

Clinica medicală II. a I.M.F. din Tg.-Mureș (cond.: prof. A. Horváth)

METABOLISMUL MINERAL ȘI ATEROSCLEROZA*

A. Horváth, E. Olosz

Ateroscleroza este un proces patologic cu caracter general de la începutul evoluției sale, iar leziunile arteriale sînt manifestări locale ale bolii. Nu poate fi contestat faptul că în faza inițială a tulburărilor metabolice generale există o dislipidemie, care mai târziu este urmată de o depunere de grăsimi în pereții arteriali (24). Această constatare este confirmată atît de medicina experimentală, cît și de cercetările epidemiologice și observațiile clinice. Admițînd aceste premise, totuși nu putem nega interrelația strînsă între procesele metabolice aparent îndeapărtate. Un exemplu elocvent în acest domeniu al interdependențelor reciproce este cel evocat de I. Pavel: „Rolul recent descoperit al carenței de piridoxal în geneza ateromatozei experimentale, scoate în relief în mod indirect și importanța tulburărilor metabolismului mineral în ateroscleroză, deoarece activitatea piridoxalului este condiționată de prezența cationilor monovalenți sau plurivalenți“ (35).

În cele ce urmează, vom încerca să analizăm datele din literatură care pledează pentru o participare a metabolismului mineral în procesul patogenic al aterosclerozei. În primul rînd vom trece în revistă acele săruri minerale, care în lumina datelor literaturii, ar juca un rol în acest proces.

Magneziul.

Hellerstein și colab. au demonstrat că șobolanii ținuți la un regim colestereinizant (1% colestreol și 0,3% acid colic) manifestă în scurt timp carență de magneziu. Carența de magneziu se constată atît prin semne clinice tipice, cît și prin scăderea magneziemiei, simptome care nu dispar decît la doze masive de magneziu, care depășesc de 8 ori pe cele obișnuite (17). Corectarea deficienței de magneziu reduce totodată net efectul aterogen al regimului. Este surprinzător faptul, că efectul protector al magneziului se realizează fără scăderea colesterolemiei (53). Aceleași experiențe probează că administrarea dozelor mari de Mg fără un regim aterogen concomitent face să scadă lipoproteinele plasmatiche, atît fracțiunea alfa cît și beta, iar regimul sărac în magneziu fără asocierea unui regim aterogen, provoacă hipercolesterolemie. Același grup de cercetători constată, că dozele mari de magneziu reușesc să scadă efectul aterogen al regimului experimental numai atunci, cînd animalul primește concomitent și o cantitate suficientă de calciu (54). Efectul favorabil „antisudanofil“ al magneziului se manifestă și în regresivitatea unor leziuni ateroscleroase instalate (29, 30). Sethana și colab. confirmă și ei, că regimul aterogen provoacă o scădere a magneziului plasmatic la șobolani și că dozele mari de magneziu reduc cantitatea colesteri-

* Comunicare prezentată la Congresul de Medicină Internă din București, 20—23 mai 1964.

nei în țesutul hepatic și cel cardiac (48). Se pare că acest efect antisudanofilic al magneziului se realizează printr-o modificare a metabolismului lipidic. *Mari-netti* (23) constată că ioni de magneziu, ca de altfel și cei de calciu, au acțiune inhibitoare asupra oxidării fosfolipidelor, favorizând totodată oxidarea acizilor grași în sisteme de homogenizat hepatic. Lucrări mai recente ale lui *Hellerstein*, *Nakamura Hegsted* și *Vitale* (18), demonstrează că efectul dozelor mărite de magneziu, depinde și de alte componente ale regimului, în afară de colest-erină și acidul colic întrebuințate curent în experiențe. Ei au constatat că efectul magneziului depinde și de nivelul colesterolului din ser, fiind eficace în toate cazurile cu colesterolemie de peste 400 mg%, indiferent de regimul experimental. În schimb, la hipercolesterolemii mai moderate, eficacitatea magneziului depinde de componența lipidelor din regimul cu care s-a făcut experiența, acțiunea fiind evidentă în special în cazul nutriției cu ulei de semințe de bumbac dehidrogenat. *Neale J. B.* și *Neale M.* (31) au constatat că și în experiențele făcute pe iepuri, sărurile de magneziu au un efect protejant împotriva aterosclerozei experimen-tale, arătând totodată că sulfatul de magneziu are un efect „clearing” asupra serului lipemic.

