

11213
4
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios Superiores
Hospital Regional "20 de Noviembre"
I. S. S. S. T. E.

**EFFECTOS DEL ACIPIMOX SOBRE EL METABOLISMO DE
LA GLUCOSA EN DIABETICOS CON HIPERLIPO-
PROTEINEMIA, OBESOS Y DE DIFICIL
CONTROL CON SULFONILUREAS.**

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título de Especialista en
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRIOLOGIA
p r e s e n t a

Dr. Humberto Ignacio Franco Betancur

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



ISSSTE

Asesor: Dr. Miguel Angel Guillen González

México, D. F.

1992



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	página
INTRODUCCION	1
JUSTIFICACION	18
MATERIAL Y METODOS	20
CRITERIOS DE INCLUSION	23
CRITERIOS DE EXCLUSION	24
RESULTADOS	25
DISCUSION	26
CONCLUSIONES	28
REFERENCIAS	29

I N T R O D U C C I O N

La relación existente entre las hiperlipidemias, y la morbi-mortalidad cardiovascular, ha sido confirmada en el estudio del LCR-CPPT (Lipid Research Clinic-Coronary Primary Prevention Trial) publicado en 1984¹, y en otros estudios realizados posteriormente. Dicha relación depende de los niveles de colesterol total.

La disminución del 8% del colesterol total, reduce un 15-20 % el riesgo de afección cardiovascular.

El estudio de Helsinki que fue recientemente publicado, demostró una clara participación de los niveles bajos de HDL-colesterol en la patogénesis de la aterosclerosis, así como la disminución del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular al incrementar los valores de HDL-colesterol y los niveles de colesterol total.²

La disminución de un 8 % en los niveles de colesterol total, mas el incremento de un 9 % en los niveles de HDL - colesterol, disminuyen el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular, hasta en un 34 %.

Parece ser que los triglicéridos constituyen un factor de riesgo independiente tanto en hombres como en mujeres con niveles bajos de HDL-colesterol.³

La conclusión del estudio de Framingham es que los individuos que presentan niveles elevados de triglicéridos, se consideran con riesgo elevado de padecer Cardiopatía Isquémica. Las únicas excepciones son aquellos pacientes que presentan una muy baja relación entre el colesterol total y las HDL - colesterol. Debido a que únicamente el 10 % de estos pacientes con niveles elevados de triglicéridos, poseen la mencionada relación (nivel menor a 3.5), se considera que 9 de cada 10 pacientes con niveles elevados de triglicéridos se encuentran en riesgo elevado de presentar Cardiopatía Isquémica en forma prematura, aún cuando casi la mitad de estos pacientes presenten cifras de colesterol total inferiores a 250 mg/dl.⁴

Incidencia de Cardiopatía Isquémica por 1000 y su relación con los niveles de triglicéridos tanto en hombres como en mujeres con niveles bajos de HDL-colesterol, reportada en el Estudio de Framingham.

HOMBRES: HDL-colesterol <40mg/dl-1 (<1.04mmol/l-1); niveles bajos de Triglicéridos <94mg/dl-1 (<1.1 mmol-1); nivel medio de Triglicéridos 94.144 mg/dl-1 (1.1-1.6 mmol (1-1); niveles elevados de Triglicéridos > 145 mg/dl-1 (>1.5 mmol l-1)

MUJERES: HDL-colesterol <50mg/dl-1 (<1.30mmol/l-1); niveles bajos de Triglicéridos <88mg/dl-1 (<1.0 mmol-1); niveles promedio de Triglicéridos > 136 mg/dl-1 (>1.5 mmol l-1).

<85 individuos en cada grupo.

Es del conocimiento general que las alteraciones de los lípidos intervienen en el desarrollo de la aterosclerosis y de la enfermedad coronaria, la cual a su vez, es una de las principales causas de mortalidad general.⁶ Al asociarse a Diabetes Mellitus, disminuyen aún más las expectativas de vida, ya que la posibilidad de desarrollo de cardiopatía coronaria aumenta, por lo menos, el doble que para la población general, y en edades jóvenes no solo el doble, sino 15 veces más.⁶ Por lo tanto, el problema de aterosclerosis coronaria, es particularmente importante en pacientes diabéticos. También se ha demostrado que los diabéticos tienen mayor prevalencia de enfermedad vascular y angiopatía y que la vida sedentaria, el tabaquismo, y la hipertensión arterial son factores de riesgo, al igual que el aumento en los niveles de triglicéridos y colesterol, siendo quizá estos, los factores que mas relación guarden con la enfermedad coronaria.⁷ Ultimamente se ha estudiado también el papel del hiperinsulismo como factor de riesgo en Diabetes Mellitus (tipo IIB).⁸

Además del aumento de colesterol y triglicéridos y la disminución de las HDL, intervienen otros factores como la glucosilación de las lipoproteínas alteran los niveles de LDL constituyéndose en un factor que participa en la patogénia de la insuficiencia circulatoria de estos pacientes; especialmente en pacientes con nefropatía diabética.⁹

Más de la mitad de los pacientes diabéticos, ya sean insulino-dependientes o no insulino-dependientes, tienen alteraciones en el metabolismo de los lípidos, más frecuentemente de los triglicéridos. Algunos tendrán mayor riesgo de presentar, tanto microangiopatía como macroangiopatía, por lo que no se puede generalizar. Por esto es importante investigar sobre la historia familiar, las complicaciones y los antecedentes de nefropatía e hipertensión arterial.¹⁰

Algunos estudios efectuados en poblaciones hispanas, radicadas en Estados Unidos muestran que con mucha frecuencia estas poblaciones tienen hiperinsulinismo y que este se puede presentar previo al desarrollo de la Diabetes. Se intentó relacionar estos resultados con las características de la alimentación, pero no se obtuvieron conclusiones convincentes.

El problema más frecuente, es la relación de hipertrigliceridemia con la Diabetes Mellitus. Además ésta última, se acompaña de disminución de las HDL, consideradas como factor protector de la enfermedad aterosclerótica. Aún no sabemos cual es el factor de riesgo más importante, si la hipertrigliceridemia o la disminución de las HDL. Al aumentar los triglicéridos, aumentan las LDL y estas tienen mayor concentración de apoproteína B100 que facilitan el desarrollo de la placa aterosclerótica. La mayoría de las investigaciones coinciden en que 9 de cada 10 pacientes con hipertrigliceridemia tienen un riesgo más alto de padecer aterosclerosis y enfermedad coronaria.¹²

Se menciona además al Síndrome X como prototipo del paciente diabético, en el que se considera que el cuadro clínico previo a la Diabetes se caracteriza por resistencia a la insulina e hiperinsulinismo, intolerancia a los carbohidratos, hipertrigliceridemia, aumento en la síntesis de LDL e hipertensión arterial. Un paciente diabético ya tiene desarrollo de aterosclerosis y por ende enfermedad coronaria.¹³

Como conclusión, se puede mencionar que en los pacientes diabéticos los niveles séricos de colesterol y triglicéridos deben ser todavía menores que para la población general, para evitar ser factores de riesgo en la enfermedad aterosclerótica.¹⁴⁻¹⁸

Los lípidos son la parte fundamental de nuestra dieta, dividiéndose en colesterol, triglicéridos y ácidos grasos libres. Una vez ingeridos son activados y combinados con diversas enzimas, particularmente pancreáticas.

