

Universidad Nacional Autónoma de México

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
FACULTAD DE MEDICINA



Incidencia de Hiperlipidemia y de Hiperuricemia Primarias en Diabetes Mellitus

T E S I S
Q U E P R E S E N T A

EL MEDICO CIRUJANO

Daniel Barrezueta Narvaez

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA Y NUTRIOLOGIA

Hospital General Centro Médico Nacional
Instituto Mexicano de Seguridad Social

1976 - 1978

México, D. F.

1978

Handwritten signature



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

A Adela, Camilo, Enrique y Ernesto.

CONTENIDO

	Pag.
Antecedentes científicos	1
Materiales y métodos	3
Resultados	6
Mortalidad en diabetes mellitus	27
Enfermedad vascular en diabetes mellitus	27
Relaciones entre intolerancia a los carbohidratos y diabetes mellitus	30
Relaciones entre hiperlipidemia y diabetes mellitus	32
Discusión de resultados	40
Bibliografía	45

INCIDENCIA DE HIPERLIPIDEMIA Y DE HIPERURICEMIA PRIMARIAS EN DIABETES MELLITUS

Es común a muchos autores la observación de que en un número de grupo de pacientes diabéticos persisten niveles elevados de triglicéridos plasmáticos una vez corregida adecuadamente la deficiencia de insulina. En muchos de estos pacientes pueden coexistir con la diabetes mellitus (DM) formas familiares de hiperlipidemia. En otros pacientes puede haber factores precipitantes comunes a ambas condiciones. La obesidad, por ejemplo, que es altamente prevalente en DM del adulto, se asocia con frecuencia a niveles elevados de triglicéridos (TG) plasmáticos. Es posible, sin embargo, que las formas genéticas de hipertrigliceridemia coexistan con DM más frecuentemente que lo que cabría esperarse por el azar.

Ha sido sugerido que DM, definida por tolerancia anormal a los carbohidratos, ocurre frecuentemente en pacientes portadores de formas familiares de hipertrigliceridemia, puesto que se halló una curva de tolerancia anormal a la glucosa oral en el 34% de los pacientes con hipertrigliceridemia familiar y patrón electroforético tipo IV. (1) En el mismo reporte la prevalencia de la prueba de tolerancia a la glucosa anormal se elevó al 82% en sujetos con hipertrigliceridemia familiar y patrón de anormalidad tipo V.

Resultados muy semejantes a los anteriores fueron reportados en

otra publicación donde se describe anomalía en la curva de tolerancia a la glucosa oral en el 52% de pacientes con hiperlipoproteí_umia familiar tipo IV y en el 75% de los pacientes con hiperlipoproteí_umia familiar tipo V (2).

Estudios recientes sugieren que la asociación entre las formas familiares de hiperlipoproteí_umia y DM es más aparente que real. Cuando se estudió la incidencia de DM entre los parientes en primer grado de un grupo de individuos que eran hiperlipidémicos familiares y diabéticos simultáneamente, se encontró que la frecuencia de DM fue semejante ya sea que dichos parientes hayan sido hiperlipidémicos (13%) o no (14.7%). La frecuencia de DM en parientes tanto hiperlipidémicos como normolipidémicos de 66 casos índices hiperlipidémicos familiares no-diabéticos tampoco mostró diferencia significativa (6.2% vs. 4%).

Estos resultados indicaron que, si bien DM es frecuentemente asociada a hipertrigliceridemia, la hipertrigliceridemia genética, per se, no conlleva un riesgo aumentado de diabetes mellitus. (3-4).

El presente estudio está orientado a valorar la frecuencia de hiperlipidemia primaria en individuos con fuertes antecedentes familiares de DM y la influencia combinada de obesidad y antecedentes familiares de DM sobre los valores de lípidos plasmáticos. Las mis

mas relaciones se estudian con respecto a los niveles plasmáticos de ácido úrico.

MATERIALES Y METODOS. -

Se estudiaron 81 pacientes de la Consulta Externa del Servicio de Endocrinología del Hospital General del Centro Médico Nacional. Los pacientes incluidos en el estudio fueron escogidos entre aquellos sin evidencias de anomalías metabólicas ni de disfunción tiroidea, hipofisiaria, hepática o renal. Previa dieta de "balance" (150 g. de carbohidratos, 75 g. de lípidos y 75 g. de proteínas al día) durante aproximadamente 1 a 2 semanas, se efectuó curva de tolerancia a la glucosa oral administrándose 100 g. de esta y determinándose la glucemia a las cero, una, dos y tres horas. Simultáneamente, después de 12 horas de ayuno se determinó en plasma colesterol total, lípidos totales, ácidos grasos libres, lipoproteínas prebeta, lipoproteínas beta, lipoproteínas alfa y ácido úrico. Los triglicéridos se determinaron en una muestra no anticoagulada de suero.

Los individuos incluidos en el estudio fueron divididos en cinco grupos:

GRUPO 1. - Personas con sobrepeso no mayor del 20% del peso ide

al, con curva de tolerancia a la glucosa oral normal y sin antecedentes familiares de diabetes mellitus.

GRUPO 2. - Personas con sobrepeso mayor del 30% del peso ideal, con curva de tolerancia a la glucosa oral normal y sin antecedentes familiares de diabetes mellitus.

GRUPO 3. - Personas con sobrepeso no mayor del 20% del peso ideal, con curva de tolerancia a la glucosa oral normal y con antecedentes de diabetes mellitus en familiares de primer grado.

GRUPO 4. - Personas con sobrepeso mayor del 30% del peso ideal, con curva de tolerancia a la glucosa oral normal y con antecedentes de diabetes mellitus en familiares de primer grado.

GRUPO 5. - Personas cuya curva de tolerancia a la glucosa oral dió evidencias de presencia de diabetes mellitus química (glucemia en ayunas normal y curva de tolerancia a la glucosa anormal).

Los criterios para valoración de la curva de tolerancia a la glucosa oral fueron semejantes a los del Grupo Universitario de Diabetes (UGDP). (5)

MÉTODOS DE LABORATORIO. -

La glucosa, el ácido úrico y el colesterol plasmáticos se determinan

ron con equipo Auto-Analyzer, con neocuprofina-Cu como reactivo principal, mediante modificación automatizada del método original de Sobrinho-Simoes y en base al método automatizado por Levine, Morgestern, y Vlastelica, respectivamente. Las lipoproteínas del plasma se midieron mediante electroforesis en acetato de celulosa, tinción con rojo oleanco y lectura en densitómetro de Gelman. La medición de los triglicéridos se llevó a cabo en suero por desdoblamiento enzimático según método de Wahlefeld modificado. (Boehringer-Mann.) Los ácidos grasos libres fueron medidos según método original de Dale.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS:

Se consideró arbitrariamente peso "ideal" expresado en Kg. el determinado por las dos últimas cifras de la talla expresada en centímetros menos el 10% de dicho valor en mujeres y menos el 5% en hombres. (6)

Se aplicó el método de Student's T test para muestras independientes (7) para comparación de edad, sobrepeso, glucemia a las cero, una, dos y tres horas de la curva de tolerancia a la glucosa (CTG), colesterol, triglicéridos, ácidos grasos libres, lípidos totales, lipoproteínas pre-beta, lipoproteínas beta, lipoproteínas alfa y ácido úrico entre los grupos uno y dos, tres y cuatro, uno y tres, dos y cuatro y uno a cuatro

y cinco.

Para comparación entre grupos con n semejantes se aplicó la fórmula de Student's T test correspondiente. (7)

RESULTADOS.-

Los resultados está expresados en las tablas uno a cinco.

