



ALTERACIONES DE LA BETA-GLUCURONIDASA Y DEL COLES-
TEROL DE LA BETA-LIPOPOTEINA EN EL INFARTO DE MIO-
CARDIO CON DIABETES QUIMICA.

TESIS DOCTORAL

MARIA DEL MAR PEREZ GUTIERREZ

Sevilla 1 de julio 1980.

R. 4. 980

19
29

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA



CATEDRA DE PATOLOGIA Y CLINICA MEDICAS.

Director: D. Miguel Garrido Peralta.

ALTERACIONES DE LA BETA-GLUCURONIDASA Y DEL COLESTEROL
DE LA BETA-LIPOPROTEINA EN EL INFARTO DE MIOCARDIO CON
DIABETES QUIMICA.

A large, stylized handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long tail.

Tesis doctoral para optar
al grado de Doctor en Medicina
y Cirugía.



D. MIGUEL GARRIDO PERALTA; CATEDRATICO DE PATOLOGIA Y
CLINICA MEDICAS DE LA FACULTAD DE SEVILLA.

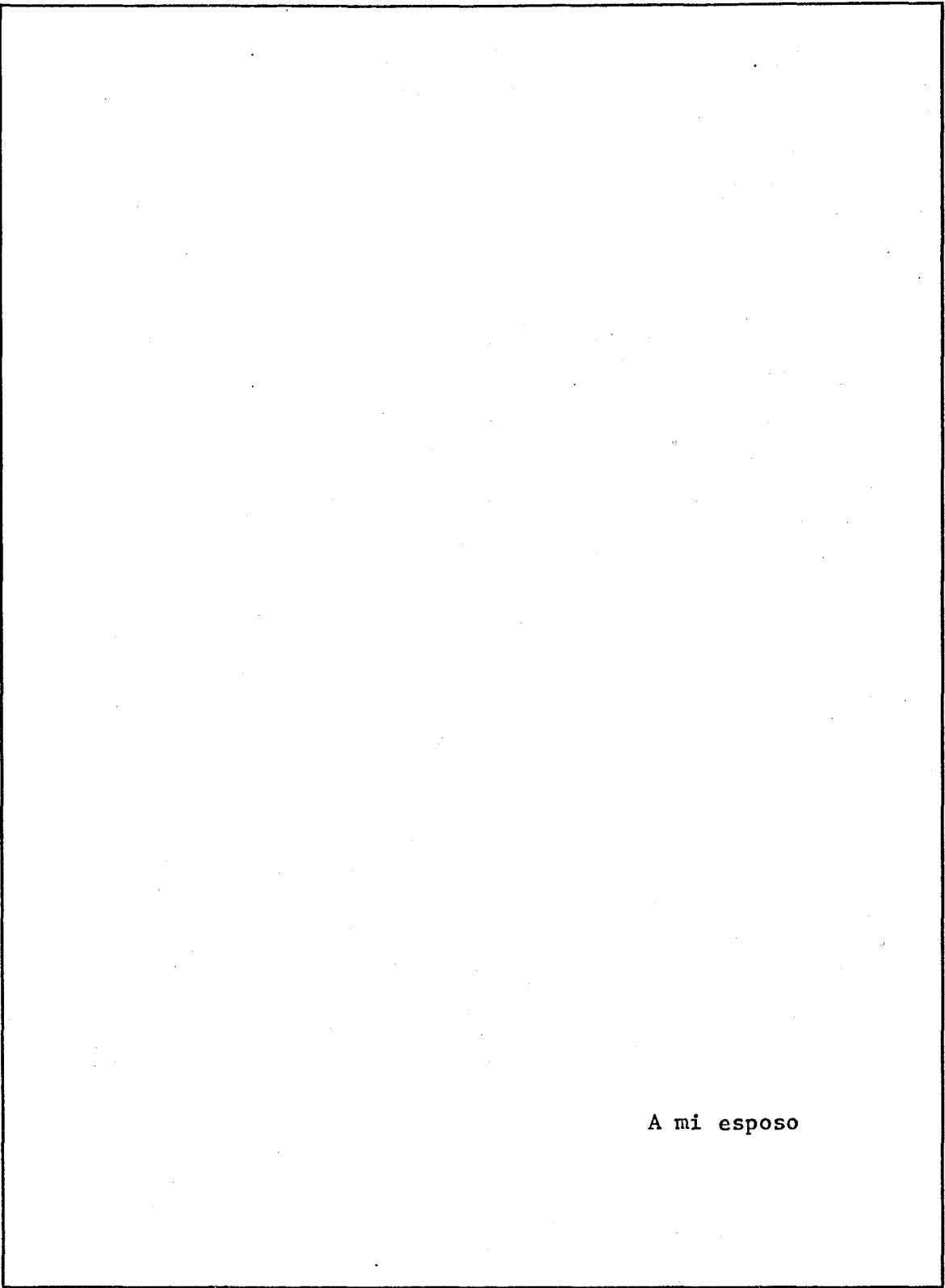
CERTIFICO: Que el presente trabajo, titulado: " ALTERACIONES DE LA BETA-GLUCURONIDASA Y DEL COLESTEROL DE LA BETA-LIPOPOTEINA EN EL INFARTO DE MIOCARDIO CON DIABETES QUIMICA", ha sido realizado en esta Cátedra durante los años 1978 a 1980, bajo mi dirección y orientación, por la licenciada Dña. Ma del Mar Pérez Gu-
tierrez, Por todo lo cual autorizo a la inte-
resada a presentar dicho trabajo con la fi-
nalidad de optar al grado de Doctora en Medi-
cina y Cirugía, por creer que cumple todas
las condiciones necesarias que debe reunir --
una Tesis Doctoral.

Sevilla 1 de julio 1980.

I N D I C E

DEDICATORIA.	5
PROLOGO.	7
INTRODUCCION.	9
HIPOTESIS DE TRABAJO.	73
MATERIAL Y METODOS.	76
RESULTADOS,	86
DISCUSION.	109
CONCLUSIONES.	134
RESUMEN.	139
BIBLIOGRAFIA.	144

DEDICATORIA



A mi esposo

PROLOGO

Deseo aprovechar esta oportunidad para expresar mi mayor agradecimiento al Profesor Garrido Peralta, por las facilidades que me ha concedido para la realización de esta Tesis.

Así mismo, quiero agradecer a los Doctores, Pérez Cano y Galán, por su inestimable ayuda, y a la Srta., mecanógrafa, M^{ra} Isabel Rios, por su colaboración.

I - INTRODUCCION

I - INTRODUCCION.-

La relación entre aterosclerosis y cardiopatía isquémica es obvia. La entidad patológica más importante producida por la aterosclerosis es la cardiopatía isquémica, definida por la Organización Mundial de la Salud como "la cardiopatía aguda o crónica, producida por la disminución o falta de flujo sanguíneo al miocardio, como consecuencia de lesiones en las arterias coronarias". (1).

Las lesiones ateromatosas aparecen en determinados lugares del sistema arterial. Estos lugares son aquellos en los que se modifica el flujo laminar sanguíneo. Las curvaturas y las bifurcaciones de los vasos son zonas sometidas a una mayor presión intravascular y a una mayor tensión de cizallamiento. Las arterias más afectadas son la aorta y las de mediano calibre.

Los principales sistemas arteriales tienen diferentes características físicas. Las arterias coronarias se disponen de manera muy particular. Las arterias cerebrales están sometidas en su trayecto intracerebral a una menor presión extrínseca que las demás arterias. Las arterias periféricas de las piernas están más sujetas a las leyes de la gravedad. En estas arterias la calcificación se coloca en la media y no en la íntima, mientras que en las arterias co-

ronarias ocurre lo contrario.

Las arterias coronarias tienen una mayor predisposición para desarrollar grandes placas de ateroma que cualquier otra arteria de tamaño semejante. Para ello existen diversas explicaciones:

1ª.- Son las únicas arterias que no tienen prácticamente flujo anterógrado durante la sístole. La resistencia al flujo anterógrado produce un aumento de la presión lateral sobre la pared del vaso. Además condiciona también un flujo turbulento que, bajo ciertas condiciones, causa inestabilidad de algunos complejos lipoprotéicos.

2ª.- En estas arterias hay una importante tensión de -- cizallamiento que tiende a desplazar la íntima sobre la pared vascular restante, que es relativamente fija.

3ª.- Se describen fibras musculares lisas en la capa más profunda de la íntima, que permiten la elongación de los vasos. Estas fibras musculares degeneran y en ellas tienen lugar el depósito de los lípidos.

4ª.- Los vasos epicárdicos que constituyen la principal localización de las placas de ateroma, se mueven

bruscamente setenta veces por minuto de manera pendular y siguiendo el latido cardiaco.

5ª.- Estos vasos están expuestos a una presión externa en el arco de circunferencia en contacto con el músculo cardiaco.

Todas estas influencias permiten que los vasos epicárdicos sean muy vulnerables. Las arterias coronarias intramiocárdicas habitualmente no tienen grandes placas de ateroma y solo muy raras veces su luz está disminuida.

A pesar de que la aterosclerosis coronaria es muy frecuente en los varones de los países desarrollados, las manifestaciones clínicas de la cardiopatía isquémica ocurren tan solo en una minoría. Una de las razones principales para ello es el desarrollo de circulación coronaria colateral. Una gran cantidad de anastomosis pueden existir entre los sistemas de la arteria coronaria derecha y de la arteria coronaria izquierda. El estímulo más importante para la formación de los vasos colaterales es la hipoxia. Por tanto, el desarrollo de una buena circulación colateral se favorece por la isquemia de grado ligero, la cual actúa hasta cierto punto como un mecanismo de defensa.

Otra razón para la discrepancia entre la presencia de ateroma y cardiopatía isquémica es que la reducción aguda del flujo sanguíneo generalmente afecta solo a una región y no a todo el miocardio. Pueden ocurrir graves trastornos metabólicos y electrofisiológicos localizados que producen tan solo un pequeño daño permanente. Incluso si se produce una pequeña lesión irreversible el poder de reserva del resto del miocardio es a menudo suficiente como para evitar las manifestaciones clínicas. Todo ello está bien documentado por la gran cantidad de zonas de fibrosis miocárdicas halladas en muchos fallecidos por accidentes.

Desde el punto de vista epidemiológico, en España, podemos decir que en 1968 el 40% de los fallecimientos -- fueron debidos a enfermedades cardiovascular, siendo la cardiopatía coronaria la causa de muerte de 375 habitantes por cada 100.000, ocurriendo unas 167.000 (11%) de 626.000 en personas de 35 a 64 años de edad, presentándose 127.000 en varones y 40.000 en mujeres, o sea, una proporción de 3:1.

En 1970, la cardiopatía isquémica fue responsable del 28% de todas las defunciones de varones comprendidos entre los 35 y los 44 años, en Inglaterra y País de Gales, y el 20% en Escocia. En varones comprendidos entre los 45 y 54 años de edad las cifras en Inglaterra y País de Gales

fueron del 37% y en Escocia del 38% (2). La cardiopatía isquémica es la primera causa de muerte en varones, tanto en las edades antes citadas, como en edades avanzadas.

Aunque se ha observado un aumento de las cifras de mortalidad por cardiopatía isquémica, su frecuencia de aparición es todavía debatible. Existen una serie de factores que tienen que ser tomados en consideración:

1º.- Una forma distinta de redactar los certificados de defunción, motivo por el que la cardiopatía isquémica se diagnosticaba poco hace 40 ó 50 años y tal vez es diagnosticada en exceso en la actualidad.

2º.- Mejores medios diagnósticos.

3º.- Modificación en los últimos 30 años de la nomenclatura usada en la clasificación internacional de las enfermedades para el registro de fallecimientos.

Uno de los hechos más curiosos relativo a la mortalidad por cardiopatía isquémica es que en los últimos 20 años se observa una proporción mayor de muertes en los individuos entre los 35 y 44 años en relación a edades superiores aunque por supuesto la cifra absoluta de muertes por cardiopatía isquémica es más alta en personas de edad

más avanzada.

El hecho de que la incidencia de la enfermedad aumenta en los grupos más jóvenes, debe estimular todavía más la investigación de la causa y tratamiento del ateroma, puesto que es una amenaza para los individuos más útiles desde el punto de vista económico y social. Es interesante considerar que el aumento observado en los pasados 20 años se ha detenido en los últimos cinco años, tanto en Inglaterra como en el País de Gales y Escocia.

Las lesiones ateromatosas son múltiples en la mayoría de los adultos de mediana edad y a menudo ocluyen las arterias coronarias más importantes. Sin embargo, solo existen manifestaciones clínicas en una minoría. La incidencia anual de infartos de miocardio fatales o no fatales, y de muerte súbita, es alrededor del 1% en Inglaterra y Estados Unidos. La frecuencia de presentación de la cardiopatía isquémica es difícil de valorar, puesto que se refiere necesariamente, solo a los supervivientes y se modifica por los factores de selección empleados en la población bajo estudio.

En Inglaterra la cardiopatía isquémica se presenta en un 3% en la quinta década de la vida, en un 5% en la sexta década, en un 9% en la séptima década, y alrededor del 20%

entre los 70 y 79 años de edad.

Diremos finalmente que la cardiopatía isquémica es más frecuente en los países desarrollados y en comunidades en las que la dieta es rica en colesterol, grasa y azúcar, así como en las comunidades de aguas blandas.

En cuanto a la Patogenia hasta el momento actual han sido muchas las teorías que han surgido para intentar explicar la formación de la lesión ateromatosa. Nosotros trataremos las más importantes, pero antes recordaremos la estructura del vaso, para su mejor comprensión.

Las paredes de la arteria normal consta de tres distintas capas morfológicas: la íntima, la media y la adventicia.

La íntima.- O capa interior consiste en una estrecha región limitada en el lado de la luz, por una única capa continua de células endoteliales y rodeada periféricamente por una lámina fenestrada de fibras elásticas, que es la lámina elástica interna; entre estos límites están varios componentes de la matriz del tejido conectivo extracelular.

Al aumentar la edad en el hombre, las células de la íntima se acumulan lentamente y generalmente en una proporción

ción uniforme, excepto en ciertas áreas donde se forman acúmulos nodulares, llamados "cojines". El por qué tan pocas células de la musculatura lisa están inicialmente en la íntima y por qué el número de estas células normalmente aumenta con la edad, son preguntas muy importantes que aún están sin contestar.

La capa media.- De la musculatura arterial tiene una orientación diagonal de células de la musculatura lisa, rodeada por una cantidad variable de colágenas, pequeñas fibras elásticas y mucopolisacáridos. En contraste con la íntima, la media no se altera generalmente con la edad.

La adventicia.- o capa exterior, consta principalmente de fibroblastos entremezclados con células de la musculatura lisa colágena y mucopolisacáridos. Esta capa está separada de la media por una capa de tejido elástico que es la lámina externa.

Uno de los constituyentes de la matriz extracelular es la colágena. Las células del músculo liso arterial tienen del Tipo I y III, forman relativamente más del Tipo III que del Tipo I. Las capas ateroscleróticas están constituidas por colágenas del Tipo I cerca del 65% y aproximadamente el 35% del Tipo III, en contraste con las células norma-

les que tienen cerca del 70% del total de la colágena del Tipo III y solo el 30% del Tipo I.

Un segundo constituyente de la matriz extracelular arterial es la fibra elástica. La elastina y las microfibrillas son ahora reconocidas por ser parte íntima de la fibra elástica y están formadas y cubiertas por músculo liso.

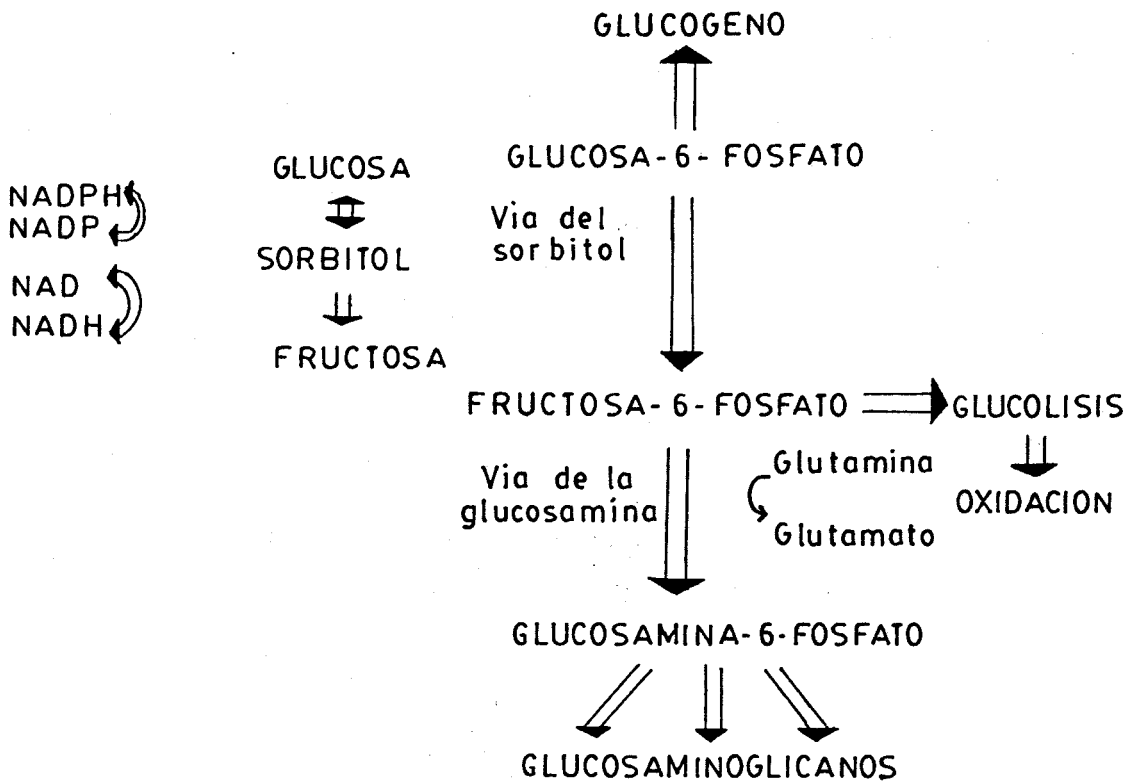
El tercer constituyente de la matriz son los glucosaminoglicanos. Los glucosaminoglicanos (GAG) también llamados mucopolisacáridos (MPS), pueden definirse desde el punto de vista químico como heteropolisacáridos compuestos de hexosamina y de glúcidos no nitrogenados unidos por puentes glucosídicos.

La biosíntesis de los glucosaminoglicanos se realiza a partir de la glucosa llegando por distintas vías metabólicas a la glucosamina, galactosamina, galactosa, ácido glucurónico y ácido idurónico, cuyas combinaciones adecuadas nos da como resultado los GAG (cuadro nº-1).

A pesar de la importancia que tienen, por su presencia en la sustancia fundamental del conectivo, existen pocos datos sobre la conducta de los MPS en general. Esto es

CUADRO Nº 1

BIOSINTESIS DE LOS G.A.G. A PARTIR DE LA GLUCOSA



NAD: Nicotinamida adenina dinucleótido
NADH: NAD reducido

debido en parte a la imprecisión de su nomenclatura y además a la dificultad que entraña su valoración sanguínea.

En (3) se observa que las células de la musculatura lisa arterial, en cultivo, forman característicamente una distribución de glucosaminoglicanos, que consiste en aproximadamente un 60% a 80% de "sulfato dérmata", 10 a 20% de condroitín sulfato A Y C y menos del 5% de ácido hialurónico. En contraste, los fibroblastos dérmicos tienen aproximadamente el 60% de ácido hialurónico, 10 a 20% de condroitín sulfato A Y C y el 10 % de " sulfato dérmata".

Los glucosaminoglicanos ligan las lipoproteínas de baja densidad; esta interacción entre glucosaminoglicanos y lipoproteínas de baja densidad pueden ser importante en la deposición extracelular de lípidos durante la formación de la lesión.

En la aterosclerosis se afecta principalmente la íntima, sin embargo, ocasionalmente ocurren cambios secundarios en la media.

Son reconocibles tres tipos de lesiones a saber:

1º.- Engrosamiento lineal.

2º.- Placas fibrosas.

3º.- Lesión complicada.

1º.- El engrosamiento lineal; encontrado comunmente en personas jóvenes, se caracteriza por un acúmulo focal de relativo pequeño número de células en la íntima de la musculatura lisa, conteniendo y rodeada por depósitos de lípidos; es una lesión amarillenta que no causa obstrucción y da síntomas clínicos. Su edad de aparición es distinta en las diferentes regiones del árbol arterial, pero están presentes en la aorta de niños de 10 años. A la edad de 25 años la extensión de la superficie de la íntima de la aorta se cubre por engrosamiento lineal. El color amarillo de estas lesiones se asocia a la presencia de depósitos de lípidos que se encuentran principalmente dentro de las células de la musculatura lisa y en los macrófagos; la mayoría de estos lípidos, se encuentran en forma de colesterol y ester de colesterol; el colesterol se encuentra sobre todo en el engrosamiento lineal, probablemente de la absorción del plasma, pero es probable también que los lípidos plasmáticos sean hidrolizados y se esterifiquen una vez en las células.

2º.- Placas fibrosas: Consiste en una acumulación en la íntima de las células de la musculatura lisa, de lípidos,

fibras colágenas, fibras elásticas y proteoglicanos (mucopolisacáridos) juntos, las células y los componentes de la matriz extracelular, forman una capa fibrosa que cubre un largo extenso depósito de lípidos, entremezclados con células deshechas. La relación entre el engrosamiento lineal y la placa fibrosa es confusa, habiendo sugerido algunos que el engrosamiento es precursor de la placa fibrosa. Una lesión generalmente aceptada como precursor de la capa fibrosa es la "lesión fibromusculo-esquelética" de la íntima, que consiste en una proliferación de músculo liso y tejido conectivo, que contiene escasa o nula cantidad de lípidos.