Independientemente de su origen, al ingerirse las grasas se combinan con una secreción biliar formando una molécula denominada micela. Esta es una molécula en la periferia, lo cual permite ponerla en contacto con las vellosidades intestinales y efectuar una absorción activa con el consecuente consumo energético, tanto de la célula intestinal, como de la propia molécula. En este proceso el intestino le proporciona elementos proteicos a la micela para tener una estructura combinada de lípidos y proteínas, a la cual denominamos lipoproteína.¹⁷

La primera molécula que se presenta después de la absorción es el quilomicrón naciente, que contiene colesterol, importantes cantidades de triglicéridos, ciertas proporciones de ácidos grasos y proteínas de dos tipos: en primer término, la denominada apoproteína B48, producida por el intestino y responsable de la transportación del quilomicrón por los sitios adecuados e incluso de ser reconocida por el tejido hepático, punto final en la vida del quilomicrón. Las otras proteínas son las apoproteínas del grupo E y las del grupo A (A1 y A2).¹⁸

El quilomicrón naciente tiene la posibilidad de interactuar con otra lipoproteína, que es la lipoproteína de alta densidad (HDL), quien le proporciona al quilomicrón apoproteínas C1 y C2 para formar el quilomicrón maduro, el cual a su vez, interactúa con la lipoproteína lipasa, enzima que hidroliza a los triglicéridos provenientes de la dieta que pasarán a formar ácidos grasos libres y productos energéticos a nivel celular, quedando un quilomicrón con colesterol únicamente y al que se le denomina quilomicrón residual. Este último interactúa con las HDL recibiendo nuevamente apoproteínas C1 y C2, y dando apoproteína C3, con lo cual cesa el efecto de la lipoproteína lipasa y se suspende la hidroxilación de los triglicéridos. En este momento queda una lipoproteína cargada con colesterol, apoproteína A1 y A2 y apoproteína B48 que es la reconocida por los hepatocitos, terminando, por tanto, la acción y el metabolismo de los quilomicrones.

Al llegar el quilomicrón residual al hígado, dona su colesterol al reservorio hepático, útil para la formación de elementos y estructuras diversas que intervienen en la esteroidogénesis, la activación energética, etc. Por otra parte, este reservorio, con otras proteínas, constituye las denominadas lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), formadas por el colesterol proveniente del reservorio hepático, apoproteínas del grupo C y E, apoproteína B100 y cantidades cada vez mayores de triglicéridos provenientes del metabolismo endógeno. Por lo tanto, es de esperarse que a mayor cantidad de lipólisis, como ocurre en la Diabetes Mellitus, habrá mayor cantidad de VLDL.

Estas VLDL nacientes deben obtener su madurez donando de las lipoproteínas a las HDL, así como a las apoproteínas del grupo A y recibir las apoproteínas del grupo C, permitiendo a la lipoproteinlipasa degradar a los triglicéridos endógenos. A medida que disminuye la cantidad de triglicéridos de las VLDL se forman las lipoproteínas de densidad intermedia, hasta quedar una molécula prácticamente con colesterol en su interior. Las nuevas lipoproteínas de baja densidad (LDL) son reconocidas por todos los tejidos extrahepáticos, ya que en el citosol de las células se llevan a cabo los preparativos para recibirlos, comenzando la síntesis de proteínas para formación del receptor de membrana y de una molécula denominada triatrín. El colesterol es, pues, introducido a la célula para desempeñar sus funciones en la génesis de otras sustancias y estructuras.

Las medidas terapéuticas deben estar encaminadas a incrementar las HDL y disminuir las LDL pues éstas son las responsables del depósito de colesterol en tejidos periféricos, con lo cual disminuye el riesgo aterogénico. 10-17-18-19

La etiología de las hiperlipidemias puede depender de alguno de los siguientes factores: nutrición, genética, enfermedades metabólicas secundarias, envejecimiento.

Los factores dietéticos en combinación con los genéticos son generalmente las más importantes causas del incremento en los niveles de lípidos. El consumo de grasas en las personas de los países occidentales es extremadamente alta, y de los 60 a 150 g de grasa que consumen diariamente, la mayoría es en forma de triglicéridos (TG).

Las hiperlipidemias se producen cuando se rompe el equilibrio entre la sobreproducción y el catabolismo de las lipoproteínas. La cantidad de lipoproteínas depende tanto de su ingesta como de su depuración; si los mecanismos de ajuste compensatorio resultan insuficientes, se produce la hiperlipidemia.

Las hiperlipidemias generalmente están asociadas a defectos en alguna de las siguientes apolipoproteínas o de sus receptores:

- apoB-48 ; Que se encuentran en las lipoproteínas de origen intestinal (quilomicroñes).
- apoB-100; Que son moléculas mas grandes localizadas en las lipoproteínas hepáticas.
- apoE ; Que se encuentran tanto en los quilomicroñes como en las lipoproteínas hepáticas.

Los triglicéridos consumidos en la dieta (TG de quilomicroñes), sufren lipólisis mediada por la lipoproteinlipasa (LPL) en los capilares periféricos. Los quilomicroñes remanentes producto de la lipólisis terminal, son liberados hacia la circulación y depurados por el hígado. La captación hepática parece estar mediada por receptores de superficie en las células, que interactúan principalmente con la apoE pero también reconocen a las apoB-48.

TRIGLICERIDOS DE LAS VLDL HEPATICAS.

EQUILIBRIO ENTRE LA INGESTA Y LA ELIMINACION DE LAS LIPOPROTEINAS.

Aumento en la producción de VLDL	Aumento en la producción de VLDL hacia LDL	Aumento en la fracción de LDL	Aumento en la eliminación de las LDL
----------------------------------	--	-------------------------------	--------------------------------------

TRASTORNO DEL BALANCE DE LAS LIPOPROTEINAS QUE DA COMO RESULTADO A LAS HIPERLIPIDEMIAS.

Aumento en la producción de VLDL	Aumento en la conversión de VLDL hacia LDL	Aumento en la fracción de LDL	y/o disminución en la eliminación de las LDL
----------------------------------	--	-------------------------------	--

El hígado secreta partículas ricas en triglicéridos denominadas lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Las VLDL de mayor tamaño que contienen apoE y apoB-100, se comportan como quilomicrorones en el sentido de que son rápidamente depuradas por los receptores apoE hepáticos. Los demás VLDL de menor tamaño son degradadas mediante lipólisis hasta formar remanentes con mayor sobrevivencia. Estos remanentes pueden ser retirados por el hígado o convertidos en lipoproteínas de baja densidad (LDL) y unirse a receptores específicos de superficie celular (receptores B100/E). El hígado es el principal sitio de depuración de las LDL.

La alteración de dicha depuración puede ser de dos tipos:

La primera en los tejidos (tal como sucede cuando disminuyen por la acción de la lipasa por un defecto en los receptores B100/E).

La que se realiza en las partículas de lipoproteínas que evitan la interacción con la lipasa o los receptores.

DEFECTOS EN LA ELIMINACION DE LAS LDL

La causa más frecuente de disminución en la eliminación de las LDL es una reducción en la actividad de los receptores específicos de LDL. Dicha deficiencia de los receptores fue inicialmente descubierta en pacientes con hipercolesterolemia familiar (FH). Dichos pacientes tienden a presentar niveles de colesterol en el rango de 800 a 1000 mg/dl, desarrollando enfermedad aterosclerótica en etapas muy tempranas de su vida.