A. - Comparación entre los grupos 1 y 3: (ver la tabla 1)

EDAD: el promedio de edad del grupo uno fué de 40.07 años con 9.96 de desviación standard (DS) y en el grupo tres fué de 39.4 años con 8.14 de DS. No hubo diferencia significativa. (t:0.175/p:>0.5)

SOBREPESO: los pacientes del grupo uno tuvieron un promedio de sobrepeso de 8.5% con 6.25 de DS y los del grupo tres tuvieron 8.61% de sobrepeso con 6.4 de DS. NO hubo diferencia significativa. (t: 0.023/p:>0.5)

CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA, CERO HORAS: el promedio de glucemia an ayunas en el grupo uno fué de 105.5 mg./dl. con 13.4 de DS y en el grupo tres fué de 106.0 mg./dl. con 12.61 de DS. No hubo diferencia significativa. (t:0.088/p:>0.5) (Fig. 1)

CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA, UNA HORA: el promedio de glucemia a la hora en el grupo uno fué de 123.75 mg./dl. con 34.04 de DS y en el grupo 3 fué de 119.67 mg./dl. con 28.67 de DS. No hubo diferencia significativa. (t:0.290/p:>0.5) (Fig. 1)

CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA, DOS HORAS: el promedio de glucemia a las dos horas en el grupo uno fué de 93.5 mg./dl. con 20.12 de DS y en el grupo tres fué de 95.44 mg./dl. con 16.57 de DS. No hubo diferencia significativa. (t:0.235/p:>0.5) (Fig. 1)

CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA, TRES HORAS: la glucemia a las tres horas fué en promedio en el grupo uno de 75.91 mg./dl. con 14.06 de DS y en el grupo 3 fué de 85.22 mg./dl. con 11.09 de DS. No hubo diferencia significativa. (t:1.639/p:>0.1) (Fig. 1)

COLESTEROL PLASMÁTICO: el valor promedio de colesterol plasmático fué mayor en el grupo uno (211.5/114.4) (PROM./DS) que en el grupo tres (177.4/33.95) (PROM./DS) pero no hubo diferencia significativa. (t:0.908/p:<0.4)

TRIGLICERIDOS SERICOS: los valores promedio de triglicéridos séricos también fueron mayores en el grupo uno (151.14/98.61) (PROM./

DS) que en el grupo tres, (100.60/38.98) (PROM./DS) pero tampoco hubo diferencia significativa. (t:1.532/p:>0.1)

ACIDOS GRASOS LIBRES: el promedio de ácidos grasos libres del grupo uno (569/158.75) PROM./DS) y del grupo tres (579.25/146.82)(PROM./DS) fueron semejantes. (t: 0.113/p:>0.5)

LIPIDOS TOTALES DEL PLASMA: el promedio de lípidos totales plasmáticos del grupo uno (328.71/313.22)(PROM./DS) fué mayor al del grupo tres, (635.1/129.99) (PROM./DS) pero no hubo diferencia significativa. (t:1.268/p:>0.2)

LIPOPROTEINAS PRE-BETA DEL PLASMA: las lipoproteínas pre-beta plasmáticas también mostraron un promedio mayor en el grupo uno (188.14/135.97) (PROM./DS) que en el grupo tres, (126.3/54.10) (PROM./DS) Tampoco hubo diferencia significativa. (t: 1.358/p:<0.2)

LIPOPROTEINAS BETA PLASMATICAS: también fué mayor el promedio de lipoproteínas beta en el grupo uno (387.57/171.96)(PROM./DS) - comparado con el grupo tres (320.7/64.98) (PROM./DS) pero la diferencia no fué significativa. (t: 1.358/p:<0.2)

LIPOPROTEINAS ALFA DEL PLASMA: fué ligeramente mayor el prome

dio de lipoproteínas alfa en el grupo uno (256.57/63.22) (PROM./DS) que en el grupo tres (247.9/54.25) (PROM./DS) y la diferencia no --
fue significativa entre ambos grupos. (t:0.351/p:>0.5)

ACIDO URICO PLASMATICO: el ácido úrico fue mayor en el grupo -
uno (5.96/1.25) (PROM./DS) que en el grupo tres (4.59/1.09) (PROM.
/DS) y la diferencia entre los dos grupos si fue estadísticamente signi-
ficativa. (t:2.629/p:<0.025)

TABLA 1. COMPARACION ENTRE LOS GRUPOS 1 y 3

	GRUPO 1			GRUPO 3			STUDENT'S T.	
	PROM.	D.S.	n:	PROM.	D.S.	n:	t:	p:
Edad	40.07	9.96	14	39.04	8.15	10	0.175	NS
S/peso	8.55	6.25	14	8.61	6.4	10	0.023	NS
G/o h.	105.5	13.4	13	106	12.6	9	0.088	NS
G/1 h.	123.75	34.04	12	119.6	28.6	9	0.290	NS
G/2h.	93.5	20.12	12	95.44	16.5	9	0.235	NS
G/3 h.	75.91	14.06	12	85.22	11.09	9	1.693	NS
Coles.	211.5	114.4	12	177.4	33.9	10	0.908	NS
TG	151.1	98.61	14	100.6	38.9	10	1.532	NS
A.C.L.	569	158.7	13	579.2	146.8	8	0.148	NS
L.Tot.	823.7	313.2	14	695.1	129.9	10	1.268	NS
Pre-B	188.1	135.9	14	126.3	54.1	10	1.358	NS
Beta	337.5	171.9	14	320.7	64.08	10	1.358	NS
Alfa	256.5	63.22	14	247.9	54.25	10	0.351	NS
A.U.	5.96	1.25	12	4.59	1.09	9	2.624	< 0.025

La edad esta expresada en años, el sobrepeso en porcentaje por arriba del ideal; los demás valores está expresados en mg./dl., excepto los ácidos grasos libres, que se midieron en mEq./l.

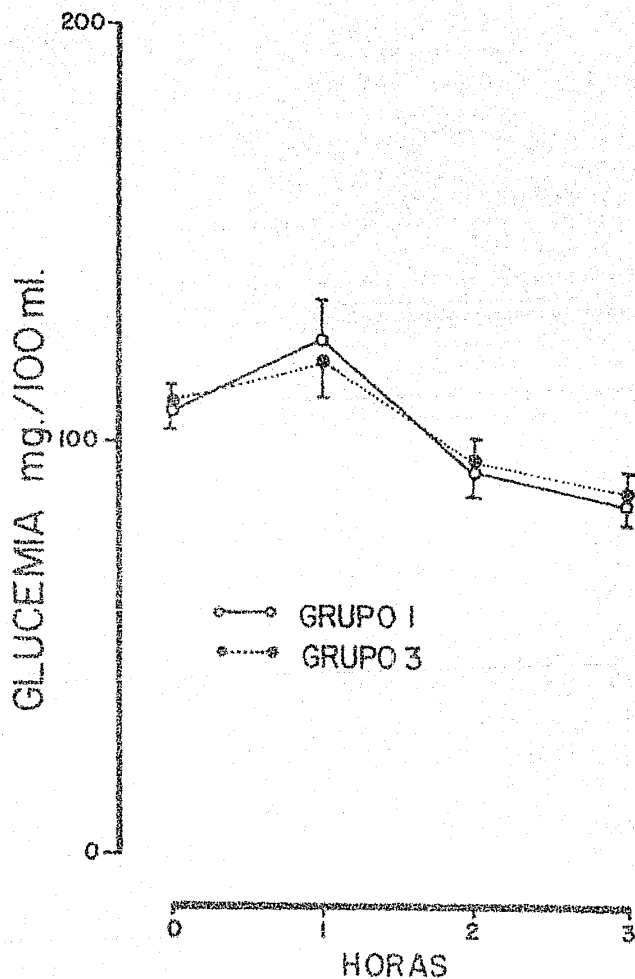


FIG.1= COMPARACION DE LA CTG ENTRE
LOS GRUPOS (○) 1 Y (●) 3.

B. - Comparación entre los grupos 2 y 4: (ver tabla 2)

EDAD: el promedio de edad del grupo dos fué de 41.55 años con 11.64 de DS. En el grupo cuatro el promedio de edad fué de 40.35 años con -- 9.79 de DS. No hubo diferencia significativa. (t:0.338/p:>0.5)

SOBREPESO: los pacientes del grupo dos tuvieron un promedio de so brepeso del 57.26% con 20.32 de DS y los del grupo cuatro de 58.59% -- con 21.86 de DS. No hubo diferencia significativa. (t:0.193/p:>0.5)

CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA, CERO HORAS: el promedio de glucemia en ayunas en el grupo dos fué de 99.76 mg./dl. con 11.09 de DS y en el grupo cuatro el promedio de glucemia en ayunas fué de - 99.61 con 9.3 de DS. Fueron estadísticamente semejantes. (t: 0.044/ p:<0.5) (Fig. 2)

CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA: UNA HORA: el promedio de glucemia a la una hora en el grupo dos fué de 123.57 mg./dl. con 16.0 de DS y en el grupo cuatro fué de 125.8 mg./dl. con 23.76 de DS. No hubo diferencia significativa. (t:0.249/p:<0.5) (Fig. 2)

CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA, DOS HORAS: el promedio de glucemia a las dos horas en el grupo dos fué de 111.92 mg./dl. con 16.73 de DS y en el grupo cuatro fué de 105.41 mg./dl. con 15.3 de

DS. No hubo diferencia significativa. ($t:1.022/p:>0.2$) (Fig.2)

CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA. TRES HORAS: el promedio de glucemia a las tres horas en el grupo dos fué 84.86 mg./dl. con 15.33 de DS y en el grupo cuatro fué de 85.56 mg./dl. con 11.27 de DS. No hubo diferencia significativa. ($t:0.144/p:>0.5$) (Fig.2)

