

Bilimsel Arařtırmalar

Bazı Benzimidazol Türevlerinin Sentezi ve Bunların Sıçanlarda Serum Total Kolesterol ve Trigliserit Seviyelerine Etkileri

Cihat ŞAFAK (*)
M. Fethi ŞAHİN (*)

Özet : Bu çalışmada, 2-(hidroksifenil)benzimidazoller ile etil 2-bromoalkanoatların aseton içinde potasyum karbonatlı ortamda reaksiyonuyla etil (2-benzimidazolil)fenoksialkanoat yapısında dört bileşimin sentezi yapılmıştır. Yapıları UV, IR, NMR ve elementer analizleriyle kanıtlanmıştır. Bu bileşiklerin beyaz erkek sıçanlarda serum total kolesterol ve trigliserit seviyelerine etkileri incelenmiştir.

IV nolu bileşimin serum total kolesterol ve trigliserit seviyelerinde neden olduğu azalmalar istatistiksel olarak önemli bulunmuştur.

SYNTHESIS OF SOME BENZIMIDAZOL DERIVATIVES, AND THEIR EFFECTS ON SERUM TOTAL CHOLESTEROL AND TRIGLICERIDE LEVELS IN RATS

Summary : In this study, four new ethyl 2-(benzimidazolyl)-phenoxyalkanoates have been synthesized by reaction of 2-(hydroxyphenyl) benzimidazoles with ethyl 2-bromoalkanoates in acetone with potassium carbonate. The structures of these compounds have been elucidated with their UV, IR, NMR spectra and elementary analysis.

The effects of the compounds on serum total cholesterol and triglyceride levels have been investigated in male albino rats.

It has been found that decreases on serum total cholesterol and triglyceride levels which were caused by compound IV is statistically significant.

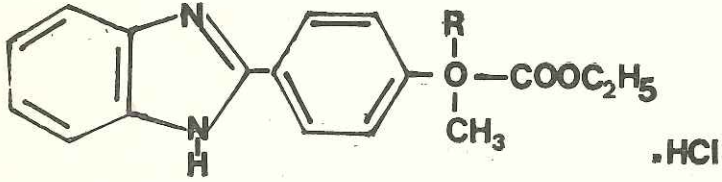
(*) H.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Hacettepe - Ankara.

GİRİŞ

Julia ve arkadaşları (1) tarafından sentezi yapılan ve etkisi Thorp ve Waring (2) tarafından gösterilen etil 2 - (p - klorofenoksi) isobütirat (KLOFİBRAT) günümüzde en çok kullanılan antilipidemik ilaçların en önemlisidir.

Kloribrat yapısında ester grubu, asidin alkil grubu ve fenil halkasında yapılan değişiklikler sonucu antilipidemik etki gösteren çok sayıda bileşiğin hazırlandığı bildirilmektedir (3, 4). Bunun yanısıra

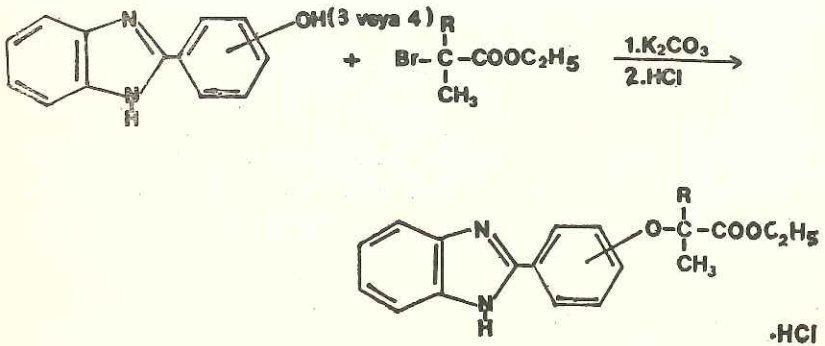
fenil halkasında 4-pirazolil (5), 3-oksadiazolil (6), 2-benzofuril ve 2-benzotiyofenil (7), 2-benzotiyazolil ve 2-benzoksazolil (8), sübstitüentleri taşıyan fenoksialkanoat yapısındaki bileşiklerde de benzer etkiler gözlenmiştir. Bu bilgilerin ışığı altında klofibratın bazı yan etkilerini ortadan kaldırmak ve daha etkin ilaç sentez etmek amacıyla fenil halkasının 3 ve 4 nolu konumlarında 2-benzimidazolil sübstitüenti taşıyan fenoksi alkanooat yapısında dört bileşiğin sentezi yapılmıştır.



