

SOCIETAT CATALANA DE BIOLOGIA

FILIAL DE L'INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS

COL·LOQUIS - I

# COLESTEROL

BARCELONA

1964



**COL·LOQUIS  
DE LA  
SOCIETAT CATALANA DE BIOLOGIA**

**I  
COLESTEROL**

**This One**



**KADO-QT6-DR65**



SOCIETAT CATALANA DE BIOLOGIA

FILIAL DE L'INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS

COL·LOQUIS-I

# COLESTEROL

BARCELONA

1964

**Dipòsit Legal: B. 24.725-1964 - Altés, S. L. - Barcelona**

*El dia 11 de desembre de 1962 tingué lloc el primer dels Col·loquis de la SOCIETAT CATALANA DE BIOLOGIA, que fou dedicat a l'estudi del Colesterol. La sessió se celebrà sota la presidència del Dr. J. ALSINA I BOFILL. Foren ponents els Drs. P. PUIG I MUSET, R. CASARES I POTAU, J. LAPORTE I SALAS i I. BALAGUER I VINTRÓ. Intervingueren en la discussió els Drs. ALEMANY I VALL, DUARTE, FORNELLS I PUIG i GABARRÓ.*





## INTRODUCCIÓ

pel

Dr. J. ALSINA I BOFILL

Comencem avui la primera de les nostres sessions monogràfiques, que dediquem al colesterol perquè creiem que aquesta substància i tot el que la volta té un innegable interès per a tots els biòlegs.

Fa molts anys que el colesterol volta pels laboratoris, per les acadèmies, per les revistes científiques, àdhuc per la premsa no professional i sensacionalista, i, malgrat això, segueix tancant una tal quantitat d'incògnites, que conserva, tant per al fisiòleg com per al bioquímic o el terapeuta, una viva actualitat. Segurament aquesta actualitat es mantindrà encara molts anys. Per veure si aclarim alguna d'aquestes incògnites hem demanat als nostres companys PUIG I MUSET, LAPORTE, CASARES i BALAGUER I VINTRÓ, especialment entesos en aquesta matèria, que vinguin ací a explicar-nos el que ells en saben.

Entre tots hem convingut d'establir una condició prèvia, i és la de no moure'ns del colesterol. Per tant, ells no parlaran per a res d'aquells altres lípids, indubtablement interessants i indubtablement entroncats amb el colesterol i amb les seves funcions, que integren el lipidograma de l'individu normal i patològic. Endinsar-nos en la fronda del lipidograma representaria allargar talment aquesta sessió que seria impossible d'acabar-la en un terme lògic. Però això no vol pas dir que concedim al colesterol ni una preeminència en el paper fisiològic ni en el paper patogen, ni que creguem que sigui la substància que haurà de donar-nos la clau per a resoldre els múltiples problemes que plantegen la bioquímica i la patologia de l'aterosclerosi. Si li donem una prioritat és perquè és el que ha atret una atenció general arreu del món i podem considerar-lo avui per avui com el lípid pilot dins el lipidograma normal i patològic.



# BIOSÍNTESI DEL COLESTEROL

pel

Dr. P. PUIG I MUSET

El tema, com acaba de dir bé el Dr. ALSINA I BOFILL, és amplíssim. Fins i tot la fracció que em correspon a mi ha estat motiu de llibres voluminosos i de revisions extensíssimes. Per això intentaré de reduir l'explicació a tres o quatre dades que considero que tenen interès, no solament pensant químicament, sinó fins i tot biològicament, i àdhuc pensant des del punt de vista de la fisiopatologia. Començarem per considerar l'estructura del colesterol, que sorprèn d'antuvi i sembla molt complexa. Però la realitat és que, malgrat aquesta suposada complexitat, i tal com intentaré de demostrar, aquesta molècula es forma d'una manera extraordinàriament senzilla i extraordinàriament ràpida a l'interior de l'organisme. El colesterol és un dels cossos relativament complicats que coneixem des de fa més anys; l'any 1740, ja fou identificat.