COLESTEROL PLASMÁTICO: al igual que lo observado entre los grupos uno y tres, hubo tendencia a presentar valores de lípidos plasmáticos más elevados el grupo sin herencia de DM, sin que hayan habido diferencias significativas. El colesterol plasmático promedio del grupo dos fué de 215.39 mg./dl. con 38.09 de DS y en el grupo cuatro fué de 195.84 mg./dl. con 47.95 de DS. ($t:1.378/p:<0.2$)

TRIGLICERIDOS SERICOS: el promedio de triglicéridos séricos en el grupo dos fué de 180.17 mg./dl. con 91.28 de DS y en el grupo cuatro fué de 159.32 mg./dl. con 105.6 de DS. ($t:0.641/p:>0.5$)

ACIDOS GRASOS LIBRES DEL PLASMA: el promedio de ácidos grasos libres del grupo dos fué de 578.31 mEq./l. con 141.65 de DS y en el grupo cuatro fué de 523.08 mEq./l. con 129.67 de DS. ($t:1.013/p:<0.2$)

LIPIDOS TOTALES DEL PLASMA: el grupo dos tuvo un promedio de lípidos totales plasmáticos de 826.06 mg./dl. con 178.5 de DS y el grupo cuatro tuvo un promedio de 777.58 mg./dl. con 241.62 de DS. (t:0.692/p:<0.5)

LIPOPROTEINAS PRE-BETA PLASMATICAS: el grupo dos tuvo un promedio de lipoproteínas pre-beta plasmáticas de 251.39 mg./dl. con 126.34 de DS y el grupo cuatro tuvo un promedio de 185.26 mg./dl. con 132.62 de DS. No hubo diferencia significativa. (t:1.553/p:>0.1)

LIPOPROTEINAS BETA PLASMATICAS: el promedio de lipoproteínas beta plasmáticas del grupo dos fue de 354.44 mg./dl. con 108.61 de DS y el del grupo cuatro fue de 362.74 mg./dl. con 131.75 de DS. No hubo diferencia significativa. (t:0.209/p: >0.5)

LIPOPROTEINAS ALFA PLASMATICAS: en el grupo dos el promedio de lipoproteínas alfa del plasma fue de 220.94 mg./dl. con 45.29 de DS y en el grupo cuatro fue de 228.68 mg./dl. con 73.14 de DS. No hubo diferencia significativa. (t:0.385/p:>0.5)

ACIDO URICO PLASMATICO: el promedio de ácido úrico plasmático

del grupo dos fué de 6.07 mg./dl. con 1.38 de DS y en el grupo cuatro fué de 5.63 mg./dl. con 1.14 de DS. No hubo diferencia significativa, (t: 1.033/p: < 0.2)

TABLA 2. COMPARACION ENTRE LOS GRUPOS 2 y 4

	GRUPO 2			GRUPO 4			STUDENT'S T	
	PROM.	D.S.	n _i	PROM.	D.S.	n _i	t:	p:
Edad	41.55	11.64	18	40.35	9.79	20	0.338	NS
S/peso	57.26	20.32	18	58.59	21.8	20	0.193	NS
G/0 h.	99.76	11.09	17	99.61	9.30	18	0.044	NS
G/1 h.	123.5	16.0	14	125.8	23.7	15	0.294	MS
G/2 h.	111.2	16.73	14	105.4	15.3	17	1.022	NS
G/3 h.	84.86	15.33	14	85.56	11.2	16	0.144	NS
Coloca.	215.3	38.09	18	195.8	47.9	20	1.378	NS
TC	189.1	91.25	18	159.3	105.6	19	0.641	NS
A.C.L.	575.3	147.6	13	523.0	129.6	13	1.013	NS
L.Tot.	826.0	178.5	18	777.5	241.6	19	0.692	NS
Pre-B	251.3	126.3	18	185.2	132.6	19	1.553	NS
Beta	354.4	198.6	18	362.7	131.5	19	0.209	NS
Alfa	220.9	45.29	18	228.6	73.14	19	0.385	NS
A.U.	6.97	1.38	17	5.63	1.14	18	1.033	NS

Se expresa en los mismos valores que la tabla uno.

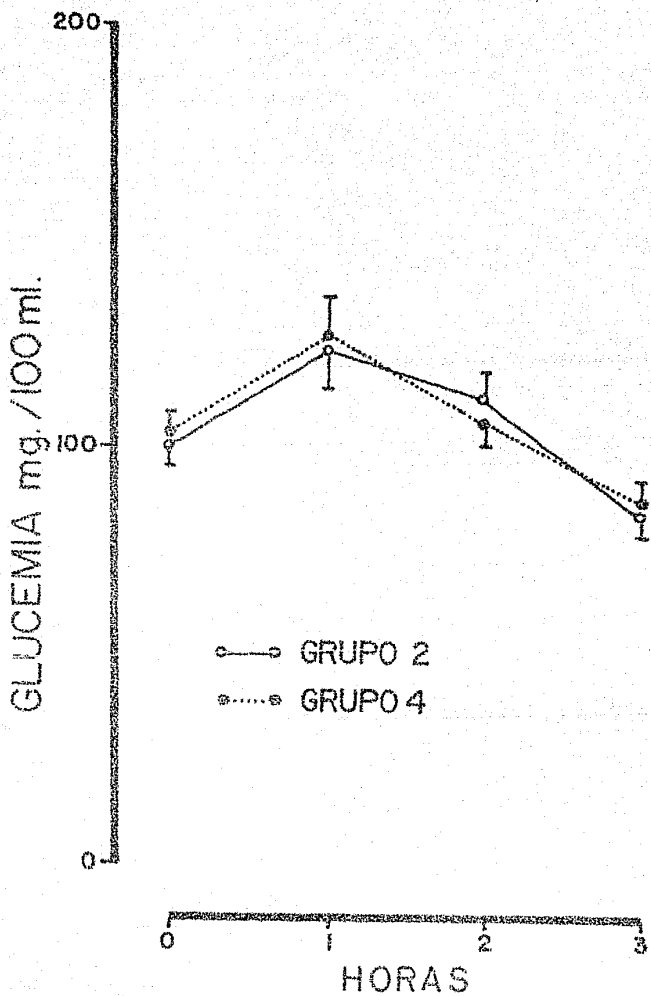


FIG. 2: COMPARACION DE LA CTG ENTRE LOS GRUPOS 2(○) Y(●) 4.

C. - Comparación entre los grupos 1 y 2: (ver la tabla 3)

La edad de ambos grupos fué semejante y las diferencias en sobrepeso fueron muy significativas. ($p: < 0.001$)

La curva de tolerancia a la glucosa mostró tendencia a mantener valores tardíos más elevados en el grupo de obesos. Esta diferencia fué significativa a las dos horas. ($p: < 0.025$) A las tres horas se mantuvo la tendencia a valores más elevados en obesos, pero la diferencia no fué significativa. Los valores promedio iniciales (0 y 1 horas) de la CTG fueron semejantes en ambos grupos, ligeramente menores entre obesos. (Fig. 3)

Los promedios de lípidos plasmáticos mostraron una ligera tendencia a ser mayores en el grupo de obesos, principalmente los triglicéridos y las lipoproteínas pre-beta, pero sus diferencias no fueron significativas.

Los valores de ácido úrico plasmático mostraron una tendencia semejante a la descrita para los lípidos, pero su diferencia tampoco tuvo significación estadística.

TABLA 3. COMPARACION ENTRE LOS GRUPOS 1 y 2

	GRUPO 1			GRUPO 2			STUDENT'S T	
	PROM.	D.S.	n:	PROM.	D.S.	n:	t:	p:
Edad	40.07	9.96	14	41.55	11.64	18	0.379	NS
S/peso	8.55	6.25	14	57.26	20.32	18	8.629	< 0.001
G/0 h.	105.5	13.4	13	99.76	11.09	17	1.283	NS
G/1 h.	123.7	34.0	12	123.5	16.00	14	0.018	NS
G/2 h.	93.50	20.1	12	111.2	16.73	14	2.461	< 0.025
G/3 h.	75.91	14.0	12	84.86	15.33	14	1.540	NS
Cólea.	211.5	114.4	12	215.3	38.09	18	0.134	NS
TG	151.1	98.61	14	180.1	91.28	18	0.862	NS
A.G.L.	569.0	158.7	13	578.3	147.6	13	0.155	NS
L.Tot.	828.7	313.2	14	826.0	178.5	18	0.030	NS
Pre-B	188.1	135.9	14	251.3	126.3	18	1.359	NS
Beta	387.5	171.9	14	354.4	108.6	18	0.666	NS
Alfa	256.7	63.22	14	220.9	45.29	18	1.858	NS
A.U.	5.96	1.25	12	6.07	1.38	17	0.347	NS

Se expresa en los mismos valores que la tabla uno.