Rămîne de văzut, în ce măsură aceste constatări sînt valabile în patolo-gia umană. Se știe că în rîndul bantuşilor, ateroscleroza este cu mult mai rară decît la populația albă. *Bersohn I.* și *Oelapse P. J.* (4) au găsit valori mai înalte de magneziu în serul bantuşilor, față de valorile mai joase constatate la populația albă. Din cercetările lor reiese că ar exista o corelație negativă între valoarea magneziului din ser și între colesterolemie, respectiv boala coronariană. *Novák* și colab. (33) au ajuns la concluzii similare. Părerile nu sînt însă unanime. *Jankelson* (19) și *Brown* (6), nu constată existența vreunei corelații între valorile magneziului și colesterolemiei din ser. În arterita diabet-ică, atît *Pavel* (35) cît și *Brücknerova* (7) găsesc o creștere a magneziului seric. În observații de scurtă durată, pe om, sulfatul de magneziu nu modifică coles-terolemia (16), dar se pare că favorizează, prin sinergism, efectul clearing al heparinei (34).

În ultimii doi ani și unele studii epidemiologice atrag atenția asupra unei eventuale participări a magneziului la procesul patologic al aterosclerozei (47). Din datele enumerate reiese că magneziul participă — probabil prin intermediul unor sisteme enzimatice — la metabolismul lipidic, avînd un efect protector împotriva aterosclerozei experimentale. E posibil ca el să aibă un efect similar și în patologia umană.

Calciul.

În literatură există puține date asupra participării calciului în procesul aterosclerozei. *Vitale* și colab. (54), semnalînd efectul favorabil al magneziului în protecția față de ateroscleroza experimentală, relevă faptul că sărurile de magneziu reușesc să scadă sudanofilia vaselor numai atunci, cînd animalul pri-mește și o doză suficientă de calciu: carența în calciu ar putea deci favoriza aterogeneza. *Vlaicu* și colab. (54) constată, la rîndul lor, faptul că între coles-terolul seric și calcemie există un raport invers. Din studiul clinic al lui *Aronov* (1) ar reieși, că depunerile de calciu din peretele arterial ar fi consecința unei tulburări a metabolismului calciului.

Căutînd corelația dintre conținutul în calciu al apelor potabile și morta-litatea coronariană, *Schaeffer* (47) găsește o strînsă corelație negativă în cele 163 de orașe studiate. *Morris* (25) confirmă această conștatere prin studiu în 83 de localități din Anglia și Wales.

Sodiul și potasiul. În spațiul intracelular al țesuturilor și astfel și în țesuturile celulare ale peretelui vascular, concentrația potasiului este în mod normal de aproximativ 30 de ori mai mare decât în spațiul extracelular, respectiv în plasma sanguină. În privința sodiului există diferențe asemănătoare dar de sens invers: concentrația sodiului este de 30 ori mai mare în plasmă și în lichidul interstițial decât în spațiile intracelulare. Cu alte cuvinte, între cele două spații delimitate de membranele celulare există gradientele de natriu și potasiu de 30, cele două gradientele fiind egale ca mărime, dar opuse ca sens. Aceste diferențe de concentrații sînt asigurate prin energia derivată din procesele metabolice ale celulelor, dar la rîndul lor ele asigură buna desfășurare a acestor procese enzimatică, metabolice (15). În homeostazia spațiilor extra- și intracelulare, în privința ionilor de potasiu și natriu, cortexul suprarenal are un rol primordial. Mineralocorticoizii, aldosteronul în special, favorizînd pierderile urinare de potasiu în primul rînd în detrimentul spațiului intracelular, tind să scadă acest gradient de potasiu. În schimb, după cum știm din cercetările lui *Nabarro* (28), cortizonul mărește atît gradientul potasiului, cît și pe cel al sodiului, favorizînd eliminarea Na-lui din celulă și pătrunderea K-lui în spațiul intracelular. Mulți cercetători cred că tulburările metabolismului acestor două elemente pot interveni în procesul aterosclerotic, acționînd printr-o strînsă interrelație cu glanda suprarenală (35, 38, 52). După părerea lui *Vague* (52) scăderea catabolismului lipidelor în celulele peretelui vascular ar reprezenta un moment mai important în procesul aterogenezei, decât însăși modificarea lipoizilor plasmatici. El presupune, că scăderea gradientului de Na și K la nivelul elementelor celulare din peretele arterial, favorizează aceste tulburări metabolice.