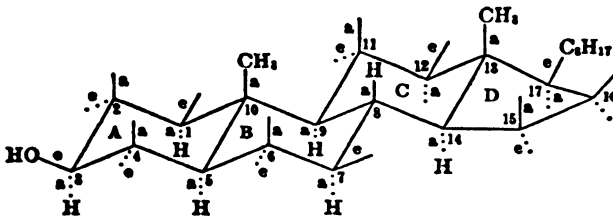


Fig. 1

Això és degut al fet que la natura ens l'ofereix — malauradament amb freqüència — en un estat completament pur en els càlculs biliars, i a partir d'ells hom el pogué identificar i li fou donat el nom de colesterol, de χολή,

bilis, i στερεός, sòlid. Una de les coses sobre les quals hom insisteix en l'actualitat és, al marge de la fórmula química empírica, la seva estructura geomètrica. Les fórmules, com ja sabeu, no són purament una entelèquia, sinó que corresponen realment a una estructura geomètrica ben delimitada. Ací tenim (fig. 1) una visió, com si diguéssim, de perfil de la molècula de colesterol. Aquesta estructura condiona una de les seves propietats, com més endavant veurem. La molècula de colesterol té unes dimensions de l'ordre de 16 Å de llargada i d'uns 7 Å d'amplada per uns 5 Å de gruixària. Hem vist que no és aplanat, sinó que fa plecs. El punt bioquímic important en relació amb totes les propietats del colesterol és l'oxidril en posició 3. I això tant quant a la seva formació, com quant a les seves propietats bioquímiques que determinen les seves funcions especialment en relació amb la permeabilitat de la membrana i amb la formació de l'ateroma. Aquesta complexitat del colesterol a l'hora de la seva formació ve condicionada simplement per la unió de grups acetats. L'acetat és un dels casos més petits de la química orgànica, ja que únicament té dos carbons amb un grup metílic i un carbó carboxílic. Ja en els primers assaigs fets utilitzant isòtops, hom pogué veure el fet curiós que tota aquesta estructura ve determinada per un carbó metílic i un de carboxílic gairebé en forma totalment alternada; talment, que si hom posa acetat en un teixit, o bé en un homogeneïtzat de teixit, a partir d'aquell acetat es forma el colesterol; és a dir, que aquest cos tan petit, de 2 carbons, forma el colesterol, que en té 27.

Ara: hi ha dues fases en la biosíntesi del colesterol; una en medi completament anaeròbic, és a dir, que la presència d'oxigen molecular destorba aquesta fase. I a partir de l'àcid acètic es formen una sèrie de cossos (fig. 2), dels quals, per exemple, l'acetoacetil és el resultat de la unió de dues molècules d'acetil. A partir d'aquest cos es passa a l'àcid mevalònic i al pirofosfat de farnesol, que és un isoprè; a partir de 3 molècules d'isoprè es forma ja el farnesil, i a partir de 2 molècules de farnesil es forma l'esqualè. Bé que a la figura li hem donat aquesta estructura, aquest replec, la realitat és que l'esqualè és un hidrocarbur lineal. Ara: quan reacciona en medis aeròbics s'ha demostrat que fa uns replecs i pren aquesta estructura (fig. 3). I això és fonamental per a la formació del colesterol. Aleshores l'esqualè se cicla, i aquest és el punt sobre el qual penso insistir a continuació. A partir de l'esqualè ciclat, ja tenim el primer esterol: el lanosterol. Vénen després el zimosterol, el desmosterol i el colesterol, i a partir del colesterol, els àcids biliars, les vitamines i totes les hormones esteroides. És molt curiós com aquell esqualè, que, com he dit, podem considerar estirat, es replega d'aquesta

**I** BIOSINTESI DEL COLESTEROL  
ETAPES ANAEROBIQUES

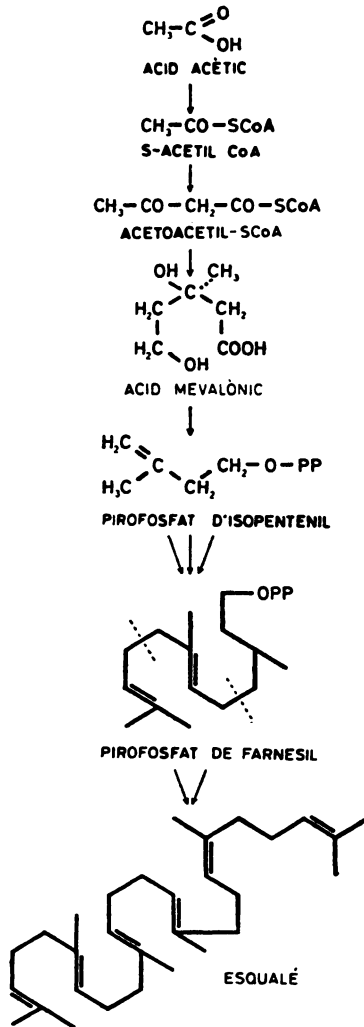


Fig. 2

manera. De fet, quan hi ha un doble enllaç, implica que hi ha un electró que va d'un carbó a un altre, és a dir, un electró ressonant. Si en aquest punt s'hi acosta un cos que estigui en dèficit d'electrons, com és el radical hidroxil — del tipus anomenat pels francesos electró *célibataire*, un electró solter — que necessita un altre electró, l'electró ressonant salta i s'uneix amb l'hidroxil.