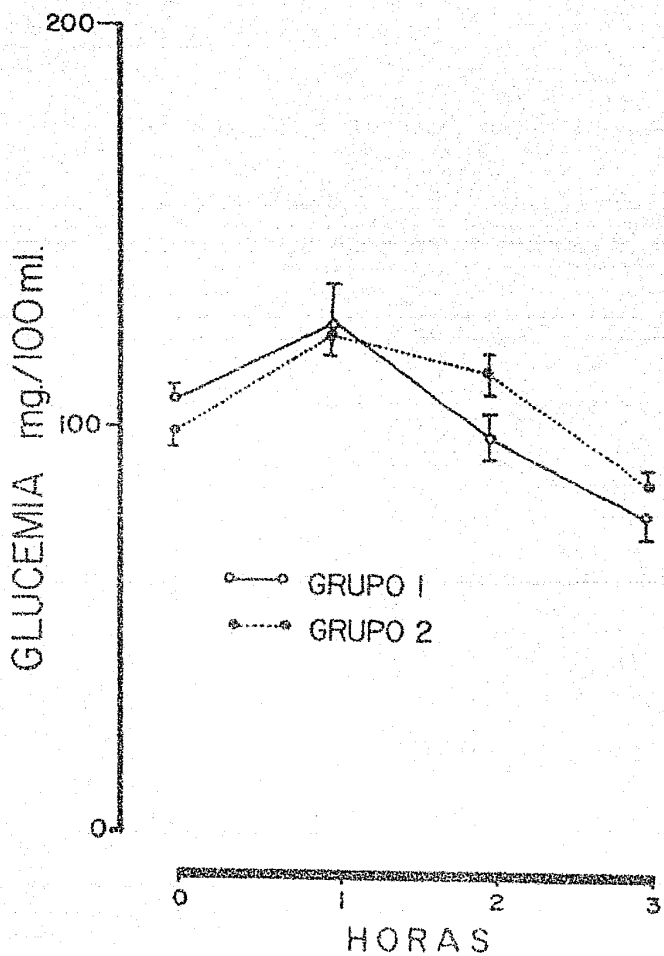


FIG. 3. COMPARACION DE LA CTG ENTRE
LOS GRUPOS 1 (○) Y 2 (●).

D. - Comparación entre los grupos 3 y 4 : (ver la tabla 4)

También esta vez los promedios de edad de ambos grupos fueron muy semejantes y las diferencias de sobrepeso significativas. ($p < 0.001$)

La CTG en estos grupos fué estadísticamente semejante con una ligera tendencia, al igual que entre los grupos uno y dos, a presentar -- valores tardíos ligeramente más elevados el grupo de los obesos. Los valores iniciales fueron también similares y en este caso se mantuvo también la tendencia observada entre los grupos uno y dos a presentarse glucemias en ayunas menores entre los obesos. (Fig. 4)

Las relaciones entre los valores de lípidos séricos de los grupos 3 y 4 fueron semejantes a las observadas entre los grupos 1 y 2. Se -- mantuvo la tendencia a presentarse valores más altos de lípidos entre los obesos y estas diferencias fueron más marcadas a nivel de los tri -- glicéridos y las lipoproteínas pre-beta. Tampoco en este caso hubo diferencias que fueran significativas.

Los valores de ácido úrico plasmático fueron mayores en el grupo de obesos (5.63/1.14) (PROM./DS) que en el de no obesos (4.59/1.09) ---- (PROM./DS) y estas diferencias fueron estadísticamente significativas. ($t: 2.264/p < 0.05$)

TABLA 4. COMPARACIÓN ENTRE LOS GRUPOS 3 y 4.

	GRUPO 3			GRUPO 4			STUDENT'S T	
	PROM.	D.S.	n:	PROM.	D.S.	n:	t:	p:
Edad	39.4	8.15	10	40.35	9.79	20	0.264	NS
S/peso	8.61	6.4	10	58.59	21.86	20	7.025	< 0.001
G/0 h.	106.0	12.51	9	99.61	9.30	18	1.493	NS
G/1 h.	119.6	28.67	9	125.8	23.76	15	0.566	NS
C/2 h.	95.44	16.57	9	105.4	15.03	17	1.537	NS
C/3 h.	85.22	11.09	9	85.56	11.27	16	0.073	NS
Coles.	177.4	33.95	10	195.8	47.95	20	1.084	NS
TG	100.6	38.98	10	159.3	105.6	19	1.685	NS
A.G.L.	579.2	146.8	8	523.0	129.6	13	0.917	NS
L.Tot	695.1	129.9	10	777.5	241.6	19	0.999	NS
Pre-B	126.3	54.10	10	185.2	132.6	19	1.337	NS
Beta	320.5	64.03	10	362.7	131.5	19	0.946	NS
Alfa	247.9	54.25	10	228.6	73.14	19	0.729	NS
A.U.	4.59	1.09	9	5.63	1.14	18	2.264	< 0.05

Se expresa en los mismos valores que la tabla uno.

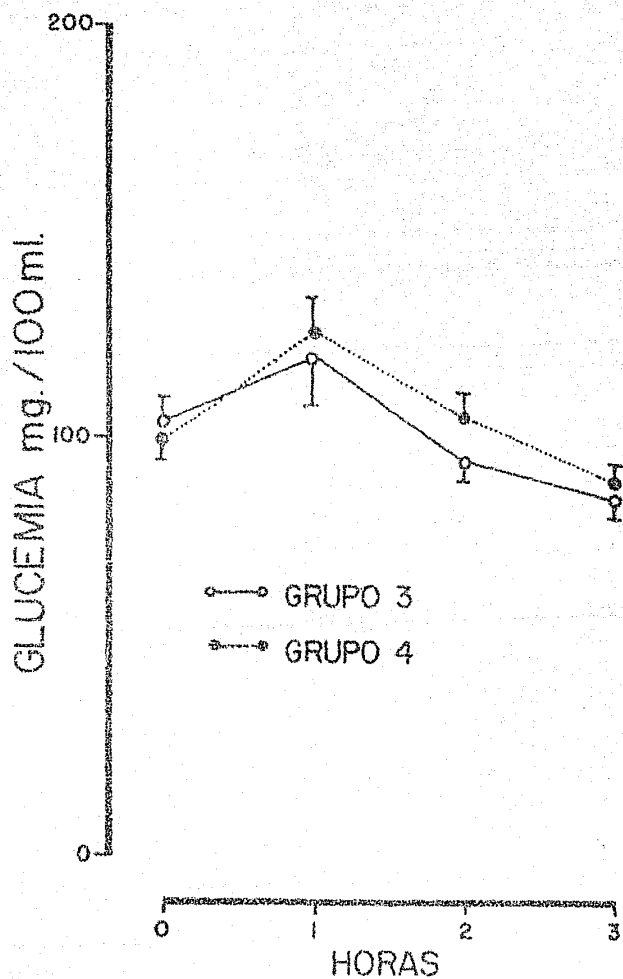


FIG. 4=COMPARACION DE LA CTG ENTRE
LOS GRUPOS (○) 3 Y (●) 4.

E. - Comparación entre los grupos 1 a 4 y 5: (ver la tabla 5)

Los promedios de edad y de sobrepeso fueron semejantes en ambos grupos ($p: > 0.5$). Los valores de la CTG fueron significativamente mayores en el grupo cinco que en los grupos uno a cuatro. (Fig.5)

Los promedios de lípidos séricos mostraron una tendencia generalizada a ser mayores en el grupo con intolerancia a los carbohidratos--- (diabetes mellitus química) pero sus diferencias no fueron significativas, excepto entre los ácidos grasos libres. ($p: < 0.005$)

Los valores de ácido úrico plasmático fueron semejantes en ambos grupos. ($p: > 0.5$)

TABLA 5. COMPARACION ENTRE LOS GRUPOS 1-a-4 y 5

	GRUPOS 1-a-4			GRUPO 5			STUDENT'S T	
	PROM.	D.S.	n:	PROM.	D.S.	n:	t:	p:
Edad	50.51	6.46	16	50.80	13.95	10	0.072	NS
S/peso	57.98	19.52	16	55.06	47.71	10	0.219	NS
G/0 h.	97.31	11.66	13	113.0	11.62	10	3.293	<0.005
G/1 h.	107.7	48.50	10	209.3	29.3	10	5.679	<0.001
G/2 h.	102.8	32.25	13	159.1	29.49	10	4.299	<0.001
G/3 h.	85.27	17.38	11	114.6	26.82	10	3.002	<0.01
Coles.	220.6	43.58	16	227.8	29.64	10	0.456	NS
TC	162.4	68.71	15	189.4	126.7	10	0.535	NS
A.G.L.	560.5	150.0	11	866.8	246.5	9	3.428	<0.005
L. Tot.	836.4	189.3	16	930.4	161.9	10	1.296	NS
Pre-B	223.0	119.2	16	300.2	200.5	10	1.234	NS
Beta	372.2	132.6	16	411.6	97.31	10	0.808	NS
Alfa	240.6	72.03	16	281.9	47.22	10	1.598	NS
A.U.	5.75	1.52	15	5.59	1.00	9	0.280	NS

Se expresa en los mismos valores que la tabla uno.

