

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XLVIII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

KNJIGA 17.



Urednik
PAVEL ŠTERN,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine

SARAJEVO
1973.

DŽEMAL REZAKOVIĆ

KRETANJE KRVNIH LIPIDA KOD OSOBA SREDNJE STAROSNE DOBI I OSOBA STARIJIH OD 60 GODINA SA POČETNIM I RAZVIJENIM STADIJUMOM DEGENERATIVNO-SKLEROTIČNIH PROMJENA NA ARTERIJALNIM SUDOVIMA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 31. III 1972. god.)

Biološki — svaki organizam je podložan procesu starenja, ali se ne može reći kada to vremenski počinje. Fiziološke sposobnosti organizma uslovljavaju intenzitet tog procesa, odnosno on zavisi od toga koliko se organizam može uspješno da odupre utjecajima sredine u kojoj živi. Za faktore koji mogu da utječu na ubrzavanje procesa starenja kronološki je najpovoljnije razdoblje ljudskog života između 4. i 6. decenije. To je razdoblje kritičnih promjena, kad opada moć adaptacionih i autoregulatornih mehanizama organizma, pa je utjecaj sredine relativno snažniji i moćniji. Psihički stresovi, prolongirana emotivna stanja, neadekvatna i nedovoljna ishrana, suviše potencirane neke životne navike — mogu da utječu na cjelokupni metabolizam i da ubrzaju biološki ritam, pa se remeti ravnoteža između organizma i sredine. Degenerativno-proliferativne promjene na krvnim sudovima kao što je ateroskleroza mogu da progresivno ograničavaju adaptacionu moć organizma u uvijek promjenljivoj sredini, pa se na taj način ubrzava proces starenja. Prema zapažanjima A s l a n a i saradnika, kod osoba sa simptomima preranog starenja u 36,5% dominirala je ateroskleroza sa kliničkim manifestacijama na koronarnim i cerebralnim arterijama. G r e p i je također primijetio da je tandem ateroskleroza-hipertenzija veoma često zastupljen kod osoba sa znacima preranog starenja (2,27).

Rane promjene na vaskularnom sistemu, kakve se javljaju u toku ateroskleroze, imaju za posljedicu poremećaj krvne irigacije, što nepovoljno djeluje na cjelokupnu trofiku i stimulira ekstenzivnu distrofičnu involuciju. Zbog toga se danas i smatra da evolutivni aterosklerotični proces može prouzrokovati smrt ili invaliditet većeg procenta osoba nego kancer, infekcija i saobraćajne nesreće zajedno (22). Aterogeneza sa pra-

tećim promjenama na arterijalnim krvnim sudovima je u tijesnoj korelaciji sa metabolizmom lipida, i danas je uglavnom prihvaćeno mišljenje da hiperlipemija skoro redovno prati aterosklerozu. *Le m a i r e* navodi da se ta pojava zapaža u 40 do 90% slučajeva, bez obzira da li se radi o idiopatskoj ili sekundarnoj hiperlipemiji (15). Arterijski zid fiziološki učestvuje u sintezi triglicerida, fosfolipida, a djelimično i holesterola, i ukoliko je aktivni lipolitički sistem zida arterije oštećen, smanjeno je kataboliziranje lipida, dolazi do njihovog nagomilavanja u zidu arterije, pa se time povećava brže i opsežnije formiranje ateroma (1, 25). *B ö t t c h e r* i sar. su našli da se evolucijom aterosklerotičnog procesa dolazi do povećane akumulacije lipida u zidu aorte, posebno slobodnog i esterificiranog holesterola (5) (tabela br. 1). Sve više ima podataka da su slobodni i este-

Tabela 1.

SASTAV LIPIDA U ZIDU AORTE U TOKU ATEROSKLEROZE
(BÖTTCHER i sar. 1962)

Stadij	0	I	II	III
% lipida u suhom tkivu aorte	3	4,2	9,8	12
Sl. Holesterol,	8	12,7	16,3	19,3
Est. Holesterol,	5,6	12,3	30,2	33,8
Fosfolipidi	61,3	58,4	42,3	38
Trigliceridi	16,3	12,9	10	9,7
Masne kiseline	8,5	4,2	1,4	1

rificirani holesterol izrazito aterogeni, dok trigliceridi, slobodne masne kiseline, pa i slobodni holesterol imaju visoku tromboplastičnu aktivnost. Zajedno ova dva procesa izazivaju klinički manifestna arterijska oboljenja (1, 26).