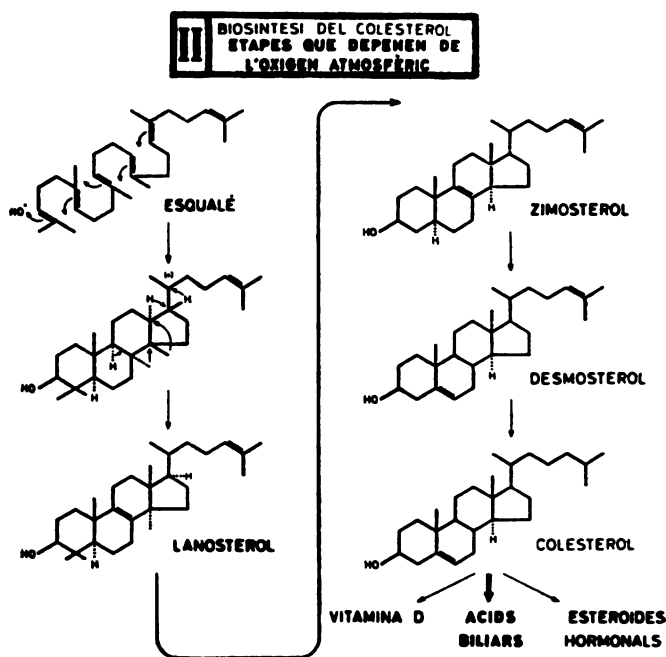


Fig. 3

Això fa que el carbó del costat quedi també amb un dèficit d'electrons, atès que compartia el que ha saltat. I aleshores un altre electró compartit salta d'un lloc a l'altre. Així com un joc de cartes que es plega, es desenvolupa aquesta reacció concertada, la *non stop reaction*, com diuen els anglesos. Mercès a una reacció que no es pot deturar, la molècula queda totalment ciclada. Un dels processos més bonics que han estat estudiats en aquests últims temps és com la presència d'un producte electrofílic implica la ciclització d'aquesta cadena que queda replegada per la presència del mateix enzim

que catalitza aquesta fixació que és l'esqualè-oxidociclasa. A la fig. 4 he pretès, a base de dibuixar a escala diferent ambdós cossos, de demostrar que, si bé és important per a la formació del colesterol l'esqualè, ho és