3º.- Lesión complicada: aparece en la placa fibrosa que ha sido alterada como resultado de hemorragia, calcificación, necrosis celular y trombosis mural, siendo la distintiva característica de la lesión complicada, la presencia de calcificación. Estos tipos de lesiones a menudo se asocian a enfermedad oclusiva.

En resumen la lesión focal de la aterosclerosis se caracteriza por tres fenómenos fundamentales: proliferación de células de la musculatura lisa, depósito intracelular y extracelular de lípidos, y acumulación de matriz extracelular, cuyos componentes son: colágena, fi-

bras elásticas y proteoglicanos.

Existen fundamentalmente tres hipótesis para explicar la aterogénesis.

1º.- Teoría de la respuesta a la injuria endotelial arterial, que data de los trabajos pioneros (4). Desde entonces ha sido modificada y extendida por muchos investigadores (5) (6). Las bases para estas hipótesis se basan en la similitud que existe entre la lesión de aterosclerosis y la injuria arterial endotelial.

Estudios de arterias intactas apoyan la idea de que el endotelio forma una barrera al paso de la sangre, constituyendo el interior de la pared arterial; las células endoteliales arteriales, en contraste con las células del endotelio capilar están fuertemente unidas por puentes celulares, que parecen impedir la penetración de moléculas muy pequeñas alrededor de 40.000 daltons. Aparentemente proteínas de este tamaño, pasan completamente las células endoteliales por transporte vesicular o posiblemente por medio de tránsitos formados por canales.

En (7) se ha comprobado que las lipoproteínas del plasma pueden ser transportadas, cruzando las células endoteliales en vesículas alrededor de 75n.m. (750 Anstrons)

de diámetro. Este proceso permite el paso de lipoproteínas de muy baja densidad o quilomicrones.

Algunos investigadores han estudiado la barrera endotelial por inyección intravenosa de proteínas marcadas en animales de experimentación y midiendo el paso de dichas proteínas a través de la pared arterial:

En general estos estudios apoyan el concepto de que el paso de macromoléculas es restringido, excepto en ciertas áreas, como puntos de bifurcación arterial o en sitios de descamación o injuria endotelial.

La rotura de la barrera endotelial puede observarse experimentalmente por un estudio de albúmina marcada con el azul de Evans. La intensidad de la tinción se consideró proporcional a la permeabilidad del endotelio, al grado de injuria endotelial o a ambos.

Por ejemplo, un área del endotelio arterial es desgastada por el balón de un catéter; la albúmina con el azul Evans es localizada en el lugar de la abrasión, apareciendo el desgaste de la superficie, teñido intensamente de azul. En contraste, áreas adyacentes al endotelio intacta, tienen la apariencia blanquecina de la arteria no desgastada.

Otros tipos de injuria mecánica y no mecánica, tienen efectos similares. Esta injuria del endotelio arterial causa una inmediata respuesta de las plaquetas, pudiéndose demostrar experimentalmente minutos después de que una arteria sea desgastada por un balón de un catéter; las plaquetas pueden verse adheridas al tejido conectivo subendotelial en los lugares de injuria, agregándose y perdiendo sus granulaciones. Esta respuesta puede ser observada a lo largo de cuarenta y ocho horas después de la injuria y probablemente ocurre largo tiempo después.

Otras investigaciones han demostrado que una injuria arterial causa disminución de la supervivencia de las plaquetas.

Un grupo de autores (8) estudian la injuria endotelial producida por la homocisteína y ven que seis días después de empezar un goteo de infusión intravenosa de homocisteína, se puede observar daño focal de las células endoteliales arteriales. Además del daño focal, hubo un 50% de descenso de supervivencia de las plaquetas.

Más recientemente se observan (9) resultados similares en monos alimentados con una dieta rica en colesterol, has inducir hipercolesterolemia. Trás una hipercolesterolemia de 9 a 18 meses, mostraron un daño focal, de aproximadamen-

te un 7% de la superficie del endotelio arterial. En contraste, el endotelio de la aorta torácica, abdominal y arterias ilíacas de los monos con colesterol normal, de peso y edad similares, estaban intactas.

El promedio de la supervivencia de las plaquetas en monos que tenían hipercolesterolemia por tres meses o más, fué de 6,2 días; esta supervivencia plaquetaria fue significativamente más baja ($P < 0,05$) que los ocho días que se encontraron en los monos de control. Adicionalmente, la hipercolesterolemia no afectó la habilidad funcional de las plaquetas.

Estas observaciones, sugieren que la hipercolesterolemia crónica, injuria el endotelio, conduciendo a la desca-
mación focal, ocurriendo en los lugares de injuria, adherencia y agregación de plaquetas, acompañándose este proceso de una disminución en la supervivencia de las plaquetas.

Estos nos inclina a pensar, que la hipercolesterolemia crónica en el hombre, puede producir también injuria, similar en el endotelio arterial.

La interrupción de la barrera endotelial intacta, no solo es seguida de una respuesta plaquetaria, sino también

de una respuesta celular, envolviendo las células de la musculatura lisa y las células endoteliales.

Cinco o seis días después de la injuria del balón del catéter, se puede observar en la lámina elástica fenestrada interna una emigración de células endoteliales hacia la íntima. En uno o tres meses, la íntima contiene de 5 a 15 capas de células de musculatura lisa proliferada y alcanza el máximo grosor.

La proliferación celular está rodeada de una formación nueva de fibras de colágenas elásticas y mucopolisacáridos. Una respuesta fundamental de la proliferación de la musculatura lisa de la íntima, es la formación de grandes cantidades de proteínas del tejido conectivo.

También se ha demostrado (10) lesiones de proliferación celular en aorta de conejos, inducida por un catéter, y se ha prevenido la formación de lesiones inducidas por el balón de un catéter en animales tratados con suero antiplaquetario tomado de trombocitopénicos (11).

Cuando la sangre total se coagula, las plaquetas no solo se agregan, sino que liberan sustancias como la serotonina, ADP u enzimas lisosomales. Esta reacción de libera-

ción, también ocurre cuando las plaquetas purificadas son incubadas por pocos segundos con la enzima de coagulación trombina. Esta sustancia, una macromolécula liberada de las plaquetas bajo estas condiciones, promueve la proliferación de células de la musculatura lisa, o fibroblastos en cultivo. La naturaleza del factor plaquetario no está aún bien determinada. Sin embargo, el factor no es dializable y es relativamente termoestable. Es posible que este factor plaquetario sea derivado de la glándula pituitaria, así mismo es posible que el factor plaquetario se sintetice en el megacariocito durante el desarrollo.

Un factor plaquetario concentrado en sus gránulos, puede ser la macromolécula que induce la proliferación de células de la musculatura lisa y fibroblastos del ateroma. Dicho factor dializable pudiera ser la beta tromboglobulina de MOORE, proteína liberada in vitro con la adhesión a colágena y elevada en los diabéticos con o sin vasculopatía.

Aunque el factor plaquetario parece ser requerido para disparar la proliferación celular, otras macromoléculas del suero tienen claramente un papel de ayuda.

Entre estas macromoléculas, están las lipoproteínas

de baja densidad. El suero que no contiene estas lipoproteínas no tiene actividad para promover la proliferación de las células de la musculatura lisa arterial en cultivo como el suero total. Puesto que las lipoproteínas de baja densidad parecen ser captadas y degradadas por las células de la musculatura lisa en cultivo, su papel puede ser proveer de lípidos para la formación de la membrana celular. Uno de estos lípidos es probablemente el colesterol, pero es posible que lípidos como la esfingomielina y grasas poliinsaturadas sean implicadas también.

Otro factor del suero que favorece a la proliferación de las células de la musculatura lisa arterial es la insulina. Su papel preciso no se ha determinado aún, pero sus acciones sobre otro tipo de células sugieren, que la insulina también puede incrementar el suministro de los sustratos para el crecimiento celular.

Continuando con la hipótesis de la respuesta a la injuria endotelial, diremos que factores como la hiperlipemia, disfunción hormonal y el aumento de la tensión arterial, pueden dañar el endotelio y alterar la barrera endotelial al paso de los constituyentes sanguíneos. Esta acción altera la célula endotelial o las células endoteliales relacionadas con el tejido conectivo, o ambas, permitiendo a las

elevadas fuerzas hermodinámicas separar las células endoteliales de la pared.

La descamación focal causada en el endotelio, compromete al tejido conectivo subyacente subendotelial, a las plaquetas y a otros elementos de la circulación. Las plaquetas adheridas a la colágena subendotelial agrega y libera el contenido de sus gránulos.

La infiltración masiva de factores plaquetarios, lipoproteínas plasmática y posiblemente otros factores plasmáticos tales como hormonas, en aquellos lugares de injuria, produce proliferación focal de las células de la musculatura lisa arterial, formación de grandes cantidades de matriz del tejido conectivo y depósitos de lípidos.

Los factores de riesgo actúan produciendo una injuria crónica interfiriendo la respuesta normal del tejido a la injuria. Un incremento de las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de baja densidad, no solo puede conducir a una injuria del endotelio, sino que también puede hacer que la respuesta sea limitada, llegando a producir lesiones que darían lugar a una secuela clínica.

La segunda hipótesis, respecto a la causa y patogenia

de la aterosclerosis, sugiere que las lesiones de la aterosclerosis son derivadas de una única célula de la musculatura lisa que sirve de progenitor (12).

Las placas de aterosclerosis aparecen frecuentemente como nódulos aislados rodeados de grandes áreas de tejido normal, y las llaman placas aisladas monoclonales (13).

Una serie examinada de tales placas obtenidas de cuatro hembras negras autopsiadas, disecadas en pequeños trozos de cada placa y comprobándolo con tejido normal de la misma arteria, se determinan las isoenzimas contenidas en cada placa y el número de lesiones que contiene una u otra isoenzima, muchas placas contiene una única isoenzima.

Toda lesión de aterosclerosis es un clon derivado de una única célula de la musculatura lisa. Sin embargo, se han descrito las lesiones como monotípicas más que monoclonales y además sugieren que cada lesión es un neoplasma benigno derivado de una célula que ha sido transformada por agentes virales o químicos; son posibilidades que merecen ser examinadas.

Como se ha apuntado (14), las observaciones de una enzima única, fenotípica en la lesión, no implica necesariamente un origen monoclonal. Una lesión única, puede surgir

de más de una célula que contengan la misma isoenzima. En la arteria la posibilidad de este origen depende de la -- composición del mosaico de las células del músculo liso; tamaño y distribución en la íntima normal. Como apuntábamos antes, poco se conoce a cerca del mecanismo por el que la íntima normal se puebla con células de la musculatura -- lisa en función de la edad. La escasa distribución de la célula progenitora, en la íntima normal puede dar origen a "patch " de células de músculo liso que son apreciablemente más gruesas que en la media. Otra posibilidad apuntada (14), es que este desarrollo de la lesión puede ser caracterizado por ciclos repetidos de células muertas y en crecimiento, en cuyo caso puede conducir a una única enzima fenotípica, a pesar de su origen multicelular. La selección clonal, con evolución hacia una enzima singular fenotípica ocurre en algunos casos de hiperplasia focal.

La tercera hipótesis , para explicar la proliferación de la musculatura lisa en la aterogénesis, es interesante por tener en cuenta el envejecimiento, que es bien conocido por ser un factor de riesgo en la aterosclerosis (15).

Se basa esta hipótesis en el estudio de la habilidad replicativa de la célula en cultivo. Los fibroblastos de la piel humana en cultivo, se replican completamente

en un limitado número de generaciones y que este número es inversamente proporcional con la edad del donante. Además se ha encontrado que existe una relación similar para las células de la musculatura lisa arterial de los monos y roedores y que, en relación con la edad, disminuye la actividad replicativa pareciendo ser mayor para las células de la aorta abdominal que para las células de la aorta torácica (15) (16). Proponen que la aterogénesis es una función paradójica que se deriva de las células de Stem en la media arterial. Sugieren que la población de células de la musculatura lisa es mantenida normalmente por la actividad proliferativa a un relativo pequeño número de células de Stem en la íntima y la media.

El equilibrio en la población de la arteria normal estaría determinado por un mecanismo de Feedback. Las células de Stem se replican para formar células de la musculatura lisa en "chalcones" que inhiben, a su vez, la replicación de las células de Stem.

Ciertos autores (17), asumen que la concentración de inhibidores es particularmente alta en la célula de la musculatura lisa de la media arterial, estando, dichos inhibidores difundidos normalmente en la íntima, donde contribuyen a la inhibición de la replicación de las células de Stem; proponen, así mismo, que este mecanismo de Feedback

tiende a fallar con la edad; sugieren que el número de células Stem disminuye y que las células de la musculatura lisa, moribunda, no son adecuadamente reemplazadas, disminuyendo la concentración de "chalcones". En la media estos efectos no son cuantitativamente importantes debido al gran número de células que hay allí. La disminución de la concentración de "chalcones" en la íntima puede incrementar la replicación de las células de Stem, conduciendo a la acumulación de las células de la musculatura lisa en las placas de aterosclerosis.

La disminución de actividad de las células Stem con la edad, puede afectar la barrera endotelial causando en la íntima una acumulación celular por los mismos mecanismos considerados en la primera teoría. La formación y degradación de los componentes de la matriz del tejido conectivo y el papel de los lípidos en la formación, progresión y regresión de la lesión, son otros dos aspectos de la aterosclerosis también importantes.

Existe evidencia de que las células de la musculatura lisa forman muchos de los componentes de la matriz del tejido conectivo de la pared arterial normal, pero no así sobre los factores que estimulan la formación del tejido conectivo o degradación del mismo en la aterosclerosis.

Las lipoproteínas tienen un papel en la aterosclerosis reconocido por muchos años. No ha ocurrido igual con el mecanismo por el cual los lípidos y las lipoproteínas plasmáticas alteran el comportamiento de las células arteriales, al cual ha sido, hace pocos años, cuando se le ha prestado atención.

En un trabajo sobre fibroblastos humanos observan (18), que las células de la superficie de la piel normal contiene un receptor para las lipoproteínas de bajadensidad y que este receptor está ausente en los fibroblastos de personas con hipercolesterolemia familiar. Esto sugiere que una ausencia generalizada de receptores en las células, incluyendo los fibroblastos, puede contribuir a la hipercolesterolemia vista en esta enfermedad. Han demostrado que los fibroblastos no solo ligan específicamente lipoproteínas de baja densidad, sino que la incorporan y degradan en ellos; esto conduce a la inhibición de la síntesis de colesterol y de la formación de receptores de lipoproteínas de baja densidad y la estimulación intracelular de la esterificación del colesterol.

Diremos, finalmente, que los hechos explicados en estas tres hipótesis para explicar la patogenia de la aterosclerosis, se imbrican entre sí, dando lugar a la lesión.

La injuria endotelial produce alteraciones en el en-

dotelio, dando como resultado una proliferación de la musculatura lisa, aumentando la formación de tejido conectivo y depositándose lípidos dando lugar a la lesión aterosclerótica.

Entre los factores de riesgo, es bien conocido que la diabetes mellitus es un importante factor que influye en la aparición de lesiones ateroscleróticas; así en 1957 el 77% de las muertes en los pacientes diabéticos, se producían por enfermedad vascular. (19) Estudia un total de 1478 diabéticos fallecidos, descubriendo que el 41,5% de ellos, murieron de enfermedad cardíaca aterosclerótica. Autopsian 3.254 diabéticos, encontrando que había IAM, como causa de muerte, en 23% de los hombres y 21% de las mujeres (20).

En los Estados Unidos la enfermedad coronaria es la causa de más de la mitad de las muertes entre diabéticos, de comienzo después de los 20 años.

Todos los estudios anatomopatológicos demuestran que los diabéticos tienen una mayor cantidad de aterosclerosis que los no diabéticos, mayor número de ateromas en sus arterias coronarias, así como, mayor estenosis de las mismas, osea, lesiones múltiples con independencia de otras condi-

ciones asociadas o no como hipertensión, obesidad. Sin -- embargo, hay países donde, como en Japón, solo el 6,5% de las muertes entre los diabéticos se debió a enfermedad coronaria.

En cuanto a la incidencia de diabetes mellitus en individuos con IAM, es variable. (21) Encuentra un 24,8% de mujeres y un 18,5% en hombres. En general las cifras en diversos estudios fluctúan entre un 8 a un 20%, encontrando en cambio, otros autores un 6% aproximadamente, la misma incidencia que en la población sin infarto.

Todos los trabajos citados, se refieren a diabetes clínica, es decir, con hiperglucemia estable y glucosuria. Refiriéndonos a la diabetes química, diremos que consideramos a un paciente afecto de este tipo de diabetes, cuando tiene una prueba de tolerancia a la glucosa normal; y mayor o menor grado de retardo o disminución en la elevación de la insulina en respuesta a la glucosa. La prueba de tolerancia a la glucosa oral, es el método más práctico para demostrarla. Valores superiores a 160 mg, a la hora, 140 mg % a la hora y media y 120 mg% a las dos horas, tras una sobrecarga de 100 mgr% de glucosa oral, se tienen en muchos laboratorios como expresión de intolerancia a la glucosa. En nuestro grupo hemos considerado normal hasta 180 mg en la primera hora,

160 a la hora y media y menos de 140 a las dos horas.

Mientras la diabetes clínica parece bien probado que es un factor de riesgo para la enfermedad cardíaca coronaria, no ocurre igual con la diabetes química, ya que existen trabajos con diferentes conclusiones.

Encontraron un 47% de pacientes con IAM que tenían intolerancia a la glucosa 26 meses después del episodio agudo frente a un 10% encontrados en los controles (22). Anteriormente se indica (23) la presencia de diabetes química con mucha frecuencia entre pacientes con enfermedad coronaria.

En un trabajo realizado en 1968 (24) se encuentra un hiperinsulinismo significativo en pacientes con IAM tras una sobrecarga de glucosa intravenosa. Estos hallazgos han hecho pensar en la posibilidad de que en estos enfermos, el factor aterogénico fuera el hiperinsulinismo más que la diabetes química, en sí. De 120 casos de diabetes examinados 9 años después de conocerse su intolerancia a la glucosa ocho habían muerto de enfermedad coronaria, seis habían tenido IAM, otros cuatro aquejaban claudicación intermitente. Este trabajo demuestra que la incidencia de enfermedad cardiovascular en la diabetes química, es por lo menos intermedia entre la que se encuentra en la pobla-

ción sin diabetes y con diabetes clínica, y sugieren que la aterosclerosis depende de la permanencia de la hiperglucemia en el tiempo (25).

Por otra parte en el apartado dedicado a la Patogé-
nia de la aterosclerosis, hemos tratado sobre el mecanismo por el cual la presencia de una elevación de los lípidos plasmáticos puede provocar la formación de lesiones ateromatosas, pudiendo provocar, caso de ser afectadas las arterias coronarias, un IAM.

Muchos han sido los trabajos hasta el momento presente que se han dedicado a intentar aclarar la influencia de dicho trastorno en la ateromatosis. La creencia de que la aterosclerosis es, al menos en gran medida, una enfermedad metabólica, parece firmemente establecida. (26) (27).

Podemos hablar de los lípidos como factores de riesgo potencial y con LEMAIRE, podemos decir que existe un "síndrome bioquímico de la aterosclerosis" (28). En efecto se puede considerar como demostrada la frecuencia de las hiperlipidemias en las poblaciones de sujetos aterosclerosos. (29) (30) (31). Muchas han sido las clasificaciones que se han confeccionado de dicho trastorno. En el cuadro nº-2, exponemos unas de las realizadas últimamente.

CUADRO Nº 2

CLASIFICACION DE LAS HIPERLIPIDEMIAS PROPUESTA POR FREDRICKSON Y MODIFICADA POR LA O.M.S.

TIPO	ALTERACION LIPOPROTEICA	COLESTEROL P.	TRIGLICERIDOSP.
I	QUILOMICRONES ↑	↑	↑ ↑
II _a	LDL ↑	↑	↑
II _b	LDL ↑ Y VLDL ↑	↑	
III	LDL ANORMALES	↑	↑
IV	VLDL ↑		↑
V	QUILOMICRONES ↑ VLDL ↑	↑	↑ ↑

LDL : LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD (BETA LIPOPROTEINAS)

VLDL: " DE MUY BAJA DENSIDAD (PREBETA LIPOPROTEINAS)

La epidemiología demuestra una relación entre la concentración de colesterol y triglicéridos en el plasma y la frecuencia de manifestaciones clínicas de aterosclerosis.(32) (33).

La fracción lipídica que ha acumulado mayor cantidad de estudios con relación a la aterosclerosis, ha sido el colesterol (34). El colesterol encontrado en el plasma, no está en estado libre, sino transportado en fracciones lipoprotéicas. Las lipoproteínas son de densidad variable y tienen diferente composición de proteínas y lípidos. La fracción proteica es llamada también apo-proteína.

La función de las lipoproteínas del plasma es transportar lípidos en forma hidrosoluble. Los quilomicrones llevan los triglicéridos de la dieta desde el intestino a tejidos hepáticos para su utilización y almacenamiento; las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), movilidad electroforética pre-beta, contienen triglicéridos sintetizados principalmente en el hígado; las lipoproteínas de baja densidad (LDL), movilidad beta, derivan del catabolismo de VLDL y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) llevan la mayor parte del colesterol sérico circulante, y tienen movilidad electroforética alfa.

Al comenzar las técnicas de dosificación bioquímica de la beta-lipoproteínas, se dirigió la atención de forma importante a esta fracción, e indirectamente a la relación beta/alfa lipoproteínas (dosificadas por la cantidad de colesterol ligado a cada una de ellas). Actualmente, con las técnicas de ultracentrifugación y el perfeccionamiento de los métodos de separación electroforética de lipoproteínas, se pueden estudiar separadamente las diversas subfracciones y por tanto estas investigaciones han ganado en calidad.

(35). Defiende a ultranza la concomitancia hipercolesterolemia aterosclerosis. Admite que la aparición de IAM o muerte repentina está en relación cúbica con la concentración de colesterol en suero, siendo mayor la relación en el hombre de menos de 50 años.