Mada je prošlo skoro četiri decenije od prvog izdvajanja lipida, i danas smo još uvijek daleko od potpunog saznanja o biološkim zakonima metabolizma lipida. Ipak, uz kemijske analize, elektroforezu, denzitometriju i ultracentrifugu mogu se dobiti izvjesni podaci o kvalitetu i kvantitetu pojedinih frakcija lipida. Tu postoji za kliničara dvostruki interes:

— kvantitativno određivanje esterificiranog i slobodnog holesterola, fosfolipida, triglicerida, slobodnih masnih kiselina i totalnih lipida, kao i određivanja odnosa između pojedinih frakcija cirkulirajućih lipida;

— kvalitativni karakter lipidnih frakcija, njihova mobilnost, gustoća, kao i veličina i težina njihovih molekula.

Međutim, bilo koju metodu da upotrijebimo radi tipizacije lipida, uvijek postoji mogućnost greške, bez obzira da li vršimo pretraživanje nakon jednodnevnice normokalorične ishrane ili da više puta ponavljamo laboratorijske pretrage.

BOLESNICI I METODE

Koristeći se trasverzalom metodom, ispitivali smo korelaciju i učestalost između hiperlipemičnih stanja i degenerativno-proliferativnih i

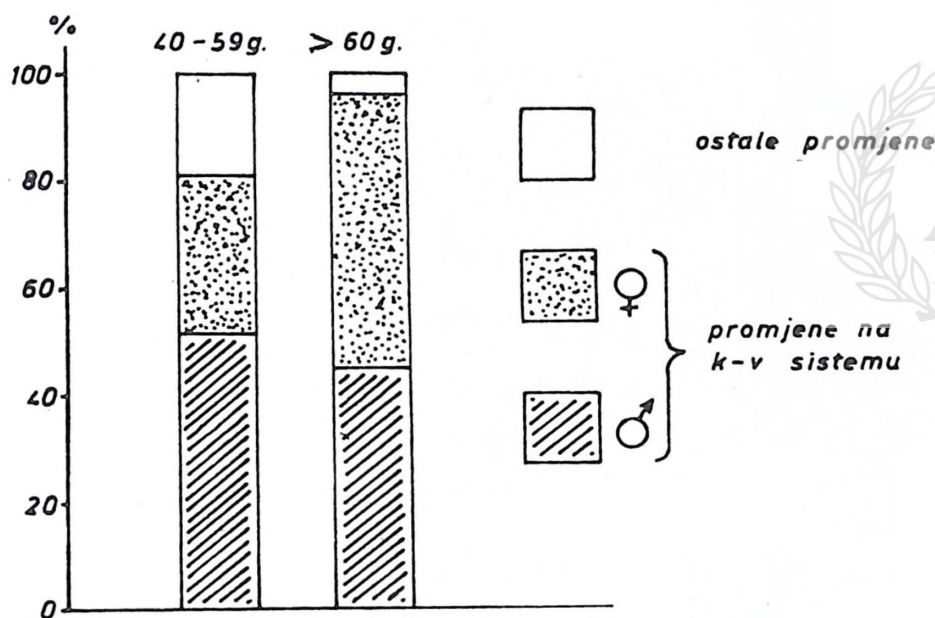
sklerotičnih promjena na arterijalnim sudovima kod 100 osoba u starosnoj dobi između 40 i 59 godina (42 žene i 58 muškaraca) i 100 osoba u starosnoj dobi višoj od 60 godina (52 žene i 48 muškaraca).

Na osnovu kliničkih kriterija iz ispitivanja smo isključili osobe sa dijabetes melitusom, sa jetrenim i bubrežnim oštećenjem, sa poremećenom funkcijom štitnjače, kronično pothranjene osobe i kronične alkoholičare. Uglavnom sva ona klinička stanja, koja idu sa simptomatskom, odnosno sekundarnom hiperlipemijom.

Sa kardio-vaskularnim tegobama u mlađoj skupini bilo je 81% slučajeva, a u starijoj takvih je bilo 97 procenata (tabela br. 2). U identifikaciji vaskularnih promjena koristili smo se slijedećim metodama: elektrokardiografija, oscilometrija, pregled očnog vida, rendgen-snimak velikih arterijalnih sudova i palpatorni kvalitet zida arterije radijalis.

Tabela 2.