La representación esquemática que se muestra en la siguiente página, señala la deficiencia de los receptores de las apoB-100 /E para evitar la captación hepática de los remanentes tanto de las LDL como de las VLDL. Conducen estas últimas a que todas las VLDL se conviertan en LDL (lo cual se registra como sobreproducción de las LDL).

Los defectos en la depuración pueden conducir a hiperlipoproteinemias tales como:

- Tipo I
- Tipo IIa, (IIb)
- Tipo III
- Tipo IV, (V)

DEFECTOS EN LA LIPOLISIS DE LOS TRIGLICERIDOS.

Los factores responsables de una lipólisis defectuosa son:

- La disminución en la cantidad de lipoproteínlipasa (LPL) que pueda ser utilizada.
- Anormalidades en las lipoproteínas (con sustratos débiles para las enzimas, o anormalidades en la LPL).

Consecuencias sobre el metabolismo de las lipoproteínas, ocasionadas por una deficiencia o disminución de los receptores apoB-100/E.

- Disminución en la depuración hepática de los remanentes de VLDL, que permite una mayor conversión de IDL hacia LDL.
- Disminución en la eliminación de las LDL, lo que conduce a un aumento en la concentración de las LDL.

La sobreproducción de lipoproteínas, y en particular las VLDL puede estar presente en los siguientes tipos de hiperlipidemias:

- Tipo IV
- Tipo V
- Tipo IIb

La etiología de la hiperlipidemia primaria es desconocida, mientras que las causas de una excesiva producción secundaria de lipoproteínas son:

- Obesidad
- Diabetes Mellitus
- Dieta rica en carbohidratos y excesivo consumo de alcohol.

La sobreproducción de VLDL se encuentra asociada a una elevada conversión de VLDL hacia LDL. El aumento en la producción de LDL incrementará los niveles circulantes tanto de VLDL como de LDL. La sobreproducción de VLDL no necesariamente induce un estado de hiperlipidemia: en ocasiones un mecanismo eficiente de eliminación puede compensar dicha sobreproducción, evitando que se eleven las concentraciones de lipoproteínas.

HIPERLIPIDEMIA TIPO II

Incremento en la secreción de VLDL	Aumento en la conversión de LDL	Disminución en la eliminación de LDL
------------------------------------	---------------------------------	--------------------------------------

La hiperlipidemia Tipo II es un trastorno en el cual se encuentra elevada la secreción de VLDL, aumentada la conversión de las LDL y disminuida la depuración de estas últimas. Una mayor deficiencia en la eliminación de las LDL conducirá a incrementos en los niveles de LDL-colesterol así como en las LDL-apoB.

En la hipercolesterolemia primaria, la disminución o ausencia en la captación de los esteres de colesterol hacia las células, a partir de las IDL y LDL circulantes puede desencadenar el mecanismo de retroalimentación de la síntesis de colesterol en el hígado. Lo anterior puede conducir a un incremento no controlable en la síntesis endógena de colesterol.

La hiperlipidemia tipo IIa que corresponde a la hipercolesterolemia familiar heterocigótica, es la causa más común de hipercolesterolemia severa y produce un importante incremento en el riesgo de padecer cardiopatía isquémica.

Los agentes farmacológicos que se unen a los ácidos biliares (como la colestiramina) y los fármacos que bloquean la biosíntesis del colesterol (como por ejemplo la HMGCoA reductasa) junto con la dieta, constituyen el tratamiento principal de la hipercolesterolemia primaria.

La hiperlipoproteinemia Tipo IIB está caracterizada por la presencia de niveles anormalmente elevados tanto de colesterol como de triglicéridos y requiere de tratamiento farmacológico para corregir todas las anomalías de los lípidos.

Individuos con sobreproducción de VLDL, quienes debido a un eficiente mecanismo de eliminación, no presentan hiperlipidemia.

Pacientes con sobreproducción de VLDL que además tienen un mecanismo defectuoso de eliminación de una o más lipoproteínas, que conducirán al desarrollo de distintas hiperlipidemias.

HLP = Hiperlipoproteinemia

El ácido nicotínico parece ser uno de los medicamentos más efectivos que puede disminuir substancialmente los niveles de triglicéridos y colesterol. Sin embargo, este fármaco es relativamente difícil de emplear ya que produce un gran número de efectos secundarios. Por otra parte, el Acipimox, un análogo del ácido nicotínico, es igualmente efectivo pero tiene mejor tolerancia.

HIPERLIPIDEMIA TIPO IC

Aumento en la producción de las VLDL	+	Lipólisis Defectuosa de Triglicéridos
--------------------------------------	---	---------------------------------------

La hiperlipidemia Tipo IV se caracteriza por la sobreproducción de VLDL más una lipólisis defectuosa.

La hipertrigliceridemia endógena puede ser secundaria a causas

subyacentes o puede ser primaria y familiar, o bien puede ser el reflejo de la interacción entre causas genéticas y ambientales, lo que hace muy importante su diagnóstico diferencial.

El aumento en los niveles de triglicéridos es causado principalmente por la obesidad, el consumo de alcohol y la diabetes. Este tipo de hiperlipidemia representa hasta un 50% de los casos.

El tratamiento deberá orientarse a la corrección de la obesidad y a la eliminación de las causas subyacentes cuando esto sea posible. Las opciones de tratamiento farmacológico en la hipertrigliceridemia, incluyen el uso del ácido nicotínico o uno de sus derivados, el Acipimox.

Hiperlipidemias Tipo I

Los pacientes con deficiencia congénita de la LPL (Lipoproteinlipasa), presentan marcadas elevaciones de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, especialmente los quilomicrosomas. Los niveles de la VLDL no se incrementan en forma proporcional.

El único tratamiento efectivo para este tipo de hiperlipoproteinemia es la modificación de la dieta.

HIPERLIPIDEMIA TIPO III

Aumento en la secreción de las VLDL + Defectos en las apoE-2/2

La situación clínica que combina la hipersecreción de las VLDL con el genotipo de las apoE-2/2, produce un marcado incremento en los remanentes de las VLDL.

Generalmente es efectivo el tratamiento dietético, no obstante que los niveles elevados de VLDL-colesterol se controlan únicamente en muy pocos pacientes. La mayoría de los casos son tratados con la combinación de la dieta y fármacos tales como los fibratos, el ácido nicotínico o sus derivados (Acipimox).

HIPERLIPIDEMIA TIPO V

Aumento en la producción de las VLDL-TG	+	Disminución en la eliminación de los TG
---	---	---

Esta alteración es el resultado de un defecto doble sobre el metabolismo de los triglicéridos:

- Depuración defectuosa de las lipoproteínas ricas en triglicéridos.
- Sobreproducción de las VLDL-TG.

El tratamiento inicial consiste generalmente en la dieta. Sin embargo en algunos pacientes, las determinaciones séricas de lípidos realizadas periódicamente, muestran valores persistentes de hiperlipidemia que requieren la adición de tratamiento farmacológico. Acipimox, además de reducir significativamente el colesterol total, tiene una importante actividad hipotriglicéridémica que lo hace particularmente útil en este trastorno de los lípidos.

En la hipertrigliceridemia primaria los niveles bajos de HDL causados por un defecto genético de la lipoproteinlipasa, conducen a una producción defectuosa de substratos (fragmentos de la membrana de las VLDL).

En la hipertrigliceridemia secundaria los niveles bajos de HDL están determinados por una actividad excesiva de la lipasa hepática.