Dacă presupunerile lui *Vague* vor fi confirmate, se va ivi posibilitatea unei noi interpretări a corelației dintre hipertensiunea arterială și ateroscleroză, deoarece atît în unele hipertensiuni experimentale (14), cît și în hipertensiunile endocrine (37), se constată aceleași modificări ale gradientelor de K și Na în peretele arterial. Nu este exclus că această modificare electrică locală să fie unul dintre factorii care favorizează apariția aterosclerozei la hipertensivi chiar și la vîrsta copilăriei. *Dahl* (11) a ținut timp îndelungat anumite animale de experiență (șobolani și cîini) la un regim care se deosebea de cel obișnuit numai printr-o cantitate mărită de clorură de sodiu. După o perioadă de un an la șobolani și de patru ani la cîini apare o hipercolesterolemie asociată cu hipertensiune arterială. Valoarea medie a colesterolemiei s-a ridicat de la 92 mg% la 222 mg% la șobolani. În primele luni ale experienței, su s-au constatat încă fenomene de dislipidemie, sau ele au fost discrete. Această constatare a lui *Dahl* este confirmată și de observațiile lui *Lund*, care în experiențele de scurtă durată (1—2 săptămîni), nu a constatat vreo modificare a lipidogramei după doze masive de clorură de sodiu administrată peroral. *Talbott* și colab. (50) în urma unor serii de experiențe întreprinse pe oameni sănătoși constată că dislipidemiile experimentale sînt influențate favorabil de regimul desodat.

În ultimul deceniu, au trezit un interes deosebit cercetările lui *Selye* din Montreal. Colectivul de sub conducerea lui și-a propus să studieze rolul electroliților și al unor corticosteroizi în declanșarea procesului de necroză miocardică. Spre marea lor surpriză însă, în anumite condiții experimentale ei au constatat și o agravare a procesului vascular coronarian (43, 39). Din punct de vedere al coronaropatiei, experiențele pot fi rezumate în felul următor: prin administrarea unor doze de dihidrotahisterol (DHT), un derivat înrudit cu vitamina D, se poate

obține o arterioscleroză de tip Mönckeberg la diferite animale de experiență. Dacă animalelor, tratate în prealabil cu DHT, le administrăm corticosteroizi cu dublă acțiune (mineralocorticoidă + glicocorticoidă) și anumiți electroliți, procesul vascular arterioscleros se agravează excesiv sub forma unei proliferații marcate a intimei, necroză, edem al peretelui vascular cu îngustarea și ocluzia lumenului, cu intensificarea depunerilor de calciu. Electroliții care pot declanșa această reacție vasculară sînt diferite săruri de sodiu (fosfat, hidrofosfat, perclorat). În schimb sărurile de potasiu precum și clorura de magneziu au o acțiune de protecție contra acestor modificări vasculare coronariene.