POSTOTAK OSOBA SA KARDIOVASKULARNIM PROMJENAMA U ISPITIVANIM DOBNIM SKUPINAMA



Biološke metode:

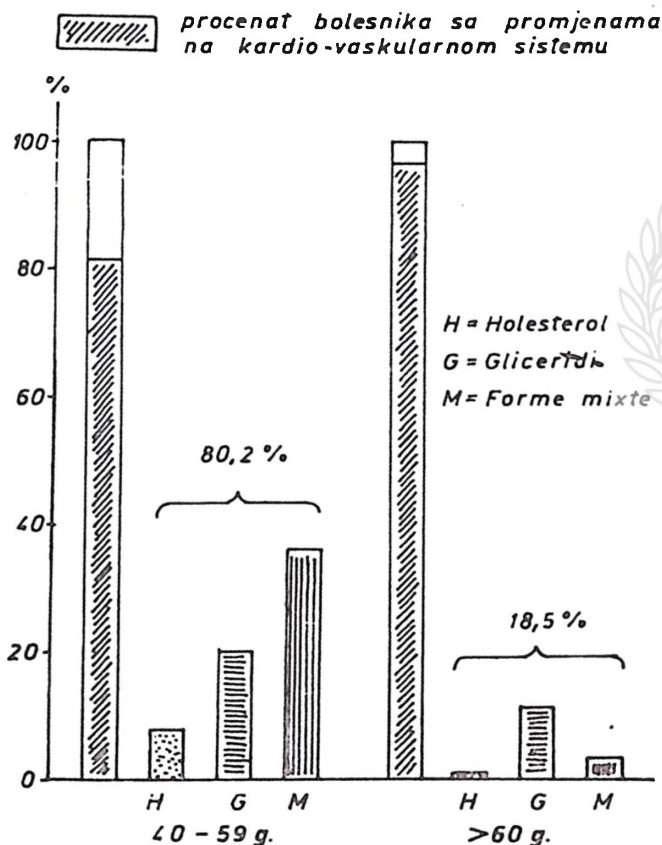
- određivanje cjelokupnih lipida (19),
- određivanje slobodnog i esterificiranog holesterola (28),
- određivanje fosfolipida (23),
- određivanje glicerida (24),
- određivanje slobodnih masnih kiselina (9),
- papirna elektroforeza (29),
- odnos beta- i alfa-lipida.

Ova pretraživanja se odnose na cirkulirajuće lipide u krvi. Svi bolesnici su u vrijeme ispitivanja bili na normokaloričnoj ishrani, a krv za identifikaciju lipida uzimana je dvanaest sati poslije posljednjeg obroka, redovno ujutro oko 8 sati.

REZULTATI

U skupini ispitivanih osoba starosne dobi od 40 do 59 godina, gdje je bilo 81% sa promjenama na kardiovaskularnom sistemu, ustanovljena je hiperlipemija kod 80,2%, dok je u skupini starijoj od 60 godina, sa 97% kardiovaskularnih promjena, hiperlipemija ustanovljena kod 18,5% (tabela br. 3). Prosječna statistička aritmetička vrijednost bila je veća

Tabela 3.
POSTOTAK POVIŠENIH LIPIDA PREMA POSTOTKU
KARDIOVASKULARNIH PROMJENA U ISPITIVANIM DOBNIM
SKUPINAMA



kod osoba mlađe dobne skupine u slijedećim lipidnim frakcijama: slobodni i esterificirani holesterol, fosfolipidi, gliceridi i totalni lipidi, i tu postoji statistički signifikantna razlika (tabela br. 4). U elektroforetskoj analizi vrijednost beta-lipoproteina je također bila veća kod mlađe skupine, sa naznačenom statističkom razlikom. Također postoji naznačena statistička razlika u odnosu beta-lipoproteina i neutralnih masti prema alfa-

Tabela 4.

TESTIRANJE SREDNJIH ARITMETIČKIH VRIJEDNOSTI SLOBODNOG I ESTERIFICIRANOG HOLESTEROLA, FOSFOLIPIDA, GLICERIDA, SLOBODNIH MASNIH KISELINA I TOTALNIH LIPIDA U ISPITIVANIM DOBNIM SKUPINAMA

DOBNA SKUPINA OD 40-59 GODINA

	SH	EH	FL	GL	SMK	TL
$\bar{x}$	79,4	170,1	227,87	263,00	21,0	739,00
$\sigma_{\bar{x}}$	2,0	3,4	5,32	9,27	1,64	16,1

n - 100

DOBNA SKUPINA VIŠE OD 60 GODINA

	SH	EH	FL	GL	SMK	TL
$\bar{x}$	54,9	120,0	170,55	182,00	23,0	526,00
$\sigma_{\bar{x}}$	1,27	2,14	4,25	1,09	4,22	13,9
P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05

n - 100

SH - slobodni holesterol, EH - esterificirani holesterol,

FL - fosfolipidi, GL - gliceridi, SMK - slobodne masne kiseline,

TL - totalni lipidi.