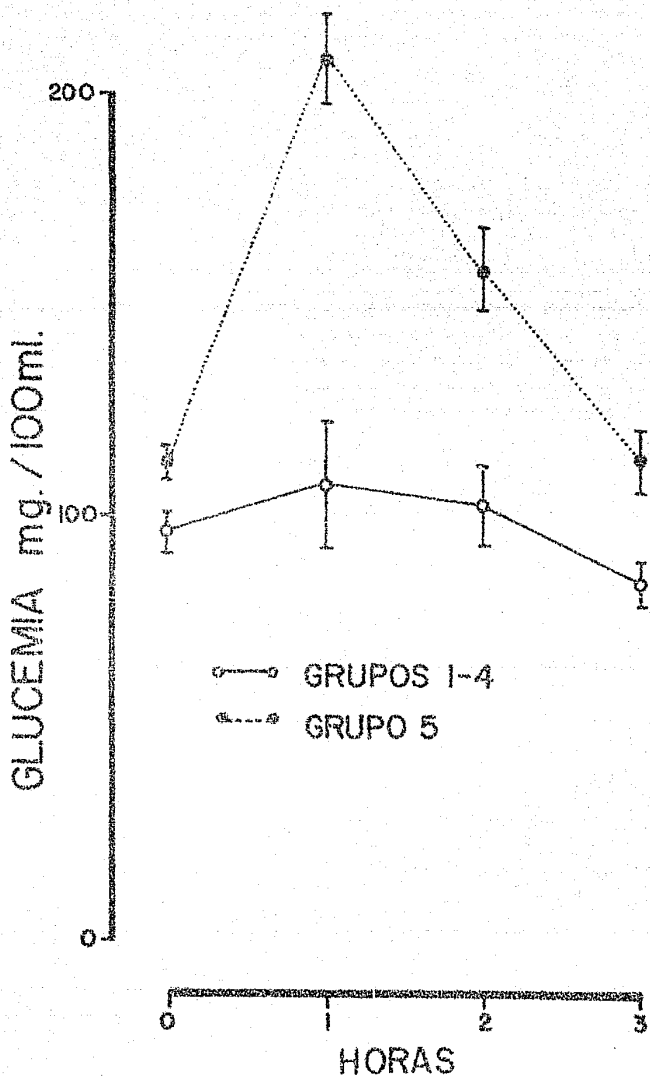


FIG.5 COMPARACION DE LA CTG ENTRE LOS GRUPOS (o) 1-4, (●) Y 5.

REVISION BIBLIOGRAFICA Y DISCUSION DE RESULTADOS:

A. - Mortalidad en diabetes mellitus:

Desde que la insulina se tornó ampliamente disponible para el tratamiento de la DM, hubo un marcado cambio en el curso de la enfermedad, principalmente por la virtual eliminación de la cetoacidosis diabética como la mayor complicación fatal. La esperanza promedio de vida fué grandemente incrementada. A pesar de esto, sin embargo, los diabéticos tienen una "considerablemente menor" (8) esperanza de vida comparados con los no-diabéticos. Probablemente, a consecuencia del mejoramiento en las medidas de detección y control de la DM, se han reducido las diferencias en los promedios de vida arriba mencionadas, aunque siguen existiendo. En un estudio reciente, (9) la esperanza de vida en Iowa (U.S.A.) para hombres diabéticos fué de 59.7 años desde el nacimiento y de 69.8 años para mujeres diabéticas. Estas cifras fueron menores que las predecibles para la población general en ese lugar en 9.1 años y 6.7 años entre hombres y mujeres, respectivamente. Estos resultados fueron muy semejantes a los observados entre la población de Pennsylvania, U.S.A. (9)

Entre las múltiples complicaciones de la DM, parece ser la enfermedad vascular la condición que mantiene estas diferencias.

B. - Enfermedad vascular en diabetes mellitus:

La DM se asocia tanto a enfermedad de grandes como de pequeños vasos. La microangiopatía es un trastorno caracterizado por engrosamiento de la membrana basal de los capilares y, aunque existe controversia acerca de sus relaciones con la anomalía en el metabolismo de los carbohidratos, parece ser una manifestación específica de la DM, (10-11) con elementos patogénicos agregados múltiples, que parecen incluir deficiente fibrinólisis causada por falla en la liberación de activador del plasminógeno, (12) acción de hormona de crecimiento sobre la microcirculación, (13) aumento en la tendencia a la agregación (14-18) y a la adhesión (19-23) plaquetarias, hiperviscosidad sanguínea probablemente secundaria a cambios múltiples en los niveles de proteínas plasmáticas, (24) elevación del contenido eritrocítico de hemoglobinas anormales - Hb A₁ a, b, c - capaz de causar defectos en el transporte de oxígeno (25) y reducción de la elasticidad y deformabilidad de la membrana del eritrocito, (26) depleción de fósforo causante de disminución de los niveles de 2, 3-DPG y desviación a la derecha de la curva de disociación de la hemoglobina -- (25) e incrementada permeabilidad capilar a albúmina e IgG, con depósitos subsecuentes de estas proteínas en la pared capilar. (27)

La enfermedad de grandes vasos en el diabético consiste en aterosclerosis de la aorta y de las arterias musculares mayores. La

aterosclerosis en DM ha sido objeto de varios estudios de autopsias (29-32) y casi todos han permitido concluir que la enfermedad isquémica del corazón es considerablemente más frecuente en diabéticos que en no-diabéticos. En particular, la prevalencia de aterosclerosis coronaria en mujeres diabéticas ha sido la misma que en hombres diabéticos, en contraste con lo que ocurre entre la población -- general, donde este padecimiento es mucho menos frecuente en la mujer jóven. (8) Algunos reportes sugieren que la enfermedad de gran des vasos ocurre a edad más temprana entre diabéticos, pero esto no ha sido confirmado. (33)

Los diabéticos tienen una mortalidad considerablemente mayor -- por enfermedad cardíaca isquémica que las personas con tolerancia normal a los carbohidratos. (34-35) Se ha reportado que alrededor del 61% de 590 curvas de tolerancia a la glucosa oral y 55% de 557 curvas de tolerancia a la glucosa intravenosa fueron anormales en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica avanzada. (36) En estudios angiográficos de arterias coronarias, por otro lado, 66% de sujetos con ateromas demostrables tuvieron anormal tolerancia a la glucosa, comparado con un 18 a 25% en individuos con coronarias radiológicamente normales. (37-38)

En el estudio de Framingham se encontró que tanto la morbilidad

como la mortalidad por enfermedad cardiovascular fueron significativamente mayores entre diabéticos que entre no-diabéticos y ambas fueron excesivas en todos los subgrupos de diabéticos estudiados. (39)

C. - Relaciones causales entre intolerancia a los carbohidratos y lesiones vasculares:

No se ha resuelto la interrogante de si la normalización del metabolismo de los carbohidratos prevendrá el desarrollo de lesiones sistémicas en diabéticos, sin embargo, muchas observaciones sostienen la hipótesis que las lesiones angiopáticas asociadas con DM son secundarias al anormal metabolismo de los carbohidratos:

A. - La NEFROPATIA y ANGIOPATIA diabéticas ocurren en pacientes que desarrollan diabetes como resultado de otras lesiones pancreáticas (por ej. hemocromatosis y pancreatitis crónica calcificante) o posteriormente a pancreatectomía total. (40-44)

B. - Numerosos estudios clínicos longitudinales han mostrado relaciones directas entre la duración de la DM, el control de la glucemia plasmática y el desarrollo de las lesiones secundarias. (45)

C. - La NEFROPATIA y la RETINOPATIA diabéticas ocurren en animales con diabetes inducida experimentalmente (46) y las lesiones que desarrollan son similares en muchos aspectos a aquellas que ocu

rren en diabéticos humanos. (47)

D. - Estudios en animales han mostrado que la reducción de la hiperglucemia mediante la terapia insulínica o trasplante de páncreas previene o minimiza la formación de lesiones oculares, renales y en nervios. (48-51)

E. - Riñones transplantados de ratas normales a diabéticas desarrollan lesiones histológicas características de diabetes en la rata, mientras que riñones transplantados de ratas diabéticas a normales muestran desaparición o detención de las lesiones. (52-53)

Estas observaciones sugieren que muchas de las lesiones vasculares que acompañan a la DM pueden ser secundarias a la irregularidad del metabolismo de los carbohidratos y que pueden ser corregible con un óptimo control; condición, en muchos aspectos, aún ideal.