R: H, CH₃

Maddelerin hazırlanması için sentezi yapılan 2-sübstitüefenilbenzimidazol türevi bileşikler etil 2-bromoalkanoatlarla aseton içe-

risinde potasyum karbonat karşısında reaksiyona sokulmuş ve elde edilen bileşiklerin hidroklorür tuzlarına geçilmiştir.



Hazırlanan bileşiklerin erime derecesi, çözünürlük, UV absorpsiyonlarına ait özellikleri saptanıp; IR, NMR spektrumları ve element analizleriyle yapıları kanıtlanmıştır.

Çalışmanın ikinci aşamasında, bu bileşiklerin beyaz erkek sıçanlarda serum total kolesterol ve trigliserit düzeyleri üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada kullanılan o-fenilendiamin, 3-hidroksibenzaldehit, 4-hidroksibenzaldehit, etil 2-bromopropanoat, etil 2-metil-2-bromopropanoat, kolesterol, triolein, sodyum metaperiyodat, asetilaseton ve diğer kimyasal maddeler Merck firmasının, sodyum karboksimetilselüloz (CMC) Selkim firmasının ürünüdür.

Hayvan deneylerinde 120 - 220 g ağırlığında erkek beyaz sıçanlar kullanılmıştır. Sıçan yemi (Yem Sanayii) ve çeşme suyu ile beslenmişlerdir.

Analiz çalışmalarında santrifüj (Wirowka typ WE - 2), spektrofotometre (Bausch and Lomb), kapiler mikropipet (Cole - Parmer) den yararlanılmıştır. Klofibrat (Doğu) standart madde olarak kullanılmıştır.

Kimyasal Çalışma :

2—Fenilbenzimidazol :

3 veya 4—hidroksibenzaldehit ve sodyum bisülfid oda tempera-

türünde alkol - su (1 : 1) karışımında reaksiyona sokuldu. Reaksiyon ortamında bulunan çözücüler kuruluğa kadar uçurularak aldehit bisülfid katım ürünü kazanıldı. Bu katım bileşiği ekimolar oranda o-fenilendiaminle dimetilformamit içinde 2 saat ısıtıldı. Oluşan 2—fenilbenzimidazol türevi madde kristalizasyonla saflaştırıldı (Verim %89-92). Etil 2—[3 ve 4—(2-benzimidazolil)fenoksil]alkanoat hidroklorür :

Ekimolar oranda 2—(Süstitüefenil)benzimidazol ve etil 2—bromoalkanoat aseton içerisinde potasyum karbonatla geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı (etil 2—bromopropanoatla 9 saat, etil 2—metil—2—bromopropanoatla 48 saat). Reaksiyon sonunda aseton uçurularak artık suyla yıkandı. 50 ml %10'luk potasyum hidroksitle muamele edilen bu karışım, 2 kez 100 ml eterle ekstre edildi. Eterli faz sodyum sülfatla kurutulduktan sonra 50 ml'ye kadar yoğunlaştırıldı. Bu karışımdan gaz hidroklorik asit geçirilerek madde hidroklorür tuzu halinde çöktürüldü. Maddelerin tümü alkol - su (1 : 2) karışımından kristallendirildi.

Kontroller :

Erime dereceleri Thomas Hoover erime derecesi tayin cihazı ile saptandı. UV spektrumları, maddelerin metanoldeki yaklaşık 5×10^{-5} M konsantrasyonundaki çözeltileri hazırlanarak PYE Unicam SP 1800 spektrofotometresinde; IR spektrumları, potasyum bro-

mürle hazırlanan disklerle Perkin Elmer Model 457 IR spektrofotometresinde: NMR spektrumları, DMSO-d₆ (Aldrich) içinde Perkin Elmer 90 MHz spektrometresinde alındı. Elementer analizler Schering (Almanya) firmasında yapılmıştır.

