UDC: 616.153.915:616.379–008.64]: 616.13–004.6

Dijabetesna dislipidemija i ateroskleroza

Boris Đinđić*, Goran Damnjanović†, Vekoslav Mitrović†, Dušan Sokolović‡

Medicinski fakultet, *Institut za patološku fiziologiju, ‡Institut za biohemiju, **Niš; Vojna Bolnica**, †Interno odeljenje, **Niš**

Ključne reči: **dijabetes melitus; hiperlipidemija; holesterol; arterioskleroza; lipoprotein LDL; insulin, rezistencija; lipoproteini, HDL holesterol; hiperglikemija; stres, oksidativni; trombociti, agregacija; dijabetesne angiopatije.**

Key words: **diabetes mellitus; hyperlipidemia; cholesterol; arteriosclerosis; lipoproteins, LDL; insulin resistance; lipoproteins, HDL cholesterol; hyperglycemia; oxidative stress; platelet aggregation; diabetic angiopathies.**

Uvod

Lipidni poremećaji su redovan nalaz kod dijabetes melitusa (DM). Poremećaji lipoproteina su izraženiji kod DM tip 2 i sreću se kod 2/3 ovih bolesnika. Često su udruženi sa drugim metaboličkim poremećajima. Promena koncentracije i odnosa lipoproteina kod ovih bolesnika naziva se dijabetesna dislipidemija. Dislipidemija ima značajnu ulogu u etiopatogenezi ubrzane i difuzne ateroskleroze, što se ogleda u povećanju kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (1). Regulisanje lipidnih poremećaja primenom antilipemičke terapije, korekcija glikoregulacije i hipertenzije dovode do smanjenja incidence koronarnih događaja kod dijabetičara u primarnoj i sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti srca (KBS) (2, 3).

Metabolizam lipoproteina

Metabolizam lipoproteina (LP) odvija se posredstvom dva glavna metabolička puta: apoB lipoproteinskog puta i metaboličkog puta lipoproteinskih čestica velike gustine (HDL).

Egzogeni apoB lipoproteinski put započinje u crevima sintezom hilomikronske čestice bogate trigliceridima (TG) i obložene apolipoproteinom – $apoB_{48}$. Njena osnovna uloga je transport lipida do jetre i perifernih tkiva. Endogeni put počinje hepatičkom sintezom lipoproteinskih čestica vrlo niske gustine (VLDL), koje sadrže dosta TG i $apoB_{100}$ na površini. Oslobađanjem TG one prelaze u lipoproteinske čestice srednje (IDL) i niske gustine (LDL), koje se uklanjaju iz cirkulacije endocitozom od strane hepatocita posredstvom LDL receptora. Alternativni put uklanjanja obuhvata oksidativnu modifikaciju LDL čestice i preuzimanje putem receptora čistača A (*scavenger* receptor A) ili receptora čistača CD36 na makrofagima (4).

Metabolički put HDL lipoproteina počinje sintezom ogoljene HDL čestice u jetri i crevima. Glavna uloga HDLa u metabolizmu lipoproteina je transport viška holesterola od perifernih ćelija do jetre procesom koji se naziva reverzni transport holesterola. Čestica se uklanja endocitozom ili selektivnim uklanjanjem estra holesterola posredstvom BI receptora čistača na hepatocitima (4–6).

Karakteristike dislipidemije kod dijabetes melitusa tipa 2

Poremećaji koncentracije i sastava lipoproteina imaju veliku ulogu u nastanku KBS (7). Lipidni status kod DM tipa 2 karakterišu povišeni nivo triglicerida u serumu najizraženiji u VLDL frakciji, niske vrednosti HDL holesterola, povećanje koncentracije ukupnog i LDL holesterola, prisustvo postprandijalne lipemije i hipertrigliceridemije (8). Promene sastava LP čestica obuhvataju: povećanje *remnant* hilomikrona, preovladavanje malih i gustih LDL čestica (LDL B fenotip) i prisustvo malih i gustih HDL čestica (HDL 3) (9). Ovakav karakterističan lipidni profil kod DM tipa 2 naziva se dijabetesna dislipidemija.