Si la hiperglucemia y la aterosclerosis están estrechamente asociadas, es posible identificar otras anomalías comunes a ambos padecimientos que puedan estar involucradas en la patogénesis de esta última. Entre estas anomalías sin duda juegan un papel primordial la hipertensión arterial sistémica, la obesidad y las alteraciones en el metabolismo de los lípidos.

D. - Relaciones entre hiperlipidemia y diabetes mellitus:

Como ha sido visto, un análisis entre la asociación del metabolismo de los lípidos y la DM parece de interés dada la alta incidencia de complicaciones ateroscleróticas entre personas afectadas por esta enfermedad. Se han definido diversos síndromes hiperlipidémicos en DM y han sido postulados algunos mecanismos de producción:

H: Hiperlipidemia por aclaramiento deficiente de triglicéridos exógenos:

La asociación entre suero lactescente y DM severamente descontrolada, con lipemia retiniana y xantomatosis eruptiva fué un hallazgo frecuente en la era preinsulínica. (8) En estudios posteriores se ha demostrado que la hipertrigliceridemia de estos pacientes con DM muy descontrolada por deficiencia de insulina se debe principalmente a la presencia de quilomicrones (QM) de origen dietético, recirculantes por defecto de remoción, corregible mediante la aplicación de insulina. (54-55) Se ha encontrado también que la actividad lipolítica port-heparina, que refleja en parte los niveles tisulares de Lipasa de Lipoproteína (LPL)*, se co

* LPL es definida como la lipasa de TG del plasma post-heparínico que es inhibida por concentraciones elevadas de sal y activada por adición de suero. Hay otra lipasa de TG, llamada Lipasa Hepática, resistente a altas concentraciones de sal y activa en ausencia de suero, pero completamente inactivada por anticuerpos anti-lipasa - resiste

rrige posteriormente a la aplicación de insulina en esos casos, paralelamente a la reducción de TG plasmáticos. (54) En estudios efectuados en perros se ha demostrado también que la hipertrigliceridemia secundaria a la deficiencia severa de insulina no es consecuencia, en ese caso, de producción hepática incrementada de lipoproteínas de Muy Baja Densidad (VLDL) sino de defectos en el aclaramiento periférico. (56) Una reducción en la actividad de LPL del tejido adiposo ha sido recientemente demostrada en DM en humanos. (57-58) Por otro lado, hay evidencias de que la actividad de LPL de diferentes tejidos no es igualmente sensible a la deficiencia de insulina (59) y por tanto, la actividad de LPL del tejido adiposo puede no ser representativa de la eficacia total en la remoción de los TG circulantes.

Una actividad subnormal de LPL post-heparina fué demostrada en pacientes con diabetes inestable no tratada e hipertrigliceridemia. Cuando la cetosis diabética no estuvo asociada a hiperlipidemia la actividad de LPL fué normal. Una vez iniciado el tratamiento insulínico, la actividad de LPL incrementó rápidamente y esto estuvo acompañado por una caída de la concentración de TG plasmáticos. (60) Puesto

te a la sal, purificada, extraída del plasma humano post-heparínico. No hay evidencia del origen hepático de esta enzima en el hombre, pero está ausente en el líquido de perfusión del antebrazo. (60)

que los niveles de lipasa fueron determinados en plasma relativamente temprano después de la administración de heparina, es probable que esos valores de LPL reflejen principalmente la actividad lipolítica rápidamente liberada de las células endoteliales vasculares. Esta lipasa es la primariamente responsable de la ruptura y remoción de los TG presentes en los quilomicrones y en las VLDL. (61) Por tanto, la reducción de la actividad de LPL endotelial sería responsable en gran parte de la elevación de los niveles de TG plasmáticos en aquellos diabéticos con severa deficiencia de insulina.

II: Hiperlipidemia por síntesis aumentada de VLDL:

En algunos diabéticos con su padecimiento muy descontrolado la secreción de VLDL de origen hepático hacia el plasma se encontró incrementada, sugiriendo este hecho que la hipertrigliceridemia en esos casos se podría originar de una combinación de ingreso excesivo y egreso reducido de los TG plasmáticos. (60) Este mecanismo también está presente en DM experimental. (62)

A diferencia de los diabéticos juveniles, los pacientes con DM "del adulto" no muestran correlación alguna entre los niveles plasmáticos basales de insulina y la actividad post-heparinica de LPL.

del plasma. Es claro que en la DM estable la actividad de LPL usualmente no está afectada o, cuando se ha encontrado actividad baja, esto no ha sido causado por deficiencia de insulina. De acuerdo a esto, la hiperlipidemia asociada con DM estable "del adulto" es probablemente causada por sobreproducción de VLDL mas bien que por remoción periférica deficiente de TG. Esta aseveración es apoyada por estudios que han demostrado que la tasa absoluta de recambio plasmático de TG está incrementada en este tipo de diabéticos. (63)

La DIETA rica en carbohidratos, común entre los pacientes con DM "del adulto" puede influir de manera muy importante en la elevación de los TG plasmáticos. Tanto en individuos diabéticos moderados (64), más severamente afectados con tratamiento insulínico (65), como en sujetos normales (64), se ha provocado aumento en la concentración de los TG plasmáticos al someterlos a dietas altas en carbohidratos y libres de grasas. En personas portadoras de hiperlipidemia familiar tipo IV se ha encontrado también respuestas similares (65). La diferencia fundamental entre estos individuos y los mencionados anteriormente reside en la persistencia en estos últimos de hipertrigliceridemia con dietas ba-

sales. Se ha encontrado también que el grado de hipertrigliceridemia inducida por carbohidratos no tiene relación con el grado de intolerancia a estos (66), aunque en otros estudios si ha sido hallada esta correlación (64).

La OBESIDAD, otro factor común entre personas afectadas de DM "del adulto" parece influir también sobre la producción incrementada de TG endógenos. En estudios efectuados en ratas *Psammomys Obesus* se halló una relación directa entre el grado de obesidad inducida por dietas de alto contenido calórico, hiperinsulinemia y aumento de la tasa de secreción endógena de TG (67). También en humanos se llegó a conclusiones similares encontrándose una significativa reducción de los niveles de TG y colesterol circulantes, de los grados de respuesta de insulina y de glucosa posteriores a la carga oral de glucosa y de los grados de resistencia a la insulina posteriormente a la reducción de peso en individuos moderadamente obesos (68). Esto robustece la hipótesis de que la obesidad en estos pacientes condiciona resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y finalmente aumento en la secreción hepática de VLDL. A su vez, los mecanismos mediante los cuales la resistencia a la insulina produce incremento en la secreción hepática de VLDL podrían ser un deficiente contrapeso de

insulina sobre la Lipasa Sensible a Hormonas del tejido adiposo con el consecuente aumento del aporte de ácidos grasos libres hacia el hígado, o un efecto inductor directo de la hiperinsulinemia sobre el hígado.