En (36), se llega a la conclusión de que si bien, no se ha podido demostrar ningún factor como cierto que permita predecir la aparición de una cardiopatía isquémica en un sujeto en particular, la hipertensión, en conjunción con una hipercolesterolemia, constituye la asociación más firmemente establecida en este sentido, al propio tiempo que es más potente.

Estudian en 748 individuos sanos y en 97 enfermos de

IAM, todos del sexo masculino, realizando dosificaciones de: colesterol plasmático total, alfa colesterol y beta colesterol. En otro grupo que comprendía 362 pacientes con coronariopatía se dosificó solo el colesterol plasmático total (37)

Observaron que las concentraciones de ambos tipos de lipoproteínas aumentan paralelamente a la edad del individuo, siendo el aumento del colesterol plasmático total, casi exclusivamente debido al aumento del colesterol beta, mientras que el colesterol alfa permanece prácticamente invariable. En los enfermos con coronariopatía aterosclerótica disminuye significativamente el nivel hemático de alfa-colesterol y aumenta el de beta-colesterol, en relación a los individuos sanos.

Un estudio similar se llevó a cabo (38) en 78 individuos normales y en 44 coronariopatías graves, con IAM o sin él o afectados de procesos arteriales periféricos. En los ateroscleróticos se observó un aumento del colesterol total, del contenido en beta-lipoproteínas y del cociente beta/alfa mientras el colesterol alfa fue menor. Las diferencias observadas entre los individuos normales y los ateroscleróticos fueron tanto mayores cuanto menor era su respectiva edad. El parámetro más significativo para diferenciar los ateroscleróticos de los normales fue el índice beta/alfa.

En (39), estudian 3.168 hombres, buscando enfermedad cardíaca isquémica, determinando las cifras de triglicéridos y colesterol plasmático y llegan a la conclusión de que, la razón de enfermedad cardíaca isquémica aumenta linealmente con el incremento de la concentración de triglicéridos y colesterol plasmático. Afirman que los triglicéridos y el colesterol plasmático son factores de riesgo para enfermedad cardíaca isquémica, independientemente uno de otro, y una elevación combinada de los dos, conduce a un incremento del riesgo para enfermedad cardíaca isquémica.

Basándose en los datos de FRAMINGHAM (40), encuentran que el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria en personas de menos de 50 años, está fuertemente relacionada con los niveles séricos de colesterol total, una relativa gran cantidad de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) es aterogénica, siendo por el contrario protector en las lipoproteínas de alta densidad y no conociéndose aún bien la contribución de los triglicéridos y colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad en la aterogénesis.

Se ha mostrado (41) que los enfermos coronarios tienen generalmente bajos valores de HD lipoproteínas. En 1966 (34), en un estudio prospectivo, encuentra que el riesgo de enfermedad coronaria se relaciona inversamente con HD lipoprotei-

nas.

Estos descubrimientos coinciden con las observaciones hechas en diferentes especies animales, aquellos en los que la mayor parte de su colesterol lo llevan en lipoproteínas HD son más resistentes al desarrollo espontáneo de aterosclerosis, mientras que los que llevan el colesterol en la fracción LD lipoproteínas, desarrollan más precozmente lesiones ateroscleróticas.

El posible mecanismo por el cual las lipoproteínas HD retardan al proceso de aterosclerosis, ha sido sugerido en (42). Piensan que la lipoproteína HD puede competir con la lipoproteína LD para fijarse en los tejidos interfiriendo con el "uptake" celular de colesterol de LD lipoproteína. Además la lipoproteína HD parece estar íntimamente envuelta del colesterol desde el hígado, se inicia por mecanismo en que actúa la lecitín colesterol acetyl transferasa, requiriéndose lipoproteína HD para esterificar el colesterol, proceso esencial para la eliminación del colesterol desde la célula.

Se estudian 154 pacientes diabéticos (43), en cuanto a la concentración sérica de lipoproteínas, para ver la influencia que estas podían tener en la mayor incidencia de

enfermedad vascular en el diabético, en el cual se desarrolla comúnmente aterosclerosis primitiva extensa. Dichos pacientes presentan, así mismo un incremento de colesterol y triglicéridos séricos. Los resultados sugieren que la enfermedad vascular en los diabéticos es más probable que ocurra cuando los niveles de lípidos en sangre están elevados. Una elevación de colesterol de LDL, muestra una más pronunciada relación con la enfermedad vascular que una elevación del colesterol sérico total. Esta elevación de LDL se asoció particularmente con la enfermedad vascular en los hombres y en los pacientes de cualquier sexo que se trataban con insulina. En estos grupos, no había una relación inversa entre las concentraciones de HDL y enfermedad vascular. Parece como, si en los diabéticos la incidencia de enfermedad vascular se relacionase más con la elevación de colesterol de LDL, que con el colesterol de HDL como ocurre en la población general.

En los pacientes diabéticos, los lípidos que están más comúnmente elevados son los triglicéridos, aunque en dicha población se encuentra también incrementada la cifra de colesterol. Esta hiperlipemia se presenta por existir una alteración en el metabolismo de los lípidos.

Se estudia el metabolismo lípido en un grupo de pacien-

tes con diabetes Mellitus. A su juicio, los mecanismos por los cuales existe una alteración del metabolismo lípido se debe a un mayor efecto de la insulina (44).

1º.- La insulina promueve en el adipocito el depósito de triglicéridos.

2º.- La insulina promueve la síntesis de triglicéridos de VLDL en el hígado.

3º.- La insulina estimula la lipoproteína lipasa y de este modo el aclaramiento periférico de triglicéridos.

4º.- La insulina estimula la 3 hidroximetilglutaril CoA reductasa (HMGGCoA Reductasa) hepática. El efecto de la insulina sobre el adipocito: la insulina promueve el almacenamiento de triglicéridos e inhibe la lipólisis en el adipocito.

El contenido intracelular de triglicéridos es determinado por un balance entre la hidrólisis de los triglicéridos y su resistencia. La hormona "mobilizing lipase" es el mediador primario de la hidrólisis intracelular de triglicéridos. Esta es una enzima inhibida por la insulina que bajo la influencia de la epinefrina, glucagón, hormona del crecimiento y diversas hormonas más, hidrolizan los triglicéridos, en diglicéridos, ácidos grasos no esterificados y glicerol libre. Los ácidos grasos producidos de este modo pueden difundirse fuera de la célula o pueden ser de nuevo

esterificados en triglicéridos dentro del adipocito. El proceso de reesterificación requiere, sin embargo, glicerofosfato. La insulina provee de este sustrato, promoviendo el flujo de la glucosa intracelular y la producción de glicerofosfato por vía de la glucólisis. En caso de que exista una carencia de insulina la hormona sensitive-lipasa actúa sin oposición y tanto los ácidos grasos libres como el glicerol, son liberados en grandes cantidades del tejido adiposo. Es interesante que el más significativo efecto de la insulina es promover la hormona sensitive-lipasa. De este modo los ácidos grasos libres del plasma, varían en cantidad durante un día normal, disminuyendo en presencia de la estimulación de insulina e incrementándose en su ausencia. El glicerol del plasma, por otra parte, no varía mucho con el tipo de comida.

Parece que el tipo de insulina endógena es el regulador central de la liberación de ácidos grasos libres, así como de la normalización de los niveles de glucosa y que la insulina exógena administrada vía subcutánea, es una pobre imitación de este sutil mecanismo. Los ácidos grasos libres movilizados desde el adipocito periférico, son metabolizados por el hígado por uno de estos tres caminos:

1º.- Pueden ser utilizados directamente como energía por

oxidación en la mitocondria.

2º.- Pueden convertirse en cuerpos cetónicos que son utilizados periféricamente como energía.

3º.- Pueden ser esterificados de nuevo a triglicéridos para depósitos secreción de VLDL, en el curso del día normal, -- aproximadamente 3 gr. de ácidos grasos libres son liberados por el hígado y aproximadamente igual proporción es metabolizada por cada una de esas tres rutas.

Pero esta disposición aproximadamente igual en un periodo de 24 horas oscurece el hecho de que durante el día, la disposición de ácidos grasos varía enormemente y que esta variación es debida no solo a cambios en ácidos grasos liberados por el hígado, sino también a influencias hormonales en el hígado directamente.

Se han presentado evidencias (45) (46) (47), de que el glucagón, así como la insulina afectan la disposición de los ácidos grasos liberados por el hígado. Un incremento de la carnitina intracelular se encuentra en todos los estados de cetogénesis máxima, permitiendo una mayor entrada de grasas acetyl-CoA, dentro de la membrana de la mitocondria como "fatty-acetyl carnitina". Un segundo punto de la regulación ha sido demostrando también (45), al saber la supre-

sión de la degeneración de los ácidos grasos por el primer intermediario de la síntesis de ácidos grasos, malonil-CoA. Estos autores prueban que concentraciones altas de glucagón incrementan la capacidad cetogénica del hígado, incrementando las concentraciones intrahepáticas, de carnitina y disminuyendo la formación de malonil-CoA secundario a la supresión de la producción de piruvato glicocílico. Los estudios sugieren un elegante mecanismo por el cual la eficacia del metabolismo de los carbohidratos afecta directamente la síntesis hepáticas de lípidos.

Un efecto positivo de la insulina en la síntesis de los triglicéridos en el hígado parece anular el efecto negativo de la insulina en la liberación de ácidos grasos por el hígado. De este modo, usando la rata hecha diabética rápidamente, con suero anti-insulina, (48), muestran que (posiblemente por las razones mencionadas) con niveles disponibles de ácidos grasos incrementados, el hígado con déficit de insulina, segrega menos cantidad de triglicéridos que el hígado normal. (49), muestran un efecto positivo directo de la insulina en la secreción de VLDL en el hígado perfundido. Existe evidencias, en sujetos humanos, no diabéticos, correlacionando la concentración de insulina sérica con la razón de producción de triglicéridos y la concentración de triglicéridos en el plasma.

La insulina pues, tiene efectos contradictorios en la secreción hepática de triglicéridos. Por disminución de la lipólisis periférica, la insulina disminuye la liberación de ácidos grasos libres, reduciendo el sustrato para la disponibilidad de la síntesis hepática de triglicéridos; por efecto directo, la insulina estimula la síntesis hepática de triglicéridos. La evidencia indica que el último es cuantitativamente el efecto más importante.

Si la insulina estimula la síntesis de triglicéridos ¿ Por qué la diabetes se asocia tan a menudo con hipertrigliceridemia?. Implícita en la cuestión está la incorrecta presunción de que la diabetes es una enfermedad con carencia de insulina. En efecto, puesto que la mayoría de los diabéticos tienen concentraciones plasmáticas de insulina normales o incluso incrementadas. Esta resistencia a la insulina, los sujetos diabéticos obesos son particularmente susceptibles a la hipertrigliceridemia, y la correlación entre concentraciones de triglicéridos, nivel de insulina plasmática y diabetes, ha sido bien establecida. Hay evidencia de que una superproducción de triglicéridos en presencia de obesidad e hiperinsulinismo puede ser corregida eliminando la causa de la secreción incrementada de insulina, la obesidad. La teoría de la producción incrementada de triglicéridos debida a hiperinsulinemia en la obesidad, implica una resistencia

selectiva a la insulina. La utilización de la glucosa es deteriorada, mientras que el hígado permanece normal en su capacidad secretora de triglicéridos como respuesta a la insulina. Otros han propuesto que la hipertrigliceridemia causada por sí sola una resistencia a la insulina.

Otro factor que influye en la concentración de triglicéridos en el plasma es la dieta. (50), describen la inducción de hipertrigliceridemia con carbohidratos. En la actualidad, es bien aceptado que, reemplazando isocalóricamente una dieta grasa por carbohidratos, no se puede causar un incremento del doble o triple de triglicéridos plasmáticos en ayunas y que el incremento es proporcional a los valores iniciales en ayunas. Se ha supuesto que la inducción de los carbohidratos es debida al incremento de la secreción de insulina obtenida por la dieta con carbohidratos, con la consecuente elevación de la producción de VLDL.

Algunos trabajos han encontrado, que la inducción de hipertrigliceridemia por los carbohidratos es transitoria, con retorno a la concentración normal de triglicéridos en uno o -- seis meses. La entrada total de calorías debe ser considerada siempre importante, ya que no hay duda de que una reducción de peso, con dieta más o menos rica en hidratos de carbono, puede efectivamente reducir los triglicéridos del plas-

ma. Pero en los sujetos diabéticos con peso corporal normal es importante considerar el efecto de la dieta grasa, así como de la hidrocarbonada.

Algunos estudios recientes han mostrado que las dietas con un 60 a 75% del total calórico en carbohidratos, produce una mejora del control de la diabetes en los sujetos con diabetes leve de madurez. Los investigadores no han estado de acuerdo en el modo por el cual la dieta eleva los triglicéridos del plasma: (51), encuentra en sus pacientes una elevación del 55% en los triglicéridos cuando añade a la dieta el 75% de carbohidratos, en (52), se encuentra - que un 60% de los carbohidratos en la dieta no causa cambios en los triglicéridos. A la vista de las discrepancias que existen sobre la posible influencia de los hidratos de carbono y las grasas en la dieta, se aconseja una distribución razonable de las calorías en la ingesta.

Mencionaremos ahora el efecto de la insulina en el aclaramiento de triglicéridos. La diabetes mal controlada, particularmente la diabetes juvenil, ha sido considerada como la causa de la lipemia diabética. Este síndrome, en terminología moderna, es una forma secundaria y pasajera de quilomicronemia e incremento de VLDL o tipo V de hiperlipoproteinemia. Los quilomicrones son ordinariamente

aclarados cuando se consigue un adecuado control de la diabetes, más a menudo, permitiendo un incremento solo de VLDL (Tipo IV de hiperliporpotteinemia). La causa principal de la lipemia diabética es un defecto en el aclaramiento de triglicéridos por la lipoproteinlipasa.

Se ha demostrado (53), que la lipoprotein-lipasa se encuentra disminuida en la diabetes mal controlada, así como una disminución del aclaramiento de triglicéridos en dichos pacientes.

En el diabético, un incremento de los niveles de insulina, que con frecuencia ocurre en los pacientes obesos con diabetes de madurez, causa una superproducción de triglicéridos de VLDL; en los sujetos con déficit de insulina, con diabetes severa, puede haber también una eliminación defectuosa de los triglicéridos que se manifiestan por quilomicronemia.

En cuanto a los efectos de la diabetes en el metabolismo del colesterol, un buen número de estudios epidemiológicos han informado que las concentraciones de colesterol del plasma se encuentra incrementada en la población diabética.

HMG-CoA reductasa es considerada la enzima implicada en la síntesis de colesterol, ratas hechas diabéticas con atreptozotín pierde el pico normal de actividad (54) HMG-CoA reductasa. Este efecto es recogido por la administración de insulina rápida. Usan (55) un sistema de células de mamíferos para retener la HMG-CoA reductasa in vitro. -- Ellos demuestran que la cicloexamida bloquea el efecto estimulante de la insulina indicando que esta estimulación de -- como resultado una nueva síntesis de proteínas. Por otra -- parte se ha encontrado que (56) en el intestino de ratas diabéticas hay un incremento de la actividad de la HMG-CoA reductasa. Parece que los cambios en la síntesis de colesterol en la diabetes, implica un conjunto de interacciones más que un efecto singular de la insulina en el hígado.

Atendiendo al balance de colesterol en el -- hombre diabético, estudian pacientes (57), encontrando que el tratamiento con insulina en los sujetos diabéticos mal controlados, se asocia con una disminución de los ácidos biliares y un incremento compensador en los esteroides neutros fecales. El balance total de colesterol no cambió por este tratamiento con insulina. Usando un protocolo similar en cuatro pacientes, se encuentra (58) primeramente ---

que la insulina disminuye la excreción fecal de ácidos biliares, pero ellos no refieren un incremento en la excreción de esteroides neutros. El significado de esta discrepancia entre los dos estudios publicados, reside en la interpretación de los cambios en el balance de colesterol neto.

En líneas generales casi todos los trabajos realizados hasta el momento en Europa, América y Japón, han confirmado que el contenido de la dieta en grasas saturadas influye decisivamente sobre los niveles de colesterol. Existen, no obstante, trabajos que se oponen a la teoría dietética como responsable de la aterosclerosis. Concretamente (59), estudia este fenómeno en los animales y encuentra que los animales que reciben alimentos frecuentes de una dieta rica en grasas no saturadas, padecen más aterosclerosis que aquellos que ingieren grandes cantidades de carne grasosa con intervalos ampliamente espaciados.

Existen algunos estudios llevados a cabo en poblaciones aisladas del continente africano, donde al parecer la ingestión de dietas ricas en grasas saturadas no va asociada a colesteremia altas, ni a aterosclerosis, no obstante algunas circunstancias como actividad física y colesterol excretado por la bilis son suficientemente importantes

como para restar significación a los resultados.

Hoy se acepta que hay por lo menos tres determinantes dietéticos de la concentración de colesterol plasmático. La ingesta de colesterol, la ingesta de grasas saturadas y la ingesta de grasas poliinsaturadas. Parece ser que la cantidad de ácidos grasos saturados e insaturados de la dieta es más importante que la simple relación de --grasa dietética poliinsaturada a saturada. Tanto la reducción de ácidos grasos saturados, como el aumento de ácidos grasos poliinsaturados tiende a disminuir el colesterol, y su influencia es mayor que aquella ejercida por el colesterol ingerido en la dieta.

Se desconoce el mecanismo por el cual estas modificaciones en la dieta actúan sobre el desarrollo de la aterosclerosis.

Los hidratos de carbono, inducen un aumento de triglicéridos endógenos por fabricación a expensas de ellos; en las hiperlipoproteinemias, que cursan con hipertrigliceridemias, se debe reducir su ingesta al igual que la del alcohol, ya que como es sabido, éste ejerce una poderosa influencia sobre el metabolismo lipídico en todas las personas y en particular en los pacientes propensos a la ele-

vación de los valores de la prebeta lipoproteínas. Esto se debe a que el alcohol estimula la liberación de ácidos grasos a partir del tejido adiposo, aumenta la síntesis de prebetalipoproteínas en el hígado, y retarda la -- eliminación de la circulación de quilomicrones y de prebetalipoproteínas (60).

Basándose en trabajos experimentales sobre diversos animales a los que le inducen aterosclerosis, concluyen (61) que la formación del ateroma, es proporcional a los valores de lípidos sanguíneos y presión arterial. - En (62), llega a la misma conclusión en la especie humana.

Basándose en los estudios de Framingham (63), encuentran que la incidencia de cardiopatía coronaria se hacía cinco veces mayor si la tensión arterial excedía de 160/95 mm Hg. Se cree que uno de los motivos por los que la incidencia de cardiopatía isquémica es menor en Inglaterra que en Estados Unidos, es la cifra menor de tensión arterial, más baja en el primer país. Así se consideran ambas presiones, sistólica y diastólica, los varones con hipertensión verdadera, o sea, aumento de la diastólica con aumento concomitante o no de la sistólica, tienen mayor peligro que los varones normotensos.

El mecanismo en virtud del cual la hipertensión arterial predispone a una aceleración de la aterogénesis no está aclarado. Hay signos de metabolismo alterado en la capa media y de aumento de permeabilidad de la íntima en condiciones de aumento de la tensión de la pared arterial (64)

Es difícil valorar individualmente el papel que representa la obesidad en la incidencia de aterosclerosis, ya que se pueden considerar como presentes, distintos mecanismos de acción que se influyen recíprocamente, no obstante, las relaciones entre obesidad y lesiones cardiovasculares, se ponen de manifiesto (65) por:

1º.- Frecuente coincidencia con los factores de riesgo más importantes en la aterosclerosis: Hipertensión, trastornos del metabolismo de los lípidos, hidratos de carbono y ácido úrico.

2º.- Alteraciones anatómicas y funcionales del corazón y órganos circulatorios: afectación del corazón en la obesidad (lipomatosis cardíaca), sobre-carga excesiva del corazón, con simultáneos trastornos de la hemodinámica y reducción del rendimiento general y del cardíaco, disminución de la actividad corporal, afectación de la dinámica

respiratoria.

3º.- Mayor incidencia de trastornos del sistema venoso.

4º.- Posible influencia sobre el sistema de coagulación que pueden promover la aterosclerosis y sus complicaciones (alteración de la actividad fibrinolítica y de la actividad de la protrombina de la adhesividad de las plaquetas y de la agregación de los eritrocitos).

Se encuentra que un aumento del 20% en el peso corporal por arriba de lo normal para la población general o un importante aumento de peso después de los 25 años, se acompaña de una mayor frecuencia de angina de pecho y muerte súbita, pero no de infarto de miocardio en los hombres. En las mujeres la obesidad fue un riesgo extra de cardiopatía isquémica, solo si existían concomitantemente hipercolesterolemia e hipertensión (63).

En numerosos estudios hechos hasta el momento, respecto a la frecuencia de cardiopatía coronaria en fumadores, se llega a la conclusión de que dicha cardiopatía se presenta con más frecuencia en fumadores que en no fumadores, siendo así mismo, más jóvenes los pacientes que la padecen si son fumadores. Dicha frecuencia es así mismo, mayor

en aquellos sujetos que inhalan el humo y más en fumadores de cigarrillos que en fumadores de puros o pipa. Se observa, así mismo, que el riesgo disminuye tras diez años de abstinencia, aproximándose entonces al de los no fumadores (67) (68).

El mecanismo por el cual actúa el tabaco favoreciendo la enfermedad aterosclerótica de las arterias coronarias es favoreciendo la liberación de catecolaminas. Dicha liberación provoca un incremento de ácidos grasos libres a partir del adipocito metabolizados a nivel de hígado, excretándose en forma de lipoproteínas, que se fijan sobre la pared arterial alteradas. La nicotina produce -- además, vasoconstricción y predispone a la iniciación de arritmias (69) (70).