Чест поремећај у компоziciji липида представља повећање концентрације nonHDL холестерола у плазми, који се налази у LDL и VLDL честицама (10).

Најчешће је дислипидемија последица дуготрајне лоше гликорегулације (11), инсулинске резистенције (12), хиперинсулинемије и поремећеног метаболизма масних киселина (13).

1. Поремећаји метаболизма VLDL честица и хиломикрона

Порast концентрације TG у серуму је последица хиперпродукције VLDL честица богатих триглицеридима у јетри и смањеног отклањања VLDL и хиломикрона (14, 15).

Код инсулинске резистенције повећано је ослобађање слободних масних киселина (SMK) из масног ткива и њихово преношење до јетре, што стимулише синтезу VLDL богатих триглицеридима. Ово се дешава због убрзане разградње масти под дејством хормоносетљиве интрацелуларне липазе (16). Уједно инсулин има и директни инхибиторни ефекат на хепатичку секрецију $apoB_{100}$ липопротеина независно од количине слободних масних киселина у плазми. У стањима недостатка или резистенције на инсулин смањује се инхибиторни ефекат и повећава секреција $apoB_{100}$ (12, 17). Због тога долази до повећаног стварања триглицеридима богатих VLDL честица, које се лакше преводе у мале и густе LDL партикуле.

Смањена активност ендотелне липопротеинске липазе у масном ткиву код инсулинске резистенције довођи до успореног уклањања триглицерида из VLDL честица и хиломикрона, што је праћено смањеном липолизом ових честица и одржавањем хипертриглицеридемије (17). Одстрањивање хиломикрона и VLDL остатака (*remnant* честица) је поремећено и због смањене ендоцитозе у јетри, која се обавља посредством специфичних рецептора на хепатоцитима. Ово је посебно значајно у постпрандијалном стању, јер долази до њиховог дужег задржавања у циркулацији, што потенцира атерогено деловање ових триглицеридима богатих честица (14). Разлоге за смањену ендоцитозу треба тражити у смањеној концентрацији apoE на површини хиломикрона и VLDL честица код дијабетичара.

Сумарни ефекат ових поремећаја је продужено задржавање LP честица богатих триглицеридима (VLDL и хиломикрони) у циркулацији. Ово за последицу има дужу експозицију према активности холестерол-естар трансфернog протеина (CETP), који омогућава трансфер холстерола са HDL и LDL честице на VLDL и хиломикроне у замену за триглицериде.

У стању гладовања (наташте), када је релативно мало хиломикрона и ниска концентрација холестерола у VLDL, CETP има антиатерогену функцију. Под овим условима се холестерол уклања из ћелија и ткива помоћу HDL честица. Овај холестерол из HDLа се преноси на LDL помоћу CETPа, а затим се он на нивоу јетре преузима из LDL честица. Друга могућност је да сама HDL честица и њен холестерол буду ендоцитозом уклоњени од стране хепатоцита.

Код болесника са DM типа 2 активација CETP има атерогени ефекат јер редукује холестерол у HDL честицама преносећи га на VLDL и хиломикроне. Каснијом разградњом ових холестеролом богатих честица настају мале, густе LDL честице и хиломикронски остаци, који испољавају јак атерогени потенцијал. Активност CETP је посебно увећана код дијабетичара са протеинурijом, хипертензијом и код пушача. Код ових болесника висока концентрација триглицеридима богатих честица и убрзани трансферски процеси повећавају степен засићења резидуалних честица холестеролом и убрзавају процес атеросклерозе.