O altă latură a experiențelor lui *Selye* este aceea care se referă la patogenia unor complicații ale bolii coronariene, a necrozelor miocardice. Aceleași săruri de sodiu, plus sulfatul de sodiu, asociate cu corticosteroizii amintiți, pot declanșa necroze miocardice, chiar dacă coronarele sînt intacte. Dacă circulația coronariană este redusă printr-o coronaropatie instituită în prealabil, necrozele apar la doze moderate de corticosteroizi asociați cu sărurile de sodiu amintite. Potasiul și clorura de magneziu au și în aceste experiențe același rol protector ca și în coronaropatii. Animalele ținute în prealabil la un regim carențial de potasiu sau magneziu, devin cu mult mai sensibile, necroza miocardului apărînd la doze mici de corticosteroizi și săruri de sodiu. Administrarea de hormoni poate fi înlocuită în aceste experiențe cu diferite stressuri (traumatizare, extenuare, căldură, frig, etc.) (2, 3, 40, 41, 42, 44, 45). Deși experiențele acestui grup de cercetători din Montreal realizează un alt tip de leziune vasculară coronariană (Mönckeberg) decît cel întîlnit în mod obișnuit în patologia umană, unele argumente, în special corelațiile dintre mortalitatea prin unele boli cardiovasculare și componența electrolitică a alimentelor și a apelor potabile, din unele regiuni ale lumii, ne fac să luăm în considerare posibilitatea participării unor mecanisme asemănătoare și în patologia umană, cel puțin în ce privește accidentele vasculare coronariene aterosclerotice.

Fierul. Siperstein și colab. (49) au arătat, că administrînd la găini clorură de fier în concentrație de 3%, pe lîngă un regim aterogen de colesterol și acid colic, se suprimă efectul nociv al regimului. Acest fapt se datorează unei acțiuni enterale, deci efectul fierului nu a acționat direct asupra metabolismului lipidic.

Vanadiul. Curran G. L. (9) studiind efectul unor microelemente asupra sintezei colesterolului și a acizilor grași în homogenizatele hepatice de șobolani, a constatat că vanadiul are o acțiune inhibitorie asupra acestui proces de sinteză. Același *Curran* în colaborare cu *Costello* (10) a demonstrat că sub acțiunea unor doze de 0,05% de sulfat de vândiu din regimul animalelor de experiență, depunerile de colesterină din peretele aortic și din ficat dispar mai repede. *Mountain* și colab (72) demonstrează la rîndul lor, că pentoxidul de vândiu reduce colesterolemia, la iepurele ținut la regim de colesterină, prin 2 mecanisme: diminuînd sinteza și mărînd excreția. Efectul hipocolesterinemizant al vanadiului a fost demonstrat și la găini (11).

Cobaltul. Cobaltul provoacă o discretă scădere a sintezei de colesterină în homogenizatul hepatic (9). *Tennent* și colab. (51) constată la găini că dacă se adaugă alimentației o cantitate de 0,05% clorură de cobalt, se poate observa o scădere a colesterolului din ser și o creștere relativă a colesterolului în fracțiunea alfa a lipoproteinelor. Autorii susțin însă, în concordanță cu alți cercetători (8), că dacă clorura de cobalt se administrează pe cale parenterală, ea face să crească colesterinemia în loc să o scadă. În urma acestei constatări, ei ajung la concluzia, că administrarea perorală a sărurilor de cobalt își exercită efectul hipocolesterinemizant prin diminuarea rezorbției intestinale.

Rolul compoziției minerale a apelor și alimentelor. Compoziția apelor dintr-o regiune anumită este un factor al mediului exterior, care acționează nu numai prin apa potabilă, dar și prin influențarea compoziției chimice, minerale a alimentelor regiunii respective. Este ușor de înțeles că de exemplu, conținutul în magneziu, sau potasiu al legumelor, fructelor, cerealelor și în mod secundar al produselor alimentare de origine animală dintr-o regiune anumită, poartă amprenta mediului extern, fiind dependent de bogăția în magneziu și caliu a apelor și solului din aceea regiune geografică. Din această cauză, unui cercetător nici nu studiau apele potabile ale regiunilor anchetate, ci apele subsolului și râurilor.