El hábito de fumar tiene un papel similar a los valores de colesterol plasmático, como factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardíaca isquémica (39).

(71). Opinan que los resultados experimentales obtenidos por ellos y otros autores que han estudiado el efecto aterogénico de la exposición al monóxido de carbono de forma moderada con concentraciones de carboxihemoglobina, equiparable a las observadas en fumadores de gran

número de cigarrillos, indican que el monóxido de carbono del humo del tabaco es un compuesto tóxico de importancia primordial en la aparición de aterosclerosis.

Existen otros factores que pueden influir en la aparición de enfermedad cardíaca isquémica. La falta de actividad física a la que se encuentra sometida una gran parte de los individuos, favorecidos por el tipo de trabajo, así como el tipo psicológico de personas, son factores que influyen en la aparición de enfermedad cardíaca isquémica (72).

La inclusión de la historia familiar entre los factores de riesgo tiene la utilidad de que se puede descubrir la expresión familiar de otros factores de riesgo como la hipertensión, diabetes, e hiperlipemia. El aumento de aterogénesis asociado con hiperlipoproteinemia familiar, especialmente Tipo II y III, continua siendo la más espectacular demostración de la determinación genética de la aterosclerosis.

Son también factores de riesgo, la hiperuricemia, que a menudo se encuentra presente en las dislipemias Tipo IV o II + IV y diversas influencias hormonales (73) (74).

Visto todo lo anterior, nuestro grupo viene estudiando la influencia de la beta-glucuronidasa. La beta-glucuronidasa, es una enzima del grupo de los glucosidasas, cuya función no es aún bien conocida, pero de la que se sabe que cataliza la hidrólisis de los glucosaminoglicanos (GAG) esteroides, alcohol y fenol, rompiendo los enlaces glucurónicos de los productos de degradación (oligosacáridos) del condroitín y ácido halurónico (75) (76) (77).

El primer ensayo de método para valorar la actividad de la citada enzima es publicado en 1.934 (78), descubriéndose en 1.954 por SELIGMAN y cols, la enzima arterial en la rata y dosificándose en 1.956 (79) en arterias humanas, encontrando una elevación de la misma hacia los sesenta años. Desde entonces se han realizado numerosos estudios con el objeto de dilucidar la localización, significación, diagnóstico, papel de la etiopatogenia de diversos procesos e incluso su utilidad terapéutica. (80)

La beta-glucuronidasa tiene varias funciones entre las que destacan las siguientes:

- 1).- HIDROLITICA.- Su sustrato serían los glucurónidos, separando por hidrólisis el ácido glucurónico de la mayoría de los beta-glucurónidos e hidrolizando cier-

tos productos de degradación de transferencia del ácido glucurónico en proporciones a su actividad hidrolítica. (77) (78) (81) (82) (83).

2).-CONJUGATIVA.- Puede tenerla " in vivo" como parece deducirse de su respuesta a los estrógenos y a las diversas neoplasias. (76) (84) (85) (86).

3).-Se ha observado " in vitro" una acción anticoagulante, así como un descenso de la lipemia tras la administración de esta enzima. (80).

Existen tres tipos de beta-glucuronidasa según (87), que actúan a pH diferentes. Posteriormente se separan por cromatografía de dos a cuatro isoenzimas. La beta-glucuronidasa I, emigraría con la alfa-2-globulina III con la beta-globulina. (88) (89) (90) (91)

Está presente en casi todos los tejidos del organismo (92), encontrándose en el retículo endoplasmático y en los lisosomas celulares, en la siguiente proporción: lisosomas 55%; microsomas 26%; citoplasma 10%; núcleo 9%. (93).

Se han descrito algunos activadores de la enzima

como la albúmina del suero bovino DNA, gelatina, protemina, quimotripsina cristalizada y RNA (94). También se ha visto que algunas sustancias la inhiben, como el sacaro- to ácido glucárico, citrato ascórbico, (95) (86) (87), etc. La heparina es un inhibidor no competitivo de la beta-glucuronidasa. (96)

Se ha comprobado en múltiples trabajos (97) (98) (99) (100) (101) una mayor actividad de la enzima en hombres que en mujeres normales. Los estrógenos parecen elevar los niveles de dicha enzima, existiendo un incremento de su actividad en el último periodo de embarazo, decreciendo en un 50% a los cinco días del parto. Hay un aumento comprobado por FISHMAN, W.H., de su actividad en mujeres pos-menopáusica en tratamiento. (102) (103) (104).

Hemos dicho anteriormente que una de las funciones de la beta-glucuronidasa es la hidrólisis de los glucosaminoglicanos (GAG), también llamados mucopolisacáridos. Pero ¿que relación tienen estos, así como, la enzima encargada de su hidrólisis con la aparición de la lesión aterosclerótica?

En el apartado dedicado a la patogenia de la enfermedad que nos ocupa, mencionábamos a los mucopolisacá-

ridos como parte integrante de la matriz extracelular, capaces de ligar las lipoproteínas de baja densidad, favoreciendo así la aparición del ateroma (3).

Estudian las arterias coronarias de niños con el S. de HURLER, encontrando en las lesiones ateromatosas de dichas arterias muy poca cantidad de lípidos, siendo bajas así mismo, las concentraciones de colesterol plasmático. (10)

Un grupo de autores estudian los MPS séricos en un grupo de aborígenes australianos que no padecían aterosclerosis, encontrándole más bajo que en un grupo de australianos blancos de la misma edad que se habían ido a vivir a la ciudad y que tenían más aterosclerosis. (106)

Numerosos autores coinciden en que existe un aumento de MPS en los vasos humanos ateroscleróticos, especialmente de condroitin-4-sulfato y condroitin-6-sulfato. Lo que no está claro es, si estos cambios en el metabolismo de los MPS afectan a todo el vaso o solamente a las partes ateroscleróticas. Se han encontrado algunos hechos que pueden explicar el incremento de la actividad enzimática de los glucosaminoglicanos-hidrolasas: los fibroblastos de los territorios alterados por la aterosclerosis

contienen numerosas vacuolas, intensamente aumentadas en comparación con el contenido de vacuolas de los fibroblastos de los territorios inalterados (107). En los macrófagos existentes en un medio de cultivo son inducidos a la formación de numerosas vesículas mediante la adición de ácido hialurónico, sulfato de condroitina y heparina; simultáneamente sobreviene un incremento de la actividad de las hidrolasas ácidas hasta alcanzar un cuádruple de lo normal (108).

Ante estos resultados habría que pensar, que los GAG-A sintetizados de forma aumentada en los estudios iniciales, provocan una inducción de vesícula en los fibroblastos y esto explicaría el incremento de la beta-glucuronidasa y de la beta-acetil glucosaminidasa.

Estudian la actividad de la beta-glucuronidasa en las arterias humanas ateroscleróticas por métodos específicos encontrando una elevación de la actividad de dicha enzima en la aterosclerosis coronaria, descubriendo, así mismo, un incremento de actividad de sustancia inhibidoras en dichos pacientes. (109).

Se han estudiado en animales de experimentación (pollos), los valores de beta-glucuronidasa en relación con los lípidos totales, lesiones ateroscleróticas y co-

lesterol sérico encontrando una menor actividad enzimática en el grupo que presentaba mayor grado de lesión, así como unos valores igualmente más altos de lípidos totales y colesterol, sugirieron que la beta-glucuronidasa tendría un efecto preventivo o terapéutico sobre la aterosclerosis. Los mismos autores, investigan iguales parámetros, esta vez en sujetos humanos, ateroscleróticos, observando una menor actividad de la beta-glucuronidasa en el suero de pacientes con aterosclerosis (80).

En la actualidad, casi todos los trabajos coinciden en la presencia de una elevación de los niveles de beta-glucuronidasa en la aterosclerosis.

Respecto a la actividad de la enzima que nos ocupa en la diabetes mellitus, ha sido estudiada también por numerosos autores movidos por la mayor incidencia de aterogénesis que presentan estos pacientes.

Encuentran que la actividad de la beta-glucuronidasa está elevada en el suero de 12 a 17 pacientes hembras diabéticas. Solo uno de 17 varones diabéticos, presentaban una elevación de la actividad de la beta-glucuronidasa en el suero (110).

Un grupo de autores (111), estudian la actividad' de la beta-glucuronidasa y la tolerancia a la glucosa en pacientes ateroscleróticos y en controles con y sin diabetes clínica, y sus resultados sugieren; 1º) que no existe relación entre la enfermedad aterosclerótica y los niveles de beta-glucuronidasa, 2º) la disminución de la tolerancia a la glucosa se asocia con un incremento de la actividad de beta-glucuronidasa tanto en los pacientes -- ateroscleróticos como en los controles.

Apoyan la teoría de que la tolerancia a la glucosa está asociada con un incremento de beta glucuronidasa. Sugieren también que existe una correlación entre beta-glucuronidasa y acetil-glucosaminidasa y concentraciones sanguíneas de glucemia en los pacientes diabéticos, esta correlación sugiere que existe un factor común en el metabolismo de la glucosa, en la actividad plasmática de la beta-glucuronidasa acetil-glucosaminidasa (112).

Determinan la actividad de la beta-glucuronidasa en 63 controles y en cien pacientes con diabetes mellitus, (113). Los resultados exponen de manifiesto que la actividad de la beta-glucuronidasa en el suero de los pacientes diabéticos es mayor, siendo así mismo superior la actividad de dicha enzima en el suero de los pacientes en

tratamiento con insulina y con complicaciones ateroscleróticas que en aquellos que solo requieran tratamiento diabético o con antidiabéticos orales.

El grado de hiperglucemia no parece relacionarse con los niveles de beta-glucuronidasa, sugiriendo, que la actividad de la beta-glucuronidasa en el suero no es indicio de la falta de insulina, sino que parece como si dicho incremento reflejara una mayor utilización de un camino que nos es sensible a la insulina para el metabolismo de la glucosa. Dicho camino, daría como resultado un incremento de la uridín difosfato del ácido glucurónico, uno de los mucopolisacáridos y glucoproteínas.

Estudios diversos ha puesto a manifiesto un cambio bioquímico fundamental en las diabetes mellitus, la aparición de un exceso de polisacáridos ligados a proteínas en las membranas basales de los capilares sanguíneos. Es posible que el incremento de actividad de la beta-glucuronidasa encontrada en los diabéticos sea un mecanismo de protección del árbol vascular contra un depósito excesivo de polisacáridos.

En un trabajo publicado en 1.969, sugieren (114) que el aumento de la actividad de la beta-glucuronidasa

encontrado en los pacientes ateroscleróticos puede reflejar alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono con aumento de la síntesis de mucopolisacáridos como probable mecanismo aterogénico subyacente responsable de la mayor incidencia de enfermedad isquémica en el territorio de las arterias coronarias o de las arterias de los miembros inferiores. Concluye que en la práctica médica la determinación de una elevada cifra de actividad de beta-glucuronidasa sérica, implicaría la investigación de diabetes y a través de esta, de sus consecuencias aterogénicas.

(115) Encuentra valores de beta-glucuronidasa elevados en las mujeres, pero no en los varones con diabetes química.

(116), Estudian cuarenta pacientes con diabetes química divididos en dos subgrupos, con y sin aterosclerosis determinando la cifra de beta-glucuronidas y encuentran que los niveles séricos de beta-glucuronidasa están muy elevados en la diabetes química en relación a un grupo control. La presencia o ausencia de aterosclerosis añadida, no influye según sus hallazgos, en los niveles de dicha enzima. Deducen, que la aterosclerosis asociada a las diabetes química no incrementa las alteracio-

nes enzimáticas existentes en ella.

HIPOTESIS DE TRABAJO

HIPOTESIS DE TRABAJO

Nuestro grupo ha venido estudiando durante los últimos años la posible relación existente entre aterosclerosis, diabetes y beta-glucuronidasa. En un último -- trabajo realizado, se encontró elevación de la actividad sérica de la enzima beta-glucuronidasa en los pacientes ateroscleróticos con y sin diabetes química, así como en sujetos con diabetes química sin aterosclerosis (todo -- ello en relación a un grupo control sin aterosclerosis ni diabetes). Se postuló un posible mecanismo que explicase la elevación de beta-glucuronidasa en los sujetos ateroscleróticos sin alteración en el metabolismo hidrocarbonado.

En consecuencia se sugirió, basándose en la función de transferasa de la enzima que nos ocupa, que las beta-lipoproteínas séricas podrían activar la beta-glucuronidasa en su función de transferasa. Para ello, sería preciso la penetración de las beta-lipoproteínas en la íntima arterial, a través de la denudación que produce la hipertensión arterial, por ejemplo, produciéndose un aumento de la síntesis de GAG. Por otra parte, se ha -- comprobado en la pared aórtica humana alterada por la -- aterosclerosis, que los fibroblastos contienen numerosas

vacuolas con hidrolasas que actuarían sobre los GAG formados, para catabolizarles a través de la despolimerización, hecho éste que favorece más la penetración de moléculas de peso molecular grande como las beta-lipoproteínas.

En el presente trabajo hemos intentado comprobar si existe esa correlación entre beta-lipoproteína y beta-glucuronidasa, que confirmaría la hipótesis ya citada.

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL Y METODOS

El material se compone de un total de 78 varones de los cuales 53 habían sido diagnosticados de infarto agudo de miocardio, al menos 20 días antes de comenzar a tomarlos como objeto de trabajo. El diagnóstico de IAM se basó en los segmentos parámetro: ECG, historia clínica y movimiento enzimático (CPK, GOT, LDH). El resto fueron controles.

Fueron excluidos pacientes con enfermedades que pudieron alterar la actividad de la beta-glucuronidasa, tales como colelitiasis, infecciones, neoplasias, hepatopatías o aquellos en tratamiento con corticoides y por supuesto los pacientes que tenían diabetes clínica.

Mediante una prueba de tolerancia oral a la glucosa, pudimos separar a tres grupos, que fueron:

1º.- Un grupo control formado por 25 individuos con edades comprendidas entre 28 y 73 años (edad media, 51). En ellos el ECG, e historia clínica, descartaba la existencia de IAM. Su prueba de tolerancia oral a la glucosa era normal, ~~no~~ existía, por tanto, diabetes química ni IAM.

2º.- Otro grupo, sin diabetes química, con 28 pacientes comprendidos en edades de 22 y 74 años (media 57'1), - diagnosticados de infarto agudo de miocardio y cuya prueba de tolerancia oral a la glucosa fue normal.

3º.- Finalmente, el grupo con IAM y diabetes química, de 25 pacientes con edades entre 35 y 70 años (media 63,68), diagnosticados de infarto agudo de miocardio y prueba de tolerancia oral a la glucosa patológica (diabéticos químicos).

La curva de tolerancia oral a la glucosa se realizó después de haber estado los pacientes tres días con una dieta que contenía al menos 300 gramos de hidratos de carbono, y después de un ayuno de 12 horas. La muestra de sangre se obtuvo en ayunas y a los 30, 60, 90 y 120 minutos después de la ingestión de 100 gramos de glucosa. La determinación de la glucemia se realizó mediante el método de la "glucosa-oxidasa" y su interpretación se ajustó a los criterios de FAJANS y CONN: "Una curva es diabética cuando se obtiene una subida a la hora, superior a los 160 mg por 100 ml; a los 90 minutos, superior a los 120 mg con una glucemia basal dentro de los límites normales o cercano a ellos".

La actividad de la beta-glucuronidasa la hemos determinado por el método de FISHMAN, en el suero extraído por centrifugación, a la media hora aproximadamente de la sangre obtenida en ayunas de una vena antecubital y que describimos a continuación.

REACTIVOS

1º).- Glucuronato de fenoftaleina 0,04 molar

Se pesan 0,8 gr. de la sal de cinchonidina de glucuronato de fenoftaleina, en un frasco de 50 ml. Añadir 15 ml de solución 1-N, de NaOH y agitar con una varilla de vidrio para romper las partículas. Dejarlo a temperatura ambiente durante 30 minutos. Filtrar con un papel de filtro Whatman nº-1 de 9 cm de diámetro dentro de otro frasco de 50 ml. Añadir aproximadamente 5 ml al primer frasco de una solución de NaOH 0,01 N g filtrarlo también al segundo frasco, con el mismo filtro ajustar la solución a un pH de 4,5 con ácido clorhídrico concentrado. A continuación diluirlo con agua a 25 ml. Guardarlo en la nevera, donde se mantiene bien durante un mes como máximo.

2º).- Solución 1 N de NaOH

3º).- Buffer de acetato pH 4,5

.- Solución-A: Solución de ácido acético
(no glacial) 0,2 M.

.- Solución-B: Solución de acetato sódico 0,2 M.

Tomar 25,5 ml de solución A y 24,5 ml de la solución B y mezclarlas. Esta mezcla sale a un pH de 4,6.

El pH deseado es de 4,5.

La solución se ajusta a este pH añadiendo ácido acético en el medidor de pH.

4º).- Buffer de carbonato pH 10,4 más Duponal.

Se añaden 150 ml de NaOH al 20%, a 80 gr de bicarbonato sódico. Añadir 0,9 gramos de Duponal (lauril-sulfato) y diluirlo hasta 1000 ml con H₂O. El buffer debe de tener un pH de 10,4. Se puede ajustar en el medidor de pH con la solución de NaOH al 20%. El buffer puede mantenerse definitivamente en una botella transparente fuera de la nevera. Antes de usarlo debe de calentarse con agua a 37^o C, hasta ponerse completamente clara la solución.

5º).- Solución standar de fenofalina

Consiste en una solución de 1/2 mg por ml de standard de fenofaleina, que se debe mantener en la nevera.

6º).- Agua destilada

Toda la empleada debe de ser agua doblemente destilada.

Soluciones standard de fenoftaleina

Se preparan cinco tubos de ensayo con:

- .- 0,2 ml de suero.
- .- 0,5 de buffer de acetato pH 4,5, 0,2 molar.
- .- 0,01, 0,02, 0,04, 0,06, 0,08 ml de standard de fenoftaleina respectivamente en cada tubo de ensayo.

Blanco

0,2 ml de suero, 0,5 ml de buffer y 0,3 ml de H₂O. Añadir 2,5 ml de Na₂CO₃ más Duponal y después 8,5 ml de H₂O y leer en el espectrofotómetro de Beckman (modelo-B). Poner en los ejes de coordenadas, densidades ópticas contra microgramos de fenoftaleina.

METODO

Colocar lo siguiente en los tubos de ensayo:

- .- 0,2 ml de suero.
- .- 0,5 ml de buffer de acetato 0,2 M, pH 4,5.
- .- 0,15 ml de H₂O.

.- 0,15 ml de sustrato de glucuronato de fenofaleina.

Blanco

Preparar un blanco por duplicado de muestra de suero de la misma forma, pero omitiendo el sustrato. Agitar y tapar los tubos.

Incubar las muestras y los blancos durante 4 horas a 37°C en baño de agua. Después de la incubación, --añadir 0,15 ml del sustrato a los blancos, seguido inmediatamente de la adición de 2,5 ml de buffer de carbonato pH 10,4 más duponal a las muestras y a los blancos.

Agitar los tubos. Diluir las mezclas y blancos a 12 ml con agua destilada y leer la densidad óptica en el espectrofotómetro a 550 milimicras de longitus de onda.

Si las soluciones permanecen turbias pueden centrifugarse antes de ser leidas.

CALCULO DE LOS RESULTADOS

Los resultados se expresan en microgramos de fenofaleina liberada por 100 ml de suero y por hora de incubación. Los microgramos se obtienen de la curva standard de fenofaleina.

Para la determinación de beta-lipoproteina hemos

utilizado el suero fresco libre de hemólisis, y hemos seguido el método de Burstein (colorimétrico).

REACTIVOS

- 1).- Solución nº-1: 200 mg de colesterol/ 100 ml de ácido acético glacial.
- 2).- Solución nº-2: 25 mM de CaCl_2 , 0,0125 % de heparina; 3,8 mM de NaCl.
- 3).- Solución nº-3: 7,0 M ácido acético; 6,5 M de anhídrido acético.
- 4).- Acido sulfúrico con c.A.R.

METODO

En tubo de ensayo de 10 ml, poner 0,05 ml del suero problema y 2,00 ml de la solución nº-2. Mezclar bien y dejar 15 minutos a temperatura ambiente. Centrifugar durante 15 minutos a 3000 r.p.m.. Una vez terminado el periodo de centrifugación, despreciar el líquido sobrenadante, e invertir el tubo sobre un papel de filtro, manteniéndolo en esta posición por espacio de cinco minutos aproximadamente. Usar el precipitado para la determinación del colesterol.

Para cada serie en la que queramos determinar las cifras de colesterol, precisamos confeccionar un blanco y un patrón. De esta forma, si tenemos un suero problema, disponemos tres tubos de ensayo con:

- 1).- Blanco: 0,05 ml de agua destilada más 2,50 ml de solución n-3.
- 2).- Patrón: 0,05 ml de solución nº-1 más 2,50 ml de la solución nº-3.
- 3).- Problema: Precipitado obtenido de la centrifugación más 2,50 ml de solución nº-3.

Mezclar bien el contenido de cada uno de los tubos y poner en un baño de agua a 20-25°C durante 5 minutos. Transcurrido esto, añadir 0,50 ml de ácido sulfúrico a los tres tubos y mezclar bien, dejándolos después en un baño de agua durante 10 minutos. Finalmente medir las densidades ópticas en el colorímetro.

CALCULO DE LOS RESULTADOS

La concentración (c) de colesterol de la beta-lipoproteína en el suero, se calcula con la siguiente fórmula:

$$c = 200 \times \frac{\text{Problema}}{\text{Patrón}} \quad (\text{mg}/100 \text{ ml})$$

$$c = 2 \times \frac{\text{Problema}}{\text{Patrón}} \quad (\text{g/l})$$

Puesto que las beta-lipoproteinas contienen aproximadamente un 35% de colesterol, la concentración (c) de beta-lipoproteinas es:

$$c = 570 \times \frac{\text{Problema}}{\text{Patrón}} \quad (\text{mg/100 ml})$$

$$c = 5,7 \times \frac{\text{Problema}}{\text{Patrón}} \quad (\text{g/l})$$

RESULTADOS

RESULTADOS

Los resultados se refieren a los tres grupos de sujetos citados (controles, infarto agudo de miocardio sin diabetes química, e infarto agudo de miocardio con diabetes química), cuyas edades medias se exponen en la gráfica nº-1, en cuanto a las cifras de beta-glucuronidasa, beta-lipoproteína y colesterol de la beta-lipoproteína y las de ácido úrico.

