

Colesterol en diabéticos a 2.650 metros (Bogotá) (*)

DOCTORES: MARIO SÁNCHEZ-MEDINA Y JAIME CORTÁZAR (**)

1. Material y métodos

Para realizar este trabajo se estudiaron y revisaron las historias clínicas de 1.500 diabéticos, en la Asociación Colombiana de Diabetes, y se tomó al azar una muestra de 150 casos. Se trataba de pacientes atendidos desde 1954 hasta la fecha, sometidos unos a tratamiento insulínico, otros a hipoglucemiantes, y otros tratados solamente con dietoterapia; pero además estaban incluidos dentro de la muestra pacientes que por razones socio-económicas y educativas no siguieron tratamiento adecuado.

No pretende este estudio de revisión cosa distinta a presentar las variaciones que puede tener la cifra de colesterol sanguíneo a diferentes altitudes, cifra que obviamente no representa el espectro total de la lipemia, y en especial el perfil de las lipoproteínas.

Como veremos más adelante, hemos considerado que el colesterol puede sugerir, en forma directa o indirecta, una idea diagnóstica sobre presunta ateromatosis y sobre alteraciones metabólicas en el individuo diabético compensado o descompensado.

Las observaciones se hicieron de acuerdo con la siguiente agrupación:

- a) Pacientes diabéticos compensados:
 - a-1) Hombres;
 - a-2) Mujeres.
- b) Pacientes diabéticos descompensados:
 - b-1) Hombres;
 - b-2) Mujeres.

(*) Trabajo leído durante el Primer Seminario Bolivariano de Endocrinología. Bogotá, marzo 12 de 1959.

(**) Miembros de Número, Sociedad Colombiana de Endocrinología.

c) Pacientes con Kimmelstiel-Wilson.

Y desde el punto de vista de terapias:

d) Pacientes en tratamiento por dieta exclusivamente.

e) Pacientes en dietoterapia e insulino-terapia;

f) Pacientes en dietoterapia e hipoglucemiantes.

La técnica seguida para la determinación de la colesterolemia fue la de Bloor (1), y las determinaciones mismas fueron hechas en el Laboratorio Clínico de la Asociación Colombiana de Diabetes. Se consideraron como cifras de referencia normales las comprendidas entre 150 y 250 miligramos por 100 c. c.

Simultáneamente con la determinación de colesterolemia se hicieron determinaciones de glicemia.

2. Causas capaces de modificar los niveles de colesterol en sangre

A) Pancreática (insular).

La coexistencia entre la hiperlipemia y la cetonuria (2) demuestra que también existe una relación hiperlipemiante en la cetosis, lo cual ha sido demostrado ampliamente (3, 4) con la movilización de las grasas de reserva ante una falta de carbohidratos alimentarios. Ha sido demostrado (5) que basta administrar glucosa para hacer descender la lipemia. Además se ha comprobado (6) que al inyectar insulina en la cetosis se puede llegar hasta hacer desaparecer los fosfolípidos determinables en la sangre.

Varios autores (7, 8, 9) han notado el aumento de las grasas circulantes y específicamente del colesterol en los diabéticos con tendencia a la acidosis. Las cifras promedio encontradas (10) son de 3.85 gramos por 1.000 c. c. La escuela de Toronto (11) sobre un millar de diabéticos tratados con insulina obtiene un promedio de 2.08 gramos por 1.000 c. c., y la de Joslin (12) sobre 2 millares de casos tan solo en 81 halla una colesterolemia por encima de 4 gramos por 1.000 c. c. De estos enfermos 43 no estaban en coma diabético, pero presentaban en cambio complicaciones diversas: catarata, xantoma, arterioesclerosis, infecciones, etc. Para esta última escuela los valores superiores a 4 gramos por 1.000 c. c. de colesterol en plasma significan la existencia real, o al menos la amenaza, de una complicación; y considera a la hipercolesterolemia mantenida como un índice de mal pronóstico: ocurre por lo general en su sujetos cuya diabetes está mal controlada, y en quienes tarde o temprano se presentan complicaciones diversas. En cam-

bio la hipocolesterolemia, con cifras de 0.9 gramos por 1.000 c. c., representa el derrumbe del organismo, pues todos los casos fallecieron a las pocas semanas, generalmente por TBC o por sepsis. Otros autores (13) llegan a idénticas conclusiones.

De acuerdo con lo dicho, en la revisión total de la bibliografía incluyendo estudios sobre niños diabéticos (14), se evidencia que la diabetes no se acompaña necesariamente de hipercolesterolemia, y que ésta solamente puede hallarse manifiesta en los casos severos de acidosis o en pacientes seriamente complicados, vale decir, en la enfermedad de Kimmelstiel-Wilson.

Se ha comprobado (15, 16) que el valor más alto de colesterolemia se encuentra en las acidosis graves y en el coma diabético, y que este aumento momentáneo no tiene valor pronóstico, ya que se normaliza cuando el individuo entra en vía de compensación. La escuela de Joslin y otras (12, 15) demuestran que no hay relación directa entre colesterolemia y gravedad de la situación clínica. Todo residiría en una inhibición del metabolismo hidrocarbonado, el cual no sería capaz de provocar una movilización grasa circulante en respuesta a posibles requerimientos dinámicos del individuo.

Por otra parte se ha estudiado la lipemia en niños diabéticos sin evidencia de lesión arterial (17), y el promedio de las beta-lipoproteínas, del colesterol, de los lípidos y de los ácidos grasos esterificados es mucho más alto en aquéllos cuyos niveles sanguíneos de glucosa están por encima de 200 miligramos por 100 c. c. Después del tratamiento con insulina, lo cual lleva a la caída de la glicemia, parece que hay constantemente un descenso del nivel beta-lipoproteico (18). Estas observaciones hacen suponer que las beta-lipoproteínas disminuyen en el suero cuando existe un insuficiente aporte de carbohidratos en el diabético no tratado y o sometido a hipoglicemias repetidas.

