناسی شبیه آترواسکلروز است، رژیم باعث بهبود علائم و برگشت بیماری بطرف سلامتی میشود.

۸- بجز گزاتنوماتای جلدی در میمونهای که مبتلا به آترواسکلروز شده اند، تغییر و تصحیح رژیم غذایی باعث برگشت پلاک آتروماتو بطرف طبیعی شده است.

هر چند قضاوت بین نظرات Mann و طرفداران وی در مورد عدم رابطه بین رژیم غذایی و CHD و نظرات مخالف یعنی نظرات دال بر وجود چنین رابطه ای مشکل است، اما بررسی نوشته های معتبر حکایت از این دارد که بیشتر صاحب نظران ارتباط بین رژیم غذایی و CHD را موجود و محقق میدانند (۱۳، ۱۴ و ۱۵).

قبل از نتیجه گیری نهائی و معرفی رژیمهای توصیه شده لازم است کمی هم در مورد رابطه داروها و چربیهای خون بحث شود. با در نظر گرفتن وجود رابطه مستقیم بین چربیها خصوصاً کلسترل و CHD مسئله پائین آوردن مقدار کلسترل خون به وسیله داروها مورد توجه بوده است (۱۶).

مهمترین این داروها عبارتند از Clofibrate و Cholestyramine و Dextrothyroxin و Nicotinic Acid و Sitosterols چنانکه مبدانیم مکانیسم اثر این داروها بطور خلاصه بشرح زیر است:

کلوفیبرات باعث کم شدن سنتز کلسترل و مهار آزاد شدن لیپو پروتئینها از کبد میشوند. کلستیرامین بصورت یک رزین به اسیدهای صفراوی روده چسبیده آنها را دفع کرده و در نتیجه مقدار کلسترل خون را پائین می آورد.

دکستروتیروکسین باعث افزایش کاتابولیسم کلسترل توسط کبد و دیگر نسوج میشود. اسیدنیکوتینیک احتمالاً باعث وقفه آزاد شدن اسیدهای چرب آزاد از سلولهای چربی و کم شدن سنتز کلسترل میگردند و بالاخره سیتواسترونها (استروهای گیاهی) جلوی جذب گوارشی کلسترل را میگیرند.

در بزرگترین بررسی که در مورد اثر داروهای کم کننده کلسترل سرم بر شیوع CHD بعمل آمده نتایج زیر حاصل شده است (۱۷ و ۱۸).

۱- خوردن این داروها میزان مرگ و میر ناشی از بیماریهای قلبی را کاهش نمیدهد.

- ۱- اصولا چربیهای اساسی و ضرور باید در حدود ۱۰ درصد انرژی روزانه را تأمین کنند.
 - ۲- در حاملگی و شیر دادن باید از این چربیها کمی بیشتر مصرف کرد.
 - ۳- در پرورش دام و طیور نباید آنها را پرچربی پرورش داد.
 - ۴- در صورتیکه هنگام تهیه روغن در کارخانجات روغن کشی ویتامین E و کاروتن آنها کم میشود آنها باید جبران کرد.
 - ۵- بهتر است انواع غذاها مقدار چربیشان مشخص و بصورت برجسب روی آن نوشته شود.
 - ۶- باید اطلاعات مردم را در مورد رژیمهای غذایی بالا برد و بهلاوه با گنجانیدن مباحثی درموارد فوق در برنامههای آموزش پزشکی به افزایش اطلاعات پزشکان نیز کمک کرد.
 - ۷- باید مقدار کالری را که از چربی غذایی میرسد به ۳۰ تا ۳۵ درصد کل کالری روزانه رساند.
 - ۸- باید مصرف کلسترل را به کمتر از ۳۰۰ میلیگرم در روز محدود کرد.
 - ۹- در حدود ۵۰ درصد کل کالری روزانه را از مواد قندی (بجز قند و شکر) تأمین نمود.
 - ۱۰- پروتئین غذا را باید حتی الامکان از منابع گیاهی تأمین کرد.
 - ۱۱- گوشت را بصورت طعم نه بصورت اصلی باید مصرف کرد.
 - ۱۲- گوشت مطلقاً بی چربی بهتر از گوشتهای چربی دار است.
 - ۱۳- گوشت دریائی بهتر از پرنده و آن بهتر از چرنده است (یعنی بترتیب ارجحیت گوشتها عبارت میشوند از: ماهی، مرغ، گاو و گوسفند).
 - ۱۴- پنیر و نان جانشین خوبی برای گوشت هستند.
 - ۱۵- و بالاخره اینکه رژیم گیاهخواری بر رژیم گوشتخواری ترجیح دارد.
- با عنایت به مطالب گفته شده در بالا میتوان چنین نتیجه گرفت که بین مصرف چربیها با CHD ارتباط وجود دارد و راه اصلی کم کردن چربیهای خون هم نخوردن آن میباشد نه مصرف داروها.

REFERENCES:

1. Turner, R. W. D.: Coronary heart disease. The size and nature of the problem. Postgrad. Med. J., 56: 538-547, 1980.
2. Harrison's principles of Internal Medicine. Atherosclerosis. pp 1158 - 1162, Mc - Graw - Hill Book Co., 1980.
3. AHA committee report. Risk factors and coronary disease. Circulation, 62: 449A-455A, 1980.
4. Miller, G. J.: High - density lipoproteins and atherosclerosis. Ann. Rev. Med., 31: 97-108, 1980.
5. Levy, R.I.: Pathophysiology of lipid transport disorders. Postgrad. Med. J., 51 (Suppl. 8): 16-24, 1975.
6. Tali, A. and Small, D.: plasma high density lipoproteins. New Eng. J. Med., 299: 1232-1236, 1978.
7. Kannel, W. B., Castelli, W. P. and Gordon, T.: Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. Ann. Int. Med., 90: 85-91, 1979.
8. Willett, W. et al.: Alcohol consumption and high density lipoprotein cholesterol in marathon runners. New. Eng. J. Med., 303: 1159-1160, 1980.
9. Sinclair, H. M. prevention of CHD: The role of essential fatty acids. Postgrad. Med. J., 56: 579-584, 1980.
10. Crawford, M. A.: The role of essential fatty acids and prostaglandins. Postgrad. Med. J., 56: 557-562, 1980.
11. Mann, G. V. Diet-heart: End of an era. New Eng. J. Med., 297: 644-649, 1977.
- 12 - Glueck, C. J., Mattson, F. and Bierman, E. L.: Diet and coronary heart disease: Another view. New Eng. J. Med., 298: 1471-1474, 1978.
- 13- Ball, K. P. Is diet an essential risk factor for coronary heart disease. Postgrad. Med. J., 56: 585-592, 1980.
- 14- AHA committee report. Diet and coronary heart disease. Circulation, 58: 762A-766A, 1978.
- 15- Miettinen, M. prevention of CHD by cholesterol lowering diet. Postgrad. Med. J., 51: (Suppl. 8) 47-59, 1975.
- 16- Martz, B. L.: Drug management of hypercholesterolemia. Amer. H. J., 97: 389-398, 1979.
- 17- Oliver, M. F. Cholesterol, Coronaries, Clofibrate and death. New Eng. J. Med., 299: 1360 - 1362, 1978.
- 18- Oliver, M. F., et al. WHO cooperative trial on primary prevention of ischemic heart disease. Lancet. 2: 379-385, 1980.
- 19- Oster, K. A.: Duplicity in a committee report on diet and coronary heart disease. Amer. Heart. J., 99: 409-412, 1980.