2. Поремећаји метаболизма LDL честица

Присуство малих и густих LDL честица богатих холестеролом је битна одлика дислипидемије код инсулинске резистенције. Узрок је повећана активност хепатичке липазе која убрзано отклања триглицериде из VLDL честица, а и повећана активност CETP-а (18). На овај начин настају липопротеинске честице које су гушће и потенцијално врло атерогене (12). Уједно, постоје подаци да је активност рецептора за LDL стимулисана под дејством инсулина. Претпоставља се да је повећање концентрације LDL холестерола (LDL-C) барем делимично последица смањеног катаболизма због смањене активности LDL рецептора на хепатоцитима.

Мале и густе LDL честице (LDL класе B) су важан фактор ризика за настанак КБС због: веће осетљивости за оксидативну модификацију и гликозилацију, повећаног афинитета ка протеогликанима у зиду артерија и ефикасне инфилтрације у зид артерије због малих димензија (19).

3. Поремећаји метаболизма HDL честица

У стањима инсулинске резистенције и гојазности долази до смањења нивоа HDL холестерола (HDL-C) и појаве малих и густих HDL честица (20).

Ове промене су делом последица промењеног метаболизма на нивоу хепатоцита са смањеном продукцијом apoAI (главни аполипопротеин у HDL честици) и последично смањеном секрецијом огољене HDL.

Концентрација HDL холестерола инверзно корелира са активношћу хепатичке липопротеинске липазе (LPL), која врши липолизу и конверзију великих и лакших HDL-2 у мање и гушће HDL-3 честице. Због тога повећана активност LPL у јетри не узрокује само стварање малих и густих LDL честица већ и претварање великих HDL2 у мале и густе HDL3 честице (4, 21). Активност CETPа која је изражена код инсулин независног дијабетеса такође довођи до убрзане размене естерификованог холестерола из HDL-а са триглицеридима из VLDL-а. Ове HDL3 или HDL тип B честице имају велики значај у настанку атеросклерозе (9).

Значај дислипидемије у патогенези атеросклерозе код дијабетеса

Развој атеросклерозе укључује брojне инфламаторне и имунске механизме уз обавезно присуство атерогене класе липопротеина. Брojни су механизми којима дијабетесна дислипидемија учествује у процесима убрзане атеросклерозе (3). Они су обједињени у тзв. липидној теорији атеросклерозе.

Хипергликемија и оксидативни стрес код дијабетеса

Оксидативни стрес (повећано стварање слободних радикала) карактеристика је инсулин независног дијабетеса. Хипе-

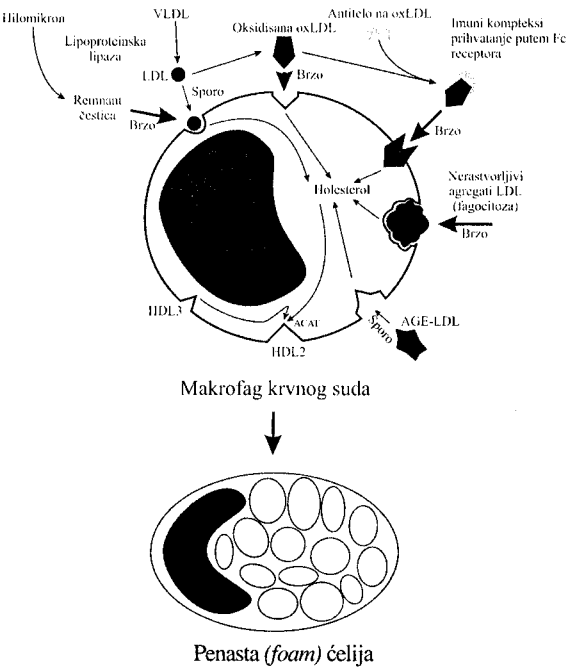
rglikemija dovodi do glikozilovanja LDL čestice na apoB lizinskom ostatku i povećanog otvaranja završnih produkata glikozilacije (AGE produkti – *advanced glycosylation endproduct*). Ove čestice su lako podložne oksidativnoj modifikaciji pri čemu nastaju glikoksilovane lipoproteinske čestice (22). Stvorene AGE-LDL čestice su i same generatori produkcije slobodnih radikala. Obično je mesto oksidacije LDL čestice zid krvnog suda gde se nalazi veća količina redoks aktivnih metala oslobođenih iz cirkulišućih antioksidanasa u uslovima povećanog oksidativnog stresa (23). Kod dijabetičara oksidativna modifikacija LDL čestica se dešava i u cirkulaciji za razliku od nedijabetičara kod kojih u cirkulaciji uvek ima dovoljne količine antioksidanasa koji štite LDL česticu od oksidacije. Smanjenje antioksidativnog kapaciteta plazme vezano je za lošu glikoregulaciju i pojavu produkata intermedijarnog metabolizma. Smanjenje koncentracije glikozilovanog Hb za 20% praćeno je smanjenjem LDL i VLDL za 30%, a povećanjem HDL za 10% kod dijabetičara. Ovo ukazuje da hiperglikemija i formiranje AGE lipoproteina značajno utiču na metabolizam lipoproteina i funkciju endotela kod dijabetičara (11, 12, 24).