No parece que la edad ni el sexo tengan influencia sobre el nivel de colesterol sanguíneo en el diabético. Las observaciones que hoy presentamos comprueban, después de todos los estudios revisados, que ni la dieta ni los factores llamados "exógenos" son capaces de hacer descender la colesterolemia del diabético.

Tampoco hay relación entre glicemia y colesterolemia, y así como en la era pre-insulínica todos los diabéticos presentaban niveles altos de colesterolemia, hoy, adultos y niños correctamente atendidos, pueden mantener una colesterolemia dentro de los límites normales.

Resumiendo, es evidente que hasta hoy no se ha podido establecer una relación absoluta y directa entre colesterolemia por una parte, y sexo, dieta, glicemia, insulino-terapia y terapia oral, por la otra. Son las complicaciones de la diabetes las que pueden dar variaciones más elevadas y constantes.

B) Hígado y colesterol.

En las alteraciones hepáticas se presentan variaciones marcadas en la colesterolemia, y más aún: las variaciones son distintas según el tipo de noxa, sea ella una litiasis, una ictericia, una hepatitis, una cirrosis, etc.

El aumento del colesterol está ligado al de la grasa neutra (19) y cabe aceptar que existe "movilización intensa de esta sustancia cuando falta glucógeno hepático". Sin embargo, es posible que no sea éste el factor principal, ya que en la atrofia amarilla del hígado y en los estados degenerativos del hepatocito (20, 21) el colesterol sanguíneo es bajo. Además (19) es efectivo que el hígado interviene en relación al colesterol libre, "pues cuando descienden los ésteres puede decirse que ha pasado el período de retención" y que se progresa lentamente hacia la verdadera insuficiencia del hepatón.

En resumen: a) no existe relación entre función hepática y aumento de la colesterolemia cuando hay interferencia en la absorción lipídica; b) el aumento del colesterol y la relación ésteres libres debe estudiarse en la coleditiasis porque facilitan la estimación del grado de degeneración hepática; c) en el diabético deben estudiarse los ésteres del colesterol como prueba pronóstica en hepatopatía.

C) Nefrosis y colesterol.

La hipercolesterolemia de la nefrosis, en el diabético referida por la mayoría de los autores (22, 23, 24), puede por lo menos presumirse que se deba a la disminución de las proteínas "fracciones específicas" del plasma, capaz de originar reflejamente la movilización de las grasas. Sobre esto no podemos extendernos, ya que sería motivo de estudio diferente; pero en los casos revisados fue posible hallar formas no específicamente nefríticas, con alteraciones sustantivas del nefrón, con espectro proteico normal y con elevaciones significativas de la colesterolemia; por esto es imposible dilucidar el mecanismo por el cual se presenta hipercolesterolemia en la nefrosis de los diabéticos, motivos de nuestra comunicación.

D) Xantomatosis y colesterol.

En la xantomatosis han sido distinguidos dos tipos (25): uno con hipercolesterolemia, que generalmente adopta una forma clínica cutánea (xantoma plano y xantoma tuberoso) y otro con colesterolemia normal y que más a menudo afecta vísceras, hipófisis, vasos y huesos, y que en la piel toma el tipo de xantoma disseminado. Se cree (25) que el primer caso se trata de un depósito "desde fuera", en tanto que en el segundo el colesterol que llena las células estaría fabricado en ellas mismas, las cuales por inferioridad funcional no serían capaces de defenderse del colesterol allí formado.

El mecanismo de las hipercolesterolemias primitivas, las cuales hallamos en algunos casos revisados, demuestran "una disminución notable de eliminación de las esterinas en las heces, por lo cual parece lógico aceptar que se trataría de estados debidos a una dificultad constitucional para la eliminación intestinal del colesterol, en cuya virtud se haría el acúmulo progresivo en la sangre y en los tejidos" (26).

E) Desnutrición y colesterol.

La disminución del colesterol, y en general de los lípidos, en la desnutrición y en el hambre, ha sido adecuadamente estudiada (27). Sin embargo el hecho no depende directamente del estado global de nutrición (depósito graso, equilibrio proteico, etc.), sino específicamente de las reservas hidrocarbonadas, puesto que una vez agotadas éstas hay movilización de grasa en los depósitos. Las variaciones de la colesterolemia se efectúan evidentemente por un reflejo vegetativo (28), cuyo excitante adecuado se halla en el hambre tisular y cuyo efecto marcha por la medula y luego se comunica por las raíces con las fibras vegetativas, puesto que ha sido demostrado (29) que la sección de la medula a la altura de D VI suprime esta reacción.

F) Función tiroidiana y colesterol.

Con gran frecuencia se ha sostenido que la colesterolemia se encuentra elevada en el hipotiroidismo (30, 31, 32, 33, 34). Con menor énfasis se ha sostenido que está más baja que el normal en el hipertiroidismo (35, 36). Sin embargo, si tenemos en cuenta la considerable amplitud del normal, posiblemente 205 ± 75 miligramos en 100 c. c., de acuerdo con las investigaciones con casuística nor-

mal muy numerosa (37), la cifra de una sola determinación prácticamente carece de valor como dato de diagnóstico en alteraciones funcionales tiroidianas. Esto ha sido comprobado entre nosotros (38). Inclusive limitándose a las cifras normales de referencia en la técnica de Bloor (1), $200 = 50$ miligramos por 100 c. c., lo dicho anteriormente es valedero.