III: Hiperlipidemia "mixta" en diabetes mellitus:

Existen pacientes diabéticos que desarrollan severa hiperlipidemia con acumulación tanto de VLDL como de quilomicrones en la sangre (69-70). Se ha encontrado en estos pacientes actividad de LPL claramente subnormal.(60) En estas circunstancias, la hipertrigliceridemia puede ser causada por una combinación de producción incrementada y defectuosa remoción de TG plasmáticos. Además, a consecuencia del excesivo incremento de los TG plasmáticos el sistema de remoción se sobrecarga y en esta situación un defecto de remoción "secundario" agrava la hipemia. Estudios de mucho interés efectuados sobre estos pacientes portadores de DM e hiperlipidemia mixta explican el retardo en la remoción de los TG plasmáticos sobre las bases de competición por un MECANISMO COMUN de aclaramiento entre las partículas de TG endógenas y alimentarias. (71) El retardo en la desaparición de quilomicrones intravenosamente administrados en presencia de hipertrigliceridemia endógena

es evidencia indirecta en favor de esta proposición (72). En estudios posteriores se ha evidenciado la existencia de mecanismos comunes de remoción de quilomicrones y VLDL observándose que pacientes portadores de hiperlipoproteinemia tipos IV y V mantenidos con dietas constantes en grasas variaban sus concentraciones de quilomicrones conforme variaba el contenido de carbohidratos dietéticos y, portanto, la síntesis hepática de VLDL (73). Hay otras evidencias de que este mecanismo común de remoción es SATURABLE. (73)

IV: Alteraciones en la composición de las lipoproteínas en diabetes mellitus:

Otro aspecto de las relaciones entre DM y metabolismo de los lípidos ha surgido del hallazgo de alteraciones en la composición de las lipoproteínas de densidad baja (LDL) y alta (HDL). Se ha encontrado en individuos diabéticos un mayor contenido de TG y de Apo-B en esas lipoproteínas cuando la DM coexiste con hiperlipidemia. La composición de las VLDL fue igual tanto en diabéticos como en no-diabéticos (74).

V: Hipercolesterolemia en diabetes mellitus:

Se ha dicho que la hipercolesterolemia no es más frecuente en diabéticos que en la población general (1) y en el estudio de Framingham (39) los niveles de colesterol plasmático no fueron mayores en hombres diabéticos, pero hubieron valores ligeramente más altos entre mujeres diabéticas que entre mujeres de la población general. En algunos estudios, pacientes jóvenes con DM han presentado niveles elevados de colesterol sin concomitante hipertrigliceridemia (73). Recientemente se reportó el hallazgo de valores elevados de colesterol plasmático más frecuentemente entre pacientes tratados con insulina que entre tratados con sulfonilureas (74) y estos pacientes tratados con insulina también tuvieron tendencia a ser más jóvenes. Quizá la hipercolesterolemia resultó de la tendencia a indicar dietas con menor contenido de carbohidratos, ricas en grasas, con mayor frecuencia a los pacientes manejados con insulina. Pudo influir también la mayor frecuencia de síndrome nefrótico entre esos pacientes.

Se reportó recientemente que, estudiando el metabolismo del colesterol en pacientes diabéticos inicialmente hiperglucémicos y con tratamiento insulínico después, se encontró mediante métodos de balance fecal una incrementada síntesis de colesterol en el período hiperglucémico. También se encontró en ese período

valores séricos de colesterol mayores, mayor excreción fecal de ácidos biliares y mayor saturación con colesterol de la bilis vesicular. Las razones de estas alteraciones son especulativas actualmente(76).

DISCUSION DE RESULTADOS. -

En la comparación estadística entre los pacientes integrantes de los grupos uno y tres, (no obesos, Tabla 1) destacan los valores significativamente mayores de ácido úrico plasmático entre aquellos sin antecedentes hereditarios de DM. ($p < 0.025$) Este dato concuerda con observaciones previas que sugieren que, en ausencia de intolerancia a los carbohidratos, la herencia diabética "protege" contra la hiperuricemia y la gota. Incluyendo el factor obesidad en esta valoración, al comparar ácido úrico plasmático entre los grupos 2 y 4 (Tabla 2) persisten los valores más elevados entre los individuos sin antecedentes familiares de DM, aunque en este caso las diferencias no fueron significativas.

La tendencia a observarse con cierta frecuencia intolerancia a los carbohidratos e hiperuricemia asociadas depende de la presencia de obesidad como factor precipitante común a ambas con

diciones más que de una asociación real entre los dos padecimientos. Es probable que la intolerancia a los carbohidratos tampoco condicione hiperuricemia ya que, al comparar los grupos uno-a-cuatro y cinco (Tabla 5), con promedios de edad y sobrepeso semejantes, no se observó diferencias en las concentraciones plasmáticas de ácido úrico.

Resultados similares a los comentados arriba se observaron al comparar los niveles de lípidos plasmáticos. Tanto en los grupos de no obesos como de obesos (Tablas 1 y 2) los valores de colesterol, triglicéridos, ácidos grasos libres, lípidos totales, lipoproteínas pre-beta, beta y lipoproteínas alfa del plasma fueron estadísticamente semejantes cuando la edad, sobrepeso y los valores de la curva de tolerancia a la glucosa oral también lo fueron, habiendo también en este caso tendencia a niveles ligeramente más elevados de todos los lípidos mencionados entre los grupos sin antecedentes hereditarios de diabetes mellitus. Estos datos concuerdan con los resultados obtenidos por Brunzell, Hazzard, Moltuski y Bierman, quienes definieron a las formas familiares de hiperlipidemia y DM como entidades independientes entre sí.

En este caso es probable también que la elevada asociación entre hiperlipidemias primarias e intolerancia a los carbohidratos repor

tada por Friedrickson, Levy y Glueck sea más aparente que real.

La comparación de los valores de glucemia durante la curva de tolerancia a la glucosa oral entre obesos y no obesos sin (Grupos 1 y 2; Tabla 3) y con antecedentes familiares de DM (Grupos 3 y 4; Tabla 4) mostró tendencia muy semejante en ambos casos a observarse valores más bajos de glucemia en ayunas entre los obesos. Esto contrasta con los datos de Ogilvie y de Bierman, Bagdade y Porte (75) y depende probablemente de que en el presente estudio se descartó DM mediante criterios muy estrictos. Tardíamente, sin embargo, los valores de glucemia fueron mayores entre obesos, principalmente a las dos horas en el grupo dos, ($p < 0.025$) poniendo de manifiesto la tolerancia reducida a los carbohidratos en presencia de obesidad.

Los valores menores de glucemia posteriormente a 12 ó más horas de ayuno en los obesos no diabéticos de este estudio son comparables con los niveles del mismo parámetro en el embarazo. Esto puede ser resultado de la hiperinsulinemia de los obesos secundaria a la resistencia a la insulina, capaz, en ausencia de DM, de deprimir los valores de glucemia de ayuno e incapaz de mantenerlos bajos posteriormente a la carga oral de glucosa. (Figs. 3 y 4)

Los obesos con y sin antecedentes familiares de DM mostraron

valores de lípidos plasmáticos mayores que sus controles respectivos, principalmente de triglicéridos y de lipoproteínas pre-beta (Tablas 3 y 4), aunque las diferencias fueron leves. La causa de que dichos valores no hayan sido mayores aún entre obesos puede depender también de los criterios empleados para excluir del estudio a los sospechosos de diabetes mellitus.

En presencia de diabetes mellitus química, todos los valores de lípidos fueron mayores que en ausencia de esta (Tabla 5), pero únicamente los ácidos grasos libres mostraron una marcada diferencia ($p < 0.005$). Esto sugiere que en deficiencia leve (absoluta o relativa) de insulina, el nivel más sensible capaz de manifestar una alteración es la Lipasa Sensible a Hormonas del tejido adiposo.

Esta lipasa es activada por Epinefrina y Nor-epinefrina (76), c-AMP (77), Lipotropina Beta (78), "Péptidos Hipofisarios I y II" (79), Factor Móvilizante de Lípidos (80), MSH-beta (81), ACTH (82), TSH (83) y hormona de crecimiento en presencia de glucocorticoides (84), siendo inhibida únicamente por prostaglandinas e insulina (85). Al fallar el contrapeso insulínico sobre Lipasa Sensible a Hormonas se produce liberación de ácidos grasos a partir del tejido adiposo, probablemente antes de que se manifieste una reducción en la acción de Lipasa de Lipoproteína endotelial o de

que se incremente la síntesis de VLDL por el hígado. Los grados mayores de deficiencia insulínica producirán, como fué revisado anteriormente, alteraciones a esos niveles.

.....

En estados de intolerancia a los carbohidratos la alteración visible más precoz del metabolismo de los lípidos es la liberación de ácidos grasos libres a la sangre y su medición es de utilidad en la interpretación de la curva de tolerancia a la glucosa, donde los criterios para diferenciar entre anormalidad y normalidad no están aún claramente definidos.

Parece posible concluir a partir de los resultados obtenidos de este estudio que las enfermedades metabólicas familiares mencionadas algunas ocasiones como "en racimo" no se asocian directamente entre sí ni se heredan conjuntamente con más frecuencia que otros padecimientos hereditarios independientes y que su asociación aparente depende de la obesidad como factor común altamente prevalente en todas ellas.