En las tablas nº-1 a nº-15, aparecen los valores individuales de los parámetros estudiados en cada uno de los grupos.

Para el ácido úrico las cifras medias (expresadas en mg/100 ml) han sido:

- 1).- Grupo control: 5 ± 1
- 2).- IAM sin D. Química: 6 ± 1
- 3).- IAM con D. Química: 6 ± 2 .

Estadísticamente es significativa ($P < 0,01$) la diferencia entre el grupo 1 y el 3. En la gráfica nº-2 se muestra las citadas cifras medias.

En la gráfica nº-3 se presentan los valores medios de actividad de la beta-glucuronidasa obtenidos en

tres grupos:

- 1).- Grupo control: 1444 ± 499 mcgr/100 ml/h
- 2).- IAM sin D.Q.: 1572 ± 784 "
- 3).- IAM con D.Q.: 1485 ± 515 "

Como vemos, existe una pequeña diferencia entre el grupo 1 y el grupo 2, pero no llega a ser estadísticamente significativa, como tampoco lo es la existente entre los otros dos grupos ($P > 0,005$)

Las cifras medias de beta-lipoproteínas aparecen en las gráfica nº-4.

- 1).- Grupo control: 410 ± 201 mg/100 ml.
- 2).- IAM sin D.Q.: 471 ± 138 "
- 3).- IAM con D.Q.: 506 ± 247 "

Tampoco existen diferencia significativa entre ninguno de los grupos, aunque si cierta diferencia entre todos ellos, siendo algo mayor en los sujetos con infarto agudo de miocardio sin diabetes química que en los controles y, así como mayor en el grupo 3 que en el 2.

Por último, en la gráfica nº-5 se consignan los valores medios de colesterol de la beta-lipoproteína de los tres grupos, no encontrando diferencia estadísticamente significativa entre ambos, aunque existe una ele-

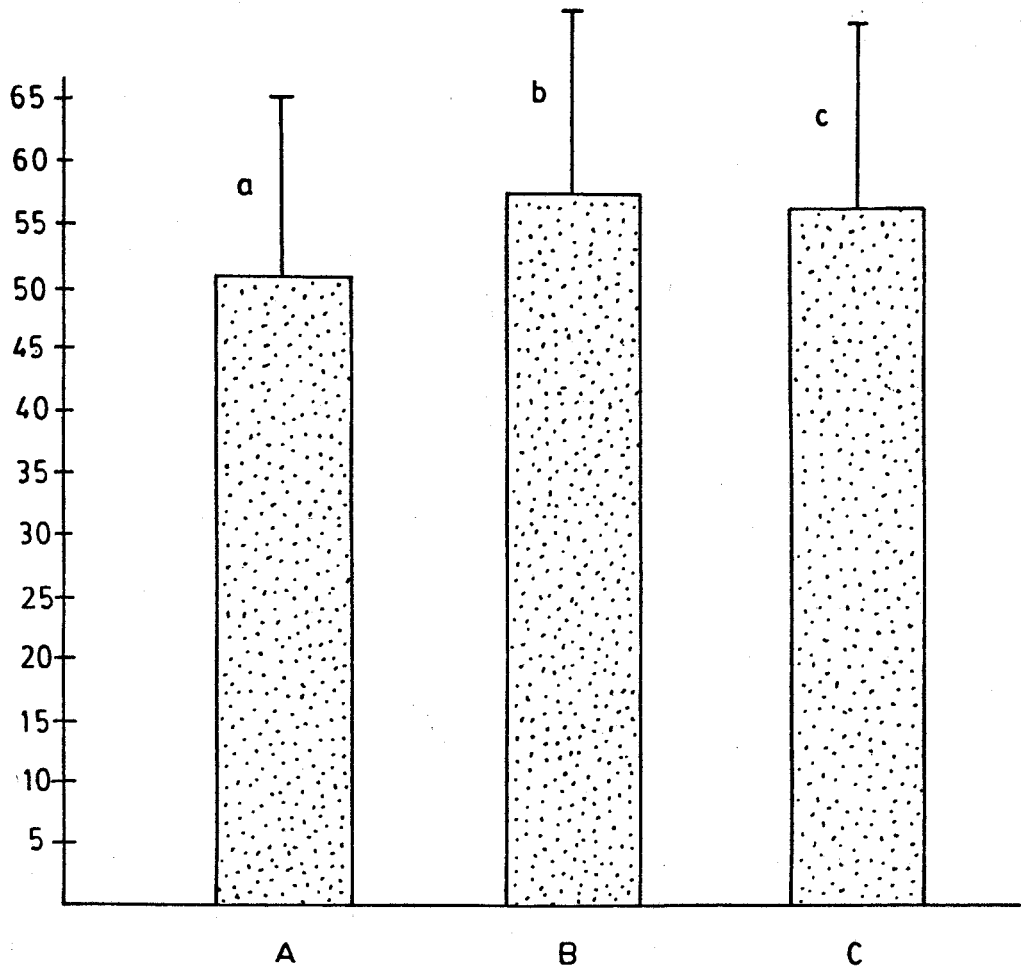
vación progresiva del grupo 1 al 3.

- 1).- Grupo control: 141 \downarrow 71 mg/100 ml.
- 2).- IAM sin D.Q.: 164 \downarrow 47 "
- 3).- IAM con D.Q.: 176 \downarrow 86 "

Hicimos el coeficiente de correlación entre la actividad de la enzima beta-glucuronidasa y la beta-lipoproteina en cada uno de los grupos, no encontrando significación estadística en ninguno de ellos.

GRAFICA Nº 1

EDADES MEDIAS DE LOS TRES GRUPOS Y SUS DESVIACIONES STANDARD.



A = EDAD MEDIA GRUPO CONTROL

B = EDAD MEDIA I.A.M. SIN D.Q.

C = EDAD MEDIA I.A.M. CON D.Q.

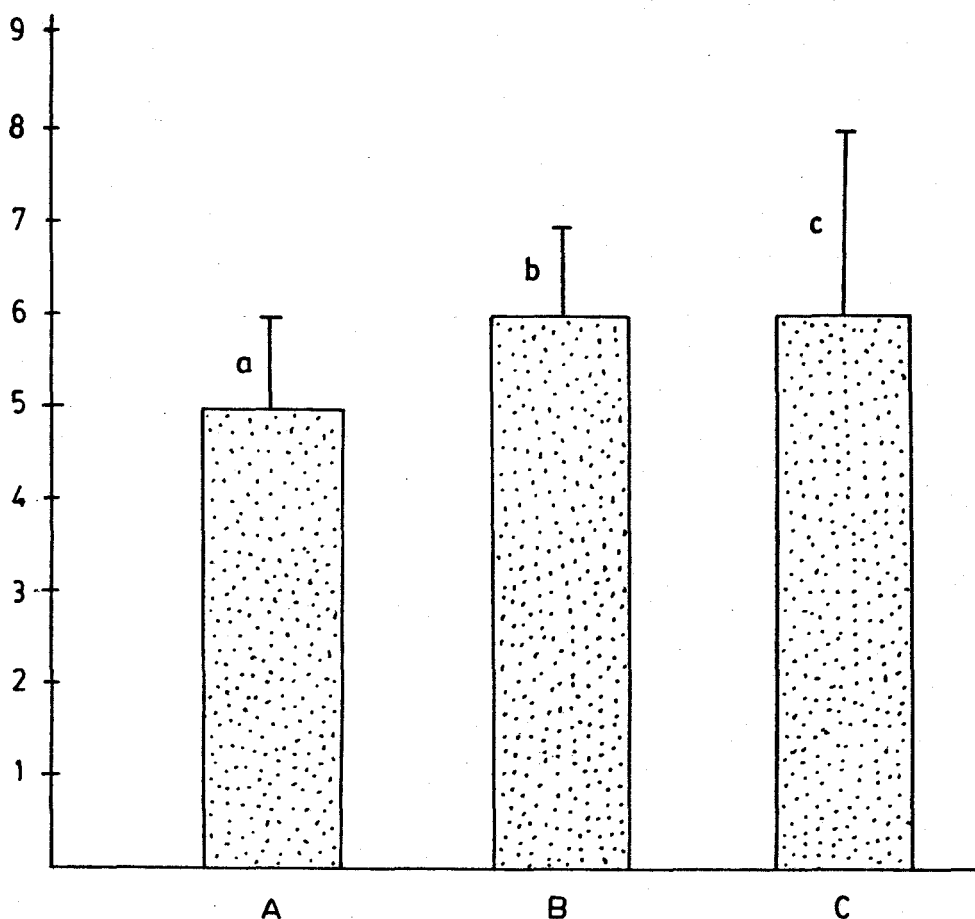
a = DESVIACION STANDARD GRUPO A

b = " " " B

c = " " " C

GRAFICA Nº 2

CIFRAS MEDIAS DE ACIDO URICO EN LOS TRES GRUPOS
EN mg/100 ml. Y SUS DESVIACIONES STANDARD.



A = CIFRA MEDIA DE ACIDO URICO GRUPO CONTROL

B = " " " " " I. A. M. SIN D. Q.

C = " " " " " I. A. M. CON D. Q.

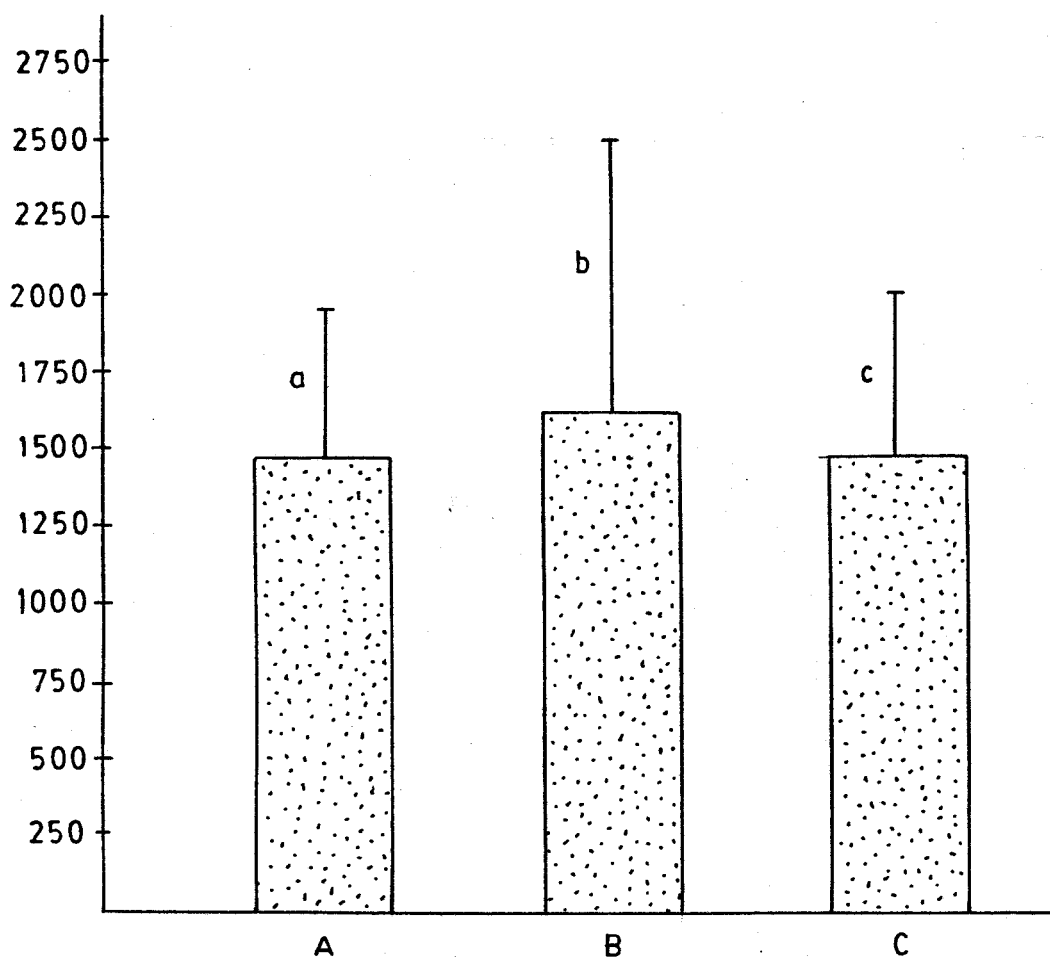
a = DESVIACION STANDARD GRUPO A.

b = " " " B.

c = " " " C.

GRAFICA N°3

CIFRAS MEDIAS DE ACTIVIDAD DE LA B - GLUCURONIDASA
EN mcgr/100 ml/h EN LOS TRES GRUPOS Y SUS DESVIACIONES
STANDARD.



A = GRUPO CONTROL

B = I.A.M. SIN D.Q.

C = I.A.M. CON D.Q.

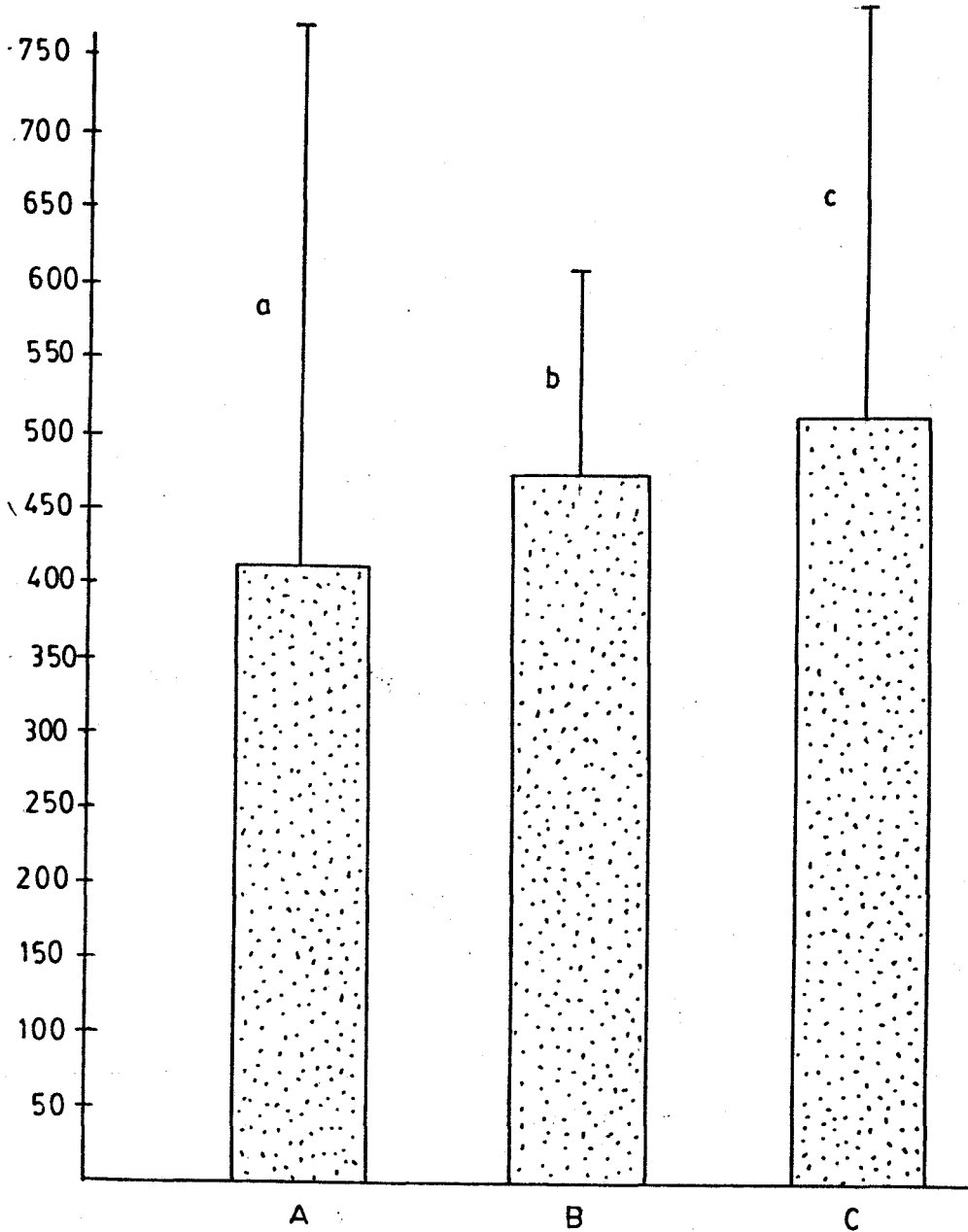
a = DESVIACION STANDARD A.

b = " " B.

c = " " C

GRAFICA N°4

CIFRAS MEDIAS DE B-LIPOPROTEINAS EN mg/100 ml Y SUS DESVIACIONES STANDARD.



A = GRUPO CONTROL

a = DESVIACION STANDARD CONTROL

B = I. A. M. SIN D. Q.

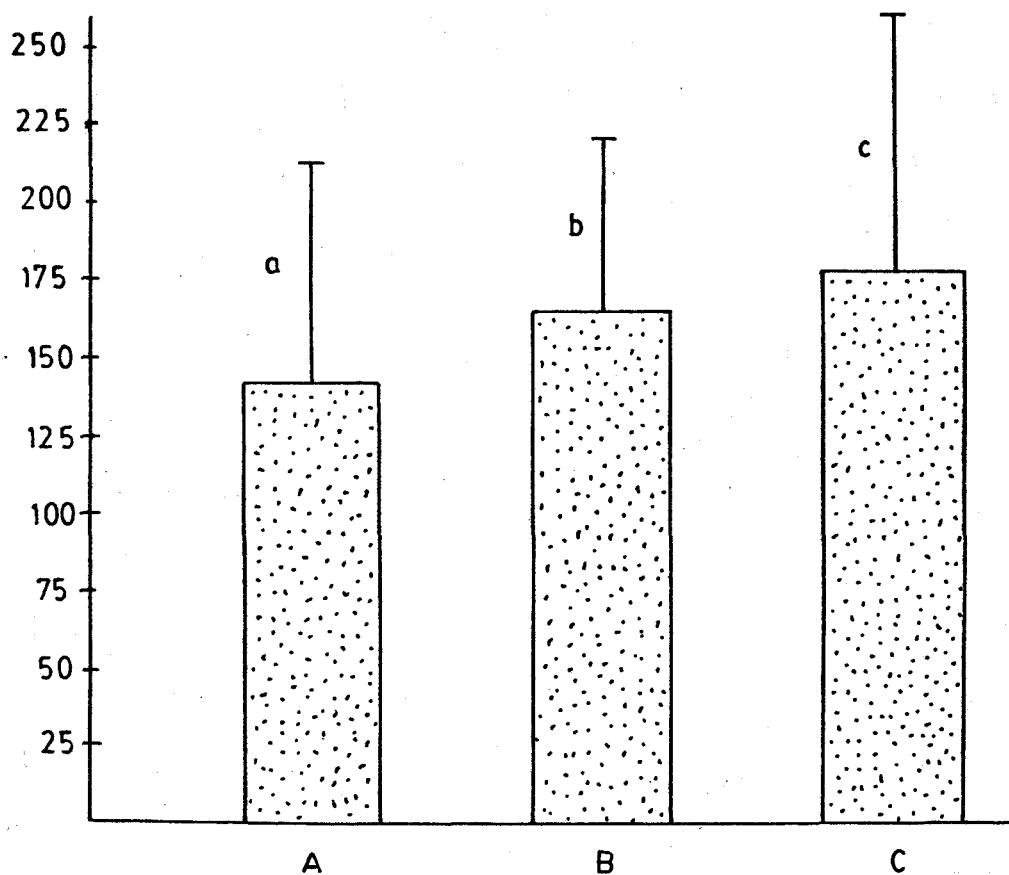
b = " " I.A.M. sin D.Q.

C = I. A. M. CON D. Q.

c = " " I.A.M. con D.Q.

GRAFICA Nº5

CIFRAS MEDIAS DE COLESTEROL DE LA β -LIPOPROTEINA EN mg/100 ml EN LOS TRES GRUPOS Y SUS DESVIACIONES STANDARD.



A = GRUPO CONTROL

a = DESVIACION STANDARD DE A.

B = I. A. M. SIN D. Q.

b = " " DE B.

C = I. A. M. CON D. Q.

c = " " DE C.

TA BLA N°1

GRUPO CONTROL

EDADES

CASO N°	EDAD	CASO N°	EDAD
1	73	15	42
2	64	16	53
3	63	17	71
4	28	18	77
5	31	19	63
6	48	20	58
7	37	21	50
8	34	22	28
9	50	23	53
10	29	24	47
11	55	25	50
12	57		
13	65		
14	52		

TABLA N°2

GRUPO CONTROL

CIFRAS DE ACIDO URICO EN mg/100ml

CASO N°	ACIDO URICO	CASO N°	ACIDO URICO
1	6,1	15	4,3
2	4,5	16	7,4
3	3,2	17	8,7
4	4,2	18	—
5	—	19	4,6
6	4,6	20	5,23
7	6,2	21	3,2
8	5,5	22	6
9	5,4	23	4,4
10	7,1	24	5,5
11	5,6	25	—
12	—		
13	6,8		
14	4,6		

TABLA N°3

GRUPO CONTROL

ACTIVIDAD ENZIMATICA EN mcgr/100ml/h

CASO N°	B - GLUCURON.	CASO N°	B - GLUCURON.
1	2218	15	1531
2	2218	16	1031
3	1000	17	2562
4	1406	18	1375
5	250	19	1150
6	1562	20	1125
7	937	21	1825
8	1171	22	750
9	1325	23	2025
10	1484	24	1734
11	1650	25	1400
12	1270		
13	1687		
14	1437		

TABLA N°4

GRUPO CONTROL

CIFRAS DE β - LIPOPROTEINAS EN
mg/100 ml .