Es bien difícil, pues, sostener que la hormona tiroidiana sea, en uno u otro sentido, un factor determinante básicamente del nivel del colesterol en la sangre. Realmente (39) no se puede decir que un individuo presenta hiper o hipocolesterolemia sino cuando se tienen datos anteriores obtenidos en ese mismo individuo. En cambio se sabe que los diversos niveles de colesterolemia tomados en forma seriada dan un índice de la evolución hacia el eutiroidismo, en los casos en que se somete a uno u otro tipo de terapia a pacientes hipo o hipertiroídicos a saber: la colesterolemia siempre disminuye cuando la hipofunción tiroidiana tiende a desaparecer, y la colesterolemia aumenta cuando la hiperfunción tiroidiana tiende a desaparecer.

G) Causas varias.

Si bien las anteriores consideraciones muestran la dificultad en probar que exista una relación estricta y confiable entre colesterolemia y las diversas funciones orgánicas comentadas, la dificultad es aún mayor en aquellos casos en que se ha querido correlacionar cambios en los niveles del colesterol sanguíneo con embarazo y con enfermedades sanguíneas.

Por ello solamente nos limitamos a enunciar que en leucemia y en discrasias sanguíneas puede observarse hipocolesterolemia, posiblemente debido a alteraciones en la relación plasma-hemáticas; y que en el embarazo, sin que sepamos realmente la causa, se observa en general un aumento de la colesterolemia.

Circunstancia completamente distinta es la que se observa en la hipercolesterolemia hereditaria, transmitida posiblemente como carácter recesivo mendeliano.

3. Otros hechos relativos a la colesterolemia

A) Aterogenesis y colesterol.

Se han hecho investigaciones (40, 41) que demuestran que el colesterol va aumentando con la edad, localizado en la capa media de la aorta; y que en la ateromatosis muy posiblemente se localiza (42) en la íntima. En experimentación animal se comprue-

ga que la aorta es capaz de sintetizar el colesterol, y que la aorta ateromatosa fija 6 a 7 veces más colesterol que la aorta normal (43), comprobaciones posibles gracias al empleo de isótopos radioactivos como C-14 y P-32.

Varios autores (44, 45) han observado que en la ateromatosis hay aumento considerable de la fracción beta-globulina con disminución de la alfa-globulina. Por lo demás es evidente que una dieta rica en grasas y colesterol eleva la alfa — 1 — globulina y en los individuos susceptibles a ateromatosis se presenta aumento de las beta-alfa — 2 — globulinas (46).

En síntesis, la ateromatosis produciría, por una anomalía constitucional en el sistema macromolecular de la pared vascular (47), una alteración en el metabolismo intermediario de las gluco y lipoproteínas. Esta anomalía podría estar sola o asociada a la alteración metabólica mencionada.

En 1958 se comprobó (48) el hecho de que la hidrólisis de los triglicéridos es catalizada por una enzima denominada "lipasa lipoproteica" y por la heparina, que es uno de los adyuvantes en la actividad de la antedicha enzima, siendo la heparina parte integrante de lo que se denomina "el complejo enzimático".

La escuela de Gofman (49) ha sostenido la participación de las fracciones lipoproteicas de baja densidad en la génesis de la lesión arterial, y desde luego están mucho más vinculadas que lo que puede estar lo que nosotros, en los diabéticos, hemos convenido en llamar "cifra total de colesterol".

Por último, y frente a todos estos estudios, están las vastísimas investigaciones de la escuela de Minnesota (50), que demuestran que la cifra total de colesterolemia es de igual valor estadístico que la cifra lipoproteica, con la única diferencia de que "ésta requiere el uso de la ultracentrífuga y es de más difícil aplicación al estudio de ambos grupos en humanos" (51).

B) Colesterolemia y metabolismo general del colesterol.

Resumiendo las numerosas observaciones tanto clínicas como experimentales, podemos concluir que la colesterolemia no representa en ningún caso el tipo de metabolismo general del colesterol en un organismo. No solamente no es índice de la velocidad con la cual un organismo sintetiza la molécula del colesterol, sino que tampoco representa la velocidad a la cual es empleada, sea como base de otras moléculas (esteroides hormonales, sustancias biliares, etc.), o sea como colesterol mismo. Además, salvo estudios especiales con técnicas radioisotópicas, no permite saber, ni

quiera aproximadamente, de qué tipo de moléculas partió la síntesis misma, como quiera que se sabe a ciencia cierta que cualquier sustancia convertible en el organismo en ácido acético es precursora potencial del colesterol.

Las primeras experiencias (52) en conejos y ratas probaron que la colesterolemia no paralela las concentraciones totales de colesterol en el organismo de los animales. Las últimas experiencias (53) llegan a mostrar en dicha síntesis una dinámica aparentemente paradójica, queriendo decir con esto síntesis y metabolismo rápido en el hipocolesterolémico, y síntesis y metabolismo lentos en el hipercolesterolémico.

Un ejemplo más de la inconstancia en la posible relación entre colesterolemia y niveles de colesterol en parámetros distintos al hemático, está dado en aquellos casos de administración de dosis potentes fisiológicamente de ACTH, las cuales en un primer período acarrearán una depleción de colesterol en las glándulas corticoadrenales, pero que, de continuarse, ya no sostienen la depleción sino provocan una mayor capacidad de retención de colesterol sanguíneo por parte de las corticoadrenales, las cuales depuran de la cantidad que necesitan al torrente circulatorio.

C) Dieta en el diabético y colesterol.