Treba naglasiti da je AGE-LDL čestica vrlo snažan induktor agregacije trombocita stimulacijom sekrecije tromboksana B2. Ujedno, porast koncentracije PAI1 i inhibicija fibrinolitičkih procesa su mnogo izraženiji efekti AGE-LDL čestica u odnosu na oksidativno modifikovanu LDL česticu (oxLDL) (25).

Oksidativna modifikacija lipoproteina

Centralno mesto u nastanku ateromatozne promene zida krvnog suda pripada oxLDL. Mala, gusta LDL čestica karakteristična za dijabetesne dislipidemije je jako osetljiva na oksidativnu modifikaciju, posebno kada je glikozilovana/glikoksilisana u prisustvu patološke hiperglikemije i hiperoksidativnog stresa kod DM tipa 2. Prvi korak oksidativne modifikacije LDL čestice je peroksidacija nezasićenih masnih kiselina u fosfolipidima, kao i esterifikovanih glicerolom i holesterolom (23, 26). Oksidacijom lecitina u LDL čestici nastaje lizolecitin koji ispoljava hemotaksično svojstvo za cirkulišuće monocite i T limfocite. U toku ovog procesa dolazi i do promene lizinskih ostataka na apoB, koji su ključni za prepoznavanje LDL od strane specifičnih receptora. Modifikacija 5–10% lizinskih ostataka na apoB dovodi do smanjenog afiniteta ka LDL receptorima, pa se modifikovane (glikozilovane i AGE čestice) i oxLDL iz cirkulacije uklanjaju alternativnim putem posredstvom receptora čistača *scavenger* i specifičnih receptora na monocitima, makrofagima, Kupferovim i endotelnim ćelijama. Karakteristika ovog receptornog puta je da ne postoji nishodna regulacija receptora, niti blokada sinteze intracelularnog holesterola inhibicijom ključnog intracelularnog enzima HMG-CoA reduktaze (24) (slika 1).

Nakon prihvatanja modifikovanih LDL od strane makrofaga i endotelnih ćelija one remete vazodilatatorne reakcije krvnog suda na tzv. *shear stres* i fiziološke stimuluse jer povećavaju koncentraciju endotelina 1 i smanjuju aktivnost azot oksid (NO) sintetaze. Smatra se da je endotelna disfunkcija kod dijabetesne dislipidemije primarno posledica efekta AGE-LDL i oxLDL čestica na smanjeno stvaranje i oslobađanje NO iz endotelnih ćelija. Ujedno, u uslovima pojačanog oksidativnog stresa kod dijabetesa stvoreni NO pod dejstvom superoksidnih radikala prelazi u peroksinitrit, tako da je količina raspoloživog NO u endotelnim ćelijama vrlo mala.



