

KOLESTEROL VE KORONER KALP HASTALIKLARI

Prof. Dr. Serpil NEBİOĞLU (*)

Kolesterol biyolojik olarak çok önemli küçük bir moleküldür. Nobel Tıp ödülllerinden 13 ü kolesterol ile çalışma yapan araştırmacılarca kazanılmıştır. Kolesterol hücre membranlarında yer alır, steroid hormonların ve safra asitlerinin prekürsörüdür. Suda çözünmemesi onun membranlarda özel görevler yapmasına yardımcı olur, ancak bu özelliği onun aynı zamanda öldürücü olmasına yol açar.

Çok hücreli organizmalar, kolesterol transportundaki problemleri, onu esterleştirip LIPOPROTEİN denen hidrofor taneciklerin içine sokarak çözümlenmişlerdir. Bu tanecikler serbest ve ester kolesterol, triağılgiserol ve fosfolipit içerirler. Kolesterol esterlerinin lipoproteinlerde paketlenmesi bu kolesterolün hücre membranlarına nüfuz etmesini önler ancak dağılımı konusunda da problem yaratır. Kolesterol esterleri membranı geçemeyecek kadar hidrofor oldukları için reseptörler aracılığı ile hücrelere girerler.

Koroner kalp hastalıkları (KKH), ABD'de her yıl 1.5 milyon kişinin kalp krizi geçirmesine ve 660 bin kişinin ölümüne yol açmaktadır. Bu rakam bir yıl içinde bütün kanser türlerinden ölenlerin sayısından daha fazladır. KKH'nın bu ülkeye maliyeti yılda 60 milyar dolardır.

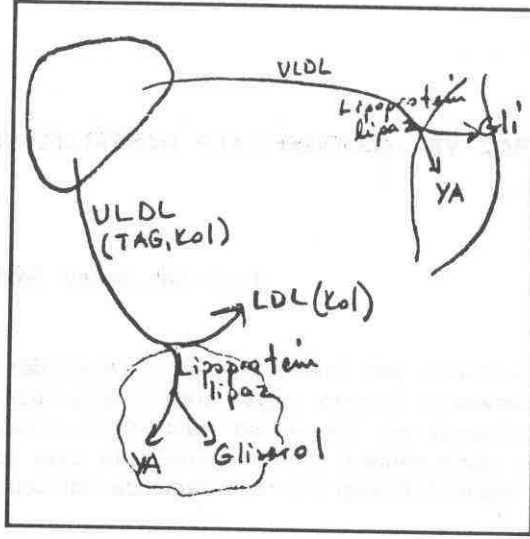
Ülkemizde yemek yeme alışkanlıkları ve diğer faktörler göz önüne alındığında bu derece endişe verici oranlara henüz ulaşamadığı düşünülebilir. Ancak yine ülkemizde bu tür verileri elde edebileceğimiz istatistiksel çalışmaların yapılmadığı da bir gerçektir.

Koroner kalp hastalığının nedeni aterosklerozdur. Kalın arterlerde, yaşamın ilk yıllarında itibaren başlayan bu hastalık orta yaşa kadar hiç bir belirti vermeden gelişir. İlk kalp krizi ile ortaya çıktığında ise genellikle fataldir.

Ateroskleroz oluşumunda pek çok risk faktörü arasında en önemlisi kan kolesterol değeri, yüksek tansiyon ve sigaradır, Diabet, şişmanlık, stres ve doğum kontrol hapları vs ikincil etkenlerdir.

Pek çok bulgu yüksek kolesterol değeri ile koroner hastalıklar arasındaki ilişkiyi işaret etmektedir. Kolesterol organizmada Lipoprotein kombinasyonları şeklinde taşınır. Lipoprotein partikülleri denen bu yapılar içinde en çok LDL, VLDL ve HDL şeklinde kolesterolün taşındığını biliyoruz. Plazma total kolesterolü

(*) Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı



denince bu fraksiyonlardaki kolesterol anlaşılır. VLDL karaciğerden salınan, triaçilgliserolce zengin ve lipitlerini kas ve adipoz dokuya taşıyan bir lipoproteindir. VLDL içindeki triaçilgliseroller, bu dokuların kapillerlerinde bulunan Lipoprotein lipaz enzimi ile parçalanırlar. LDL ise VLDL nin triaçilgliserolünü kaybetmesi ile oluşur ve kolesterolce zengindir. İşte bu lipoproteinlerin metabolizması, taşınması ve bu olaylardaki bozukluklar atheroskleroz ile yakından ilgilidir. (1)