El efecto antiaterogénico de las HDL es bien conocido: mientras mas elevado se encuentre su nivel en plasma en relación con las LDL, mas bajo sera el riesgo de padecer cardiopatía isquémica.

- Los niveles elevados de las LDL, que son el reflejo de las células saturadas, puede contribuir a desencadenar la formación de placas de ateroma que se adhieren al endotelio arterial y dificultan el flujo sanguíneo.

- Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) trabajan contra este proceso, removiendo el excedente de colesterol de la sangre y los tejidos.
- Las HDL pueden transportar cierta cantidad de colesterol excedente de regreso a los portadores de las VLDL para su conversión a LDL. El hígado podrá entonces remover las LDL convirtiéndolas en ácidos biliares que serán eliminados posteriormente.
- Las HDL también pueden ser capaces de colectar el colesterol de las placas de ateroma, invirtiendo el proceso que conduce a la aterosclerosis.

La principal característica de un fármaco hipolipemiante, además de su efecto reductor de las LDL, deberá ser su capacidad de incrementar las HDL-colesterol. 3-20-21-22-23-24

Es sabido que el ácido nicotínico, dejó de ser popular hace tiempo debido a sus efectos secundarios. Sin embargo, ahora analizaremos porque este fármaco y uno de sus derivados, el Acipimox, puede ser útil en el tratamiento de las hiperlipidemias. 20

Con las extensas revisiones del metabolismo de los lípidos, es bien conocido que con un nivel sérico de colesterol por debajo de los 200 mg/dl hay poco riesgo de desarrollar cardiopatía coronaria, misma que se presenta - y por ende la muerte - cuando los niveles rebasan este límite. 20

Obviamente los estudios epidemiológicos que describen una asociación entre hipercolesterolemia y cardiopatía coronaria, no demuestran que esta sea causal, por lo que no fue sino hasta la aparición de los estudios intervencionistas doble ciego aleatorios, que se demostró una disminución en la incidencia y la prevalencia de la cardiopatía coronaria. Uno de los primeros estudios intervencionistas para los pacientes fue el LRC (LRC-CPPT = Lipid Research Clinic - Coronary Primary Prevention Trial), que consto de una población masculina con cifras de colesterol por arriba de 265 mg/dl sin cardiopatía coronaria,

y un bajo seguimiento a 7.4 años. El resultado mostr6, que si disminuía el colesterol en 1 %, disminuía la cardiopatía coronaria en 2 %. Sin embargo, ninguno de los estudios había demostrado que los pacientes que recibían tratamiento para disminuir los lípidos tuvieran más tiempo que aquellos que recibían placebo; es decir, no se había demostrado un cambio en la mortalidad total.

Otro estudio importante es el del Doctor Blankethorn, quien demostró que la modificación en el perfil lípido en individuos a los que se les había hecho cirugía de puente coronario por aterosclerosis, disminuyó la tasa de desarrollo de nuevas lesiones, e incluso una regresión en el tamaño de las mismas. La combinación de fármacos utilizada fue ácido nicotínico con colestestamina.

Desafortunadamente el ácido nicotínico tiene efectos colaterales que hacen difícil el tratamiento a largo plazo, además de que, al suprimir la lipólisis empeora el control de la glicemia en pacientes diabéticos no insulín-dependientes. Es por esto que se ha desarrollado un fármaco análogo, llamado Acipimox, que tiene algunos de sus beneficios pero con menores efectos colaterales. Con una estructura química muy similar al ácido nicotínico, el Acipimox reduce principalmente los triglicéridos, los cuales intervienen también en la génesis de la enfermedad coronaria, sobre todo en pacientes diabéticos. En la hiperlipidemia tipo IV se observa una disminución notable de los triglicéridos séricos además del colesterol total; en los tipos IIA y IIB su efecto es bueno. Aunque sus acciones terapéuticas son muy similares, sus efectos secundarios son menores, lo que permite una mejor tolerancia por parte del paciente. Además, se ha demostrado un claro beneficio para el control de la glicemia en pacientes diabéticos no insulín-dependientes.²⁶

Hasta ahora los resultados de Acipimox se han evaluado en un estudio multicéntrico con 3000 pacientes en los que la reduc-

ción de los triglicéridos y el colesterol total mostró efectos benéficos con un bajo porcentaje (8.8 %) de efectos secundarios.™

El 5 metilprozina-ácido carboxílico, 4 oxidasa (ACIPIMOX)

Es un agente anti lipolítico, que reduce las concentraciones de colesterol, triglicéridos y ácidos grasos no esterificados.

Estudios realizados en tejido adiposo de rata, sugieren que el mecanismo de acción del Acipimox es ejercido a través de la inhibición de la lipólisis, bloqueando la acción de la adenilato-ciclase y el efecto hipotrigliceridemiante del Acipimox. en humanos, puede reflejar este efecto antilipolítico, pero la acción de este medicamento en el tejido adiposo humano no ha sido directamente estudiado.™

Ahora bien, en lo que respecta a su efecto hipocolesterolemian-te, se ha propuesto que este sea ejercido a través de efectos inhibitorios sobre la síntesis del colesterol.™ La mucosa hepática e intestinal, son los mayores contribuyentes en los niveles séricos de lipoproteínas compuestas con colesterol.

Más específicamente, se ha observado que este efecto es un reflejo de las propiedades antilipolíticas en el tejido adiposo, con decremento del flujo de ácidos grasos no esterificados al plasma; con la subsecuente disminución del pool de precursores para la síntesis hepática del VLDL. Los efectos en las concentraciones plasmáticas de la LDL serían entonces, reflejo del balance entre la síntesis reducida de VLDL y un incremento en el catabolismo de las mismas.™

Sin embargo, el efecto del Acipimox sobre las LDL no es tan marcado como el que se sucede con otros hipocolesterolemiantes, como los inhibidores de la absorción intestinal o los inhibidores competitivos de la 3 hidroxil- 3 metilglutaril-coA reduc-tasa.™

En otros estudios realizados se ha encontrado un incremento de las HDL (CHDL₂-HDL₃).²⁷

Está bien establecido, que las concentraciones de HDL son reguladas por dos enzimas endoteliales, llamadas lipoproteinlipasa y lipasa hepática. Las HDL son formadas durante la hidrólisis de partículas ricas en triglicéridos, inducida por la LPL.

Por

lo tanto, esta enzima no solo regula las concentraciones de triglicéridos en el plasma, sino también, es uno de los niveles séricos de HDL.²⁷

La lipasa hepática hidroliza partículas de HDL, a través de la fosfolipasa, que es una de las principales enzimas involucradas en la remoción de HDL. En conclusión, una alta actividad de LPL junto con una baja actividad de lipasa hepática, promueve los altos niveles de HDL. En combinación contraria se abaten niveles de HDL.²⁷

Se piensa entonces, que los efectos del Acipimox sobre las HDL, son mediados por inhibición de la actividad de la lipasa hepática.²⁷

En conclusión, los efectos primordiales del Acipimox serían ejercidos sobre los triglicéridos, siendo reducido este efecto en caso de altos niveles de TG, como los observados en hipertrigliceridemias de tipo familiar. Sobre las HDL (HDL₂-HDL₃), au

mentando sus niveles al causar inhibición de la actividad de lipasa hepática.²⁷⁻²⁸

El Acipimox tiene poco o ningún efecto sobre la lipasa-postheparina.²⁷

Los efectos sobre el colesterol LDL (aunque menos que el observado con otros medicamentos) es ejercido a través de la reducción en el pool de VLDL, necesarias para la posterior síntesis de LDL.²⁷