lipidoproteinima između mlađe i starije skupine ispitivanih osoba (slika br. 5). U mlađoj dobnoj skupini klinički su dominirale koronarne tegobe: svježi infarkt, stanje poslije preležanog infarkta, anginozne tegobe i slučajevi sa esencijalnom hipertenzijom sa naglašenim aterosklerotičnim promjenama na arterijama očnog dna. U jednom slučaju su verifikirane i vaskularne promjene na donjim ekstremitetima, uz jasne oscilografske promjene i smanjenu temperaturu kože. Kutane promjene nastale zbog ekstravaskularnih depoa lipida bile su relativno rijetke, obično su bile lokalizirane na dorzumu šake. U skupini osoba starijih od 60 godina vaskularne promjene bile su skoro stopostotne: anginozne tegobe sa znacima hipoksije koronarki na elektrokardiogramu, promjene na velikim krvnim sudovima arterijalnog sistema, a rjeđe svježi srčani infarkti. Kutane promjene bile su nešto češće nego u mlađoj skupini, i to u predjelu očnih lukova i dorzumu šaka. Ekstremne promjene sa gangrenom na ekstremitetima nismo otkrili ni u jednom slučaju.

KOMENTAR

Hiperlipemija je simptom heterogene grupe poremećaja, koji se razlikuju u kliničkoj manifestaciji, prognozi i terapiji, i ne definiše neko određeno oboljenje (17). Postoji više klasifikacija hiperlipemija, a najpoznatija je ona Fredricksonova na osnovu elektroforetskih kriterija

(10, 20). Na tabeli br. 6 i 7 prikazana je i opisana takva klasifikacija, te učešće pojedinih lipidnih frakcija u pojedinim tipovima hiperlipemije, kao i visina aterogenog rizika u pojedinim tipovima. Ovom podjelom ko-

Tabela 5.

TESTIRANJE SREDNJIH ARITMETIČKIH VRIJEDNOSTI ALFA- I BETA-LIPOPROTEINA I ODNOSA BETA-LIPOPROTEINA I NEUTRALNIH MASTI PREMA ALFA-LIPOPROTEINIMA

DOBNA SKUPINA 40-59 GOD.

LIPODOPROTEINI			$\frac{\beta + NM}{\alpha}$
$\bar{X}$	α 23,26	β 59,84	3,61
$\sigma \bar{X}$	0,58	1,55	0,132

$n - 100$

DOBNA SKUPINA VIŠE OD 60 GOD.

LIPODOPROTEINI			$\frac{\beta + NM}{\alpha}$
$\bar{X}$	α 27,5	β 55,1	2,8
$\sigma \bar{X}$	0,61	0,62	0,067
P	< 0,05	< 0,05	< 0,05

$n - 100$

NM - neutralne masti

riste se mnogi autori, mada Loeper predlaže izvjesnu korekciju u odnosu na tip III zbog elektroforetskih osobenosti pre-beta i beta-lipoproteina (18). Cazal dijeli tip II na dva podtipa: **a-podtip**: kada se jasno na elektroforetskoj vrpici razlikuju pre-beta i beta, i **b-podtip**: kada se potpuno ne razlikuju nego se prelijevaju jedna u drugu, odnosno spajaju (7). Nijedan od pet tipova hiperlipemije nije jedinstven i svaki od njih može biti primaran ili nasljedan, ili kao posljedica nekog drugog poremećaja (17). De Gennes predlaže svoju klasifikaciju na osnovu kliničko-hemijskih kriterija, jer smatra da je klasifikacija po Fredricksonu suviše restriktivna i da zanemaruje prelazne i kombinovane tipove (tabela br. 8). De Gennes pridaje naročitu važnost težini i veličini molekula lipida, gustoći i pokretljivosti pojedinih lipidnih frakcija, odnosno njihovu aterogenost po-

Tabela 6.
PONASANJE LIPOPROTEINA U ELEKTROFORETSKOM POLJU PRILIKOM
HIPERLIPEMICNIH STANJA U ODNOSU NA NORMALNU (N) PREMA
FREDRICKSONU (1965)