Primul studiu de acest gen a fost cel întreprins de *Kobayashi* în Japonia (20, 21). Constatînd că în această țară, într-o regiune net delimitată, mortalitatea prin accidente vasculare cerebrale se ridică cu mult peste media din restul țării, el a căutat corelația cu mulți factori ai mediului exterior (alimentația, modul de viață, etc.), dar nu a constatat corelație decît cu compoziția apelor fluviiale din cele 47 de prefecturi și 8 districte studiate și anume cu coeficientul de sulfat carbonat al acestor ape.

Studiile au fost reinnoite în S.U.A.: *Schroeder și Brattleboro* (47) au analizat apa potabilă a celor mai mari 163 orașe ale țării, căutînd corelații statistice cu mortalitatea bărbaților de 45—64 de ani prin boli cardiovasculare. Au găsit o strînsă corelație negativă între mortalitatea prin boala coronariană și duritatea apei. Analizînd separat corelația cu unele componente minerale, statisticile au scos în evidență o netă corelație negativă cu Mg, Ca, Fe, precum și cu CO_3H , SO_4 , conductibilitatea specifică și pH. Regiunea din jurul fluviilor Missouri și Mississippi are ape foarte bogate în magneziu și calciu; în aceste regiuni mortalitatea prin boală coronariană (și prin hipertensiune arterială), este cea mai scăzută (25).

Inspirat de rezultatele surprinzătoare ale lui *Kobayashi* și *Schroeder, Morris* în Marea Britanie a controlat și el, dacă aceste corelații sînt valabile și în Anglia și Wales. Cercetările grupului condus de el confirmă observațiile lui *Schroeder*. Corelația negativă a fost foarte evidentă cu accidente vasculare cerebrale, cu boala coronariană, cu cardiopatiile degenerative ale acestor grupuri de vîrstă și mai puțin evidentă cu mortalitatea prin hipertensiune arterială. Cu alte boli cardiace, ei nu au găsit nici o corelație. Dintre componentele minerale ale apei, corelația a fost mai strînsă cu calciul decît cu magneziul în Marea Britanie. Corelațiile găsite par independente de factorii economici sau sociali (25, 26).

Studiile amintite ale lui *Schroeder* și ale lui *Morris* scot în evidență că cea mai strînsă corelație este cea cu duritatea apei. Factorul „apă” formează în prezent obiectul unor studii atît în aceste țări, cît și în Suedia (13). Este de notat faptul, că suplimentarea cu „apă dură” a rației alimentare a unui lot de iepuri, reduce efectul aterogen al regimului de colesterină (31). În lumina experiențelor lui Selye este posibil, că acești componenți electrolitici să participe în special la declanșarea accidentelor coronariene.

Concluzii:

În lumina cunoștințelor actuale, tulburările metabolismului lipidic constituie factorul hotărîtor în patogenia aterosclerozei, dar se pare că devin tot mai evidente interrelațiile dintre acesta și dereglările homeostaziei minerale. În cadrul aterosclerozei aceste dereglări sînt desigur condiționate de mecanisme neuro-hormonale complexe, dar cercetările din acest domeniu fiind