Otro efecto importante del Acipimox, es el realizado sobre la

tolerancia a la glucosa, la cual mejora (a diferencia del ácido nicotínico), lo cual sería una ventaja obvia en el tratamiento de la hiperlipidemias en el paciente diabético.²⁸

Randle, en 1963, propuso el ciclo glucosa-ácidos grasos. Existe una relación inversa entre las concentraciones de ácidos grasos libres (AGL) y los niveles de glucosa e insulina. Un aumento en la oxidación de la glucosa.³⁰

Cuando las concentraciones plasmáticas de AGL se mantienen artificialmente altas después de la administración de glucosa por vía oral, conduce a una alteración en la tolerancia a la glucosa y a niveles de insulina plasmáticos anormalmente altos.³⁰

Los pacientes diabéticos no insulino-dependientes se consideran resistentes a la insulina cuando los niveles de glucosa e insulina permanecen elevados: esto se asocia con altas concentraciones plasmáticas de AGL.³⁰⁻³¹

J U S T I F I C A C I O N

La hiperlipidemia diabética es predominantemente la forma más común de hiperlipidemia secundaria. Se ha estimado que en los países occidentales, alrededor del 50 % de los pacientes con Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente (DMNID), presentan también algún tipo de alteración en el metabolismo de los lípidos. Este tipo de hiperlipidemia generalmente presenta las siguientes características:

- Niveles bajos de triglicéridos.
- Bajos niveles de HDL-colesterol.
- El colesterol total frecuentemente se encuentra normal o ligeramente elevado.

Los niveles elevados de triglicéridos y los bajos niveles de HDL-colesterol continuarán de esta manera en una cantidad importante de pacientes, aun cuando su hiperglucemia sea controlada satisfactoriamente con la dieta y/o con algún fármaco hipoglucemiante.

Tales pacientes también pueden requerir tratamiento específico para reducir la enfermedad macrovascular diabética. Cada vez existen más comunicaciones en la literatura médica que confirman la relación entre niveles elevados de triglicéridos y un mayor riesgo de padecer Cardiopatía Isquémica, especialmente en los pacientes diabéticos.

De acuerdo al método de Cox para análisis estadístico de variables múltiples, el aumento en las concentraciones séricas de triglicéridos fué el único parámetro que en forma significativa fué asociado como causal de muerte por Cardiopatía Isquémica.

Estos resultados aportan una nueva evidencia epidemiológica en relación a la compleja intervención de la hipertrigliceridemia

en aumentar el riesgo de Cardiopatía Isquémica.

La Cardiopatía Isquémica, tal como ha sido definida según los lineamientos de la O.M.S, y que cumple con los requisitos electrocardiográficos de Minnesota, tiene una incidencia que se relaciona de manera muy importante a las concentraciones elevadas de triglicéridos y de colesterol, aunque en menor proporción en este último.

A causa de lo anterior, la dislipidemia del paciente diabético se ha convertido en uno de los problemas de salud más importante de los últimos años, motivo por el cual se ha tratado de encontrar (además de la dieta) un hipolipemiente que:

- Corrija las alteraciones en los valores de la HDL-colesterol.
- Corrija los valores anormalmente elevados de triglicéridos.
- Corrija las alteraciones sobre el colesterol total (si existen).
- No altere la tolerancia a la glucosa.
- Que sea seguro cuando se administre a largo plazo.
- Que no tenga interacciones con los hipoglucemiantes orales.

MATERIAL Y METODOS

Estudio doblemente controlado, longitudinal, prospectivo y experimental.

Se estudiaron 100 pacientes con Diabetes Mellitus tipo IIB, con presencia de dislipoproteinemia tipo IIB o IV, de los cuales, 67 eran del sexo femenino y 33 del masculino, que tenían una edad promedio de 56.7, más o menos 11.2 años con un índice de masa corporal de 32.92 más o menos 2.84. Todos los pacientes del grupo recibían terapia hipoglicémica con sulfolinurias de primera generación (tolbutamida), a dosis promedio de 2 gr +/- 500 miligramos, y de segunda generación (glibenclamida) 20 miligramos +/- 5 mgs.

De este grupo se eliminaron 4 pacientes por no llevar a cabo todas las etapas del protocolo.

El periodo de estudio al que fueron sometidos estos sujetos, tuvo una duración de 16 semanas.

Los 100 pacientes fueron estudiados en 2 grupos simultáneos; uno realizado en el Centro Hospitalario "20 de Noviembre" del ISSSTE y el otro llevado a cabo por el Dr. Guillermo Fanghanel Salmon, jefe del servicio de Endocrinología del Hospital General de México.

Todos los pacientes llevaron una dieta de 25 Kcal/Kg/peso con 50 % de carbohidratos, 30 % de grasas, 20 % de proteínas, 30 mgr. de colesterol y 45gr. de fibra.

La primera etapa de este estudio duró 4 semanas, durante las cuales se realizó el periodo de lavado o pretratamiento con placebo en todos los pacientes.

Luego de las primeras 4 semanas y hasta la semana 16, los pacientes recibieron principio activo o placebo de acuerdo a la tabla de aleatorización. Los sujetos de estudio fueron controlados en visitas periódicas al inicio, cada 4 semanas, y al final del estudio.

Los parametros controlados incluyeron:

1. - Examen Clínico.
 - 1.I. - Anamnesis haciendo énfasis en presencia de reacciones adversas que pudieran ser atribuibles al medicamento.
 - 1.II. - Examen Clínico.
2. - Paraclínicos.
 - 2.I. - Glucosa plasmática en ayunas.
 - 2.II. - Glucosa plasmática 2 H postprandial
 - 2.III. - Péptido C
 - 2.IV. - Hb glucosilada
 - 2.V. - Perfil de lípidos (triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL)
 - 2.VI. - Pruebas de función renal (Creatinina-sérica y depuración de creatinina)
 - 2.VII. - Pruebas de función hepática (transaminasas).
 - 2.VIII.- Electrocardiogramas.

La tabla de aleatorización fue abierta al final del estudio.

El principal parámetro de evaluación de la eficacia del tratamiento es la glucosa plasmática (GP) en ayuno y postprandial a las 2 horas.

La comparación de las GP en los dos grupos de estudio al final de la 12 semanas de tratamiento se evaluaron mediante el análisis de la covarianza.

Asumiendo las siguientes condiciones:

- 1.- Se estima un valor promedio basal para la GP a las 2 horas de 280 mg/dl con una desviación estandar de 30 mg/dl.
- 2.- Las hipótesis estadísticas son las siguientes:

HO: No existe diferencia en la GP a las 2 horas entre los grupos de tratamiento.

HA: Existe una diferencia entre los valores promedio de la GP de al menos 25 mg/dl (Acipimox: de 280 a 230; placebo de 280 a 255).