Kolesterol ve koroner hastalıklarla ilgili sorunları çözüme kavuşturmak için 1984 de toplanan bir konferansta şu sorular tartışılmıştır;

- 1 - Kan kolesterolü ile koroner kalp hastalıkları arasındaki ilişki nedir?
- 2 - Kan kolesterolünü düşürmek koroner kalp hastalıklarının iyileşmesine yardımcı olurmu?
- 3 - Hangi şartlarda ve kolesterol düzeyinde diyet ve ilaç tedavisine başlanmalıdır?
- 4 - Genel populasyonun kan kolesterolünü düşürmek için birşeyler yapılmalıdır mı?

Yapılan çalışmalar miyokard enfarktüsü sıklığının plazma kolesterolü ile orantılı olarak arttığını göstermektedir. Organizmada kolesterolün % 60 - 70 i LDL içinde taşınmaktadır. Böylece LDL düzeyini düşürmekle atherosklerozun önleneceği bilinmektedir (2).

Bir toplumdaki LDL - kolesterol düzeyi ile kalp krizi sıklığını üç grupta toplamak mümkündür:

LDL - Kolesterol düzeyi 100 mg/dL (170 mg/dL total kolesterol, kalp krizi enderdir)

LDL - Kolesterol düzeyi 200 mg/dL (280 mg/dL total kolesterol, kalp krizi sıkıdır, yüksek risk grubu)

LDL - Kolesterol düzeyi 100 - 200 mg/dL (170 - 280 mg/dL total kolesterol, kalp krizi ara sıra, düşük risk grubu)

170 - 280 mg/dL kolesterol düzeyi pek çok kalp krizinin görüldüğü aralıktır. Bu aralıkta, kalp krizinin daha sık rastlandığı bir değer vardır. Düşük risk grubundaki kalp krizinin kaçından kolesterol sorumludur? Bu sorunun kesin bir cevabı yoktur. Kolesterolle ek olarak sigara, hipertansiyon, stres, diyabet ve çok az anlaşılabilmiş olan genetik faktörler de kalp krizine nedendir.

60 yaşından önce miyokard enfarktüsü geçiren popülasyonun % 5'i kalıtsal olarak ailesel hiperkolesterolemili kişilerdir. Kalan % 95'i ise sayılan diğer risk faktörlerini taşıyan kişilerdir. Batılı, ilerlemiş teknolojiye sahip ülkelerde gözlenen yüksek LDL kolesterolünün iki ana nedeni vardır; **DIYET ve KALITIM (3)**.

Burada iki esas noktayı irdelemek gerekir :

- 1 - Kan kolesterol düzeyi ile atheroskleroz ve koroner kalp hastalıklarının ilişkisi,
- 2 - Kan kolesterol düzeyi ile diyetin ilişkisi.

Birinci şıkkı aydınlatmak üzere yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre bazı yargılara gitmek mümkündür. Koroner kalp hastalığı riski olduğu halde düşük kan kolesterolü düzeyi olan bir topluma rastlanmıştır. Koroner kalp hastalığı riski toplumlara göre farklılık göstermektedir. KKH riski yüksek bir toplumda yaşayan, yüksek kan kolesterolü olan bir kişi başka bir toplumda yaşamaya başladığında KKH riski de değişmektedir. Amerika'da plazma kolesterol düzeyi ve KKH riski yüksektir. Japonya'da ise düşüktür. Bu önce kalıtsal bir etki gibi düşünülmekte ise de Amerika'ya göç eden Japonların serum kolesterol düzeyleri ve KKH'a yakalanma riskleri artmaktadır. Çünkü beslenme alışkanlıkları değişmektedir. Böylece aslında sigara içenlerin ve hipertansiyonun çok olduğu Japonya'da az atheroskleroz olması düşük kolesterol düzeyine bağlanmaktadır (4,5).