Ante todo cabe decir que no existe paralelo entre las experimentaciones animales y la humana, con alimentación elevada en colesterol: mientras en algunas especies (pollo, perro) se llegan a producir lesiones ateromatosas, aún en el animal pancreatoprivo, en el hombre la condición es diferente. Así, por ejemplo, una cantidad determinada que elevaría la tasa de colesterol en el animal hasta 10 veces, en el hombre la puede subir un 10% cuando más. Además es sabido que la forma de depósito del colesterol en el diabético se ha encontrado igual que en el sano, en forma de una sustancia lipoidea, en un 40% o más constituida por colesterol, y está dicho que su transporte se hace en forma de complejos lipoproteicos.

Es indispensable mencionar aquí de nuevo la experiencia hecha sobre casi 2.000 individuos (50), en la que siguieron las variaciones de la colesterolemia a lo largo de la vida del individuo, comprobando efectivamente que la elevación máxima se encuentra a la edad de sesenta años y coincide con la aparición de lesiones ateromatosas en este período de la vida. Con ello quedaría establecido el valor diagnóstico de la colesterolemia en el desarrollo futuro de enfermedad coronaria.

Aunados estos dos conceptos, ineffectividad de la dieta para subir en el hombre la tasa de colesterol y aumento progresivo de la misma en la vejez, fácil nos resulta entender que existan otros factores de orden estrictamente metabólico, tanto en el hombre sano como en el diabético, que permitan las variaciones plasmáticas de la sustancia.

Y para explicarlo, la escuela de Minneapolis (50) sostiene dos teorías, una bastante respaldada por la observación, a saber: que las grasas cuantitativamente consideradas en el aporte calórico diario pueden favorecer el aumento progresivo de la colesterolemia (esto se corrobora en distintas edades, razas y países, que han abarcado el Japón, Suráfrica, Australia, los Estados Unidos de América y España), en especial las grasas animales; y una segunda hipótesis, actualmente en investigación, que dice que así como existen trastornos para otros metabolitos, puede haber una alteración en las diversas transformaciones que sufre el colesterol desde que entra en ciclo anabólico hasta que se elimina o excreta.

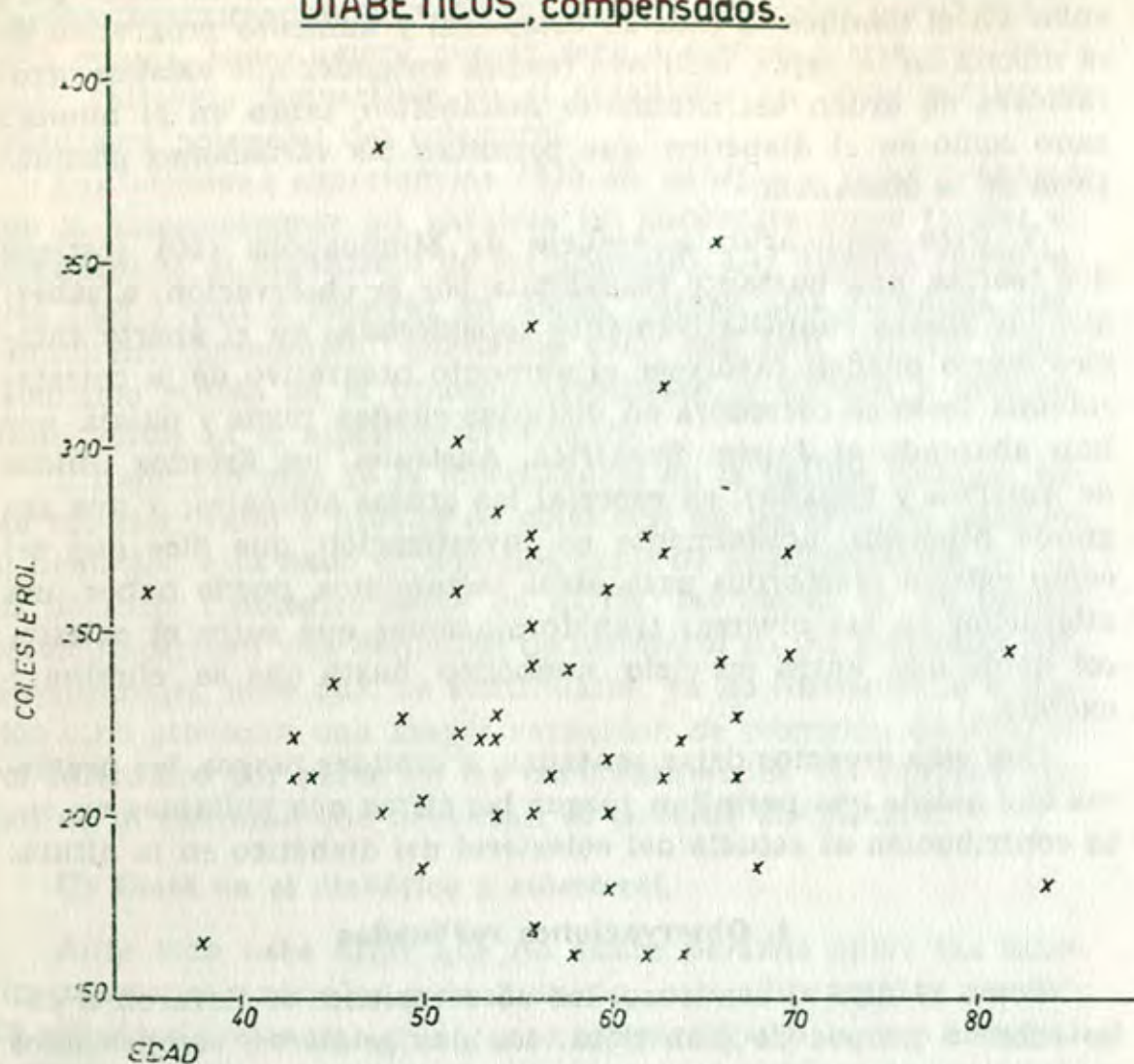
Con esto creemos dejar sentadas, a grandes rasgos, las premisas que quizás nos permitan juzgar las cifras que hallamos en esta contribución al estudio del colesterol del diabético en la altura.