BIBLIOGRAFIA

1. FREDRICKSON, and LEVY, in: Stanbury, Wyngaarden, and Fredrickson (Eds.): The Metabolic Basis of Inherited Diseases. New York, Mc Graw Hill Book Co., p. 598, 1972
2. GLUECK, LEVY, and FREDRICKSON, DIABETES, 18:739, 1969
3. BRUNZELL, HAZZARD, MOLTUSKI, and BIERMAN, METABOLISM, 24: 1115, 1975
4. BRUNZELL, HAZZARD, MOLTUSKI and BIERMAN, DIABETES 23:(Suppl. 1): 351, 1974
5. WEST, DIABETES, 24: 641, 1975
6. BRAY, in: George A. Bray (Ed.): The Obese Patient. W.B. Saunders Co. p. 6, 1976
7. SNEDCOR, and COCHRAN, in: George W. Snedcor and W.G. Cochran(Eds.): Métodos Estadísticos, Cecsa, 1977

8. STOUT, BIERMAN, and BRUNZELL, in: *Diabetes: Its Physiological And Metabolical Basis*, J. Vallance - Owen, Ed. University Park Press, p. 125, 1975
9. GURUNANJAPPA, and ENTMACHER, *DIABETES*, 26:434, 1977
10. SIPERSTEIN, *J. CLIN. INVEST.*, 47:1973, 1968
11. SIPERSTEIN, in: *Diabetes: Diagnostic and Treatment*, Fajans, Ed. 1971
12. ALMER, and PANDOLFI, *DIABETES*, 25(Suppl. 2):807, 1976
13. LUNDBAEK, *DIABETES*, 25(Suppl. 2): 845. 1976
14. SZIRTES, *ADV. CARDIOL.*, 4:179, 1970
15. SAGEL, COLWELL, and CROOK, *ANN. INTERN. MED.*, 82:733, 1975
16. KWAAN, COLWELL, and SUWANWELA, *DIABETES*, 21:108, 1972

17. O' MALLEY, WARD, and TIMPERLY, LANCET, 2:1274, 1975
18. COLWELL, HAWSHKA, SARGI, LEVINE, SAGEL, and NAIR,
DIABETES 25 (Suppl. 2):326, 1976
19. MOOLTEN, JENNINGS, and SOLDEN. AM. J. CARDIOL. 11:290,
1963
20. HELLEN, SKAHEGG, and ODGAARD, SANGRE, 9:175, 1964
21. SHAW, PEGRUM, and WOLFF, J. CLIN. PATH., 20:345, 1967
22. BRIDGES, DALBY, and MILLAR, LANCET, 1:75, 1965
23. HELLEM, ACTA MED. SCAND. 190:291, 1971
24. Mc MILLAN, DIABETES, 25(Suppl. 2):858, 1976
25. DITZEL, DIABETES, 25(Suppl. 2):832, 1976
26. PAULSEN, and KOURY. DIABETES, 25(Suppl. 2):890, 1976

27. PARVING, DIABETES, 25(Suppl. 2):884, 1976
28. STRADNESS, PRIEST, and GIBBONS, DIABETES 13:366, 1964
29. ROBBINS, and TUCKER, N. ENGL. J. MED. 231:865, 1944
30. STEARNS, SCHLESINGER, and RUDY, ARCH. INTER. MED., 80:
463, 1947
31. CLAWSON, and BELL, ARCH. PATH. 48:105, 1949
32. LIEBOW, HELLERSTEIN, and MILLER, AM. J. MED., 18:438,
1955
33. PYKE, POSTGRAD. MED. J., 44:966, 1968
34. JAKOBSON, KAHNPAA, and MAENPAA, ACTA MED. SCAND.
184:451, 1966
35. SOLER, PESTECOST, BENNET, FITZGERALD, LAMB, and
MALINS, LANCET, 1:475, 1974

36. WAHLBERGH, and THOMASSON, in: Carbohydrate Metabolism and its Disorders, F. Dickens, Ed. Academic Press, 1968
37. HEINLE, LEVY, FREDRICKSON, and GODRLING, AMR. J. CARDIOL. 24:178, 1969
38. FALSETTI, SCHNATZ, GREENE, and BUNNELL, CHEST, 58:111, 1970.
39. GARCIA, Mc. NAMARA, GORDON, and KANNEL, DIABETES, 23: 105, 1974
40. DUNCAN, Mc. FARLANE, and ROBSON, LANCET, 274:822, 1958
41. BECKER, and MILLER, N. ENGL. J. MED. 263:367, 1960
42. DOYLE, BALCERZAK, and JEFFREY, N. ENGL. J. MED. 270:623 1964
43. BURTON, KEARNS, and RYNEARSON, MAYO CLIN. PROOC. 32:735, 1975

44. WELLERMANN, and BRUNO, DIABETES, 25:713, 1976
45. MATAS, SUTERLAND, and NAJARIAN, DIABETES, 25:785, 1976
46. BLOODWORTH, ENGERMAN, and POWERS, DIABETES, 18:455,
1969
47. EDITORIAL REVIEW: LANCET, 2:1403, 1972
48. MAUER, SUTERLAND, and STEFFES, DIABETES, 23:748, 1974
49. WEIL, NOZAWA, and KOSS, SURGERY, 78:142, 1975
50. ORLOFF, LEE, and SCHARTERS, ANN. SURG. 182:198, 1975
51. GRAY, and WATKINS, ARCH. SURG. 111:254, 1976
52. LEE, MAUER, BROWN, and SUTERLAND, J. EXP. MED. 139:
793, 1974
53. MAUER, STEFFES, MICHAEL, and BROWN, DIABETES, 25:
(Suppl. 2): 850, 1976

54. BAGDADE, PORTE, and BIERMAN, N. ENGL. J. MED. 276:
427, 1967
55. SCHNATZ, and WILLIAMS, DIABETES. 12:174, 1963
56. BASSO, and HAVEL, J. CLIN. INVEST. 49:537, 1970
57. PEERSON, ACTA MED. SCAND. 193:457, 1973
58. PYKALISTO, SMITH, and BRUNZELL, J. CLIN. INVEST. 56:
1108, 1975
59. KESSLER, J. CLIN. INVEST. 42:368, 1963
60. NIKKILA, HUTTUNEN, and EHNHOLM, DIABETES, 26:11, 1977
61. BLANCHETTE, MACKIE, and SCOW, J. CELL BIOL. 51:1, 1971
62. STEINER, POAPST, and DAVIDSON, DIABETES, 24:263, 1975
63. NIKKILA, and KERKI, METABOLISM 22:1, 1973

64. BIERMAN, and PORTE, ANN. INTERN. MED. 68:926, 1968
65. BIERMAN, and HAMLIN, DIABETES, 10:432, 1961
66. REAVEN, LERNER, STERN, and FARQUHAR, J. CLIN. INVEST. 46:756, 1967
67. ROBERTSON, BAVARESQUI, HENDERSON, PORTE, and BIERMAN, J. CLIN. INVEST. 52:1620, 1973
68. OLEFSKY, REAVEN, and FARQUHAR, J. CLIN. INVEST. 53:64
1974
69. ADLESBERG, and WANG, DIABETES, 4:210, 1955
70. BAGDADE, PORTE, and BIERMAN, N. ENGL. J. MED. 276:
427, 1967
71. FREDRICKSON, LEVY, and LEES, N. ENGL. J. MED. 276:34, 1967
72. NESTEL, J. CLIN. INVEST. 43: 943, 1964

73. BRUNZELL, HAZZARD, PORTE, and BIERMAN, J. CLIN. INVEST.
52:1578, 1973

74. SCHONFELD, BIRGE, MILLER, KESSLER, and SANTIAGO, DIABETES
23:827, 1974 ...

75. BIERMAN, BAGDADE, and PORTE, AM. J. CLIN. NUTR. 21:1434
1968

76. BUTCHER, MENG, and SUTHERLAND, J. BIOL. CHEM. 240:3515,
1965

77. RIZACK, J. BIOL. CHEM. 239, 392, 1964

78. LEE, BARNAFI, CHRETIEN, and CHUNG. NATURE, (London)
208: 1093, 1965

79. ASTWOOD, BARRET, and FRIESEN, PROC. NAT. ACAD. SCI.
47:1525, 1961

80. TRIGSTADT, and FOSS, ACTA. ENDOCRINOL. (Kbh.):58:
295, 1968

81. CHRETIEN, TRIANGLE. 13:63, 1974

82. JANRENAUD, and HEPP, (Eds.) in: Adipose Tissue; Regulation
And Metabolic Functions. Stuttgart, G. T. Verlag, New York Aca
demis Press, 1970

83. BRAY, and TRYGSTAD, ACTA ENDOCRINOL. (Kbh) 70:1, 1972

84. FAIN, KOVACEV, and SCOW, J. BIOL. CHEM. 240:3522, 1965

85. BJONTORP, ACTA MED. SCAND. 181:389, 1967