CASO N°	β - LIPOPROT.	CASO N°	β - LIPOPROT.
1	332	15	427
2	421	16	244
3	223	17	456
4	628	18	450
5	184	19	195
6	918	20	275
7	425	21	456
8	301	22	76
9	466	23	247
10	316	24	924
11	482	25	525
12	385		
13	342		
14	570		

TABLA N°5

GRUPO CONTROL

CIFRAS DE COLESTEROL DE LA B-LIPOPROTEINA
EN mg/100 ml

CASO N°	COLEST. B-LIPO.	CASO N°	COLEST. B-LIPO.
1	116	15	149
2	147	16	85
3	78	17	142
4	219	18	157
5	64	19	68
6	321	20	96
7	148	21	160
8	105	22	26
9	163	23	104
10	60	24	324
11	169	25	184
12	135		
13	120		
14	200		

TABLA N°6

I.A.M. SIN D. QUIMICA

EDADES

CASO N°	EDAD	CASO N°	EDAD
1	22	15	59
2	60	16	72
3	49	17	67
4	74	18	72
5	43	19	53
6	59	20	65
7	39	21	64
8	60	22	58
9	54	23	48
10	58	24	62
11	40	25	47
12	62	26	45
13	67	27	68
14	60	28	72

TABLA N°7

I.A.M. SIN D. QUIMICA

ACIDO URICO EN mg/100ml

CASO N°	ACIDO URICO	CASO N°	ACIDO URICO
1	6,1	15	8,9
2	7	16	6,7
3	6,5	17	7,3
4	9	18	7,2
5	9	19	—
6	5	20	—
7	5	21	6,2
8	4,3	22	5,5
9	7,8	23	7,2
10	6,5	24	8,4
11	10	25	9,6
12	7	26	5,5
13	6	27	6,2
14	—	28	5,7

TABLA Nº 8

I.A.M. SIN D. QUIMICA

ACTIVIDAD ENZIMATICA EN mcgr/100ml/h

CASO Nº	B - GLUCURON.	CASO Nº	B - GLUCURON.
1	1937	15	1140
2	1218	16	1101
3	1288	17	2437
4	1281	18	1906
5	890	19	4023
6	875	20	950
7	828	21	1115
8	1112	22	875
9	1546	23	1859
10	1151	24	1890
11	1546	25	2578
12	1218	26	562
13	1656	27	3078
14	2203	28	1593

TABLA N°9

L.A.M. SIN D. QUIMICA

CIFRAS DE β -LIPOPROTEINAS EN mg/100 ml.

CASO N°	β -LIPOPROT.	CASO N°	β -LIPOPROT.
1	351	15	376
2	315	16	285
3	517	17	422
4	346	18	345
5	665	19	744
6	442	20	423
7	534	21	524
8	498	22	386
9	547	23	520
10	473	24	482
11	467	25	641
12	702	26	523
13	482	27	689
14	385	28	122

TABLA N°10

I.A.M. SIN D. QUIMICA

COLESTEROL β -LIPOPROTEINA EN mg/100ml.

CASO N°	COL. β -LIPOPR.	CASO N°	COL. β -LIPOPR.
1	122	15	131
2	110	16	100
3	181	17	147
4	121	18	120
5	232	19	260
6	154	20	148
7	187	21	183
8	174	22	135
9	191	23	182
10	165	24	168
11	163	25	224
12	245	26	182
13	168	27	224
14	134	28	42

TABLA N° 11

I. A. M. CON D. QUIMICA

EDADES

CASO N°	EDAD	CASO N°	EDAD
1	59	15	40
2	51	16	60
3	56	17	38
4	67	18	68
5	65	19	57
6	42	20	65
7	61	21	53
8	46	22	52
9	59	23	67
10	65	24	55
11	70	25	63
12	68		
13	35		
14	46		

TABLA Nº12

I. A. M. CON D. QUIMICA

ACIDO URICO EN mg/100 ml

CASO Nº	ACIDO URICO	CASO Nº	ACIDO URICO
1	7,1	15	5
2	3,8	16	5,5
3	5,4	17	6
4	6,3	18	12
5	—	19	7,4
6	—	20	4,6
7	—	21	7,8
8	10,1	22	9,1
9	6	23	4,8
10	7,3	24	7,8
11	6	25	—
12	6,5		
13	5,7		
14	10,5		

TABLA N°13

I.A.M. CON D. QUIMICA

ACTIVIDAD ENZIMATICA EN mcgr/100 ml/h

CASO N°	B-GLUCURON.	CASO N°	B-GLUCURON.
1	2046	15	1421
2	1375	16	2187
3	1460	17	1450
4	1625	18	1437
5	1250	19	531
6	1078	20	1218
7	1468	21	1671
8	890	22	980
9	1078	23	2734
10	1156	24	1330
11	2437	25	1950
12	953		
13	2109		
14	1296		

TABLA N° 14

I.A.M. CON D. QUIMICA

B - LIPOPROTEINA EN mg/100 ml

CASO N°	B - LIPOPROT.	CASO N°	B - LIPOPROT.
1	439	15	441
2	403	16	450
3	351	17	649
4	407	18	684
5	403	19	444
6	498	20	366
7	432	21	748
8	483	22	628
9	662	23	363
10	407	24	390
11	307	25	480
12	101		
13	1482		
14	638		

TABLA N°15

I.A.M. CON D. QUIMICA

COLESTEROL β -LIPOPROTEINAS EN mg/100 ml.

CASO N°	COLEST. β -LIPO.	CASO N°	COLEST. β -LIPO.
1	153	15	154
2	141	16	157
3	122	17	227
4	142	18	239
5	141	19	155
6	174	20	128
7	151	21	262
8	169	22	220
9	231	23	127
10	142	24	137
11	107	25	168
12	35		
13	518		
14	223		

DISCUSSION

DISCUSION

Infarto de miocardio es la necrosis de una zona de músculo cardíaco, causada por un aporte inadecuado de sangre. Cardiopatía isquémica es toda alteración de la función miocárdica o del miocardio, producida por aterosclerosis coronaria (128).

El amplio uso de la arteriografía coronaria selectiva, ha permitido establecer correlaciones entre las lesiones ateroscleróticas obstructivas de las arterias coronarias y la sintomatología clínica. En general puede demostrarse una buena correlación entre el tipo y la extensión de las lesiones coronarias y las manifestaciones de cardiopatía isquémica. No obstante existe un grupo de pacientes en el que las manifestaciones clínicas son idénticas o muy similares al angor y al infarto de miocardio, y sin embargo, no se encuentran lesiones estenóticas en la coronariografía. Ha surgido controversia respecto a la discrepancia entre las manifestaciones de isquemia y la ausencia de lesiones coronarias en los exámenes arteriográficos y se ha puesto en tela de juicio, hasta que punto una coronariografía normal equivale a ausencia de patología arteriosclerótica coronaria.

Según algunos autores (129), el dolor del infarto de miocardio, es siempre de origen isquémico. La arteriografía, según ellos, suele practicarse una vez transcurrido cierto tiempo desde el ataque. A pesar de la ausencia de enfermedad oclusiva en el momento del estudio, hay que considerar, que en el momento del ataque de dolor hubo una oclusión total de un vaso coronario. Así, el infarto de miocardio, con coronariografía normal, difiere de la mayoría de los infartos, en que no existe una patología coronaria crónica. Se han formulado diversas teorías al respecto, incluyendo la de un espasmo de una arteria como causa de este tipo de infartos.

Esta teoría no ha sido aceptada por muchos, ya que dicen que nunca se han documentado infarto transmurales en pacientes en los que se ha demostrado un espasmo de las coronarias (129).

Se supone que en el momento del infarto, existe una oclusión orgánica (trombosis, tromboembolismo), y que el material de oclusión es lisado o absorbido antes de practicar la coronariografía.

En un trabajo publicado recientemente (130), afirman, que la frecuencia de dicho tipo de infarto, a pesar

de que se ha comunicado anteriormente como de un 11%, en realidad no ocurre probablemente en más de un 1%. Esta diferencia de porcentajes, dicen, puede ser debida a dos factores: 1º).- puede existir cierta selección en los pacientes. 2º).- el largo periodo transcurrido normalmente entre el episodio agudo y la coronariografía. Estos autores encuentran que la gran mayoría de los pacientes, son varones, presentando una razón de 7 a 1 con las hembras. En cambio, en estas últimas, predominaba el síndrome anginoso con coronariografía normal.

La relativa juventud de los pacientes con IAM y coronariografía normal, comparada con la edad de los enfermos de IAM por aterosclerosis, refleja probablemente la asociación de aterosclerosis con edad avanzada, así como la tendencia a realizar angiografía en los pacientes jóvenes con IAM.

La etiología de este tipo de IAM, no se conoce bien. El caso típico, puede ser explicado por un embolismo o trombosis coronaria con resolución de la oclusión antes de la coronariografía, pero esta teoría falla para explicar el que en algunos casos existan dolores precordiales previos o posteriores al IAM, así como el IAM recurrente.

En nuestro trabajo no hemos tenido en cuenta la coronariografía, considerando al conjunto de los pacientes con IAM como consecuencia de afectación aterosclerótica de las coronarias, por ser ésta la causa más frecuente de dicho episodio agudo, aunque no podemos negar la posibilidad de que alguno de nuestros pacientes hubiesen mostrado coronariografía normal, sobre todo entre los más jóvenes.

A raíz de los trabajos realizados (106), (117) (118), en los que se daba a los glucosaminoglicanos un papel importante en la formación de la lesión aterosclerótica, se ha determinado en diversos trabajos la actividad de la enzima beta-glucuronidasa, ya que dicha enzima, ejerce un papel hidrolítico sobre los referidos glucosaminoglicanos. Así mismo, y a la vista de la gran frecuencia con que los sujetos diabéticos desarrollaban aterosclerosis, se ha intentado también encontrar una relación entre dicho trastorno metabólico y beta-glucuronidasa.

Los métodos de determinación han sido numerosos, así como los resultados. En 1960 (119), se estudió la actividad de la enzima que nos ocupa, en veinte pacientes ateroscleróticos y en veinte sujetos normales, por el método de Talalay, encontrando que la actividad era inferior en los ateroscleróticos, en relación con los sujetos normales, sugieren-

do que un defecto de dicha enzima puede jugar un papel importante en la patogénesis de la aterosclerosis.

En el trabajo que nos ocupa, hemos utilizado el método de Fishman, no siendo pues superponible al trabajo anteriormente citado. Nuestros resultados a cerca de la actividad enzimática de la beta-glucuronidasa en los tres grupos elegido, nos muestran que no existen diferencias significativas entre dichos grupos, es decir, - la beta-glucuronidasa no parece elevarse en la manifestación clínica más importante de la aterosclerosis: el infarto agudo de miocardio.

En cuanto a la influencia de la diabetes en la actividad de la beta-glucuronidasa, se ha determinado así mismo por diversos autores. Así, en (110), se estudia el suero de 17 hembras diabéticas y en 17 machos diabéticos, encontrando que la actividad enzimática se halla elevada en 12 de 17 de las hembras y en solo uno de los 17 machos.

También por el método de Fishman se hace (111) la determinación de la beta-glucuronidasa en tres grupos: Grupo-A).- 9 personas presumiblemente sanas, (4 hombre y 5 mujeres; Grupo-B).- 10 personas con diabetes mellitus

(4 hombres y 6 mujeres); Grupo-C).- 27 pacientes con claras manifestaciones clínicas de aterosclerosis a los que se realiza curva de tolerancia intravenosa a la glucosa, encontrándose que la aterosclerosis por sí, no parece influir sobre la actividad sérica de beta-glucuronidasa, -- existiendo una asociación entre la tolerancia a la glucosa y la elevación de los niveles de beta-glucuronidasa sérica, tanto en los ateroscleróticos como en los controles. En este caso el método de determinación de la actividad de la enzima beta-glucuronidasa fue el mismo que utilizamos nosotros, pero hay fundamentalmente dos razones por las cuales, sus resultados no son comparables a los nuestros: 1º).- Los grupos citados por dicho autor, los integran - individuos de ambos sexos, y es conocido, que los niveles de beta-glucuronidasa son diferentes en la hembra que en el macho, motivo que puede hacer inclinarse la balanza en otro sentido diferente al nuestro. 2º).- El test de tolerancia a la glucosa lo realizan ellos mediante la inyección intravenosa de 25 gr. de glucosa en una solución acuosa al 60%, mientras nosotros lo realizamos administrando por boca 100 gr. de glucosa.

Un grupo de 100 pacientes de ambos sexos es estudiado (114), determinándosele la actividad de la beta-glucuronidasa, utilizando así mismo el método de Fishma. De

ellos, 64 eran del sexo masculino y el resto del femenino; 60 controles normales e hipertensos y el resto presentaban manifestaciones clínicas de aterosclerosis. Los resultados ponían de manifiesto una franca elevación de la beta-glucuronidasa en los sujetos con diabetes mellitus, así como en la diabetes química y prediabetes. Dichos autores no encuentran una elevación de la actividad sérica de beta-glucuronidasa en los sujetos isquémicos y normoglucémicos y tampoco observan variaciones significativas en relación con la glucemia. Sin embargo, otros autores (112) encuentran una correlación entre los niveles plasmáticos, como hemos referido anteriormente y coincidiendo con la mayor parte de los trabajos, unos niveles superiores en las hembras diabéticas, así como en las hembras con infarto agudo de miocardio, pero no en los machos.

En un estudio realizado en un total de 136 sujetos de ambos sexos, (63 controles y 100 pacientes diagnosticados de diabetes mellitus) (113), encuentran que la beta-glucuronidasa está elevada en los pacientes diabéticos respecto a los controles, existiendo una tendencia a la elevación de la actividad de la enzima en el suero de los diabéticos en tratamiento con insulina, y en aquellos con complicaciones ateroscleróticas, cuando se comparan con los pacientes del grupo primero, que solo requerían

restricción diatética o una combinación de hipoglucemiantes orales y dieta. No encuentran relación entre el grado de hiperglucemia y los niveles séricos de beta-glucuronidasa, sugiriendo que la mayor actividad de dicha enzima, en el suero no es indicio de la falta de insulina; más bien parece como si el incremento de la actividad de la beta-glucuronidasa en el suero reflejara una mayor utilización de un camino no sensible a la insulina. Un camino parecido ha sido demostrado (122), presentando la evidencia de que un ciclo del ácido glucurónico no sensible a la insulina es utilizado en mayor grado para el metabolismo de la glucosa en pacientes diabéticos que en pacientes controles. Si realmente los pacientes diabéticos usan más ese camino, da como resultado un incremento de uridín difosfato del ácido glucurónico, uno de los pilares de los mucopolisacáridos y glucoproteínas.

Algunos estudios sugieren (123), que en la diabetes mellitus hay un exceso de polisacáridos firmemente ligados a proteínas en las membranas basales de los capilares sanguíneos. Así mismo se han encontrado (124) placas de ateroma en la muscular arterial, características acumulaciones de mucopolisacáridos.

En diversos estudios (125), se han demostrado una

correlación, entre la actividad arterial de la beta-glucuronidasa y el depósito de mucopolisacáridos en placas en las arterias coronarias.

La beta-glucuronidasa puede participar en la degradación, in vitro, de los mucopolisacáridos, sugiriéndose (113), que el incremento de la actividad enzimática encontrada por ellos en los diabéticos, puede indicar probablemente la presencia de un mecanismo bioquímico de protección del árbol vascular contra el depósito excesivo de mucopolisacáridos, siendo dicho incremento una prueba refleja de la aterosclerosis. Ellos encuentran también una elevación de la beta-glucuronidasa en 40 pacientes no diabéticos con aterosclerosis coronaria comprobada, apoyando este hecho la hipótesis de que la actividad de esta enzima está relacionada con el compromiso vascular.

Se determina los niveles de beta-glucuronidasa en un grupo de 56 mujeres diabéticas (115) con y sin vasculopatía y se comparan con un grupo control de hembras no diabéticas y sin vasculopatía, encontrando una elevación de la beta-glucuronidasa en las diabéticas y no incrementándose los valores de dicha enzima por la existencia de aterosclerosis. Posteriormente nuestro grupo, determina la actividad sérica de la beta-glucuronidasa en cuatro gru-

pos de pacientes (116), todos ellos del sexo masculino: Grupo-A).- grupo control constituido por 23 individuos sin diabetes química, clínica, ni manifestaciones clínicas de aterosclerosis en sus formas de cardiopatía isquémica, accidente vascular cerebral y claudicación intermitente. Grupo-B).- 20 pacientes con diabetes química sin aterosclerosis, igualmente no manifestada por las entidades anteriormente descritas. Grupo-C).- 20 pacientes con alguna de las manifestaciones de aterosclerosis y con curva de glucemia oral patológica según Fajans y Conn. Grupo-D).- 20 pacientes que presentaban igual que los anteriores las manifestaciones de aterosclerosis descritas, pero cuya -- curva de glucemia se consideró como normal.

Encuentran una elevación de la beta-glucuronidasa en el grupo de ateroscleróticos con y sin diabetes química en relación con el grupo control. Este resultado no se opone al obtenido por nosotros, ya que en nuestro grupo control solo podemos afirmar que los sujetos que lo componen no tienen infarto agudo de miocardio como manifestación clínica de aterosclerosis, pero no se puede eliminar la presencia de dicho trastorno, ya que muchos de ellos sobrepasan los 50 años de edad y en esa etapa de la vida, no es muy probable que no exista cierto grado de ateromatosis a otros niveles distintos del árbol coronario.

Siguiendo con el mismo trabajo, otra de las conclusiones a la que llegan los autores es que la actividad sérica de la beta-glucuronidasa en los varones con diabetes química y sin manifestaciones clínicas de aterosclerosis, es mayor que en el grupo control. Nosotros no hemos analizado la actividad enzimática en un grupo de iguales características, por lo que no podemos afirmar nada a ese respecto. Encuentran, así mismo, que no existen diferencias estadísticamente significativas (igual que nosotros), entre el grupo de ateroscleróticos con diabetes química y el grupo de ateroscleróticos sin diabetes química, aunque sí encuentran cierta diferencia.

Otro de los parámetros estudiado por nosotros, ha sido la beta-lipoproteína y el colesterol de la beta-lipoproteína en los tres grupos, entre los que no hemos hallado tampoco diferencias estadísticamente significativas. Es decir, tanto los sujetos sin la manifestación más importante de la aterosclerosis (infarto agudo de miocardio), como los pacientes que habían tenido dicho accidente agudo, muestran valores similares de beta-lipoproteína y colesterol de la beta-lipoproteína. Tampoco los pacientes con infarto agudo de miocardio y diabetes química, parecen tener valores más elevados de los lípidos antes expuestos, en relación con los afectos de infarto agudo de miocardio,

pero sin dicho tipo de diabetes; parece que la diabetes química no produce una elevación de la lipoproteína que nos ocupa, ni del colesterol transportado por dicha lipoproteína. Según nuestros hallazgos no se deben tener en cuenta dichos parámetros como factores de riesgo para el infarto agudo de miocardio, ni como sugerentes de una diabetes química.

En la revisión efectuada de la literatura en este trabajo, encontramos que un grupo de autores (40), basándose en los estudios de Framinhan, llegan a la conclusión de que el riesgo de enfermedad cardíaca isquémica en personas de menos de 50 años, está fuertemente relacionado con los valores séricos de colesterol total, aumentando el riesgo de presentación de dicha enfermedad, cinco veces.

La intensidad de asociación decae progresivamente con la edad, de tal modo que el colesterol sérico total no es un predictor de riesgo para enfermedad cardíaca isquémica en el hombre de alrededor de 65 años. Por otra parte el riesgo varía a cada nivel de colesterol de acuerdo con otros factores de riesgo.

Estudios epidemiológicos de la evolución de la enfermedad cardiovascular en poblaciones humanas, por mu-

chos años han hecho énfasis sobre la importancia del colesterol sérico total, como precursor de la enfermedad coronaria (35) (66) (120). Existen incluso autores (127) que afirman que el riesgo menor de enfermedad cardíaca isquémica, se consigue con valores por debajo de los normales de colesterol y triglicéridos (inferiores a 200 y 160 mg/100 ml respectivamente), distinguiendo entre niveles normales y niveles deseables, aconsejando de forma general una disminución a los niveles de lípidos en plasma, sobre todo si son superiores a los deseables.

Se sabe que la hiperbeta-lipoproteinemia idiopática, (hiperlipemia tipo II), se asocia con prematura enfermedad cardíaca isquémica. Una forma genética de hiperbeta-lipoproteinemia, es la hipercolesterolemia familiar; un desorden del colesterol plasmático y del metabolismo de las beta-lipoproteínas. La hipercolesterolemia familiar se hereda con carácter autosómico dominante. Los pacientes heterocigóticos generalmente tienen una elevación del doble o triple de los niveles de colesterol plasmático total y de las beta-lipoproteínas, presentando generalmente xantomas y una tendencia marcada a la enfermedad cardíaca isquémica prematura. Los pacientes homocigóticos, se caracterizan por un incremento del cuádruple o sextuple de los niveles de colesterol plasmático total y de las lipoprotei-

nas de baja densidad; aterosclerosis antes de los veinte años y xantomas en la primera década de la vida.

A la vista de esto, un grupo de autores (126), estudian 175 miembros de una familia con hiper-beta-lipoproteinemia familiar y sus conclusiones sugieren, que el nivel bajo de colesterol de las lipoproteínas H.D. en los pacientes con hipercolesterolemia familiar, contribuye por sí mismo al incremento del riesgo de enfermedad cardíaca isquémica; además (aunque no necesariamente independiente) del efecto del incremento del colesterol plasmático total y del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

Una gran cantidad de investigaciones respecto al transporte y metabolismo intermediario de los lípidos sanguíneos, ha tenido durante las dos últimas décadas (34) (41) (121). Como resultado la atención se ha enfocado hacia la participación del colesterol sérico total, las diversas fracciones lipoprotéicas y el potencial aterogénico de cada una de estas últimas.