4. Observaciones realizadas

Como se dijo al comienzo, las observaciones se llevaron a cabo sobre 6 grupos de diabéticos: los dos primeros, compensados y no compensados, hacen referencia al grado de control de cetosis; el tercero corresponde a pacientes con Kimmelstiel-Wilson, es decir, pacientes seriamente complicados, y los tres últimos hacen relación al tipo de terapia a que estaban sometidos los pacientes.

El subgrupo de hombres, dentro del grupo de pacientes diabéticos compensados, aparece en la gráfica número 1, localizados en relación a dos datos: edad, que fluctuó entre treinta y cinco y ochenta y cuatro años, y colesterolemia, cuyo promedio fue de 235 miligramos por 100 c. c., con una desviación standard de 50 miligramos. Es objetiva cuando menos la dificultad en obtener una fórmula de relación verdadera.

El subgrupo de mujeres, dentro del mismo grupo anterior, aparece similarmente en la gráfica número 2. La edad fluctuó entre diecinueve y setenta y seis años, y el promedio de colesterolemia fue de 224 miligramos por 100 c. c., con una desviación standard de 45

DIABETICOS, compensados.

GRAFICA NUMERO 1

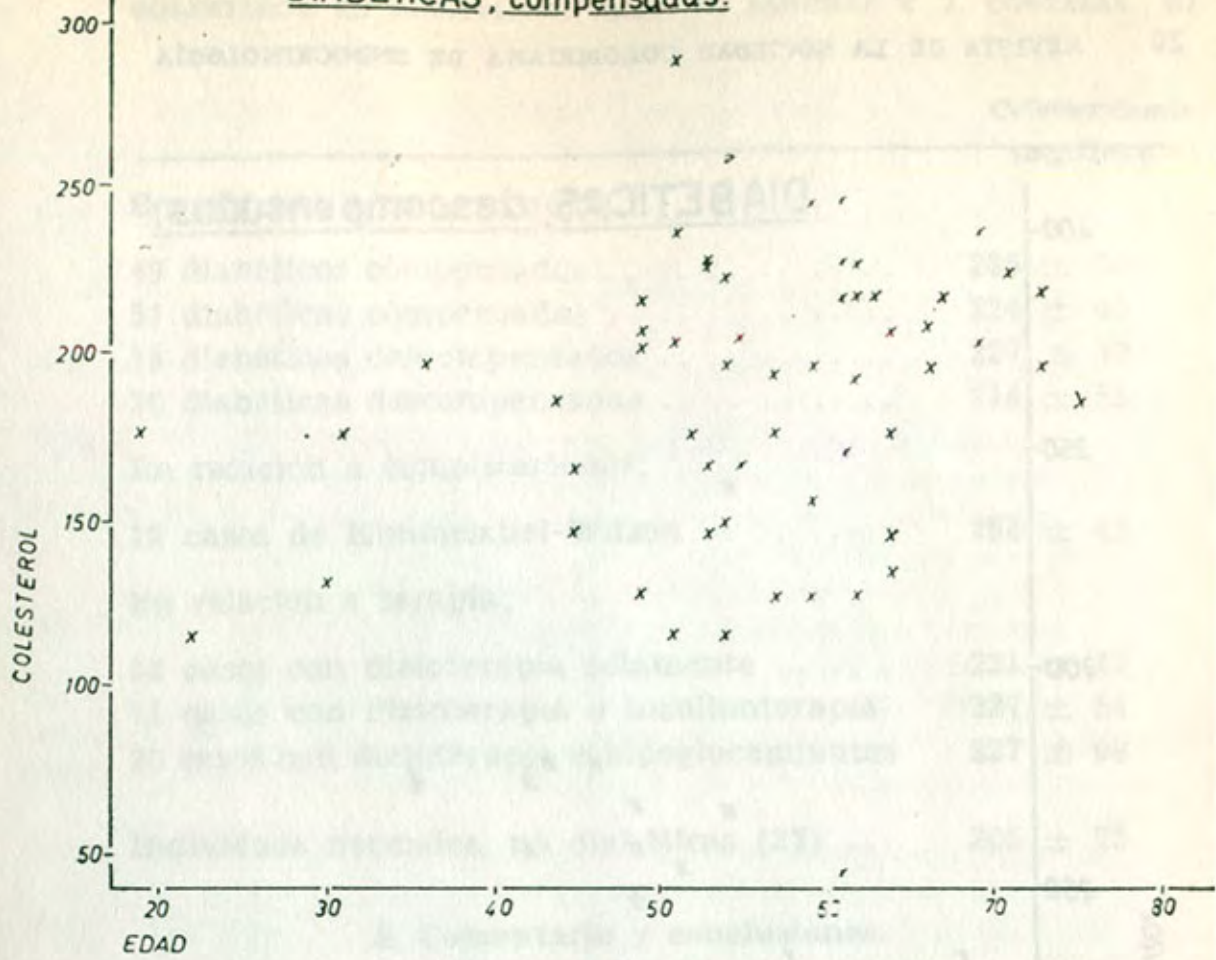
miligramos. La ausencia de relación verdadera constante es manifiesta.