Biyolojik Çalışma :

Deneyde kullanılacak sıçanlar on günlük incelemeye alındı. Bu süre sonunda herbirinde 7 sıçan olacak şekilde 6 gruba ayrıldı. Vücut ağırlıkları deney başlangıcı ve bitiminde saptandı. Beslenme rejiminde bir değişiklik yapılmadı. Gruplar kontrol, standart ve etkisi araştırılacak maddelere ait olacak şekilde belirlendi.

Yukarıda sözünü ettiğimiz on günlük gözlem sonunda denekler eterle anestezi edilerek intrakardiyak enjeksiyonla ilk kan numuneleri alındı (0. gün). İlk kan numunesinin alınışından 24 saat sonra Klofibrat ve etkisi araştırılacak maddeler günde 50 mg/kg oranında tek doz halinde 7 gün süreyle uygulandı. Maddeler CMC'nin su alkol (1 : 1) karışımındaki % 0.25'lik çözeltisiyle mililitrede 5 mg madde olacak şekilde çözülerek gastrik intübasyonla uygulandı. Kontrol grubuna ise sadece yukarıda sözü edilen CMC çözeltisi verildi. Son madde verilisinden 24 saat sonra ikinci kan numuneleri alındı (8. gün). O ve 8.gün alınan kan numunelerinde serum total kolesterol ve trigliserit seviyeleri spektrofotometrik olarak saptandı

(9, 10). Her grupta elde edilen değerlerin ortalama ve standart hataları hesaplandı. O ve 8. günkü total kolesterol ve trigliserit değerleri arasındaki değişimler eşler arası farkın önem kontrolü testi (11) ile istatistiksel olarak incelendi.

BULGULAR :

Kimyasal Çalışma :

Etil 2-[3-(2-benzimidazolil)fenoksil]propanoat hidroklorür (I)

4.20 g (0.02 mol) 2-(3-hidroksifenil)benzimidazol ve 3.62 g (0.02 mol) etil 2-bromopropanoatın reaksiyonuyla elde edildi. Verim 4.00 g (%57.80).

Beyaz, kristalize bir maddedir. e. d. 194 - 6°C. Alkol, aseton, dimetilsülfoksit, dimetilformamitte çözüdür. Su, eter, kloroform, benzen ve karbon tetraklorürde çözünmez.

UV $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 228 (log ϵ : 4.25), 244 (log ϵ : 4.17) ve 300 nm (log ϵ : 4.38). IR 3200 (N-H gerilim), 3000 - 2400 (N+-H gerilim), 1730 (C=O gerilim), 1620, 1600, 1560 (C=C ve C=N gerilim), 1220, 1100 (C-O gerilim), 790,745 cm⁻¹ (1.3-disüstitüe benzen). NMR σ 1.23 (3H; triplet; -COOCH₂CH₃),
 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ 1.66 \text{ (3H; dublet; -O-CH)}, 4.40 \text{ (2H; kuartet; -COOCH}_2\text{CH}_3), 5.52 \text{ (1H; kuartet; -O-CH-)}, 7.49 - 8.57 \text{ ppm} \end{array}$
 $\begin{array}{c} | \\ \text{CH}_3 \end{array}$
 de (10H; multiplet; benzen halka-

ları ve NH hidrojenleri) pikleri görülür. Analiz $C_{18}H_{19}ClN_2O_3$ için hesaplanan C, 62.34; H, 5.52; N, 8.08; bulunan C, 62.22; H, 5.43; N, 8.05.

Etil 2-[4-(2-benzimidazolil)fenoksi]propanoat hidroklorür (II)

4.20 g (0.02 mol) 2-(4-hidroksifenil)benzimidazol ve 3.62 g (0.02 mol) etil 2-bromopropanoatın reaksiyonuyla elde edildi. Verim 4.16 g (%60.00). Beyaz, kristalize bir maddedir. e.d. 132-3°C. Alkol, aseton, dimetilformamit, dimetilsülfoksitde çözünür. Su, eter, kloroform, benzen ve karbon tetraklorürde çözünmez.