En (41) se ha mostrado que los casos coronarios tienen bajos valores de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad. Concluyen que la más significativa abe-

rración de los lípidos es un bajo nivel de lipoproteínas de alta densidad. Mostraron, que el riesgo se relaciona inversamente con los valores de lipoproteínas de alta densidad.

La mayor parte del colesterol sérico circulante, se transporta normalmente en las lipoproteínas de baja densidad (L.D.L.). El colesterol de este compartimento se relaciona mejor que ningún otro con el colesterol sérico total. En el grupo de Framinhan (35) encuentran que las lipoproteínas de baja densidad son un potente factor de predicción de riesgo en sujetos menores de 50 años. Más tarde se ha mostrado una significativa contribución del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad al riesgo de enfermedad coronaria en personas mayores de 58 años y hasta los 80 años.

Los resultados obtenidos por nosotros en los tres grupos (controles, infarto agudo de miocardio sin diabetes química, infarto agudo de miocardio con diabetes química), no difieren de los que arrojan los estudios anteriormente citados puesto que él encuentra una relación riesgo-lipoproteínas de baja densidad en individuos menores de 50 años y las edades medias de nuestros pacientes se encuentran entre 51 y 57 años. Recordando, así mismo, las aportacio-

nes de los trabajos de (34), tampoco podemos decir que nos oponemos a ello por nuestro resultado, por la misma razón que hemos expuesto para el trabajo anterior, aunque esta vez lo que existe, es una falta de coincidencia por exceso y no por defecto de edad.

La arterioesclerosis y la enfermedad cardíaca coronaria, tiene un origen multifactorial, esto hay que tenerlo en cuenta, y nos explicaría en muchos casos el por qué de la aparición o no aparición de enfermedad cardíaca isquémica en ausencia o presencia de cada uno de los factores de riesgo independientemente.

Así, aunque generalmente se acepta que el contenido de la dieta en grasas saturadas, influye de modo importante sobre los niveles de colesterol, hay diversos trabajos que se oponen a que la dieta sea un factor decisivo en la aparición de aterosclerosis (59). A parte de la ingesta de grasas saturadas, influyen también sobre los niveles de colesterol, la ingesta del mismo y la de grasas poliinsaturadas. Parece ser, que la cantidad de ácidos grasos saturados e insaturados de la dieta, es más importante que la simple relación de grasa dietética poliinsaturada a saturada.

Tanto la reducción de ácidos grasos saturados, como el aumento de ácidos grasos poliinsaturados, tiende a disminuir el colesterol. Los hidratos de carbono, inducen un aumento de triglicéridos endógenos por fabricación a expensas de ellos; en las hiperlipoproteinemias que cursan con hipertrigliceridemia, se debe reducir su ingesta, así como la de alcohol, ya que este ejerce una gran influencia sobre el metabolismo de los lípidos, pues estimula la liberación de ácidos grasos a partir del tejido adiposo, aumenta la síntesis de prebetalipoproteínas en el hígado y recarga la eliminación de la circulación de los quilimicrones y prebetalipoproteínas (60).

La hipertensión, es otro de los factores de riesgo a tener en cuenta en la enfermedad cardíaca isquémica. Así, en un trabajo experimental (61), llegan a la conclusión de que la formación del ateroma es proporcional a los valores de lípidos sanguíneos y a la presión arterial. Basándose en los estudios de Framinhan, un grupo de autores realizan un trabajo (63), en el que encuentran que la incidencia de cardiopatía coronaria es cinco veces mayor si la tensión arterial sobrepasa los 160 /95 mm Hg. Se dice así mismo, que la enfermedad cardíaca isquémica es menos frecuente en Inglaterra que en Estados Unidos, por ser las cifras de tensión arterial más baja en el primer país. Parece que la hipertensión produce un aumento de la permea-

bilidad en la íntima arterial, y una alteración en el metabolismo de la media (64).

El papel de la obesidad en la incidencia de aterosclerosis es difícil de valora de forma individual, pues suelen estar presentes distintos mecanismos. En primer lugar, dicho factor no se suele presentar solo, sino que se acompaña con frecuencia de otros, como hipertensión y trastornos metabólicos de los lípidos, hidratos de carbono o ácido úrico. Además, en el obeso se producen alteraciones anatómicas funcionales del corazón, así como trastornos venosos. Se ha visto (66) que un incremento del 20% en el peso corporal por encima de lo normal, o un importante peso después de los 25 años, se acompaña de una mayor frecuencia de angina de pecho y muerte súbita, pero no de infarto de miocardio en los varones. En las mujeres, solo lo fué si existía concomitantemente hipercolesterolemia e hipertensión.

El hábito de fumar, es así mismo otro de los factores de riesgo a considerar. Se sabe, que la cardiopatía isquémica se presenta con más frecuencia en fumadores que en no fumadores, siendo además más jóvenes los pacientes que la padecen si son fumadores. También se sabe, que es más frecuente en aquellos que inhalan el humo y más en los

fumadores de cigarrillos que en fumadores de puros o pipa.

El riesgo parece que disminuye tras 10 años de -- abstinencia, aproximándose al de los no fumadores (67)(68). El mecanismo por el cual actúa el tabaco favoreciendo la enfermedad aterosclerótica en las arterias coronarias parece ser, favoreciendo la liberación de catecolaminas. Dicha liberación, provoca un incremento de ácidos grasos libres a partir del adipocito (69) (70) que son metabolizados a nivel del hígado, excretándose en forma de lipoproteínas, que se fijan sobre la pared arterial alterada. La nicotina, produce además vasoconstricción y predispone a la iniciación de arritmias.

Respecto a las cifras de ácido úrico, recientemente se ha estudiado junto con la obesidad (127) en 111 sujetos con hipèruricemia asintomática, durante 108 meses; seis de ellos desarrollaron cardiopatía aterosclerótica y su peso medio era de 77 Kg en relación con los 79 Kg de los pacientes restantes. Entre 156 pacientes con gota, vigilados durante 133 meses, 25 desarrollaron aterosclerosis clínica tras una media de 95 meses; su peso medio era de 78 kg en contraste con 79 kg del resto. Entre 1.356 varones con edades comprendidas entre 60 y 69 años, cuyo nivel sérico de ácido úrico se determinó en 1.967, los fallecimientos pos-

teriores por enfermedad cardiovascular mostraron un aumento progresivo al ordenarlos de acuerdo con la cifra de ácido úrico, y no al ordenarlos de acuerdo con el peso corporal. Así pues, la hiperuricemia es un factor predictivo de enfermedad cardiovascular futura con independencia del peso corporal.

Otros factores a tener en cuenta como factores de riesgo de enfermedad cardíaca isquémica, son, el hábito de vida, que en la actualidad tiende a ser muy sedentario, factores psicológicos, historia familiar, y ciertos factores hormonales.

La diabetes mellitus, se sabe que es así mismo un factor de riesgo en la enfermedad que nos ocupa. En el presente trabajo, hemos considerado la diabetes en su modalidad de diabetes química, y en dichos pacientes no hemos encontrado valores de beta-lipoproteínas ni de beta-glucuronidasa estadísticamente superiores a los obtenidos en el grupo control.

Hemos considerado como diabéticos químicos a aquellos pacientes cuyas determinaciones de glucemia por el método de la glucosa oxidasa, a la hora y a los 90 minutos de la ingesta de 100 gr. de glucosa, resultaba superior a

los 160 y 120 mg/100 ml con una basal dentro de los límites normales, o cercanos a ellos. En la actualidad la tendencia es considerar solo como diabéticos químicos, a aquellos sujetos que a los 90 minutos tras la ingesta de 100 gr de glucosa, presentan una glucemia de 180 mg/100 ml o más, sin tener en cuenta los valores intermedios. En ese caso, el número de diabéticos químicos, se reduciría notablemente.

Se sabe, que en la diabetes mellitus, existe una alteración del metabolismo de los lípidos. Los lípidos que más comunmente se encuentran elevados en los pacientes -- diabéticos, son los triglicéridos, pero la concentración de colesterol plasmático se encuentra también incrementada en la población diabética. Aunque los sujetos diabéticos con enfermedad vascular tienen generalmente incrementados los lípidos plasmáticos, está claro que la ausencia de hiperlipemia, no significa que no exista enfermedad vascular (57).

Los mecanismos por los cuales se encuentra afectado el metabolismo de los lípidos en los diabéticos serían: 1º).- Por el efecto de la insulina sobre el adipocito, promoviendo el depósito de triglicéridos. 2º).- Porque la insulina promueve la síntesis de V.L.D.L., en el

hígado. 39).- La insulina estimula la lipoprotein lipasa y así el aclaramiento periférico de triglicéridos. 40).- La insulina estimula la 3-hidroxi-metilglutaril CoA reductasa hepática. Todos estos efectos en conjunto son los que hacen que en la diabetes mellitus, exista una alteración del metabolismo lipídico.

Aunque como hemos dicho antes, la hiperlipemia más frecuente en los diabéticos es la hipertrigliceridemia, también en dichos pacientes se encuentra alterado el metabolismo del colesterol. En un trabajo realizado en 1977 (58), concluye, diciendo que cuando la diabetes de la madurez es poco controlada, hay un incremento generalizado en la producción hepática de lípidos; este incremento se refleja por una mayor excreción de esteroides ácidos y neutros, así como por una elevación del colesterol y los triglicéridos plasmáticos. El tratamiento con insulina, parece revertir esa síntesis acelerada de lípidos.

Los pacientes con diabetes mellitus, desarrollan comunmente aterosclerosis primitiva y extensa. A la vista de esta circunstancia, y para ver si, (como parece ocurrir en la población no diabética), las lipoproteínas de alta densidad se pueden considerar como protectoras de la enfermedad cardíaca isquémica, se estudian 154 pacientes

diabéticos (43) en cuanto a cifras de colesterol total, y lipoproteínas de baja densidad.

Los resultados sugieren que la enfermedad vascular en los diabéticos, es más probable que ocurra, cuando los niveles de lípidos en sangre están elevados. Además una elevación de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, muestra mayor relación con la enfermedad vascular que una elevación del colesterol sérico total. Los pacientes con niveles bajos de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad, presentaron una más alta prevalencia de complicaciones vasculares que aquellos que tenían niveles superiores. De todos modos, esta relación inversa entre valores de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad y enfermedad vascular, parece no ser tan importante en la población diabética como en la población general.

La elevación de lipoproteínas de baja densidad se asoció, particularmente con la enfermedad vascular en los enfermos varones y en los de cualquier sexo que se trataban con insulina. En estos grupos, no había relación inversa entre las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad y enfermedad vascular.

En cuanto a la posible interrelación entre la en-

zima beta-glucuronidasa y la beta-lipoproteína, no hemos encontrado relación cuantitativa entre ambas. Sobre este particular no hemos encontrado ningún trabajo en la literatura y como hemos dicho en nuestra hipótesis de trabajo, fue sugerida anteriormente por nuestro grupo (116), quienes comparando sus resultados con los de diversos autores, sugieren que, si bien la actividad de la beta-glucuronidasa está aumentada en la aterosclerosis y en la diabetes química, y esta enzima se encuentra relacionada con el metabolismo de los glucosaminoglicanos, un nexo de unión entre ambos puede ser el depósito temprano de glucosaminoglicanos en la íntima arterial.

Así como la beta-glucuronidasa se eleva en la diabetes debido a que la glucosa sigue un camino hacia la formación de glucosaminoglicanos independiente de la insulina, en los pacientes con aterosclerosis sin alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, lo haría mediante su activación por las beta-lipoproteínas infiltradas en la pared arterial por probables mecanismos diferentes.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Hemos estudiado la actividad sérica de la enzima beta-glucuronidasa, así como la beta-lipoproteína, colesterol de la beta-lipoproteína y ácido úrico, en los tres grupos siguientes: 1º).- Grupo control, constituido por 25 individuos sin infarto agudo de miocardio, ni diabetes química. 2º).- Grupo formado por 28 pacientes diagnosticados de infarto de miocardio y sin diabetes química. 3º).- Grupo de 25 pacientes con infarto de miocardio y diabetes química.

De los resultados obtenidos en este trabajo deducimos las siguientes conclusiones:

- 1).- La actividad sérica de la enzima beta-glucuronidasa en el grupo de pacientes con infarto de miocardio es algo superior a la del grupo control, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa.
- 2).- A pesar de que la actividad sérica de la enzima beta-glucuronidasa arroja valores superiores en los pacientes con infarto de miocardio que padecen diabetes química, al compararlos con los que no tienen intolerancia a la glucosa, tampoco hay significación estadística en esta diferen-

cia.

3).- Concluimos por tanto, que el papel hipotético de los valores de la enzima citada en la génesis de la aterosclerosis coronaria, no son valorables en el infarto de miocardio en general ni en la necrosis miocárdica asociada a diabetes química a pesar de que estudios previos de nuestro grupo encontraron diferencias significativas del citado enzima en la diabetes química aislada.

4).- No podemos reconocer en este estudio la influencia que puede tener la necrosis aguda de miocardio y el estado metabólico subsiguiente al mismo sobre los valores de la enzima.

5).- La media de los valores de beta-lipoproteína en el grupo control, es algo inferior a la del grupo de pacientes con infarto de miocardio sin diabetes química, pero la diferencia no tiene valor estadístico.

6).- La cifra media de beta-lipoproteína para el grupo de pacientes con infarto de miocardio y diabetes química, es ligeramente superior a la obtenida para los enfermos con infarto de miocardio sin diabetes química, pero tampoco aquí hay diferencias estadísticamente valorables.

7).- Los valores medios de colesterol de la beta-lipoproteína en el grupo control son inferiores a los encontrados en los pacientes con infarto de miocardio sin diabetes química, sin llegar a ser significativa la diferencia existente entre ambos.

8).- Existe cierta diferencia entre la cifra media de colesterol de la beta-lipoproteína de los pacientes con infarto de miocardio y diabetes química y el grupo de pacientes con infarto de miocardio y metabolismo hidrocarbonado normal, siendo algo superior en el primero de los grupos aunque dicha diferencia no es estadísticamente significativa.

9).- Concluimos por tanto, que la diabetes química asociada a infarto de miocardio, no altera los valores de beta-lipoproteínas ni de colesterol de la beta-lipoproteína en el grupo estudiado por nosotros.

10).- Nuestros resultados dan valores de uricemia superiores, con significación estadística en los pacientes con infarto de miocardio en relación con el grupo control, pero no hay diferencia en la uricemia entre los pacientes con infarto de miocardio y sin diabetes química.

11).- En consecuencia, la intolerancia a la glucosa no altera los valores más altos de uricemia vistos habitualmente en el infarto de miocardio.

12).- No hemos encontrado correlación significativa entre los valores de beta-glucuronidasa y beta-lipoproteína en ninguno de los grupos, así como tampoco entre beta-glucuronidasa y colesterol de la beta-lipoproteína.

RESUMEN

RESUMEN.-

La cardiopatía isquémica, es manifestación muy importante de la aterosclerosis, ya que es responsable de un gran porcentaje de mortalidad en todos los países, y de forma especial en los considerados como más civilizados.

Las teorías para intentar explicar la formación de la lesión aterosclerótica han sido muchas y en el apartado dedicado a la introducción, exponemos las más importantes y recientes. Allí vemos, como los glucosaminoglicanos forman parte de la matriz extracelular arterial, junto con la colágena y la fibra elástica. Los glucosaminoglicanos, también llamados mucopolisacáridos, pueden definirse como heteropolisacáridos compuestos por hexosamina y glúcidos no nitrogenados, unidos por puentes glucosídicos. Su síntesis se realiza a partir de la glucosa; su papel en la formación de la lesión aterosclerótica parece ser, por captación de lipoproteínas, concretamente de beta-lipoproteínas.

Los factores de riesgo en la lesión aterosclerótica son diversos; destacamos entre ellos la hiperlipemia, la diabetes mellitus, la hipertensión, hiperuricemia, tabaquismo y hábito de vida. El papel que cada uno de ellos representa en la aterosclerosis es muy discutido, como

podemos deducir de los trabajos recogidos de la literatura.

Aunque la mayor parte de los infartos agudos de miocardio se presentan como consecuencia de la aterosclerosis, en un 1% de los casos no se pueden demostrar lesiones en la coronariografía, por lo que hay que admitir la posibilidad de que algunos de los casos expuestos por nosotros, si le hubiésemos practicado coronariografía, hubiesen mostrado coronarias normales.

Se sabe (aunque no sean conocidos todas sus funciones), que la enzima beta-glucuronidasa participa en el metabolismo de los glucosaminoglicanos. Todas estas circunstancias, así como la hipótesis formulada por nuestro grupo en un trabajo anterior que intentaba explicar la elevación de la beta-glucuronidasa encontrada por ellos en los ateroscleróticos sin alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, por una estimulación por la beta-lipoproteína, nos ha hecho que estudiemos ambos parámetros (beta-lipoproteína y beta-glucuronidasa), en tres grupos:

- 1).- Sujetos controles: formado por 25 individuos con edades comprendidas entre 28 y 73 años, cuya historia clínica y ECG, descartaba la existencia de infarto agudo de miocardio y con prueba de tolerancia oral a la glucosa normal según los criterios de Fajans y Conn.

2).- Un grupo integrado por 28 pacientes diagnosticados de infarto agudo de miocardio y con prueba de tolerancia oral a la glucosa normal.

3).- Finalmente, otro grupo formado por 25 pacientes diagnosticados de infarto agudo de miocardio y con prueba de tolerancia oral a la glucosa patológica.

La determinación de beta-glucuronidasa se realizó por el método de Fishman en suero extraído por centrifugación, expresándose los resultados en microgramos de fenofaleina liberada por 100 ml de suero y por hora de incubación.

Encuanto al método empleado para valorar las cifras de colesterol de las beta-lipoproteínas, diremos que hemos utilizado el método de Burstein (colorimétrico), expresándose los resultados en mg/100 ml. Las cifras de beta-lipoproteína las deducimos basándonos en que la beta-lipoproteína contiene aproximadamente un 35% de colesterol.

En el apartado que recoge los resultados, exponemos las cifras medias de todos los parámetros tenidos en cuenta, en cada uno de los grupos, así como los valores individuales de los mismos.

No hemos encontrado diferencias significativas entre los tres grupos en cuanto a las cifras de beta-glucuronidasa.

Tampoco hemos encontrado diferencias significativas entre los valores de beta-lipoproteínas y de beta-glucuronidasa.

Los valores de ácido úrico son menores en los controles que en los pacientes con infarto agudo de miocardio sin diabetes química, y menores en estos que en los sujetos que tenían infarto agudo de miocardio y diabetes química, siendo estadísticamente significativa la diferencia entre el primero y el tercer grupo.

El coeficiente de correlación entre los valores de beta-glucuronidasa y de beta-lipoproteína no ha presentado significación estadística en ninguno de los tres grupos. Parece pues, que habrá que buscar otro camino para explicar la elevación de la beta-glucuronidasa en los pacientes ateroscleróticos sin diabetes.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1).- WORLD HEALTH ORGANIZATION (1957). Hypertension and Ischaemic Heart Disease. W.H.O. Technical Report Serus N. 117.
- 2).- H.M.S.O. (1970) Registrar-General's Statistical Review of England and Wales, 1970. Annual Report of the Registrar-General for Scotland 1970, London, H.M.S.O.
- 3).- WIGHT TN, ROSS: Proteoglycans in primate arteries. J. Cell Biol. 67:675-686, (1975).
- 4).- VIRCHOW R.: Phlogose and Thrombose in Gefassystem, gesanemelte Abhandlungen Wisseus diaftlidren Medicin. Frankfurt-am-Mam Meidinger. Aohn and Company, 1856, p. 458.
- 5).- DUGUID J.B.: Pathogenesis of arteriosclerosis. Lancet 2:925-927 (1949).
- 6)MUSTARD J.F, PACKHAM M.A.: The role of blood and platelest in atherosclerosis and the complication of atherosclerosis. Thromb. Diathe Haemorzle 33:444-456 (1975).

- 7).- STEIN y, STEIN O.: Lipid synthesis and degradation and lipoprotein transport in mammalian aorta. Ciba Formd aymp. 12:165-184, (1973).
- 8).- HARKER L.A. SCLHTER S.J., SCOTT CR, et al: Homocystinemia: Vascular injury and arterial thrombosis. M. Engl. I. Med. 291:537-543, (1974).
- 9).- ROSS y HARKER (datos no publicados).
- 10).- MOORE S, FRIEDMAN R.J., SINGAL DO, et al: Inhibition of injury induced thromboatherosclerotic lesions by antiplatelet serum in rabbits. Thromb Diathe Haemorsh.
- 11).- FRIEDMAN STERNEZMAN (Datos no publicados).
- 12).- BENDITT E.P., BENDITT, J.M.: Evidence for a monodonal origin of human atherosclerosis plaques, Proc. Matl Acad. Aci. USA, 70:1753-1756, (1973).
- 13).- LINDNER D, GARTLER S.M.: Glucose-6 phosphate dehydrogenase mosaicism: uteli as a cell marker in the study of leimyomas. Aciencia 150:67-69 (1965)
- 14).- FIALKOW P.J.: The origin and developement of human tumors studied with cell markirs, M. Engl. Med 291:26-35

(1974).

15).- MARTIN G.M. SPRAGUE C.A.: Symposium on in vitro studies related to atherogenesis: life histories of hyperplastoid cell lines from aorta and skin. Exp. Mol. Pathol. 18:125-141, (1973).

16).- HAYFLICK, L. : The limited in vitro life time of human diploid cell skins. Exp. cell res. 37:614-636, (1965).