El grupo de pacientes diabéticos descompensados, hombres y mujeres, aparece en las gráficas números tres y cuatro. Las edades fluctuaron para los hombres entre veintiocho y ochenta y seis años, y para las mujeres entre cuarenta y cinco y setenta y nueve; y los promedios de colesterolemia fueron respectivamente 227 y 214 miligramos por 100 c. c., con desviaciones standard de 39 y 55 miligramos. Tampoco existe la posibilidad de obtener una fórmula de relación.

El promedio de los casos que presentaban enfermedad de Kimmelstiel-Wilson fue de 253 miligramos por 100 c. c., con desviación standard de 45 miligramos.

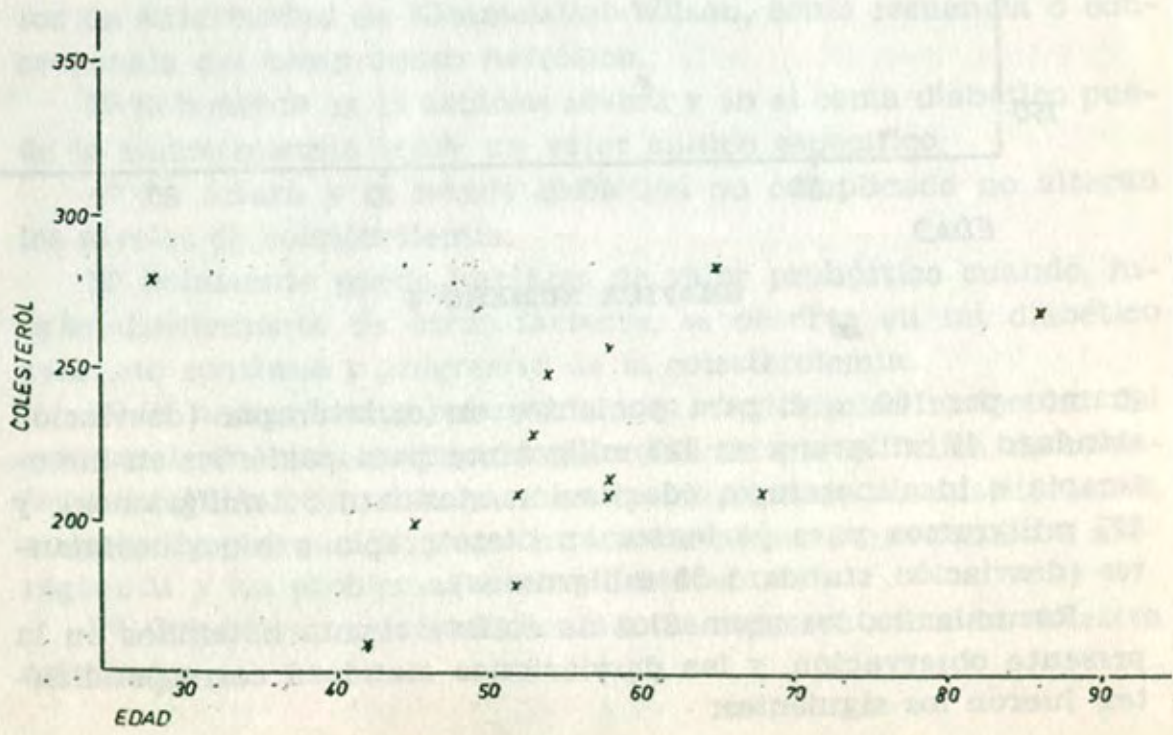
Finalmente en los grupos hechos con base en la diversidad de terapia los valores promedio de colesterolemia fueron: 231 mili-

DIABETICAS , compensadas.