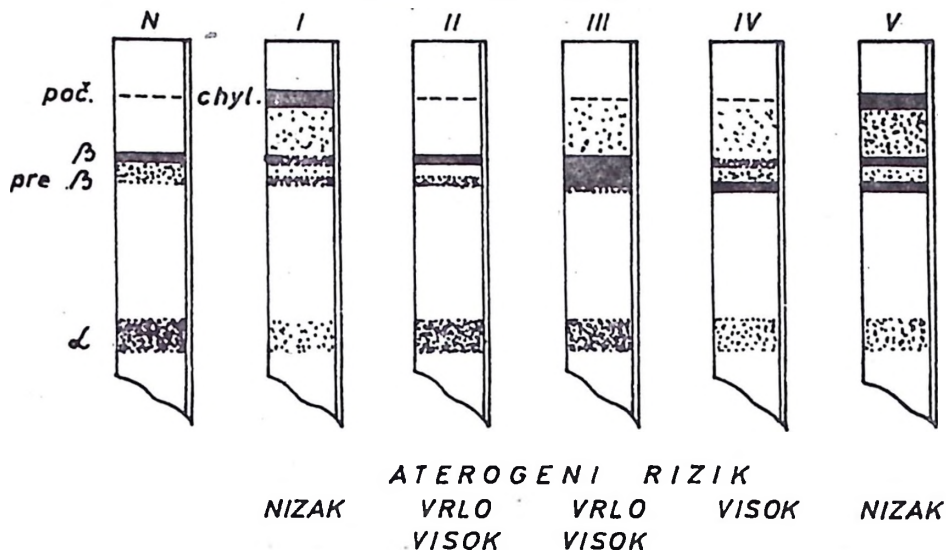


Tabela 7.
KLASIFIKACIJA LIPOPROTEINA U KRVU PO FREDRICKSONU (1965)

- TIP — I : Hiperhilomikronemija, porijeklo ekzogeno od masnoće u ishrani, kada postoji deficit enzima lipoproteinlipaze, koja ima funkciju hidrolize glucida,
- TIP — II : Hiperholesterinemija sa izrazitim povećanjem betalipoproteina. To je porodično oboljenje sa jako naglašenim ksantomatoznim promjenama,
- TIP — III: Hiperholesterinemija i hipertrigliceridinemija sa tuberoznim ksantomima,
- TIP — IV: To je »forme mixte« sa jako povišenim kolesterolom i trigliceridima i prisustvom pre-beta-lipoproteina, odnosno lipomikrona,
- TIP — V : Teško se klasificira,

Tabela 8.

KLASIFIKACIJA IDIOPATSKIH HIPERLIPEMIJA PO De CENNESU (1971)

- A) ESENCIJALNA HIPERHOLESTERINEMIJA, gdje postoji uvijek povećanje holesterola dok su trigliceridi normalni ili umjereno povećani. Odnos između ove dvije frakcije je veći od 2,5. Serum je bistar.
- B) HIPERTRIGLECIDINEMIJA, gdje postoji povećanje triglicerida, dok je kolesterol normalan ili lagano povišen. Odnos između ove dvije frakcije veći od 2,5. Serum je opalescentan, ili može biti i mliječan.
- U ovoj skupini postoje dvije grupe:
1. Ekzogeni hiperhilomikronemija, gdje je opstheparinska aktivnost lipoprotein lipaze negativna,
 2. Endogeni hiperhilomikronemija, gdje je postheparinska aktivnost lipoprotein lipaze normalna,
- C) MIJEŠANA HIPERLIPEMIJA, gdje su i kolesterol i trigliceridi jako povišeni a njihov uzajamni odnos je manji od 2,5. Serum je opalescentan.

Tabela 9.

OSOBI NE I SASTAV LIPIDOPROTEINSKIH FRAKCIJA (CAZAL, 1968)

lipidoproteini	alfa-1	beta	pre-beta	hilomikroni
g/l u plazmi	2,5 1,21—1,063	4,25 1,063—1,006	1,5 1,006	0 1,006
gustoća	HDL	LDL	VLDL	
Å	100	300	200	5000
elektroforetska migracija	alfa-1	beta	alfa-2	nema migracija
% proteinske komponente	33—69	21	9	2
% lipidnih komponenti	41—67	79	91	98
holesterol	32	55	20	2
fosfolipidi	47	30	30	3
trigliceridi	17	15	50	93
zamućenost seruma	Ø	Ø	+	++
metabolično porijeklo	jetra, intestinum	jetra	jetra	ishrana