Sl. 1 – Nakupljanje lipida i stvaranje penušave ćelije u stanjima insulinske rezistencije

Hemotaksično svojstvo oxLDL čestice za monocite i limfocite dovodi do njihovog nagomilavanja u zidu krvnog suda. Citotoksični efekat na ove i susedne ćelije dovodi do povećane sinteze inflamatornih citokina i povećane produkcije slobodnih radikala, koji intenziviraju procese oksidativne modifikacije nativnih LDL čestica u zidu krvnog suda. Citotoksični efekat je odgovoran za porast koncentracije kalcijuma u endotelnim ćelijama za preko 10 puta, što potencira endotelnu disfunkciju. Inhibicija migracije dovodi do zarobljavanja monocita u zidu krvnog suda pri čemu oni trpe fenotipsku transformaciju u makrofage. Nekontrolisano preuzimanje oxLDL putem receptora čistača dovodi do povećanja količine lipida u citoplazmi ovih ćelija pri čemu njihova citoplazma poprima penušavi izgled, po čemu su ove ćelije i dobile ime. Prepunjenost penušavih ćelija lipidima dovodi do njihovog propadanja pri čemu se od ćelijskog detritusa formira lipidno jezgro ateromatoznog plaka (18, 27) (slika 1).

Oksidativno modifikovani LDL uzrokuje pokretanje brojnih inflamatornih procesa koji rezultuju povećanom propustljivošću endotelnih ćelija, proliferacijom i migracijom glatkomišićnih ćelija iz medije u intimu krvnog suda i

poremećajima koagulacije. Naime, oxLDL je u stanju da aktivira oslobađanje faktora nekroze tumora (TNF), koji zatim na nivou endotelnih ćelija dovodi do ekspresije vaskularnog adhezijskog molekula1 (VCAM-1) i intracelularnog adhezijskog molekula1 (ICAM-1). Pod dejstvom oxLDL dolazi do povećane sekrecije inhibitora1 aktivatora plazminogena (PAI-1) i endotelina1. Uz pojačanu produkciju IL-1 i INF-γ od strane endotelnih i glatkomišićnih ćelija ovi poremećaji ispoljavaju prokoagulantna svojstva i omogućavaju dalju produkciju različitih faktora rasta. Smanjena aktivnost fibrinolitičkog sistema, aktivacija trombocita i hronična inflamatorna reakcija endotela su razlozi za povećanu sklonost ka trombozi (14, 28).

U sklopu lipidne teorije postoje brojni dokazi koji ukazuju na značaj imunoloških dešavanja u formiranju lezija. Autoimunski mehanizmi su vrlo rano uključeni u patogenezu promena zbog činjenice da oxLDL i glikozilovani LDL sa izmenjenim apoB ispoljava antigena svojstva. Iako vrlo mali procenat LDL čestica (0,1–0,2%) reaguje sa antitelima klase IgA, IgM i IgG, stvaranje cirkulišućih imunskih kompleksa i njihovo odstanjivanje iz cirkulacije putem Fc receptora na makrofagima doprinosi akumulaciji lipida u njima i formiranju penušave ćelije (14).

Poznato je da proces oksidativne modifikacije lipida skoro podjednako može zahvatiti i holesterol. Produkti oksidacije holesterola imaju citotoksično dejstvo, povećavaju količinu esterifikovanog holesterola u ćeliji aktivirajući HMG-CoA reduktazu i suprimiraju aktivnost LDL receptora.