încă într-o fază inițială, analitică, nu reflectă în majoritatea lor decît anumite laturi simple, elementare, ale modificării metabolismului mineral, ca: surplusul, sau aportul insuficient al anumitor săruri, modificarea concentrației ionilor în ser sau în perețele arterial, etc. Cea mai mare parte a constatărilor se referă la ateroscleroza experimentală și sînt relativ puține studiile referitoare la patologia umană. Cu toate acestea, unele constatări pot fi valabile și în acest domeniu. Astfel, par a fi semnificative următoarele constatări referitoare la magneziu: regimul bogat în colesterol provoacă carență de magneziu și această carență favorizează atero geneza la animale; sulfatul de magneziu favorizează efectul clearing al heparinei; grupurile de populație la care ateroscleroza e mai frecventă, au valori mai mici de Mg în ser și, în sfîrșit, mortalitatea prin boala coronariană este semnificativ mai mare în anumite regiuni cu ape sărace în magneziu. O altă serie de rezultate din literatură pledează pentru o acțiune favorabilă a sărurilor de potasiu, calciu, vanadiu, etc. și pentru un efect nociv al exceselor de sodiu. S-a arătat, că unele modificări ale metabolismului sodiului și potasiului, ca de exemplu scăderea gradientelor de Na și K la nivelul membranelor celulare din perețele arteriale, ar putea constitui pe de o parte una din circumstanțele locale, care favorizează acumularea grăsimilor în perețele arterial în ateroscleroză, iar pe de altă parte pot reprezenta unul din factorii patogenetici comuni ai aterosclerozei și a anumitor hipertensiuni secundare.

Sîntem convinși că în anii ce urmează, cercetările experimentale, clinice și în special cele epidemiologice vor furniza o serie întregă de noi date, pe baza cărora se va contura tabloul mai sintetic al participării metabolismului mineral în patogeneza aterosclerozei.

Sosit la redacție: 5 mai 1964.

Bibliografie

1. ARONOV D. M.: Tez. Dokl. XIII. Sesii Inst. Terap. Amn. SSSR. (Moscova), (1962), 12; 2. BAJUSZ EÖ, NÁDASDI M.: Folia Endocrinologica, (1958), 4, 446; 3. BAJUSZ EÖ., SELYE H.: Acad. of. Sc., (1959), Ses II. vol. 21, nr. 8, 659, New-York; 4. BERSOHN I., OELOFSE P. I.: Lancet, (1957), 1, 1020; 5. BLUMENCORN I.: Prakt. Arzt., (1954), 139; 6. BROWN D. F., MCGANDY R. B., GILLIS E., DOYLE J. T.: Lancet, (1958), 2, 933; 7. BRUCKNEROVA O.: Thèses de IV. Congrès. intern d'angiolog., Prague, (1961), 22, 8. CAREN M., CORBO I.: Clin. Endocrinol., (1956), 16, 507; 9. CURRAN G. L.: J. Biol. Chem., (1954), 210, 265; 10. CURRAN G. L., COSTELLO R. I.: J. exper. Med. (1956), 103, 49; 11. DAHL I. K.: Am J. of Cardiology, (1961), 8, 5; 12. EADES C. H., JR. CALLIO D. C.: Fred. Proc., (1957), 16, 176; 13. Editorial, Brit. Med. J., (1963), 1, 1429; 14. GAVRILESCU S., DEUTSCH G., GAVRILESCU M., PORSCHÉ TH.: Tèses du IV. Congrès international d'angiologie. Prague, (1961), 58; 15. GRUNDNER-CULEMANN A.: Handbuch d. Inn. Med. IX. Band. Herz u. Kreislauf IV. Teil, Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1960); 16. HAYWOOD I. J. SELVESTER R. H. GRIGGS D. E. Circulation, (1961), 24, 4; 17. HELLERSTEIN E. E., VITALE J. J., WHITE P. L., HEGSTED D. M., ZAMCHECK N., NAKAMURA M.: J. of Exper. Med., (1957), 106, 5, 767; 18. HELLERSTEIN E., NAKAMURA M., HEGSTED D. M., VITALE J. J.: J. Nutr., Philad., (1961), 71, 339; 19. JANKELSOHN O. M. VITALE J. J., HEGSTED D. M.: Ann. J. Clin. Nutr., (1959), 7, 23; 20. KOBAYASHI I. BER.: Ohava. Inst. Landwirtsch. Biol, (1957), 11, 12; 21. KOBAYASHI I. BER. CHAVA.: Inst. Landwirtsch. Biol., 11, 313; 22. LOUND E., GEILL T., DAHM H., KRISTENSTEIN G.: Nature, London, (1961), 4793, 1095; 23. MARINETTI G. V., STOTZ E.: J. Biol. Chem., (1955), 2/217, 745; 24. MOGA A., HĂRĂGUȘ S.: Ateroscleroza, Ed. Ac. R.P.R., (1963); 25. MORRIS. J. N., GRAWFORD M. D., HEADY J. A.: Lancet, 1, 860; 26. MORRIS