UV λ_{maks}^{MeOH} 227 (log ϵ : 4.03), 254 (log ϵ : 4.14) ve 310 nm (log ϵ : 4.49). IR 3300 (N-H gerilim), 3000-2400 (N+ - H gerilim), 1720 (C=O gerilim), 1600, 1490 (C=C ve C=N gerilim) 1240, 1090 (C-H gerilim), 840 cm^{-1} (1.4-disüstitüe benzen). NMR σ 1.23 (3H; triplet; $-COOCH_2$

$\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ -O-CH \end{array}$), 1.66 (3H; dublet; $-O-CH$), 4.40 (2H; kuartet; $-COOCH_2CH_3$), 5.52 (1H; kuartet; $-O-CH$), 7.40-8.96

$\begin{array}{c} | \\ CH_3 \end{array}$ ppm de (10H; multipler; benzen halkaları ve NH hidrojenleri) pikleri görülür. Analiz $C_{18}H_{19}ClN_2O_3$ için hesaplanan C, 62.34; H, 5.52; N, 8.08; bulunan C, 62.61; H, 5.76; N, 8.20.

Etil 2-metil-2-[3-(2-benzimidazolil)fenoksi]propanoat hidroklorür (III) 4.20 g (0.02 mol) 2-(3-hidroksifenil)benzimidazol ve

3.86 g (0.02 mol) etil 2-metil-2-bromopropanoatın reaksiyonuyla elde edilmiştir. Verim 2.65 g (%37.00).

Beyaz kristalize bir maddedir. e.d. 149-50°C. Alkol, aseton, dimetilformamit, dimetilsülfoksitde çözünür. Su, eter, kloroform, benzen ve karbon tetraklorürde çözünmez.

UV λ_{maks}^{MeOH} 227 (log ϵ : 4.12), 245 (log ϵ : 4.00), 298 (log ϵ : 4.22) ve 306 nm (log ϵ : 4.21). IR 3330 (N-H gerilim), 3100-2300 (N+ - H gerilim), 1730 (C=O gerilim), 1620, 1555, 1495 (C=C ve C=N gerilim), 1230, 1150 (C-O gerilim), 800, 755 cm^{-1} (1.3-disüstitüe benzen), NMR σ 1.20 (3H; triplet; $-COOCH_2CH_3$), 1.66 (6H; singlet; $-C(CH_3)_2$), 4.38 (2H; kuartet; $-COOCH_2CH_3$), 7.26-8.46 ppm de (10H; multipler; benzen halkaları ve NH hidrojenleri) pikleri görülür. Analiz $C_{19}H_{21}ClN_2O_3$ için hesaplanan C, 63.24; H, 5.87; N, 7.76; bulunan C, 62.90; H, 5.97; N, 7.35.

Etil 2-metil-2-[4-(2-benzimidazolil)fenoksi]propanoat hidroklorür (IV)

4.20 g (0.02 mol) 2-(4-hidroksifenil)benzimidazol ve 3.86 g (0.02 mol) etil 2-metil-2-bromopropanoatın reaksiyonuyla elde edilmiştir. Verim 2.80 g (%39.00).

Beyaz, kristalize bir maddedir. e.d. 194-5°C. Alkol, aseton, dimetilformamit, dimetilsülfoksitde çözünür. Su, eter, kloroform, benzen ve karbon tetraklorürde çözünmez.

UV $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 226 ($\log \epsilon$ 4.04), 254 ($\log \epsilon$: 4.12) ve 310 nm ($\log \epsilon$: 4.50). IR 3330 (N - H gerilim), 3100 - 2300 (N+ - H gerilim), 1720 (C=O gerilim), 1620, 1600, 1495 (C = C ve C = N gerilim), 1255, 1140 (C - O gerilim), 840 cm^{-1} (1,4 - disübstitüe benzen). NMR σ 1.23 (3H; triplet; $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.72 (6H; singlet; $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$, 4.43 (2H; kuartet; $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 7.26-8.90 ppm de (1OH; multipler; benzen halkaları ve NH hidrojenleri) pikleri görülür. Analiz $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3$ için hesapla-

nan C, 63.24; H, 5.87; N, 7.76; bulunan C, 63.29; H, 5.87; N, 7.86.

Biyolojik Çalışma :

Deney başlangıcında (0. gün) ve bitiminde (8. gün) deneklerin vücut ağırlıkları saptanarak deney süresindeki ağırlık değişmesi Tablo 1'de gösterilmiştir.