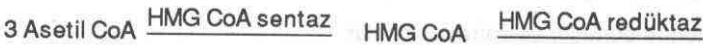
İkinci noktayı aydınlatmak üzere yapılan çalışmalarda diyet kolesterolünün total serum kolesterol düzeyinin değiştirmedeği halde KKH da artışa neden olduğu gösterilmiştir. Yani burada değişme total kolesterolde olmayıp kolesterol ve diğer lipit fraksiyonlarının dağılımında olmaktadır (6). Atherosklerozda ve KKH da önemli olan, total kolesterol değil Kolesterolün % 60 - 70 ini taşıyan LDL fraksiyonundaki artıştır. Total kolesterolde değişme olmaksızın LDL deki artış ve HDL deki azalıştır. Bu bulgulara göre önemli olan nokta kolesterolü taşıyan lipoproteinlerin metabolizmasıdır. Daha önce belirtildiği gibi bu lipo-proteinlerin içerdiği kolesterol oranı değişirse ya da bu lipoproteinlerin metabolizmasındaki bir aksaklık doğrudan atheroskleroz ve KKH ile ilişkilidir. Bu konuyu daha iyi anlamak için organizmada kolesterol metabolizmasına kısaca bir göz atmak gerekir.

Kolesterol metabolizması :

Vücuttaki kolesterol havuzu iki yerden kaynaklanır:

- 1- Diyet,
- 2 - Yeniden sentez.

Kolesterol esas olarak karaciğerde, bir miktar da barsaklarda sentezlenir.



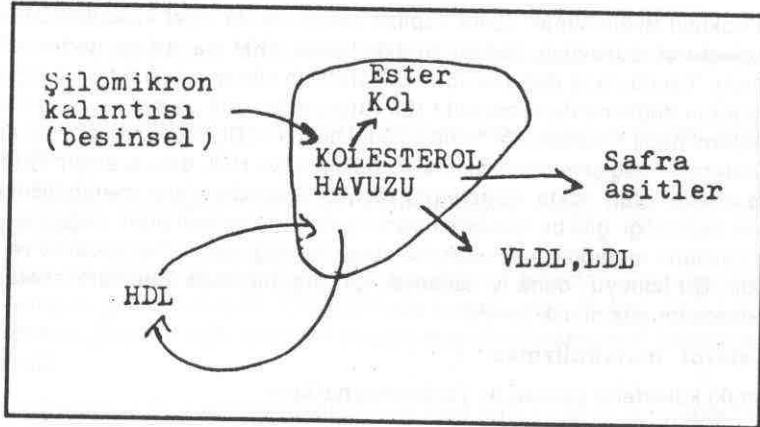
Mevalonat → → → Kolesterol

HMGCoA redüktaz basamağı karaciğerde kolesterol biyosentezinin kontrol edildiği noktalardan biridir. Besinle gelen kolesterol, redüktaz enzimini FEED BACK yolu ile inhibe ederek kolesterol sentezini baskılar.

Ergin bir kişi hücre membranları ve diğer fonksiyonlar için her gün 1.1 g kolesterolle gerek duyar. Bunun % 25 - 40 'ı (200 - 300 mg'ı) diyetle gelir. Kalanı ise sentezle sağlanır. Organizmanın kolesterole duyduğu gereksinim nedeni ile az kolesterol alındığında organizma sentezle bunu kompanse eder. Çünkü her gün bir miktar kolesterol feçes yolu ile bağırsağı terk eder. Bunu karşılamak için, düşük kolesterol diyetinde her gün 800 mg kolesterol karaciğer tarafından sentezlenir. Bu nedenle kolesterol tüketiminde ciddi bir azalma total kan kolesterolünde ancak % 10 - 15 gibi bir azalmaya yol açar. Diyetle dışardan alınan kolesterol ise sentezi, redüktaz basamağında baskılar. Yapılan çalışmalarda her gün yenen 1 - 2 yumurtanın hiç yememekle total kolesterol düzeyi açısından çok önemli bir değişikliğe neden olmadığı anlaşılmıştır.