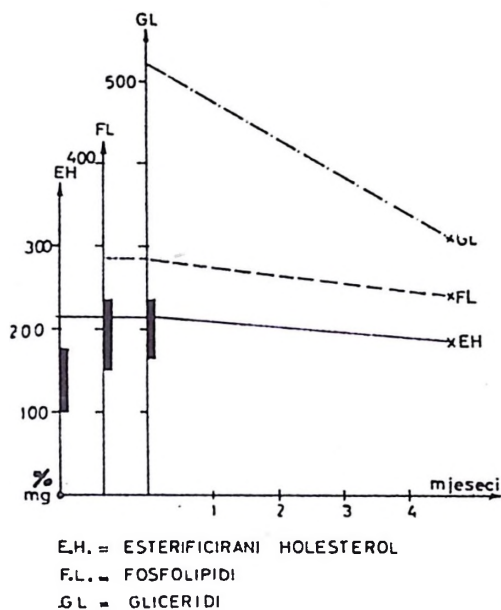
vezuje sa njihovim osobenostima. Ovaj autor smatra da su izvanredno aterogeni lipidi malih molekula, male težine i veće pokretljivosti (11 i 12). Na tabeli br. 9 navedene su osobenosti i sastav raznih lipidoproteina prema Cazalu. Tu se vidi da hilomikroni sadrže najviše lipida, ali se smatra da su oni najmanje aterogeni (7). Bilo koji kriteriji da se prihvate, danas je većina autora saglasna u ocjeni aterogenog rizika u toku hiperlipemičnih stanja. Aterogeni rizik postoji u 69% kod osoba sa esencijalnom hiperholesterinemijom (tip II), kod osoba sa miješanom hiperlipemijom (tip III) taj rizik se penje do 70%, a kod osoba sa endogenom hipergliceridinemijom aterogeni rizik je 21%, što znatno zavisi od upotrebe alkohola, ugljenih hidrata i tjelesne težine (16). Međutim, ne postoji uvijek korelacija između hiperlipemije i stepena aterogenih promjena.

Kod naših posmatranih skupina dominira tip III, odnosno miješana hiperlipemija u mladoj skupini. Za tip III danas se zna da je izrazito aterogen. U ovoj skupini je postojala korelacija kod većine osoba između hiperlipemičnih stanja i koronarnih tegoba, kao i učestalost svježeg srčanog infarkta. U skupini starijoj od 60 godina češći su slučajevi sa povećanim gliceridima. Čista hiperholesterinemija je bila veoma rijetka u obje skupine. Zanimljivo je da u starijoj dobnoj skupini, gdje su postojale izrazite sklerotične promjene na arterijama, procenat osoba sa hiperlipemijom je daleko niži nego u mladoj skupini. Može da postoji više razloga zbog kojih su lipidi kod starijih osoba niži nego u mladoj skupini: smanjen apetit, nepodnošljivost prema masnoći zbog gastro-intestinalnih promjena koje prate staračko doba, smanjena sposobnost apsorpcije i, najzad, vjerovatno smanjena sposobnost sinteze lipida, odnosno povećan katabolizam u starosti. Svi ovi razlozi mogu biti kombinovani, odnosno mogu da sadjejuju. S druge strane, arterijalni zid kod starih osoba može da bude sklerotično izmijenjen iz više razloga, pa više ne može da tako aktivno učestvuje u metabolizmu masti, što je praćeno i pojavom insuficijencije lipolitičkog sistema u zidu arterije.

Ova zapažanja što su proizašla iz naše transversalne studije nameću razmišljanja o tretmanu hiperlipemičnih stanja i o tretmanu kada postoje izrazite vaskularne promjene, kao što jes lučaj kod starijih osoba, a gdje nemamo povećanje krvnih lipida. U tretiranju hiperlipemičnih, posebno slučajeva sa »forme mixte«, koristili smo se preparatima »Atromidin« i »Ronicol«. Iz tabele br. 10 vide se oscilacije lipidnih frakcija pod djej-

Tabela 10.

KRETANJE SREDNJIH ARITMETIČKIH VRIJEDNOSTI ESTERIFICIRANOG HOLESTEROLA, FOSFOLIPIDA I GLICERIDA POD DJEJSTVOM ATROMIDINA KOD 30 OSOBA SA MIJEŠANOM HIPERLIPEMIJOM



stvom atromidina. Dok trigliceridi izrazito padaju, esterificirani holesterol veoma slabo reaguje na aplicirani atromidin. Prilikom primjene ronicola u parenteralnoj formi rezultati su bili mnogo bolji u odnosu na smanjenje holesterola u krvi. Međutim, hiperlipemična stanja mogu biti različita po porijeklu, pa je i sasvim razumljivo da ne može biti ni jedinstvene dijete ni jedinstvenog djelotvornog lijeka koji bi mogli uspješno da korigiraju sve tipove hiperlipemija. Kao što je gore napomenuto, problem je kako tretirati slučajeve starih osoba sa vaskularopatijama, ali bez poremećenog metabolizma lipida.