0 ve 8. gün alınan kan numunelerinin serum total kolesterol ve trigliserit seviyeleri; aralarındaki değişme yüzdesi ve değerlerin istatistiksel analiz sonuçları Tablo 2 ve 3 ile Şekil 1 ve 2 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Madde Verilmeden Önce ve Sonra Sıçanların Ağırlıkları (g) ve Değişme Yüzdesi

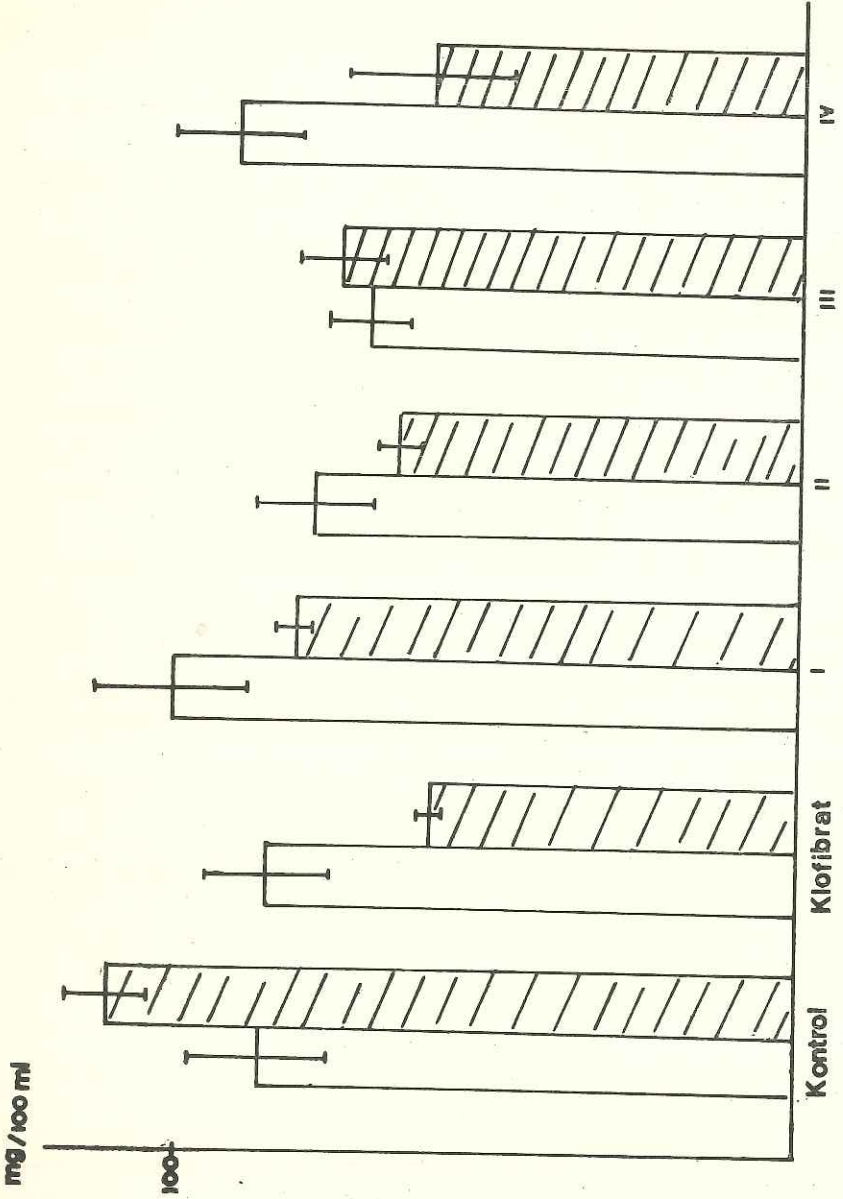
Madde	Denek Sayısı	0. Gün	8. Gün	% Değişme
Kontrol	7	182.29 \pm 3.85	187.14 \pm 3.05	+ 2.66
Klofibrat	7	177.00 \pm 4.60	184.30 \pm 5.41	+ 4.12
Madde I	7	166.40 \pm 10.10	162.60 \pm 13.60	- 2.28
Madde II	7	169.43 \pm 3.98	179.43 \pm 3.33	+ 5.91
Madde III	7	146.14 \pm 6.67	147.57 \pm 7.11	+ 0.98
Madde IV	7	163.86 \pm 3.56	170.43 \pm 4.92	+ 4.01