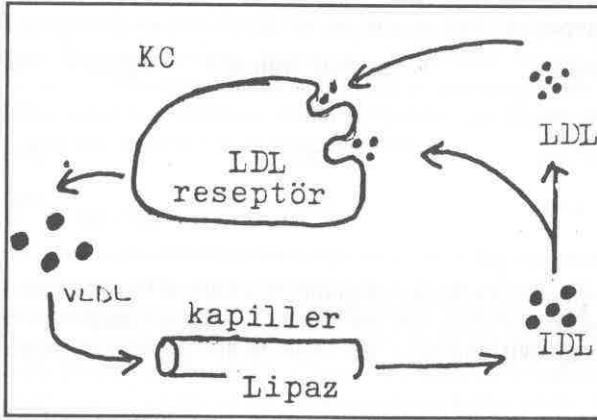
Bazı çalışmalarda kan kolesterol düzeyindeki % 1 lik azalmanın KKH hızında % 2'lik bir azalmaya yol açtığı söylenmektedir. Ancak bu iyileşme, yüksek risk grubunu oluşturanlarda, ya da sigara, hipertansiyon gibi diğer risk faktörlerini taşıyanlarda daha önemlidir.

Böyle düzenli çalışan bir kontrol mekanizmasında hiperkolesterolemi olmaması beklenir. Ancak dolaşımda sirküle eden kolesterolün hangi lipoprotein fraksiyonunda yoğunlaştığı, metabolize olmak üzere dolaşımdan nasıl uzaklaştırıldığı, günümüz koşullarında kolesterol biyosentezini regüle eden redüktaz enziminin aktivitesinin daha reaktif olabileceği, Feed Back inhibisyonunun daha az etkili olabileceği, barsaklardan atılan kolesterolün miktarı önemlidir (7).



Diyetle gelen ve karaciğerde sentezlenen kolesterol sonuç olarak 3 şekilde metabolize olur :

- 1 - Esterleşerek karaciğerde kalır,
- 2 - Safra asitlerine dönüşür ve safraya dökülür



3 VLDL ve LDL lipoproteinlerinin yapısına girer ve dolaşıma karışır.

O halde önemli olan nokta yine bu lipoproteinlerin metabolizmasıdır. VLDL karaciğerde sentezlenir. Triasilgliserolce zengindir. VLDL, TAG ü kas ve adipoz dokuya taşır. Bu dokularda TAG yıkılarak ayrılır ve böylece VLDL, IDL ye dönüşür. IDL partikülleri kolesterol esterlerince zengindir. Bir kısım IDL partikülü karaciğer tarafından geri alınır. Diğerleri dolaşımda kalır ve kalan triasilgliserolünü kaybederek LDL ye dönüşür. LDL taşıdığı kolesterol ile beraber perifer dokularda bulunan özel reseptörler aracılığı ile dokulara alınır. Dokulara LDL içinde giren kolesterol, serbest halde açığa çıkar ve dokuda bulunan HMGCoA redüktaz enzimini Feed Back yolu ile inhibe ederek sentezi durdurur. Görüldüğü gibi kolesterol biyosentezindeki önemli noktalar şunlardır:

- LDL nin taşıdığı kolesterol miktarı,
- LDL nin hücre içine girebilmesi ve redüktaz enziminin baskılanabilmesi (3).

Reseptör düzeyindeki bozukluklar kalıtsal hiperkolesterolemileri oluştururlar. Bunlar FH - heterozigot ve FH - homozigot olmak üzere iki türdür. Homozigotlarda reseptörler kesinlikle yoktur ve hiçbir diyet ya da ilaç tedavisi mümkün değildir. Milyonda 1 sıklıkta rastlanan ve ilk çocukluk döneminde 1000 mg/dL total plazma kolesterol düzeyi taşıyan bu hastalıklarda 20 yaşından önce ilk kalp krizi gözlenir. Tedavi edilmediği takdirde mortalite kesindir.

60 yaşından önce ilk kalp krizi geçiren kişilerin % 5 ini ise FH - heterozigot gurubu oluşturur. Bu kişilerde reseptörlerin bir kısmı bozuktur. Ancak bu % 5 lik grup ile herhangi bir kolesterol düzeyi bozukluğu olmayan ama diğer risk faktörlerini taşıyan grubun tedavisi önce diyet kontrolü ve sonra da ilaç tedavisidir.

O halde hangi şartlarda ve hangi kolesterol düzeyinde diyet ve ilaç tedavisine başlanmalıdır. Bu amaçla hiperkolesterolemi ne demektir, düşük riskli kan kolesterol düzeyi ve yüksek riskli kan kolesterol düzeyi ne demektir bunun aydınlatılması gerekir.

Tablo : Tedavi gerektiren orta ve yüksek risk gruplarındaki Kolesterol değerleri.