Pored aterosklerotičnih promjena kakve se mogu susresti i kod starih osoba ili promjena kao što je medioskleroza tipa Mönckeberg, postoje vaskulopatije, koje su nastale kao posljedica starenja arterija, bez ikakvog učešća metabolizma lipida, a to je i patoanatomski već bilo potvrđeno. Prema Boy-Tessieru, taj proces je sasvim suprotan procesu ateroskleroze. To je xerosa. U osnovi se radi o proliferaciji i modifikaciji vezivnog tkiva prema muskulaturi intime. Prema Verzaru, bujanje vezivnog tkiva i njegova modifikacija jeste jedna od osnovnih promjena u toku starenja. U suštini tu su duboke fiziko-hemijske promjene u mu-

kopolisaharoidima. Paralelno sa tim u zidu arterija dolazi do kvalitativnih alteracija elastičnog tkiva sa pojavom fragmentacije i granulacije uslijed sniženja aminokiselina. Kao treća karakteristika procesa starenja arterija je pojava kalcifikacija u mediji. L e r i c h pretpostavlja da dolazi tada do migracije koštanog kalcija prema zidu arterije. Iz svih tih razloga takva arterija je rigidna, gubi elastičnost, pa je njezina vazomotorna i termička adaptaciona moć jako ograničena. Postoji sklonost ka fragilitetu (3, 4, 13). U takvim stanjima terapijski može da bude od koristi primjena kalijevog jodida u soluciji. Ako se nije u mogućnosti da se provede dugotrajna preventivna terapija u slučajevima kombinovanih procesa kao što je ateroskleroza sa starenjem, prema 6-godišnjim iskustvima autora iz Lyona primjena protelipana može da bude od koristi. Taj preparat sadrži pankreasni enzim elastazu, koja fiziološki reguliše lipide i proteine na nivou arterijelnog zida i na taj način štiti integritet arterijelnih krvnih sudova. Primjena lipolitika kod starih osoba sa aterosklerozom može da dovede do demobilizacije lipida ateroma i na taj način da se stvore povoljni uslovi za entotelijalne lezije, ulceracije i formiranjem tromba na mjestu ulceracija. Poznato je da su ti aterogeni trombi veoma otporni prema trombolitičnoj terapiji (6, 8, 22).

Zbog smanjenog apetita i obično manjeg unošenja masti, kod starih osoba ne može se očekivati postizanje povoljnih rezultata primjenom supstanci koje umanjuju apsorpciju masti, kao što je holesterilamin (14).

ZAKLJUČAK

S obzirom na različito porijeklo hiperlipemija, potrebno je identificirati svaku hiperlipemiju radi dijagnostičkog stava i adekvatnog tretmana. U našoj studiji, na osnovu klasifikacije po Fredricksonu, ustanovili smo da je u dobi od 40 do 59 godina najčešći tip miješane hiperlipemije sa izvjesnom korelacijom u odnosu na koronaropatije. U prosjeku su vrijednosti krvnih lipida bile niže u skupini osoba starijih od 60 godina. Iznosi se problem tretiranja vaskularopatija kod starih osoba.

DŽEMAL REZAKOVIĆ

THE MOVEMENT OF BLOOD LIPIDS IN MIDDLE-AGED PERSONS AND PERSONS OLDER THEN 60 YEARS WITH BEGUN AND DEVELOPPED STADIUM OF DEGENERATIVE SCLEROTIC CHANGES ON ARTERIOUS VESSELS

SUMMARY

In consideration of different origin of hiperlipemy, it is necessary to indicate every hiperlipemy because of deccvat diagnosis and menagement this study and on the basis of classification of Fredrickson, our data established a mixed hiperlipemy with all patients from fourthy till fifty-nine uears of ages. The author also had find a correlation between a mixed hiperlipemy in relation with coronaropathie. On the average all patients with sixty years of ages have the lower values of lipids in the blood. In the continaution author discussed this problem as same as the menagement of vascularopathie of old patients.