Tablo 2. 0. ve 8. Gün Alınan Serum Numunelerinde mg/100 ml Olarak Total Kolesterol Seviyeleri ve Değişme Yüzdesi

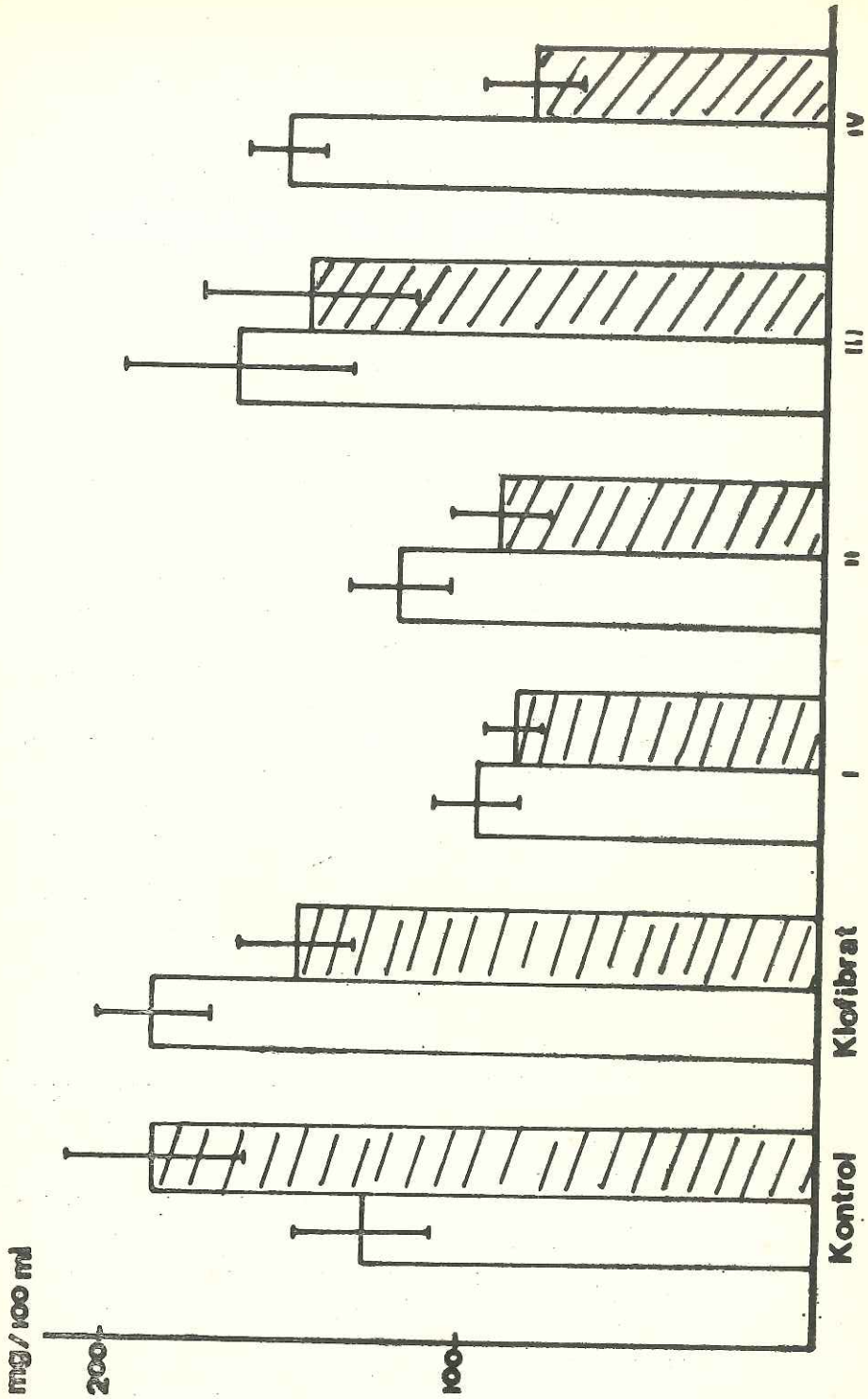
Madde	0. Gün	8. Gün	Eşler Arası Farkın Önem Kontrolü	% Değişme
Kontrol	86.57±11.62	111.00± 6.46	p<0.05 (önemli)	+ 28.21
Klofibrat	85.43±10.00	58.86± 1.91	p<0.05 (önemli)	- 31.10
Madde I	101.30±12.30	80.70± 3.10	p>0.05 (önemsiz)	- 20.34
Madde II	78.29± 9.46	64.57± 3.77	p>0.05 (önemsiz)	- 17.52
Madde III	69.71± 6.67	74.29± 7.01	p>0.05 (önemsiz)	+ 6.57
Madde IV	91.14±10.23	59.71±13.74	p<0.05 (önemli)	- 26.41