Kod ljudi HDL čestica ima antioksidativnu ulogu i sprečava formiranje oxLDL ili AGE-LDL. Mehanizam antioksidativnog delovanja HDL najverovatnije uključuje PAF-acetilhidrolazu i paraoksonazu, enzime vezane za HDL koji hidrolizuju lipidni hidroperoksid unutar LDL-a (29). Zaštitna uloga HDLa leži i u njegovoj sposobnosti da popravi endotelnu disfunkciju i smanji ekspresiju adhezijskih molekula na endotelnoj ćeliji (VCAM-1 i ICAM-1) (30). Različiti poremećaji kod dijabetesa dovode do produkcije male i guste HDL čestice koja ima smanjenu paraoksonaznu aktivnost, što ima velikog značaja u patogenezi dijabetesne vaskulopatije. Oksidativna glikozilacija lizinskih ostataka apoprotenina u HDL čestici utiče i na smanjenje koncentracije HDL-holesterola kod dijabetesa, jer dovodi do ubrzanog klirensa i smanjene funkcionalne aktivnosti HDL čestice. Modifikovana HDL čestica zbog poremećaja građe apoproteina ima smanjeni afinitet za kontakt sa perifernim ćelijama i nesposobna je da pomoću CETP preuzme višak holesterola sa periferije.

Hipertrigliceridemija dovodi do promene strukture ćelijske membrane i aktiviranja adenil ciklaze sa nastankom oksidativnog stresa u endotelnim ćelijama, monocitima i limfocitima. Tako se stimuliše agregacija i adhezija trombocita, kao i proliferacija glatkomišićnih ćelija.

Svi lipoproteinski poremećaji koji vode ubrzanoj aterosklerozi kod dijabetesa mogu se dosta uspešno korigovati higijenskodijetetskim režimom, hipolipemičkom terapijom i dobrom glikoregulacijom, što treba imati u vidu prilikom prevencije i lečenja koronarne bolesti srca.

LITERATURA

1. *Đinđić B, Radić S, Damnjanović G, Savić T, Antić S, Sokolović D.* Incidence and association of risk factors for the onset of coronary heart disease in diabetes mellitus. Acta Med Median 2003; 42(1): 23–8. (in Serbian)
2. *Đinđić B, Radić S, Antić S, Savić T, Janković D, Sokolović D,* et al. Significance of statine use in the secondary prevention of coronary heart disease in insulinindependent diabetes patients. Balneoclimatologia 2001; 25(4): 47–52. (in Serbian)
3. *Đinđić B.* Examination of the significance of dyslipidemia in the pathogenesis of coronary heart disease in insulinindependent diabetes patients [master's thesis]. Niš: Medicinski fakultet; 2000. (in Serbian)
4. *Brewer HB Jr.* Hypertrigliceridemia: changes in the plasma lipoproteins associated with an increased risk of cardiovascular disease. Am J Cardiol 1999; 83(9B): : 3F–12F.
5. *Rader DJ.* Pathophysiology and management of low highdensity lipoprotein cholesterol. Am J Cardiol 1999; 83(9B): 22F–24F.
6. *Riemens S, van Tol A, Sluiter W, Dullaart R.* Elevated plasma cholesteryl ester transfer in NIDDM: relationships with apolipoprotein Bcontaining lipoproteins and phospholipid transfer protein. Atherosclerosis 1998; 140(1): 71–9.
7. *Kreisberg RA.* Diabetic dyslipidemia. Am J Cardiol 1998; 82 (12A): 67U–73U.
8. *Manninen V, Elo MO, Frick MH, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P,* et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. JAMA 1998; 260(5): 641–51.
9. *Mero N, Syvanne M, Taskinen MR.* Postprandial lipid metabolism in diabetes. Athrosclerosis 1998; 141 Suppl 1: S53–5.
10. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. American Diabetes Association. Diabetes Care 1998; 21(1): 179–82.
11. *Đinđić B, Radić S, Antić S, Sokolović D.* Significance of glycoregulation in the pathogenesis of coronary heart disease in diabetes mellitus. Acta Med Median 2000; 39(4): 12–8. (in Serbian)
12. *Cummings MH, Watts GF, Umpleby AM, Hennessy TR, Kelly JM, Jackson NC,* et al. Acute hyperinsulinemia decreases the hepatic secretion of verylowdensity lipoprot in apolipoprotein B100 in NIDDM. Diabetes 1995; 44(9): 1059–65.