LITERATURA

1. Adams C. W. M.: Atheroma Lipids, *J. Atheroscl. Res.* 7 (1967), 117—119.
2. Aslan A., David C. et Vrabescu Al.: Contribution à l'étude du vieillissement prémature, »ACTUALITE en MEDECINE«, Sarajevo, maja 1967.
3. Audier M. et Moutafian J. J.: Vieillesse artérielle, *ANGEIOLOGIE* — Tome II, Editions Doin-Deren et Cie, Paris (1966), 1130—1131.
4. Berthaux P.: Le vieillissement normal et pathologique, *Revue Prat.* 2 (1972), 151—165.
5. Böttcher C. J. F. et Klynstra F. B.: Content of acid imuno polysaccharides in the human aorta, *J. Atheroscl. Res.* 2 (1962), 263—268.
6. Bouvier C. A.: Le rôle des lésions endothéliales dans la thrombogénèse, *COAGULATION* 3 (1971), 171—175.
7. Cazal P.: Hemotypologie descriptive, Editeur: Institut Hemat. Fac. Médecine, Montpellier (1968), 274—305.
8. Connor W. E., Hoak J. C. and Warner E. D.: Pathogenesis and Treatment of Thromboembolic Disease including coronary, cerebral and peripheral Thrombosis, Editor, Duckert F., Stuttgart F. K. Schattauer-Verlag (1966), 193—216.
9. V. P. Doole and Meinertz H.: DETERMINATION FREE FATTY ACID *J. Biol. Chem* 235, 2595. 1960.
10. Fredrickson D. S. and Lees R. S.: A System for phenotyping hyperlipoproteinemia, *Circulation* 31 (1965), 321—325.
11. De Gennes J. L.: Les hyperlipémies idopathiques, *Presse Médicale* 79 (1971), 801—806.
12. De Gennes J. L., Turpin G. et Truffert J.: Situation des complications cardiovasculaires dans une série de 117 cas d'hyperglycémie majeur endogène, *Presse Médicale* 79 (1971), 801—806.
13. Gerson L. et Merlen J. F.: L'Atherosclérose, *ANGEIOLOGIE* — Tome I, Editions: Doin-Deren et Cie, Paris (1966), 394—413.
14. Kemp V. and van der Linden W.: Effect of cholestyramine on the synthesis-ratio of cholic and chenodeoxycholic acid in hamsters, *Int. J. clin. Pharmacol.* 4 (1971), 424—428.
15. Lemaire A.: Les Hyperlipémies, *Presse Médicale* 78 (1970), 1467—1469.
16. Lemaire A.: Classification des Hyperlipidémies, *Presse Médicale* 79 (1971), 789—790.
17. Levy R. L. and Langer T.: Hypolipidemic drugs and Hyperlipoproteinemia, *Ann. New York Acad. Sci.* 179 (1971), 475—480.
18. Loeper J., Rouffy J. et Mille Loeper J.: Contribution à l'Etude des Hyperlipidémies mixtes avec surcharge distincte en lipoprotéines Béta et pre-Béta, *Presse Médicale* 79 (1971), 797—800.
19. Mosman W.: *Artz Labor* 13, 351—353, 1967.
20. Matzkies F. und Grabner W.: Zur Differenzierung und Therapie der Hyperlipoproteidämien *Zeit, prakt. Geriatrie* 3 (1971), 104—109.
21. McDonald H. J. and Ribeiro L. P.
22. Perrault M. et Dunet R.: Peut-on et doit-on traiter l'athérosclérose? — *Rev. Pratic.* 21 (1971), 4951—4960.
23. Rappaport H.: Rapid microchemical methods for blood and csf examinations, Grune and Stratton, N. Y. 1949 (citirano prema M. Herman-Fišer: *Kliničko-biokemijske pretrage*, Zagreb 1956, str. 319—320).
24. Richter R.: Trigliceridi: Enzymatic determination as Glycerol *Clinical Chemistry*. Karger-Basel 1969, p. 274—278.
25. Smith E. B.: The influence of age and atherosclerosis on the chemistry of aortic intima, *J. Atheroscl. Res.* 5 (1965), 224—227.

26. Sorbye O., Phillips F. C. and Lundberg W. O.: Potential function of cholesterol in blood coagulation: amplification of phospholipid thromboplastic activity *Lipids*, 6 (1971), 139—140.
27. Taggart P. and Carruthers M.: Endogenous hyperlipidaemia induced by emotional stress of racing driving *Lancet* I: 363—366, 1971.
28. Zurkovski P.: A rapid method for Cholesterol Determination With a Single Reagent *Clin. Chem.* 10, 451—453, 1964.
29. Žemva M. i Žemva M.: Elektrokemijsko određivanje lipida, *Klinička biokemija*, Med. knjiga, Zagreb — Beograd 1961, str. 362—363.