- 3.- Asumiendo un valor Beta de 0.80 para detectar esta diferencia, si existe, con un nivel de significación Alfa de 0.05, para una prueba de cola.
- 4.- El número de pacientes necesarios por grupo de tratamiento es de: 20 pacientes por grupo.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes diabéticos no insulino dependientes.
- Niveles plasmáticos en ayunas de Péptido - C $> 0.125\text{nmI/l}$.
- Pacientes de difícil control con sulfonilureas, en tratamiento a dosis máximas durante el periodo pre-tratamiento.
- Edad: > 35 y < 70 años.
- Después del periodo pre-tratamiento de 4 semanas, deberá existir un control estable de:
 - * Glucosa plasmática a las 2 horas > 180 y < 300 mg %.
 - * Triglicéridos > 200 y < 540 mg %.
 - * HbA1 > 7 y < 15 %.
 - * Índice de masa corporal > 27 y < 35 .
 - * Consentimiento del paciente.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Complicaciones diabéticas severas.
- Alteraciones importantes de la función hepática (3 x valores normales de laboratorio para TGO y TGP).
- Alteración renal importante
- Enfermedades cardiacas importantes (angina tratada, infarto al miocardio previo).
- Tratamiento con corticoesteroides
- Cualquier modificación, durante el periodo de pre-tratamiento, de la administración crónica de medicamentos con drogas que pueden interferir con el metabolismo de los lípidos o la glucosa (como batabloqueadores, diuréticos, etc.).
- Enfermedades agudas intercurrentes.
- Pacientes en los que no se pueda realizar el seguimiento.

TABLA DE RESULTADOS

CON ACIPIMOX

SEMANAS DE TRATAMIENTO	GLUCOSA PRE-PRANDIAL	GLUCOSA POST-PRANDIAL	HbA1C
- 4 05	- 12.67	-10.125	- 0.7729
- 4 45	- 42.845	-39.341	- 1.396
- 4 85	- 60.293	-58.71	- 1.9462
- 4 125	- 64.684	-65.819	- 1.4353
	27.97%	24.50%	10.72 %

CON PLACEBO

- 7.041	- 0.511	- 0.1537
- 18.461	-10.876	- 0.3865
- 18.07	- 9.615	- 0.3091
- 21.023	-17.000	- 0.2556
11.25%	6.36%	1.96 %

CON ACIPIMOX

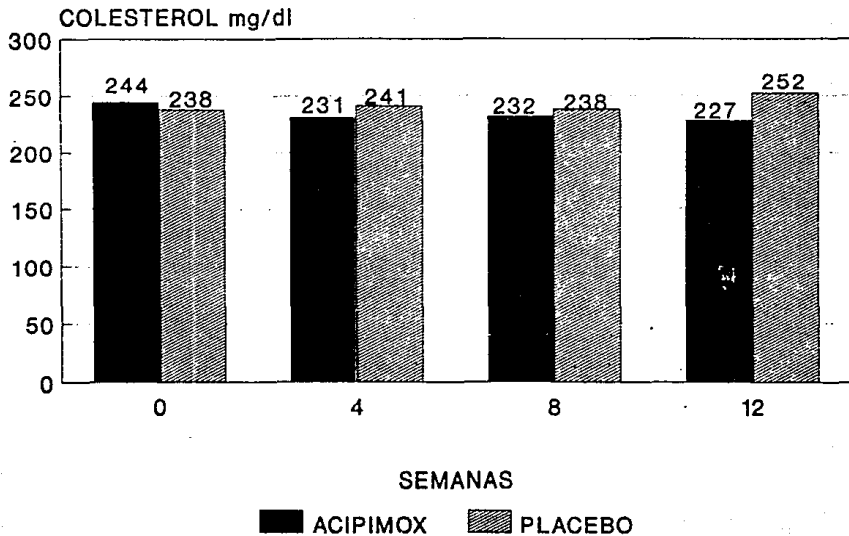
SEMANAS DE TRATAMIENTO	COLESTEROL TOTAL	COLESTEROL HDL	TRIGLICERIDOS
- 4 05	- 0.229	- 0.1416	- 0.396
- 4 45	- 16.556	+ 2.4175	- 50.784
- 4 85	- 25.142	+ 2.0101	- 78.733
- 4 125	- 28.571	+ 2.7878	- 75.949
	11.67%	7.51%	22.20%

CON PLACEBO

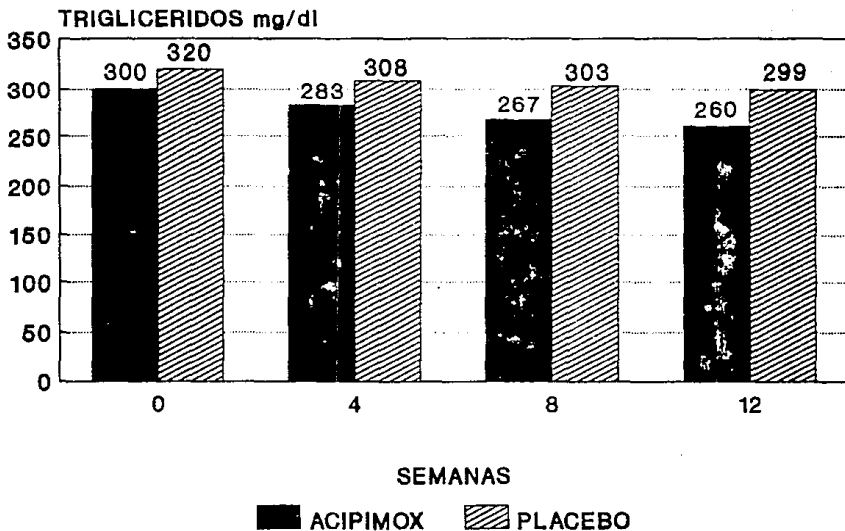
+ 1.245	- 0.499	- 11.469
- 22.184	+ 1.1042	- 29.44
- 1.512	+ 1.3579	- 32.258
- 23.349	+ 1.6905	- 72.141
8.87%	4.57%	18.14%

*Se anexa análisis estadístico

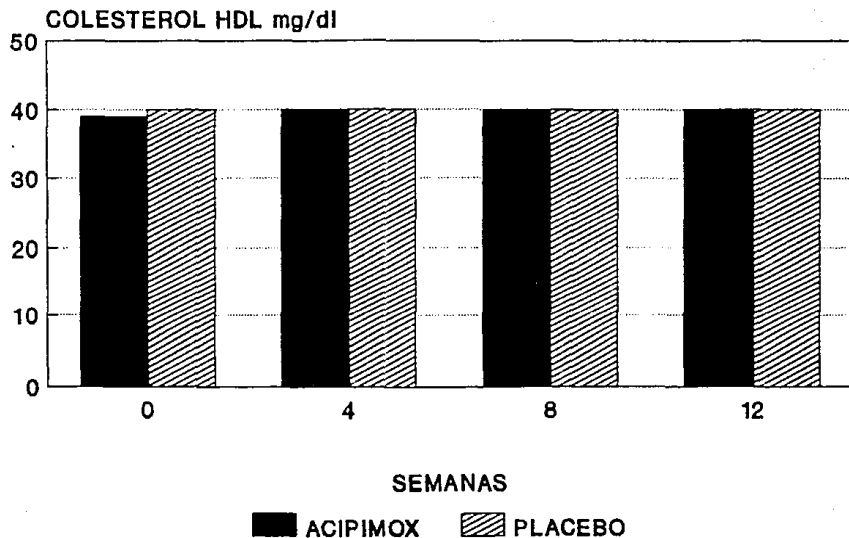
ESTUDIO COMPARATIVO ACIPIMOX VS PLACEBO SOBRE METABOLISMO DE LIPIDOS Y CARBO- HIDRATOS EN DIABETES TIPO II b