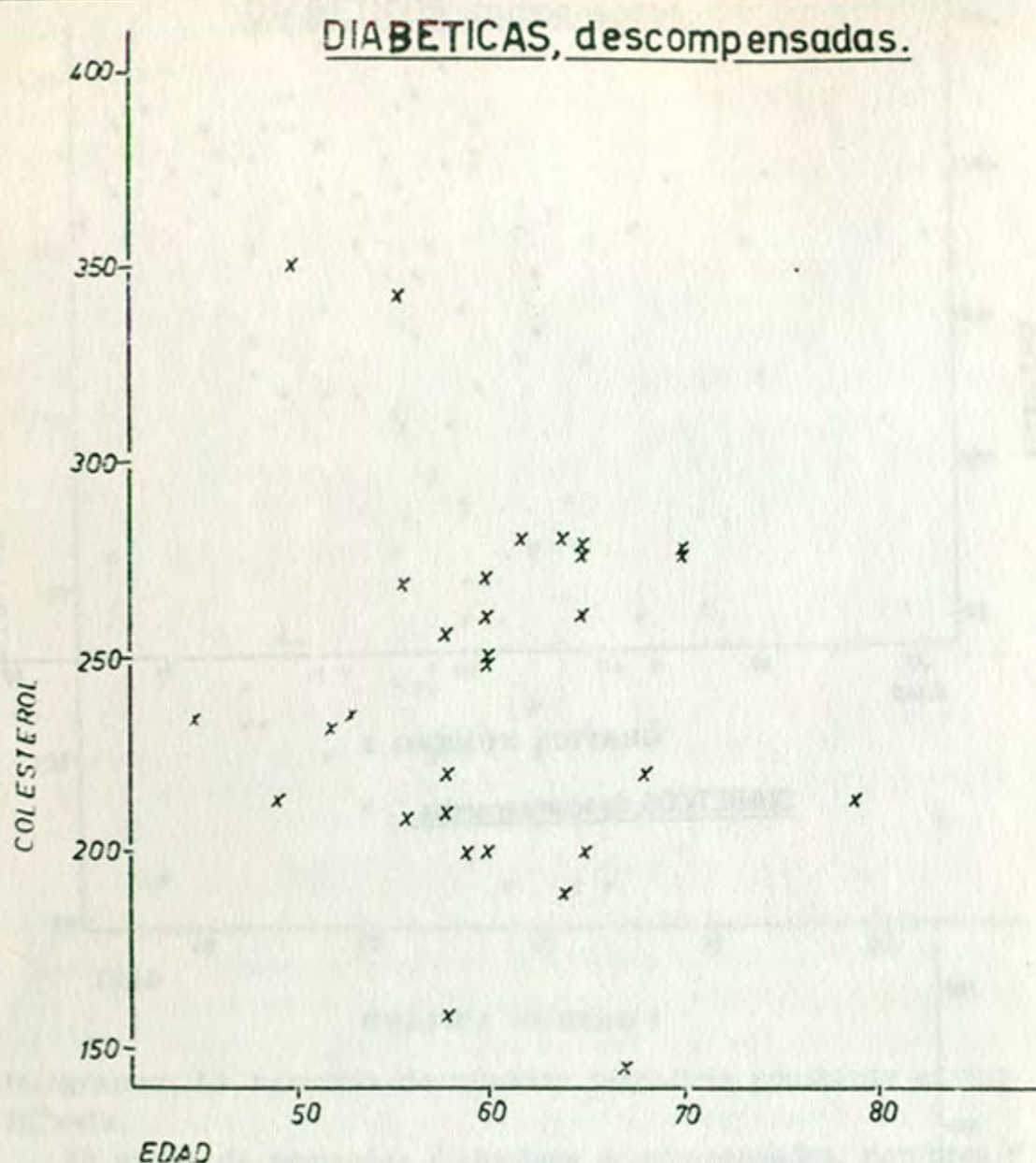


GRAFICA NUMERO 2

DIABETICOS, descompensados.



GRAFICA NUMERO 3



GRAFICA NUMERO 4

gramos por 100 c. c. para pacientes en dietoterapia (desviación standard 47 miligramos); 227 miligramos para pacientes en dietoterapia e insulino-terapia (desviación standard 54 miligramos), y 227 miligramos para pacientes en dietoterapia e hipoglucemiantes (desviación standard 98 miligramos).

Resumiendo, los promedios de colesterolemia obtenidos en la presente observación, y las desviaciones standard correspondientes fueron los siguientes:

Bibliografía

1. BLOOR, W. R.—“The determination of cholesterol in blood”. *J. Biol. Chem.*, 24: 227. 1916.
2. BLISS, G.—“Studies in diabetic lipemia”. *Sup. Acta Med. Scand.*, 3: 106. 1925.
3. WILDER, R. M.—“Clinical diabetes mellitus”, página 526. W. B. Saunders Co., Philadelphia. 1940.
4. WARREN, S.—“The Pathology of diabetes mellitus” 2nd. Edition, página 39. Lea & Febiger, Philadelphia. 1938.
5. ANDERSON, W. K., and WILLIAMS, H. H.—“The role of fat in diet”. *Physiol. Rev.*, 17: 335. 1937.
6. PAGE, I. H.—“Atherosclerosis”. *Circulation*, 10: 1. 1954.
7. WHITE, P. and JOSLIN, E. P.—“The treatment of diabetes mellitus” 7th. Edition, página 618. Lea & Febiger, Philadelphia. 1939.
8. KLEMPERER, J. y UMBER, H.—Citados por GRAFE, E.—“Tratado completo de Clínica Moderna. Fisiología y Patología Generales del metabolismo de los hidratos de carbono”, página 424. Editorial Peuser, Buenos Aires. 1938.
9. BUERGER, L.—“Circulatory disturbances of the extremities”, página 426. W. B. Saunders Co., Philadelphia. 1924.
10. BLOOR, W. R.—“Fat transport in the animal body”. *Physiol. Rev.*, 19: 557. 1939.
11. HUNT, N.—Citado por BEST, H. y TAYLOR, B.—“Las bases fisiológicas de la práctica médica”, II, página 291. Editorial “Cultura”, Habana. 1942.
12. JOSLIN, E. P.—“The treatment of diabetes mellitus”, 9th. Edition, páginas 358, 360. Lea & Febiger, Philadelphia. 1952.
13. RABINOWITCH, G. L.—“Simultaneous determinations of arterial and venous blood sugars in diabetic individuals”. *Brit. J. Exper. Pathol.*, 8: 76. 1927.
14. WHITE, P.—“Diabetes in childhood and adolescence”, página 195. Lea & Febiger, Philadelphia. 1950.
15. COLLENS, W. S.—Citado por DUNCAN, G.—“Enfermedades del metabolismo”, página 832. Editorial Salvat, Barcelona. 1936.
16. JIMENEZ-DIAZ, C.—“Algunos problemas de patología interna”, página 427. Editorial “Científico-Médica”, Madrid. 1944.
17. WHITE, P.—“Diabetes in childhood and adolescence”, página 324. Lea & Febiger, Philadelphia. 1950.
18. WHITE, P.—Citado por DUNCAN, G.—“Diseases of metabolism”, página 327. W. B. Saunders Co., Philadelphia. 1952.
19. JIMENEZ-DIAZ, C.—“Algunos problemas de patología interna”, página 435. Editorial “Científico-Médica”, Madrid. 1944.
20. TANHAUSSER, S. J.—“Lipoidoses—Disease of the cellular lipid metabolism”, página 247. Oxford University Press, New York. 1950.
21. GARN, S. N.; GERTTLER, M. N. and WHITE, P.—“Diet serum cholesterol and coronary artery disease”. *Circulation*, 2: 696. 1950.
22. BEST, M. H.; DUNCAN, G. H.; VAN LOON, E. J., and WALTER, G. D.—“Lowery of serum cholesterol by the administration of a plant sterol”. *Circulation*, 10: 201. 1954.