Tablo 3. 0. ve 8. Gün Alınan Serum Numunelerinde mg/100 ml Olarak Trigliserit Seviyeleri ve Değişme Yüzdesi

Madde	0. Gün	8. Gün	Eşler Arası Farkın Önem Kontrolü	% Değişme
Kontrol	127.30±17.87	186.00±23.55	p<0.05 (önemli)	+ 46.11
Klofibrat	187.70±16.80	145.70±15.34	p<0.05 (önemli)	- 22.38
Madde I	96.70±11.83	85.60± 7.81	p>0.05 (önemsiz)	- 11.48
Madde II	119.29±13.54	90.15±13.98	p>0.05 (önemsiz)	- 24.43
Madde III	164.00±32.53	143.71±29.93	p>0.05 (önemsiz)	- 12.80
Madde IV	150.57±10.62	82.00±13.70	p<0.05 (önemli)	- 43.51



Şekil 1 : 0. ve 8. Gün Alınan Serum Numunelerinde Total Kolesterol Seviyeleri. (Dikey çubuklar ortalama değerlerin standart hatasını, taranmış histogramlar madde verildikten sonraki değerleri göstermektedir)



Şekil 2 : 0. ve 3. Gün Alınan Serum Numunelerinde Trigliserit Seviyeleri. (Dikey çubuklar ortalama değerlerin standart hatasını, taramış histogramlar madde verildikten sonraki değerleri göstermektedir)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Sentezi yapılan bileşiklerin IR, NMR spektrumları ve elementer analiz sonuçları yapılarını kanıtlamaktadır.

Maddelerimizin IR spektrumlarında karakteristik N-H, C=O, aromatik halkaya ait C=C gerilim, C-O gerilim ve benzen halkasındaki süstitüentlerin birbirlerine göre konumlarını belirleyen pikler görülmektedir. NMR spektrumlarında alkiil ve fenil halkası hidrojenlerine ait pikler uygun kimyasal kayma ve integral değerlerine sahiptir. Maddelerimizde bulunan imidazol halkasının azotu üzerindeki hidrojene ait pik aromatik sahada bulunmaktadır. Gerçekten de spektrumları aldığımız çözeltiye dötöryum oksit konulup alınan spektrumlarda aromatik sahada bir hidrojene karşı gelen integral değeri azalması gözlenmiştir. Buna dayanarak adı geçen hidrojenlerin aromatik sahada olduğu saptanmıştır.

Antilipidemik aktivite değişik türde deney hayvanları ile yapılabilmektedir (12, 13). Bu çalışmada temini ve bakım kolaylığı nedeniyle sıçan tercih edilmiştir. Kan numunelerinin alınmasında literatürde de önerilen intrakardiyak enjeksiyon yolu, yeterli miktar kan alınmasına olanak vermesi bakımından tercih edilmiştir (14). Maddelerin verilisinde CMC'nin alkol su karışımındaki çözeltisi kullanılmış, bunun sonucu maddenin ko-

lay süspandeye olması sağlanmıştır CMC çözeltisinin hazırlanmasında alkol kullanılmasında güdülen amaç, deney süresince deneğe alkol vererek literatürde de önerildiği gibi, alkolün kan lipit düzeyini arttırmasından yararlanmaktır (15, 16).