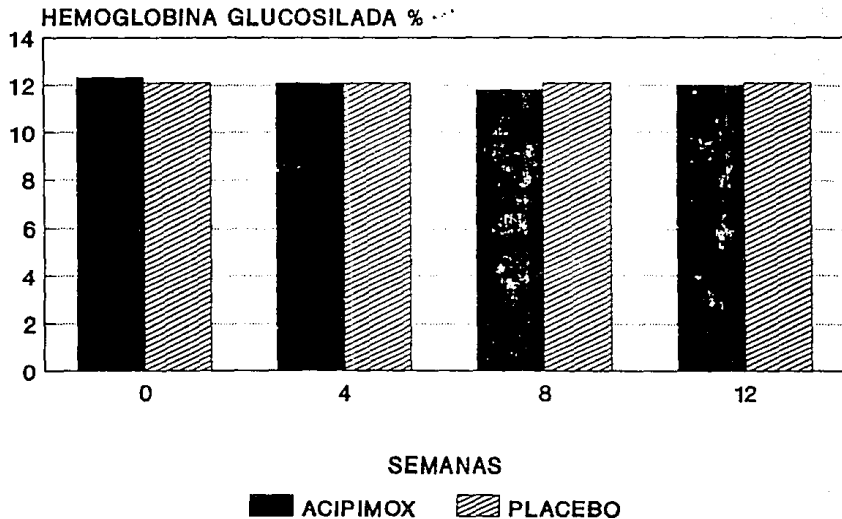
ESTUDIO COMPARATIVO ACIPIMOX VS PLACEBO SOBRE METABOLISMO DE LIPIDOS Y CARBO- HIDRATOS EN DIABETES TIPO II b



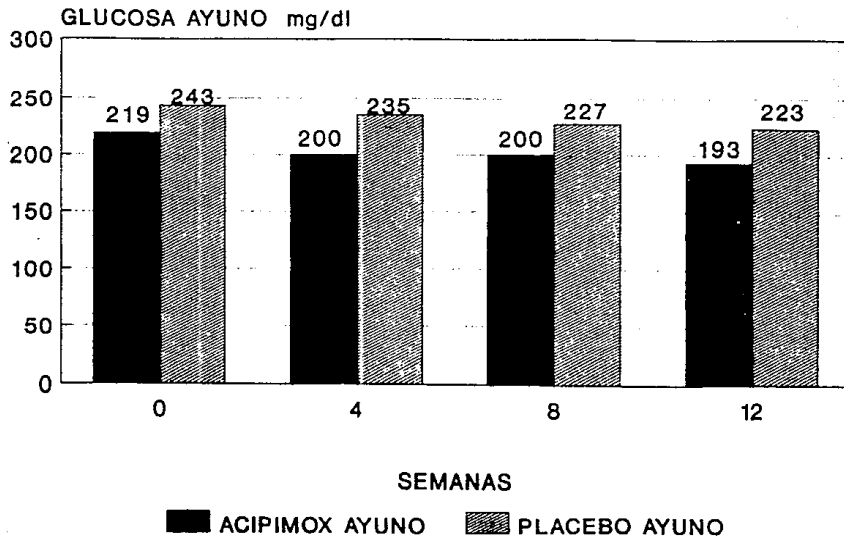
ESTUDIO COMPARATIVO ACIPIMOX VS PLACEBO SOBRE METABOLISMO DE LIPIDOS Y CARBO- HIDRATOS EN DIABETES TIPO II b



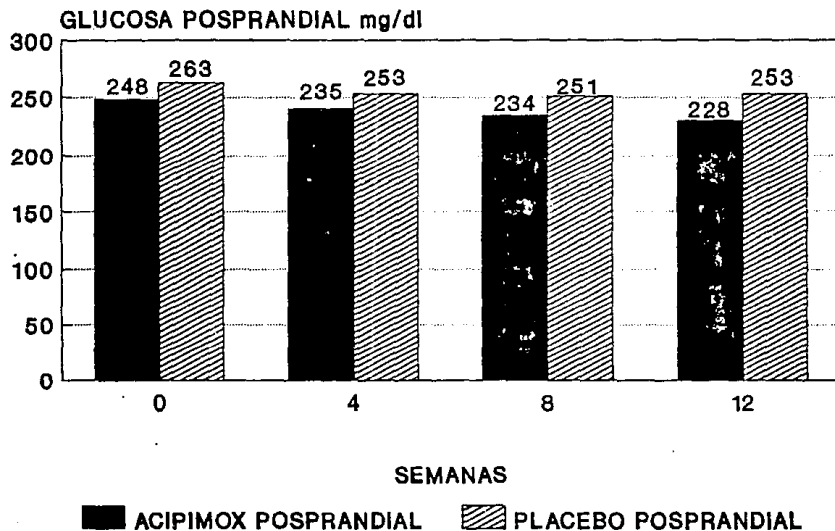
ESTUDIO COMPARATIVO ACIPIMOX VS PLACEBO SOBRE METABOLISMO DE LIPIDOS Y CARBO- HIDRATOS EN DIABETES TIPO II b



ESTUDIO COMPARATIVO ACIPIMOX VS PLACEBO SOBRE METABOLISMO DE LIPIDOS Y CARBO- HIDRATOS EN DIABETES TIPO II b



ESTUDIO COMPARATIVO ACIPIMOX VS PLACEBO SOBRE METABOLISMO DE LIPIDOS Y CARBO- HIDRATOS EN DIABETES TIPO II b



DISCUSION

Como observamos en el análisis estadístico y en la tabla de resultados, existe una diferencia significativa con el uso del Acipimox, en cuanto al metabolismo de la glucosa se refiere.

Esto nos hace inferir, que la teoría de Randle antes enunciada es correcta. Tenemos entonces, que al agregar un medicamento con acción antilipolítica sobre los AGL, a la terapia hipoglicemiante nos reporta beneficios en cuanto al mejoramiento de los niveles de glucosa, bien sea ayudando a aumentar la oxidación de la glucosa en los diferentes tejidos, o disminuyendo la resistencia periférica a la acción de la insulina. En cuanto a esto último, son bien conocidos los estudios que reportan como un aumento en los niveles séricos de lípidos puede provocar una infiltración por los mismos, de las membranas celulares; lo que a su vez causa una relativa inmovilidad de los receptores a la insulina, impidiendo una adecuada interacción de los mismos.

Aunque se observa también reducción en los niveles de colesterol total y triglicéridos, no son mayores que los obtenidos con la dieta, en combinación con otros hipolipemiantes. Sin embargo, la presencia de menores reacciones adversas medicamentosas, y su efecto benéfico sobre el metabolismo de los carbohidratos, así como el incremento de la HDL2 y HDL3, dejan a este

medicamento como una excelente opción para el tratamiento de las dislipoproteinemias en el paciente diabético.

Las reacciones adversas medicamentosas, se observan en 4 pacientes, uno de los cuales tenía antecedentes de una dermatitis atópica a varios medicamentos. Las reacciones adversas consistieron en una erupción micropapular eritematosa, acompañada de prurito de características leves; las cuales desaparecieron con la administración de antihistamínicos y no volvieron a presentarse en el transcurso del tratamiento. Un paciente presentó elevación de transaminasas hasta valores 85 % más altos que el basal, sin ictericia, sin alteración de ninguna otra de las pruebas de función hepática y retornaron a niveles normales, una vez concluido el protocolo de estudio.

Al interrogatorio intencionado el 7 % de los pacientes refirió Flush. Sin embargo, este cedió espontáneamente y fue de características leves. No ameritó suspensión del tratamiento.