Yaş	Orta risk (mg/dL)	Yüksek risk (mg/dL)
20 - 29	200	220
30 - 39	220	240
> 40	240	260

Yapılan çalışmalarda yüksek risk gurubunda kalıtsal hiperkolesteroleminin olabileceği vurgulanmaktadır. Orta risk gurubunda ise yüksek kolesterol düzeyi muhtemelen diyetten kaynaklanmaktadır. Bu kişilerde aile geçmişi ve diğer risk faktörleri incelenir.

Kişilerin bu iki risk gurubundan hangisine ait olduğu tekrarlanan analizlerle anlaşılır. Hiperkolesterolün sekonder bir nedenden kaynaklanıp kaynaklanmadığı araştırılır (hipotiroid, nefrit, diabet, karaciğer hastalığı vs) Bunlar elimine edildikten sonra aile geçmişi araştırılır. Bu arada lipoprotein fraksiyonları yani HDL ve LDL kolesterol ölçülmelidir. Çünkü bazan yüksek total kan kolesterolü yüksek HDL konsantrasyonundan kaynaklanabilir. Bu ise düşük koroner kalp hastalığı riskini belirtir. Buna karşılık HDL nin normalden düşük olduğu halde kolesterol düzeyinin yüksek olması kişinin daha ciddi bir şekilde tedavi edilmesi gerektiğini ortaya çıkarır. Çünkü HDL nin görevi antiatherojeniktir. HDL karaciğerde sentezlenir ve dolaşıma karışır. Dolaşımda bulunan kolesterolü esterleştirerek yapısına alır ve metabolize olmak üzere karaciğere getirilir. Yani HDL dolaşım ve periferi kolesterolden arıtmakla yükümlüdür.

DIYET TEDAVİSİ :

Orta ve yüksek risk gruplarını diyetle tedavi etmek yararlıdır. Kalori kısıtlaması ve kilo vermek kolesterol düzeyini düşürebilir. Diyetin içeriği ise düşük total yağ, düşük doymuş yağ ve düşük kolesteroldür. Bu diyet hem kolesterol riskini azaltabileceği gibi başka nedenlere bağlı trombozu da önleyerek kalp krizi riskini azaltır. Kolesterol bilindiği gibi en çok et, süt ve yumurtada bulunur. Bir yumurtada 250 mg civarında kolesterol olduğu saptanmıştır. Önerilen diyet günlük kalori gereksiniminin en çok % 30 unu yağlardan temin etmek ve günde 250 - 300 mg dan fazla kolesterol almamaktır. Günlük kalorinin en çok % 10 u kadar doymuş yağ ve % 10 unu geçmeyecek kadar da doymamış yağ alınmalıdır (2). Ancak diyetteki yağ asiti sözcüğü olunca serum kolesterolünü artırmayan yağ asitleri seçilmelidir. Doymuş yağlardan Stearik asitin kan kolesterolünü sanıldığı gibi yükseltmediği gözlenmiştir (8). Doymamış yağ asitleri olarak ise tekçifte bağlı Oleik asit ve 2 çifte bağlı Linoleik asit tercih edilmelidir. Balık yağında bulunan ve 5 ve 6 doymamışlık içeren W- 3 grubu yağ asitleri ise en potent gurup olarak kabul edilmektedir. Bu yağ asitleri ile beslenenlerde kolesterol düzeyi düştüğü gibi, kanama zamanı uzun, platelet sayısı az yani tromboz insidansı düşüktür (9). Linoleik asit Oleik asite oranla daha potent olarak kabul edilmekle birlikte bazı araştırmacılar Oleik asitin en az onun kadar potent olduğunu ve hatta Linoleik asitte gözlenen bazı advers etkilerin Oleik asitte olmadığını bildirmektedirler. Bu advers etkiler arasında immün sistemin baskılanması, karsinogenezisin uyarılması, kolesterol safra taşlarının artışı, HDL nin azalması ve LDL oksidasyonunun artmasıdır.