Spektrofotometrik ölçümler sonucu elde edilen total kolesterol ve trigliserit değerleri incelendiğinde :

Kontrol grubundaki total kolesterol ve trigliserit seviyelerinde görülen sırasıyla %28.21 ve %46.11 lik artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Bu sonuç alkolün lipit seviyesinde artışa neden olan bir etmen olduğunu göstermektedir. Klofibrat verilen grupta maddenin her iki seviyede neden olduğu azalmalar önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Madde I, II, ve III verilen grupların tümünde, maddelerin kolesterol ve trigliserit seviyelerinde neden olduğu azalmalar istatistiksel olarak önemsizdir. Bu sonuçlar kontrol grubuyla kıyaslandığında maddelerin klofibrat kadar olmamakla birlikte belli bir antilipidemik etkiye sahip oldukları görülmektedir. Madde IV'ün her iki seviyede neden olduğu azalma istatistiksel olarak önemli olup özellikle trigliserit seviyesinde neden olduğu azalmanın, uygulanan dozda klofibratdan fazla oluşu dikkat çekicidir.

(Geliş Tarihi : 24.8.1982)

KAYNAKLAR

1. Julia, M., Ballarge, M., Tchernoff, G., «Sur Quelques Nouveaux Dérives Aryloxyisobutyriques et Apparentés» *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 776 - 781, 1956.
2. Thorp, J.M., Waring, W.S., «Modification of Metabolism and Distribution of Lipids by Ethyl Chlorophenoxyisobutyrate» *Nature*, 194, 948 - 949, 1962.
3. Howe, R., «Hypolipidaemic Agents», Harper, N.J., Simmonds, A.B., (ed), *Advances in Research*, London, Academic Press Inc., vol. 9, s. 7, 1974.
4. Witte, E.C., «Antihyperlipidaemic Agents», Ellis, G.P., West, G.B., (ed), *Progress in Medicinal Chemistry*. Amsterdam, North - Holland Publishing Company, vol. II, s. 119, 1975.
5. Nakanishi, M., Kobayashi, R., Nako, Y., «Pyrazolilphenoxyacetic Acid Esters and Amides» Japan Pat 74 20, 170 (1974); ref. C.A. 81, 105497t (1974).
6. Yurugi, S., Miyake, A., «1, 2, 4-Oxadiazoles» Japan Pat 77 00, 272 (1977); ref. C.A. 87, 85011y (1977).
7. Bernasconi, R., Ferrini, P.G., «Heterocyclic Substituted Alkanecarboxylic Acid Compounds», Ger. Pat 2.724, 043 (1977); ref. C.A. 88, 105120j (1978).
8. Nakamura, Y., Wagatsuma, K., Tanaka, K., Aono, S., «Substituted Phenoxyacid Derivatives», Japan Pat 71 41.540 (1970); ref. C.A. 76, 46196r (1972).
9. Meites, S., Faulkner, W.R., *Manual of Practical Micro and General Procedures in Clinical Chemistry*, Illinois, Charles and Thomas Publisher, s. 167, 1962.
10. Sigma Technical Bulletin No. 405, *The Quantitative Colorimetric Determination of Triglycerides in Serum or Plasma*, Saint Louis, Sigma Chemical Company, 1978.
11. Sümbüloğlu, K., *Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik*, Ankara, Çağ Matbaası, s. 124, 1978.
12. Kritchevsky, D., «Experimental Atherosclerosis», Paoletti, R., (ed), *Lipid Pharmacology*, New York, vol. II, 1964.
13. İdem, «Animal Models for Atherosclerosis Research», Kritchevsky, D., (ed), *Hypolipidemic Agents*, Heidelberg, Springer - Verlag, vol. XLI, 1975.
14. Moreland, F.A., «Collection and Withdrawal of Body Fluids and Infusion Techniques», William, I.G., (ed), *Methods of Animal Experimentation*, New York, Academic Press, vol. I, 1965.
15. Kudzma, D.J., Schonfeld, G., «Alcoholic Hyperlipidemia : Induction by Alcohol but not by Carbohydrate», *J. Lab. Clin. Med.*, 77, 384 - 395, 1971.
16. Ginsberg, H., Olefsky, J., Farquhar, J.W., Reaven, G.M., «Moderate Ethanol Ingestion and Plasma Triglyceride Levels», *Ann. Int. Med.*, 80, 143 - 149, 1974.