23. HEYMAN, W. and HECKEL, D. B.—“Hepatic and extra-hepatic depot lipids in rats with experimental nephrotic hyperlipemia”. *Metabolism*, 6: 169. 1957.
24. HEYMAN, W., and LUND, H. Z.—“Nephrotic syndrome in rats”. *Pediatrics*, 7: 691. 1951.
25. TENHAUSSER, S. J.—“Lipoidoses—Disease of the cellular lipid metabolism”, página 158. Oxford University Press, New York. 1950.
26. SCHOENHEIMER, R.—“New Contributions in steroid metabolism”. *Science*, 74: 579. 1931.
27. WILLIAMS, L. M.—Citado por SCHNECKLOTE, R. E.; DUSTAN, H. P., and CORCORAN, A. C.—“Experience with the use of intravenous fat emulsion in the treatment of chronic uremia”. *Metabolism*, 6: 723. 1957.
28. JIMENEZ-DIAZ, C.—“Algunos problemas en patología interna”, página 429. Editorial “Científico-Médica”, Madrid. 1944.
29. WERTHEIMER, E. and SHAPIRO, B.—Citado por (28).
30. GILDEA, E. F.; MAN, E. B., and PETERS, J. P.—“Serum lipoids and proteins in hypothyroidism”. *J. Clin. Investigation*, 18: 739. 1939.
31. EPSTEIN, A. A., and LANDE, H.—“Studies on blood lipoids. The relation of cholesterol and protein deficiency to basal metabolism”. *Arch. Int. Med.* 30: 563. 1917.
32. BOYD, E. M., and CONNELL, W. F.—“Thyroid disease and blood lipids”. *Quart. J. Med.*, 5: 455. 1936.
33. HURXTHAL, L. M.—“Blood cholesterol in thyroid disease; myxedema and hypercholesterolemia”. *Arch. Int. Med.*, 53: 762. 1934.
34. FOLDES, F. F., and MURPHY, A. J.—“Distribution of cholesterol esters and phospholipid phosphorous in blood in thyroid disease”. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 62: 218. 1946.
35. MAN, E. B.; GILDEA, E. F., and PETERS, J. P.—“Serum lipoids and proteins in hyperthyroidism”. *J. Clin. Investigation*, 19: 43. 1940.
36. PETERS, J. P., and MAN, E. B.—“The significance of serum cholesterol in thyroid disease”. *J. Clin. Investigation*, 29: 1. 1950.
37. PETERS, J. P., and MAN, E. B.—“The interrelations of serum lipids in normal persons”. *J. Clin. Investigation*, 22: 707. 1943.
38. UCROS, A.—“Valor diagnóstico del metabolismo basal, yodoproteínea y colesterolemia en la exploración funcional del tiroides”. *Rev. Soc. Colomb. Endocrinol.*, 1: 5. 1955.
39. SPERRY, W. M.—“The concentration of total cholesterol in human blood serum”. *J. Biol. Chem.*, 117: 391. 1937.
40. HIRSCH, J.; AHRENS, E. H.; INSULL, W.; TESALTAS, T. T.; BLONSTRAND, R., and PETERSON, N.—“Dietary control of serum lipids in relation to atherosclerosis”. *J. A. M. A.*, 164: 1905. 1958.
41. HOLLMAN, R. L.—“Lipid metabolism and atherosclerosis”. *J. A. M. A.*, 164: 1904. 1957.
42. PATTERSON, J. C.; MOFFATT, T., and MILIS, J.—“Alkaline phosphatase activity in early atherosclerotic plates”. *Circulation*, 12: 485. 1955.
43. ZILVERSMITH, D. B.—“Current concepts of lipid metabolism”. *Am. J. Med.*, 23: 120. 1957.
44. COTTET, J., et MATHIVAT, A.—“L'acid phenyl-ethyl-acétique est-il antiatherogénique?” *Presse Med.*, 63: 1.005. 1955.

45. MATHIVAT, A., et COTTET, J.—"Essay clinique dans hypocoestero-
lemia, l'acid phenyl-ethyl-acetique". Bull. & Mem. Soc. Med. Hopitaux, 68:
1.030. 1953.

46. SCHOENHEIMER, R., and SPERRY, W. M.—"A micro method for the
determination of free and combined cholesterol". J. Biol. Chem., 105: 745. 1934.

47. GOFMAN, G. W.—"Observations on the fat ingested cholesterol to
man". Circulation, 6: 359. 1952.

48. FREDRICKSON, D. S.—"Some biochemical aspects of lipid and lipo-
protein metabolism". J. A. M. A., 164: 1.895. 1958.

49. GOFMAN, G. W.; HANING, M.; JONES, H. B.; LAUFFER, M. A.;
LAWRY, E. Y.; LEWIS, L. A.; MAN, E. V.; MOORE, F. E.; OLMSTED, F.,
and YEAGER, F. J.—"Evaluation of serum lipoprotein and cholesterol mea-
surements as prediction of clinical complications of atherosclerosis". Circula-
tion, 14: 691. 1956.

50. KEYS, A.—"Modern concepts on cardiovascular disease". Circulation,
13: 317. 1956.

51. GRANDE, F.—"Dieta y enfermedades degenerativas". *Diá Médico*, 1.790.
1956.

52. FLEISCHMANN, W., and SCHUMACKER, H. B. Jr.—"The relationship
between serum cholesterol and total body cholesterol in experimental hyper-
and hypothyroidism". Bull. John Hopkins Hosp., 71: 175. 1942.

53. RODHES, C. P.—"Cholesterol metabolism. C-14 tagged compounds".
Comunicación en el Symposium de Brookhaven, 1957.