J. N., GRAWFORD M. D., HEADY J. A.: Lancet, (1962), 1, 506; 27. MOUNTAIN J. T., STOCKWELL F. R. JR., STOKINGER H. E.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., (1956), 92, 582; 28. NABARRO J. D. M.: Brit. Med. J., (1960), 2, 553, 625; 29. NAKAMURA M., VITALE, J. J., HEGSFED D. M.: J. Nutr. Philad., (1960), 71, 347; 30. NAKAMURA M., VITALE J. J., HEGSTED D. M., HELLERSTEIN E. E.: Massachussets J. Nutr., (1960), 71, 4; 31. NEAL J. B. NEAL M.: Arch. Path., (1962), 73, 5, 400; 32. NEUMAN N.: Medizinische Wsch., (1956), 427; 33. NOVAK E., KUCHEL O., KAPITOLA J.: Vnitri Léč., (1961), 5, 525; 34. PARSONS R. S., PUTLER T., SOLLARS E. P.: Tasmania Med. Proc., (1960), 6, 20; 35. PAVEL I., MIHALACHE N., TANASESCU N., CEAUS GH.: Med. Int., (1959), 11, 1705; 36. PORTMAN O. W., STARE F. J.: Physiological Reviews, (1959), 39, 3, 407; 37. RAAB W.: Thèses du IV. Congrès international d'angiologie, Prague, (1961), 156; 38. RESHETNIKOVA T. A.: Klin. Med. Moscova, (1961), 39, 1; 39. SELYE H., RENAUD S.: Presse Méd., (1956), 66, 99; 40. SELYE H.: Proc. Soc. exp. Biol., New-York, (1958), 98, 61; 41. SELYE H., MISHRA R. K.: Amer. Heart J., (1958), 55, 163; 42. SELYE H., BAJUSZ Eö.: Acta Physiol. Latina-americana, (1958), 8, 3, 147; 43. SELYE H.: Brit. Med., 7., (1958), 1, 599; 44. SELYE H., BAJUSZ Eö., RENAUD S.: Zeitschrift für Kreislaufforschung, (1959), 48, 237; 45. SELYE H., BAJUSZ Eö.: Am. J. of Pathol., (1959), 3, 525; 46. SCHROEDER H. A.: Lancet, (1961), 1, 1171; 47. SCHROEDER H. A., BRATTLEBORO W.: Jama, (1960), 172, 1902; 48. SETHANA N. N., MAGAR N. G.: Indian J. med. Res., (1960), 48, 751; 49. SIPERSTEIN M. D., NICHOLS C. W. JR., CHAIKOFF J. L.: Science, (1953), 111, 386; 50. TALBOTT G. D., KEYS J. R., KEATING B. M., FINKELSTEIN B.: Ann. Int. Med., (1961), 54, 2, 257; 51. TENNENT D. M., MUSHET C. W., KURON G., OTT W. H., SIEGAL H.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., (1958), 98, 474; 52. VAGUE J., SIMONIN R., COULOMB J.: Thèses du IV. Cong. Internat. d'angiologie, Prague, (1961), 187; 53. VITALE J. J., WHITE P. I., NAKAMURA M., HEGSTED D. M., ZAMCHECK N., HELLERSTEIN E. E.: J. Exper. Med., (1957), 106, 5, 757; 54. VITALE J. J., HELLERSTEIN E. E., HEGSTED D. M., NAKAMURA M., FARBMAN A.: Amer. J. clin. Nutr., (1959), 7, 13.