Ni la intolerancia gástrica, ni el síndrome acidopéptico fueron encontrados en ninguno de los pacientes.

CONCLUSIONES

Con los resultados de este estudio podemos concluir que:

- 1.- Los análogos del ácido nicotínico, como el Acipimox, objeto del presente estudio, son una alternativa útil en el tratamiento de las dislipidemias del paciente diabético.
- 2.- Que tiene efectos (Acipimox) beneficios sobre el metabolismo de los carbohidratos, demostrado esto, por disminución estadística, significativa en los niveles de glicemia, tanto en ayuno como postprandial.
- 3.- Que a pesar de producir una disminución en los niveles de colesterol no sería el tratamiento de elección en este tipo de dislipidemia.
- 4.- Que sigue siendo la dieta la "piedra angular" en el tratamiento de las dislipoproteinemias, tanto primarias como secundarias.
- 5.- El Acipimox presenta un porcentaje mucho menor de reacciones adversas medicamentosas, y cuando se presentan son de menor gravedad que con el uso de otros Hipolipemiantes.

REFERENCIAS

- 1.- The Lipid Research Clinic Coronary Primary Prevention Trial Results. Reduction in incidence of CHD. J. Am. Med. Ass., 251:365, 1984.
- 2.- Results of Helsinki Heart Study. New England Journal of Medicine, 1988.
- 3.- Study Group. European Atherosclerosis Society. The recognition and Management of hyperlipidaemia in adults: A policy statement of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal, 9:571-600, 1988.
- 4.- Castelli W.P. The triglyceride issue. A view from Framingham. From the Framingham Heart Study, National Heart, Lung, and Blood Institute, Framingham, Mass., Am. Heart J., 112: 432, 1986.
- 5.- West, K. M.: Atherosclerosis and related disorders. In Epidemiology of Diabetes and Its Vascular Lesions. New York, Elsevier North Holland, Inc., 353-402, 1978.
- 6.- Sosenko, J. M., Breslow, J. L., Miettinen, O. S., and Gabbay, K. H.: Hiperglycemia and plasma lipid levels A prospective study of young insulin-independent diabetic patients. N. Engl. J. Med., 12:650-54, 1980.
- 7.- Est, K. M.; Ahuja, M. M. S., Bennett, P. H., et al.: Interrelationships of microangiopathy, plasma glucose and other risk factors in 3583 diabetic patients: a multinational study. Diabetologia, 22:412-20, 1982.
- 8.- Reaven GM. Role of insulin resistance and hyperinsulinemia in human disease. Diabetes, 1989. In press.
- 9.- West, K. M., Keen, H., Jarret, H. J., et al.: Relationship of vascular disease to fasting plasma glucose and other variables in 3583 with diabetes: a multinational study Abstract. Diabetes, 29 (Suppl.2):3, 1980.
- 10.- Pirart, J.: Diabetes mellitus and its degenerative complications in patients with diabetes mellitus. Diabetes, 22:160-74, 1983.
- 11.- Ginsberg H, Olefsky JM, Reaven GM. Further evidence that insulin resistance exists in patients with chemical diabetes. Diabetes, 23:674-8, 1974.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 12.- Kelly, M. W., et al: The role of circulating glucose and triglyceride concentrations and their interactions with other "risk factors" as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO multinational study. *Diabetes care*, 6:361-369, 1983.
- 13.- DeFronzo RA, Felber JP. Regulation of glucose and lipid metabolism in obesity and diabetes mellitus. In: Crepald G, Tiergo A, Bagio G eds. *Diabetes, obesity and hyperlipidaemias - III*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 337-349, 1985.
- 14.- Cambieu, F., Jacqueson, A., Richard, J. L., Warnet, J. F., Ducimetieue, D., and Claude, J. R., (1986). Is the level of serum triglyceride a significant predictor of coronary death in "normocholesterolemic subjects? *Am.J. Epidemiol.*, 124:624-632, 1986.
- 15.- Castelli, WP., Los trigliceridos. *American Heart Journal* AU:432-437. 1986.
- 16.- Schaefer EJ, Levy RI. Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. *N. Eng. J. Med.*, 312:1300-1310, 1985.
- 17.- Jackson RL, Morrisett JD, Gotto AM., Lipoprotein structure and metabolism. *Physiological Rev.*, 56:259-316, 1976.
- 18.- Schonfeld G., Disorders of lipid transport. Update 1983. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 26:89-108, 1983.
- 19.- Havel RJ, Goldstein JL, Brown MS., Lipoproteins and lipid transport. EN: Bondy PK, Rosenberg LE (eds), *Metabolic controls and disease* (8a Edicion). Philadelphia, Saunders Co., 393-494, 1980.
- 20.- Grundy S.M., Pathogenesis of hyperlipoproteinemia. *Journal of Lipid Research*, 25:1611-1616, 1984.
- 21.- Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC Jr, Weisgraber KH. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J. Lipid Res.*, 25:1277-1294, 1984.
- 22.- Breslow JL. Molecular genetics of lipoprotein disorders. *Circulation*, 69:1190-1194, 1984.
- 23.- Carvella M., Cooper AD. High affinity binding of chylomicron remnants to rat liver plasma membranes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 76:338-342, 1979.
- 24.- Cooper AD. Role of the liver in the degradation of lipoproteins. *Gastroenterology*, 88:192-205, 1985.

- 25.- Fuccella, L. M., Goldaniga, G., Lovisolò, P. P., Maggi, E., Mussati, L., Mandelli, V., and Sirtori, C. R., (1980). Inhibition of lipolysis in men by nicotinic acid and by acipimox. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 28:790-795, 1980.
- 26.- Sirtori, C. R., Gianfranceschi, G., Sirtori, M., Bernini, F., Desocovich, G., Montaguti, V., Fuccella, L. M., and Musatti L., (1981). Reduced Triglyceridaemia and increased high-density lipoprotein cholesterol levels after treatment with acipimox, a new inhibitor of lipolysis. *Atherosclerosis*, 38: 267-271, 1981.
- 27.- Scali G. et al Efficacy and long-term tolerability hyperlipidaemic treatment with acipimox. Data on file, 1981.
- 28.- Musatti, L., MD, Maggi, E., DSc, Moro E., Dsc, Valzelli, G. DPharm, and Tamassia V., DPhys. Bioavailability and Pharmacokinetics in Man of Acipimox, a New Antilipolytic and Hypolipemic Agent. Research and Development, Farmitalia Carlo Erba, Milano, Italia. *J. Int. Res.*, 9:381, 1981.
- 29.- Stirling C., McAleer, M., Reckless, J. P. D., Campbell, R. R., Mundy, D., Betteridge, D. J., and Foster K. Effects of acipimox, a nicotinic acid derivative, on lipolysis in human adipose tissue and on cholesterol synthesis in human jejunal mucosa. Clinical Investigation Department, Royal United Hospital, Combe Park, Bath, U.K. *Clin. Sci.*, 68 (1): 83-88, 1985.
- 30.- Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbance of diabetes mellitus. *Lancet*, I: 785-789, 1963.
- 31.- Randle PJ, Newsholme EA, Garland PB. regulation of glucose uptake by muscle. 8. Effects of fatty-acids, ketone bodies and pyruvate, and of alloxan diabetes and starvation, on the utpake and metabolic fate of glucose in the rat heart and diaphragm muscles. *Biochem J.*, 93:652-65, 1964.