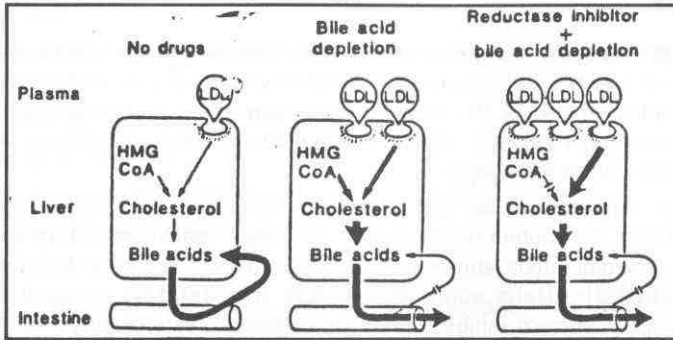
Kolesterol düşürücü diyet olarak düşük yağ rejimi ile uygun miktarda alınan karbonhidratlar da önerilmektedir. Ancak aşırı karbonhidrat serum Triasilgliserolünü artırır ve HDL yi azaltır. Diyetteki yağ oranını % 30 un altına indirmek hem kilo veririr, hem de göğüs ve kolon kanserlerinin riskini azaltabilir. Çok doymuşluk içeren yağ asitlerinin oranı total kaloninin % 10 unu geçmemelidir.

İLAÇ TEDAVİSİ :

Hangi kolesterol konsantrasyonunda ve kimlere ilaç verileceği önemlidir. Bu konu ile ilgili kurumların önerilerine bakıldığında orta ve yüksek yaş gurubunun % 15 inin ilaç tedavisi görmesi gereği ortaya çıkmaktadır. Ancak bu pek de gerçekçi olmayan bir popülasyondur. Bu nedenle önce çeşitli diyet varyasyonları denendikten sonra ilaç tedavisi gündeme alınmalıdır. Çünkü ilaç tedavisi hem pahalıdır hem de yan etki oluşturur (8). İlaçlar ya tek ya da kombine olarak kullanılabilir. Tedavide esas strateji şudur : **Karaciğerin kolesterol ihtiyacını artırmak** : Çünkü karaciğer, kolesterolün esterleşip depo edilebildiği, safra asitlerine dönüşebildiği tek organdır. Bu ise iki yöntemle gerçekleştirilir :

- 1 - Safra asitlerinin barsak reabsorbsiyonlarını inhibe etmek,
- 2 - Kolesterol sentezini inhibe etmek (2).

Karaciğer kolesterolü safra asitlerine dönüştürür. Bu da kolesterolün vücuttan atılabildiği tek yoldur. Oluşan safra asitlerinin ancak bir kısmı feçesle dışarı atılır. Kalanı vücut ihtiyacını karşılamak için barsaktan absorblanıp tekrar karaciğere gelir. Sonuç olarak az bir miktar kolesterol safra asitlerine çevrilmiş olur.



Karaciğerin kolesterole olan ihtiyacını artırmak için barsakta safra asitleri ile birleşip onların reabsorbsiyonlarını önleyerek vücuttan atılımları sağlanabilir. Safra asiti karaciğere geri dönmeyince daha fazla kolesterol safra asitlerine dönüşür. Bu ise karaciğerin kolesterole ihtiyacını artırır. İhtiyacı karşılamak için karaciğer iki mekanizmayı çalıştırır :

a - HMGCOA redüktaz aktivitesini artırarak kolesterol sentezini uyandır.

b - LDL - reseptör sayısını artırarak dolaşımdan daha fazla kolesterolün karaciğere girmesini sağlar. LDL - reseptör sayısı artınca plazmada LDL - kolesterol düzeyi düşer.

Tedavide kullanılacak ilaçları etki yerleri açısından ikiye ayırabiliriz (2,8) :

A - LDL - Reseptör aktivitesini promote edenler :

1 - Safra asiti tutucuları

- Kolestiramin
- Kolestipol v.s.

2 - HMGCoA redüktaz inhibitörleri

- Lovastatin
- Mevastatin
- Simvastatin v.s.

B - Diğerleri :

1 - Triaçil gliserol metabolizmasını modifiye edenler

- Nikotitik asit
- Fibrik asitler (Gemfibrozil)

2 - HDL - artıranlar

- Nikotitik asit
- Gemfibrozil

3 - Antioksidanlar ve diğer Lipoprotein koruyucuları

- Probucol

Safra asiti bağlayan reçinelerin tedavisinde bazı problemler vardır. Artan karaciğer kolesterol sentezi, karaciğerin kolesterol ihtiyacını karşılar ve baskılar. Dolayısı ile LDL - reseptörlerindeki % 15 - 20 lik bir artış plazma LDL - kolesterolünde de ancak % 15 lik bir azalmaya yol açar. Ayrıca bu reçineler oldukça pahalıdırlar ve sindirim sistemi bozukluklarına yol açarlar.