13. *Lehto S, Ronnemaa T, Haffner SM, Pyorala K, Kallio V, Laasko M.* Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middleaged patients with NIDDM. Diabetes 1997; 46(8): 1354–9.

14. *Watts GF, Playford DA.* Dyslipoproteinemia and hyperoxidative stress in the pathogenesis of endothelial dysfunction in noninsulin dependent diabetes mellitus: an hypothesis. Atherosclerosis 1998; 141(1): 17–30.

15. *Elchebly M, Porokhov B, Pulcini T, Berthezene F, Ponsin G.* Alterations in composition and concentration of lipoproteins and elevated cholesteryl ester transfer in noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). Atherosclerosis 1996; 123(1–2): 93–101.

16. *Betteridge DJ.* Diabeteic dyslipidemia. Eur J Clin Invest 1999; 29 Suppl 2: 12–6.

17. *Abe H, Yamada N, Kamata K, Kuwaki T, Shimada M, Osuga J,* et al. Hypertension, hypertriglyceridemia, and impaired endotheliumdependent vascular relaxsation in mice lacking insulin receptor substratel. J Clin Invest 1998; 101(8): 1784–8.

18. *Haffner SM.* Diabetes, hyperlipidemia, and coronary artery disease. Am J Cardiol 1999; 83(9B): 17F–21F.

19. *Feener EP, King GL.* Vascular dysfunction in diabetes mellitus. Lancet 1997; 350 Suppl 1: S 9–13.

20. *Howard BV.* Insulin resistance and lipid metabolism. Am J Cardiol 1999; 84 (1A): 28J–32J.

21. *Griendling KK, Alexander RW.* Oxidative stress and cardiovascular disease. Circulation 1997; 96(10): : 3264–5.

22. *Erkelens DW.* Diabetic dyslipidaemia. Eur Heart J 1998; 19 Suppl H: H27–40.

23. *Kocić G, Pavlović D, Jevtović T, Kocić R, Bojić A, Vlahović P,* et al. Oxydative modification of rat liver 5'nucleotidase: the mechanisms for protection and reactivation. Arch Physiol Biochem 2001; 109(4): : 323–30.

24. *Vlassara H.* Recent progress on the biologic and clinical significance of advanced glycosylation end products. J Lab Clin Med 1994; 124(1): 19–30.

25. *Zhang J, Ren S, Sun D, Shen GX.* Influence of glycation on LDLinduced generation of fibrinolytic regulators in vascular endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18(7): 1140–8.

26. *Sokolović D, Kocić G, Pavlović D, Jevtović T, Đinđić B.* Vitamin C and xantine oxidaserelation to iron metabolism, lipid peroxidation and oxidative protein modification. Clin Chem Lab Med 2001; 39(Suppl 1): : S123.

27. *Reaven GM.* Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37(12): : 1595–607.

28. *Abbott CA, Mackness MI, Kumar S, Boulton AJ, Durrington PN.* Serum paraoxonase activity, concentration and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15(11): 1812–8.

29. *Mackness MI, Durrington PN.* HDL, its enzymes and its potential to influence lipid peroxidation. Atherosclerosis 1995; 115(2): 243–53.

30. *Calabresi L Gomaroschi M, Villa B, Omoboni L, Dmitrieff C, Franceschini G.* Elevated soluble cellular adhesion molecules in subjects with low HDLcholesterol. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002; 22(4): 656–61.

Rad je primljen 5. XII 2002. god.

Correspondence to: Boris Đinđić, Medicinski fakultet, Institut za patološku fiziologiju; 18000 Niš, Srbija i Crna Gora. Tel: +381 18 326 644, ext. 232.