17).- MARTIN G, O G BURNE, SPRAGUE C.A.: Senescence and vascular disease, exploration in Aging. Edited by Vj Cristafalo, J.Roberts, RC Adelman. New York, Plenum Press 1975, pp. 163-193.

18).- BROWN M.S., BRANNAN, P.G., BOHMFALK, H.A. Use of mutant fibroblasts in the analysis of the regulation of cholesterol metabolism in human cells, J.Cell Physiol. 85:425-436. (1975).

19).- GOODKIN, G. (1975.: Mortality factors in diabetes Journal of occupational Medicine, 17:716-721.

20).- SCHILIACK, U. THOELKE H. ZEGENHAGEN, R. ANDERS M. (1974): On the causes of death in 3.254 diabetes in Berlin

as shown by post mortem findings. Acta Diabetologia Latina, 11:237-244.

21).- KONU, U. Myocardial Infarction in the Elderly, Act. Med. Acad. Anpl. 604:11-15, (1977).

22).- ENGER, S. RITHAND, S.: Glucose tolerance, insulin release and lipoprotein pattern in patients after myocardial infarction. Acta. Med. Acad. 1974, 97 (1973).

23).- PAASKIVI, J. Acta Medica Scandinavia (supplement) 507, 1-82 (1970).

24).- CHRISTIANSEN, I, DECCERT, T., KIERULE; H. MIDTERRD, K. WORNING, M. Acta Med. Acad. 184-283 (1968).

25).- JARRET, J.: Diabetes, hyperglycemia and arterial disease clinics. Acta diabet. Lat. 8. Anpl. 182. (1977).

26).- EPSTEIN, F.H. y OSTRANDER; L.D. The metabolic basis of human atherosclerosis, Ann. Int. Med. 66:1.019,1967.

27).- KUO, P.T. Metabolic basis of human atherosclerosis. Metabolism, 18,631, 1969.

- 28).- LEMAIRE, A. Les hiperlipemias, Presse Med., 78,1467.
- 29).- CARLSON, L.A. y WAHLBERG, Acta Med. Scand. 180,307, 1966.
- 30).- BEAUMON, V., BEAUMONT, J.L. y LENEGRÉ, J. : Rev. franç. Et. Clin et Biol, 3, 746, 1958.
- 31).- RIFKIND, B.M.; LAWSON, D. y GALE, M. : Diagnostic value of serum lipids and frequency of lipoprotein patterns in myocardial infarction, J. Atheroscler, Res. 8,157, 1968.
- 32).- AHUJA, M.M.S.; KURMAR, V. y GOSSAIN, V.V.- Interrelationship of vascular disease and blood lipids in young indian diabetics. Diabetes, 18, 670, 1969.
- 33).- FRANTZ, I.D. y MOORE, R.- The sterol hypothesis in atherogenesis. Amer, J. Med, 46, 484, 1969.
- 34).- GOFMAN , J.W. , TANDY, R.: Ischaemic Heart disease, atherosclerosis, and longevity, Circulation 34:679-697, (1966).
- 35).- KEYS, A.: Coronary heart disease in seven countries. Circulation, 41 (Anpl. American Heart Association Monograph

nº-29, 1970.

36).- BROWN, D.F.: Blood Lipids and lipoproteins in atherogenesis. Amer. J. Med. 46, 691, 1969.

37).- MILLS, G.L. y WILKINSON, P.A.: Plasma lipid levels and the diagnosis of coronary arteriosclerosis in England Brit Heart J., 28, 638, 1966.

38).- BIDOCCIA, H. AGUILO, B. MOKETON, E. LEGUIZAMON, E. y GRACIA, E. DE.: Etude du cholesterol et des fractions hépariniques bêta et alfa chez des sujets normaux et atheromateux. Arch. Med. Coeur suppl. 2, Reveu Atheroscler, 11, 70, 1969.

39).- LARS, A. CARLOSON y L.E. BÖTTIGER.: Ischaemic heart disease in relation to fasting values of plasma triglycerides and cholesterol. The lancet, April, 22, 865-868, 1972.

40).- WILLIAN, B. KANNEL, M.D. MPH, WILLIAN, P. CASTELLI, M. D. and TAVIA GORDON.: Cholesterol in the Prediction of atherosclerosis Disease. Reviw. Animals, of Internal Medicine, 90: 55-91, 1979.

41).- BARR D.P., RUSS EM, EDER, H.A.: Protein-lipid rela-

tionships in human plasma in atherosclerosis and related conditions. Am. J. Med. 11: 480-493, 1951.

42).- THOMAS E. CAREW; SUSAN B. HAYES; THEODOR KOSCHINKY, DANIEL STEINBERG.: A mechanism by which high-density lipoproteins may slow the atherogenesis process. The Lancet, June, 19, 1315-17, 1976.

43).- J.P.D. RECKLESS, D.J. BETTERIDGE, P.W.U., B. PAYNE, D.J. GALTON.: High-density and low-density lipoproteins and prevalence of vascular disease in diabetes mellitus. British Medical Journal. 8 april, 883-85, 1978.

44).- RICHARD T. SILVER, M.D. and ALEXANDER G. BEARN M.D.: Lipid metabolism in Diabetes Mellitus. The American Journal of Medicine vol. 66. May. 843-51, 1979.

45).- MCGARRY J.D. FOSTER DW: Hormonal control of ketogenesis. Ardr. Interw Med. 137: 495, 1977.

46).- MCGARRY J.D. MANNAERTS, G.P. FOSTER D.W. A possible role for malonyl-CoA in the regulation of hepatic acid oxidation and ketogenesis. J. Clin Invest 60:265, 1977.

47).- MCGARRY J.D. ROBLES-VALDES C, FOSTER DW.: Role of

carnitine in hepatic ketogenesis. Proc. Natl Acad. Sci, USA
72: 4385, 1975.

48).-WOODSIDE W.F. HEIMBERG M.: Hepatic metabolism of free fatty acids in experimental diabetes. Impact of Insulin on Metabolic Pathways (Ahafrir E, ed), New York, Academic Press, 1971, p. 135.

49).- TOPPING D.L. MAYES, P.A.: The immediate effects of insulin and fructose on the metabolism of the perfused liver. Biodrem J. 126: 295, 1972.

50).- AHRENS EH JR, HIRSCH J. OETTE K et al.: Carbohydrate-induced and fat-induced lipemia. Traus Assoc Aur Physicians. 74: 134, 1961.

51).- ANDERSON, J.W.: Effect of carbohydrate restriction and high carbohydrate diets on men with chemical diabetes. Am J. Clin. Nutr. 30:402, 1977.

52).- WEINSIER RL, SEMAN A, HERRERA, M:G., et al; high and low carbohydrate diets in diabetes mellitus. Ann Intern Med. 80: 332, 1974.

53).- NIKKILA, E.A., HUTTUNEN, J,K. EHNHOLM, C.: Poshepa-

rin plasma lypoprotein lipasa and hepatic lipase in diabetes mellitus, Relationship to plasma Thriglyceride metabolism. Diabetes, 26: 11, 1977.

54).- NIKKILA, E.A. KEKKI M.: Plasma Triglyceride transport kinetics in diabetes mellitus. Metabolism. 22:1, 1973.

55).- LAKSHMANAN m=R. NEPOKROEFF C.M. NESS, G.C. et al.: Stimulation of insulin of rat liver hydroxy methyl-glutaryl CoA reductase and cholesterol synthesiging activities. Biodrem Byophys Res Comun, 50: 704, 1973.

56).- BHATHENA S.J. AVIGAN, J. SCHREINER M.E.: Effect of insulin on sterol and fatty acid synthesis and hydroxy methyl glutaryl CoA reductasa activity in mammalian cells grown in culture. Proc, Matl Acad, Aci, USA 71: 2174, 1974.

57).- NAKAYAMA H. NAKAYAMA S.: Influence of streptozotocin diabetes on intestinal 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductasa activity in the rat. Diabetes , 26: 439, 1977.

58).- SAUDEK, C.D. BRACH, R.: Cholesrerol metabolism in diabetes mellitus: The effect of insulin on cholesterol balance, Diabetes, 27: 1059, 1978.

- 59).- BENNION, L.J. GRUNDY, S.M. : effect of diabetes mellitus on cholesterol metabolism in man. M. Engl. J. Med. 296: 1365, 1977.
- 60).- ALTSCHULE, M.D. Etiología de la aterosclerosis, Clin. Med. Merth. Am., 58, 397, marzo-1974, 1ª edic. en español.
- 61).- LIEBER, C.S. Metabolic effects produced by alcohol in the liver and the tissues. Adv. Intern. Med, 8,151, 1968.
- 62).- HARTROFT, W.S., and THOMAS, W.A.: Induction of experimental atherosclerosis in various animals,. In Aandler M, and Bourne, G.H, eds.: Atherosclerosis and its origin New York. Academic Press, 1963.
- 63).- CRONFIELD, J. Joint dependence of risk of coronary heart disease on serum cholesterol and systolic blood pressure : A discriminant fumation analysis. Fed. Proc., 21, 58, 1962.
- 64).- DAWBER, T.R., KANNEL, W.B., REVOTSKIE, N., and KAGAN, A.: The epidemiology of coronary heart disease. The Framingham enquiry. Proc. R. Aoc. Med., 55, 265, 1962.
- 65).- GLAGON, S. : Insultos mecánicos sobre los vasos y

distribución desigual de la aterosclerosis. Clin. Med. Merth, Am., 57, 63, enero, 1973, 1ª ed. en español.

66).- SCHIMERT, G. CH. Consecuencias cardiovasculares de la obesidad, Triángulo, 13, 2, 31, 1974.

67).- KANNEL, W.B. Epidemiology of cerebrovascular disease. An epidemiology study of cerebrovascular disease. Cerebral vascular Disease, Ed. by Millikan et al. New York, Grune and Atratton Inc, 1966.

68).- THE HEALTH CONSEQUENCES OF SMOKING.: U.S. Public Health Service, 1971.

69).- SMOKING AND HEALTH NOW. A report of the Royal College of Physicians, London, 1971.

70).- KERSHBAUM, A., KHORSANDIAN, R, CAPLAN, R.F., The role of catecholamines in the free fatty acid response to cigarette smoking. Circulation, 28, 52, 1963.

71).- KERSHBAUN, A. BELLET, S. and DICKSTEIN, E.R. Effect of cigarette smoking and nicotine on serum free fatty acids Circ. Res., 9, 631, 1961.

- 72).- ASTRUP, P, and, KJELDTSEN, K. Monoxido de carbono, consumo de tabaco y aterosclerosis, Clin. Med. Merth. Am. 58, 323, marzo-1974, 1ª edic. en español.
- 73).- STAMLER, J.: BERKSON, D.M. y LINDBERG, H.A. Risk factors, : Their role in the etiology and pathogenesis of the atherosclerosis diseases. En WISSLER, R.W. y GEER, J.C. (dirs): Pathogenesis of Atherosclerosis, Baltimore, Maryland, Williams and Wilkins, 1972.
- 74).- FOWLER, P.B.S., SNALE, J, and ANDREWS, H. Hypercholesterolaemia in borde-line hypothyroidism. Lancet, II, 488, 1970.
- 75).- WYNN, V., DOAR, J. W.H., MILLS, G.L., and STOKEST. Fasting serum triglyceride , cholesterol and lypoprotein levels during oral contraceptives.
- 76).- LEWY, G.A.: Glucuronide metabolism with special reference to the steroid hormones. Vitamins hormones (N.Y.), 14, 267, 1956.
- 77).- FISHMAN, W.H. and GREEN, S. Beta-glucuronidase, peptidases and esterases, J.H. quastel, Ed. 9, 56, 1961.

78).- FISHMAN, W.A.: Recent studies on beta-glucuronidase. Farmaco. Ed. ac. 18, 397, 1963.

79).- MASAMUNE, H.: Biochemical studies on carbohydrates: On an enzyme wich catalyses the hidrolysus of biosynthetic of glucuronic acid. J. Biodrem. (Japan), 19,553, 1934.

80).- DYRBYE, M. and KIRK, J. E.- The beta-glucuronidase activity of aortic and pulmonary artery tissue in individuals of varions ages. J. geront., 11, 33, 1956.

81).- KAYAHAN, S.: Atherosclerosis and beta-glucuronidase Lancet, II, 667, 1960.

82).
CHIH-CHENG, W.- Studies of catalysis by beta-glucuronidase The J. Biol, Chem, 247, 2650, 1972.

83).- MORA, J. CANEDO, L. and SOBERON G. On The metabolic role of beta-glucuronidase. Biochim. Biophys. Act. (amst) 101, 137, 1965.

84).- FISHMAN, W.H.- Glucosiduronic acid sinthesis by beta-glucuronidase in a transfer reaction. J. Am. Chem, Soc., 78, 880, 1956.

- 85).- FISHMAN, W.H.: Beta-glucuronidase activity of the blood on tissues of obstetrical and surgical patients. Science, 105, 646, 1947.
- 86).- FISHMAN, WH., ANLYAN, A.J. and GORDON, E. Beta-glucuronidase activity in human tissues: some correlations with processes of malignant growth and cith the phisiology of reproduction, Cancer, Re, 7, 808, 1947.
- 87).- KONARSKA, L.: Beta-Glukuronidaza, Port, Biodrem, 17, 105, 1971.
- 88).- MILLS, G.F. and PAUL, J. The properties of beta-glucuronidase, Biodrem, J. 44, 34, 1949.
- 89).- DORHMANN, R.E.: Beta-glucuronidase. Springer Verlag Berlin. Heidelberg, New York, 1969.
- 90).- YAMAMURA, Y, ADKI, T, OKOCHI, T, TAKAHASKY, Y and ITO, F.: Experimental and clinical studies on beta-glucuronidase isozymes, J. Am. Ass. Clin, Chem, 9, 479, 1963.
- 91).- SADAHIRO, R, TAKANASHI, S. and MINORV, K.: Studies on the isozyme of beta-glucuronidase.J, Biodrem, 58, 104, 1965.

- 92).- OKOCHI, T, AOKI, T, ITO, F, and YAMAMURA, Y,: Studies on beta-glucuronidase isozyme. Depart. Med. Osaka. Univers. 5, 185, 1966.
- 93).- CONCHIE J, and LEVY, G.A.: Localization of beta-glucuronidase in normal and cancer cells. Natures, 184, 1709, 1959.
- 94).- DE DUVE, C. The lissosome, Sci. Am., 208, 64, 1963.
- 95).- LEWY, G.A., and MARSH, G.A.: Preparation and properties of beta-glucuronidase. Advan. Carbohydrate Chem, 14, 381, 1959.
- 96).- FISHMAN, W.H.: Glucosiduronic acid sunthesis, by beta-glucuronidase in a transfer reaction. J. Am. Chem. Soc., 78, 880, 1956.
- 97).- BURSTONE, M. : Enzyme histochemistry. New York Academy Pres, 351. 1962.
- 98).- JIMENEZ, J.A., COLES, H.S., and CAMERINI-DAVALOS, R.A. : Aumento de la actividad de la beta-glucuronidasa del suero en la diabetes química. Acta Diabetol, Lat. 6, 523, 1969.

99).- WWOLLEN, J.W., and TURNER, P.: M-acetyl-beta-glucosaminidase plasma and beta-glucuronidase in health and disease. Clin, Chem. 9, 479, 1963.

100).- MILLER; B.F., KEYES, F.P., and CURRERI, P.W.: Increase of serum beta-glucuronidase activity in human diabetes mellitus, J.A.M.A., 195, 189, 1966.

101).- RUTENBURG, A.M., PINEDA, E.P. BANS, B.M., and GOLBARG, J.A.: Clinical interpretation of serum beta-glucuronidase activity. Am. J. Digest. Dis., 8, 789, 1963.

102).- NILIUS, R. : Diagnostic value of serum glucuronidase, J. Comparature studies on the serum and plasma activity of beta-glucuronidase, 2, Gesante. In. Med, 26, 250, 1971.

103).- BRIGGS, M.: Lysosomal enzyme activation by steroid hormones "in vivo", J. Steroid, Biodrem, 4, 341, 1973.

104).- FISHMAN, W.H. , ODELL; L.D., GILL, J.E., and CHRISTENSEN, R.A. II.: The influence of stilbestrol on serum bet-glucuronidase in women following parturietion. Am. J. Obst. Gyne, 59, 414, 1956.

105).- FISHMAN, W.H., KADSON, S.C., BONNER, C.D., FISHMAN, L.W. and HOMBURGER, F.J.: Beta-glucuronidase studies in women. V. The menstrual cycle and serum beta-glucuronidase activity in estrogen-treated postmenopausal subjects.

106).- BERENSON, G.S., GEER, J.C.: Heart disease in the Hurler and Marfan syndrome. *Arch. Intern. Med.* (Chicago) 111, 58, 1963.

107).- SCHWARTZ, C.J., and CASLEY-SMITH, J.R.: Atherosclerosis and the serum mucoprotein levels of the Australian aborigine. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 36, 117, 1958.

108).- PLATT, D. : Metabolismo de la pared vascular y arteriosclerosis. *Med. Klin.*, 102, 66, 1970.

109).- COHN, Z.A. and PARKS, E.: The regulation of pinocytosis in mouse macrophages (II): Factor inducing vesicle formation. *Exp. Med.*, 125, 213, 1967.

110).- MILLER, B.F., KEYES, F.P., and CURRERI, P.W. Beta-glucuronidase activity in serum increased by coronary artery atherosclerosis, *Science*, 152, 775, 1966.

111).- GOLDBARG, J.X., PINEDA, E.P. BANKS, B.M., and DUTENBERG, A.M.: A method for the colorimetric determination of beta-glucuronidase in urine serum, and tissue. Assay of enzymatic activity in health and disease . Gastroenterology, 36, 193, 1959.

112).- HAGENFLEDT, L. and WAHLBERG, F.: Serum beta-glucuronidase, glucose tolerance and atherosclerosis disease Lancet, J. 788, 1965.

113).- WOOLLEN, J. W. and TURNER, P. : Serum Beta-glucuronidase, glucose tolerance, and atherosclerosis disease. Lancet, I, 1.071., 1965.

114).- BENJAMIN F, MILLER, M.D., FRANCES, P. KEYES.: Increase of serum beta-glucuronidase activity in human Diabetes Mellitus, Jama. Jan, 17, 195, nº-3, 1966.

115).- MARIA, P.M. DE NEUMAN, JORGE L. MARTIARENA, JOSE NEUMAN.: Actividad de la beta-glucuronidasa sérica en pacientes normoglucémicos o diabéticos con ateromatosis coronaria y vascular periférica. LA PRENSA Médica Argentina, 56: 1829, 1969.

116). - ARAQUISTAIN, J.M. JIMENEZ PEREZ PEREZ, J. ALIAMA GARCIA, CRUZ FERNANDEZ, J. y GARRIDO PERALTA, M. : Estu-

dios de la actividad de la beta-glucuronidasa del suero en diabetes con y sin complicaciones vasculares. I. Actividad de la beta-glucuronidasa del suero en mujeres diabéticas en relación con la vasculopatía. Rev. Clin. Exp., 139, 2, 145, 1975.

117).- J.M. ARASQUISTAIN, F. GALAN, J. JIMENEZ PEREPEREZ, R. PEREZ CANO,: Actividad sérica de la beta-glucuronidasa en la diabetes química. Revista Clínica, exp., 147, nº-6, 593-95, 1977.

118).- MANGINI, M.: Possible relationships between aortic and mucopolysacharides and species susceptibility to experimental atherosclerosis. Nature, 207, 1206, 1965.

119).- ENGEL , U. R.: Glycosaminoglicanus in the aorta of six animal species. A chemical and morphological comparison of their topografical distribution. Atherosclerosis, 13, 45, 1971.

120).- KAYAHAN, S.: Atherosclerosis and Beta-glucuronidase. Lancet, II, 667, 1960.

121). - CARLSON, LA. , BOTTIGER, L.E.: Ischaemic heart disease in relation to fasting values of plasma triglyceri-

de and cholesterol. Stockholm Prospective Study, Lancet
1: 865-68, 1972.

122).- SHORE, B, SHORE, V.: Isolation and characterization of polypeptides of human serum lipoprotein. Biochemistry, 8: 4510-4516, 1969.

123).- WINEGRAD, A.I., and BURDEN, C.L. Hyperactivity of the glucuronic Acid Pathway in Diabetes Mellitus, Trans Assoc Amer Physicians to be published.

124).- BLODWORTH, J.M. B. JR.: Diabetic Microangiopathy Diabetes, 12: 99-114, (MARCH-APRIL), 1963.

125).- RANDEKATH, E., and DIEZEL, P.B.: Vergleichende Histologische Untersuchungen der Arteriosklerose bei diabetes mellitus und ohne Diabetes Mellitus, Deutsch Arch. Klin. Med. 205, 523-542, 1959.

126).- BRANWOOD, A.W. and CARR, A.J.: Beta-glucuronidase activity of coronary atherosclerotic plaques Lancet, 2: 1254, 1255 (Dec-3), 1960.

127).- DAN STREJA, M.D., GEORGE STEINER, M.D.: Plasma High lipoproteins and Ischaemic heart disease. Annuals

of Internal Medicine, 89:871-880, 1978.

128).- COSTRINI, N.N., THONSON, W.M.: Manual de terapéutica médica, 439, 1979.

129).- JEFFREY FESSEL, M.D.: Observación del ácido úrico como indicador de enfermedad cardiovascular. :independencia de la obesidad. *Amer. J. Med.* Vol, 11, nº-3, 219, Mar 1980.

130).- D. JULIAN.- Infarto de miocardio.- *Medicine* nº-23 Movkre, 76.

131).- ARTHUR SELZER, M.D.: Dolor cardíaco de origen isquémico en pacientes con arteriografía coronaria normal. *The Amer. Journal of Med.* Vol, 6, nº-5, Nov, 77.

130).- J.A. ERLEBACHER, M.D.: Transmural myocardial infarction with "normal" coronary arteries. *Amer. Heart. Journal* Vol. 98, nº-4, Oct. 79.