Redüktaz inhibitörleri ile ise karaciğer kolesterol sentezinin azaltılması amaçlanmaktadır. Bu yöntem daha etkilidir. 1976 da fungal kaynaklı bazı metabolitlerin redüktaz enzimini inhibe etmesi sonucu bulunmuştur. İlk bileşik Japonyada bulunan **Kompaktindir**. Daha sonra **Mevinolon (Lovastatin)** geliştirilmiştir. Bu ilaçlarla kolesterol sentezi inhibe olunca karaciğere kolesterol girişini artırmak için LDL - reseptör yapımı artarak plazma LDL - kolesterol düzeyi düşer. FH - heterozigot vakalarda Mevinolon tek başına plazma LDL - kolesterol düzeyini % 30 oranında düşürür. Ancak Kolestiraminle verildiğinde LDL - kolesterol düzeyini % 50 - 60 oranında azalttığı saptanmıştır (2). Bu ilaçların uzun süredeki toksik etkileri henüz tam olarak bilinmemektedir. Miyopati oluşturduğu saptanmıştır.

Nikotitik asit VLDL trigliseritlerinin hepatik salınımını azaltarak ya da trigliserit lipolizisini uyarak triaçilgliserol düzeyini düşürür. Ayrıca HDL - kolesterolünü artırır. Ancak yan etkileri kullanımını sınırlandırmaktadır.

Gemfibrozil ise Lipoprotein lipaz aktivitesini artırarak VLDL trigliseritlerini düşürür. Nikotitik asit ve Gemfibrozil sekonder olarak da HDL - kolesterol düzeyini artırır.

Antioksidanların etkisi ise ilginçtir. Atheroskleroz oluşum hipotezlerinden birisi de LDL nin taşıdığı yağ asitlerinden dolayı peroksidasyon denen bir dizi oksidasyon reaksiyonuna uğramasıdır. **Probucol**, kolesterol düzeyini düşürmeden LDL nin oksidasyonunu önleyerek atherosklerozu durdurmaktadır (5).

Antioksidan etkili doğal maddelerin etkileri de incelenmektedir. **E ve C Vitaminleri**, Probucol gibi LDL ye bağlanabilmekte ve oksidasyonu önleyebilmektedir. E Vitamini ve Selenyumun koroner hastalıklarla ilgili negatif korelasyonu antioksidanların bu hastalığın önlenmesinde rolü olduğunu düşündürmektedir. Bunların dışında süt yoğurt gibi besinlerin taşıdıkları **Orotik asitten** dolayı hipokolesterolemik etkidiği bilinmektedir.

KAYNAKLAR:

- 1 - Blood Cholesterol - Consensus Conference
JAMA 253, 14, 2080 - 86, 1985.
- 2 - Kane J.P., Malloy M.J., Parts T. A., Phillips N. R. , Diehl J.C., Havel R.J.
Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens.
JAMA 264, 23, 3007 - 12, 1990.
- 3 - Brown M.S., Goldstein J.L.
A receptor mediated pathway for cholesterol homeostatis.
Science 232, 34 - 47, 1986.
- 4 - Steinberg D.
Cholesterol and cardiovascular disease. Lipoproteins and the pathogenesis of atherosclerosis.
Circulation 76, 3, 508 - 514, 1987.
- 5 - Steinberg D., Witztum J.L.
Lipoproteins and Atherogenesis. Current Concepts.
JAMA 264, 23, 3047 - 52, 1990.
- 6 - Stamler J., Shekelle R.
Dietary cholesterol and human coronary heart disease. The epidemiologic evidence.
Arc. Pathol. Lab. Med. 112, 1032 - 1040, 1988.
- 7 - M. C. Linder
Nutritional Biochemistry and Metabolism. 1985. Elsevier Publ.
- 8 - Grundy S. M.,
Cholesterol and coronary heart disease. Future directions.
JAMA 264, 23, 3053 - 3059, 1990.
- 9 - Zhu, B.Q., Parmley W.W.
Modification of experimental and clinical atherosclerosis by dietary fish oil.
Am Heart J 119, 168 - 178, 1990.