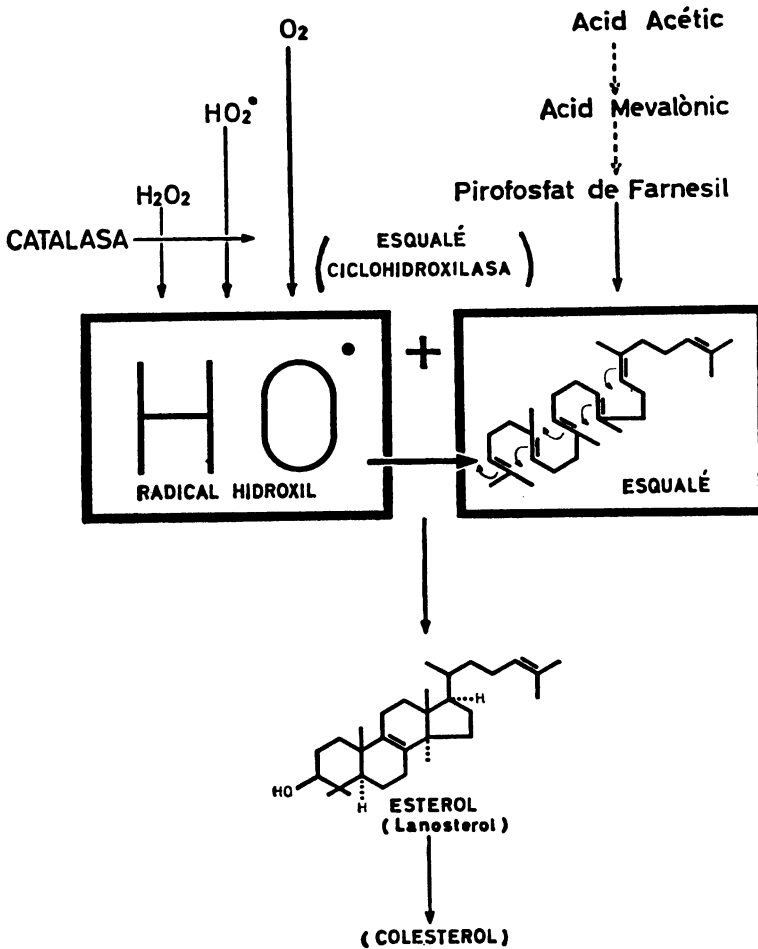
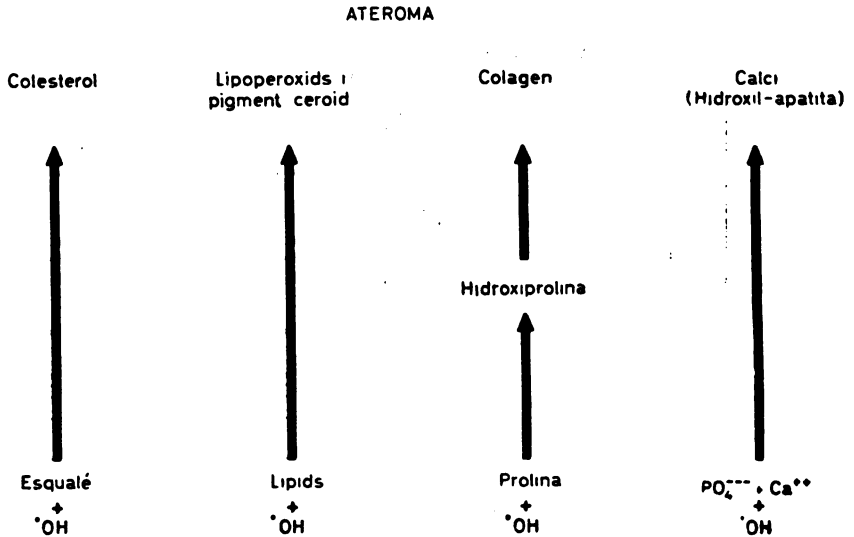


Fig. 4

també la presència dels radicals hidroxils. Si no hi ha aquest radical hidroxil, tot aquest desplaçament electrònic que provoca la ciclació i la formació del colesterol no pot produir-se. I això té importància, perquè és evident que la terapèutica anticolesteròlica d'avui es basa en la inhibició d'aquests

passos que hi ha fins a arribar a l'esqualè. Però nosaltres hem vist que si inhibim la formació d'una excessiva quantitat de radical hidroxil, també es pot inhibir la formació del colesterol. I tots els nostres treballs van encaminats a buscar maneres d'interferir els cossos que poden donar lloc a la presència d'aquest radical hidroxil. Té importància intentar d'evitar un excés de radical hidroxil, ja que de la mateixa manera que es pot inhibir teòricament la formació dels esterols i, per tant, del colesterol, es pot inhibir la d'altres cossos. Per a fer el colesterol cal la presència d'esqualè i d'hidroxil. Ara: els altres components que es troben a l'ateroma (fig. 5), com són els lipoperòxids i els pigments cerosos, simplement hi són perquè hi ha un hidroxil que es



fixa sobre els lípids. Quant al colagen, el seu component més important, l'aminoàcid que en condiciona l'estructura, és la hidroxiprolina, que es forma amb prolina i un hidroxil, i un altre compost aterogen, el calci, està en forma d'hidroxil-apatita, formada per fosfat càlcic i aquest hidroxil.

Per acabar només voldria destacar la importància del colesterol, és a dir, el significat del colesterol des del punt de vista bioquímic. Quan fou descobert era un producte patològic, ja que fou trobat en els càlculs biliars. Posteriorment, l'any 1901 i el 1911, hom estudià un fet molt curiós, i és que el colesterol inhibia l'hemolisi que produïa la digitonina o la digitoxina,



i les saponines en general. Aleshores, de la seva possible utilitat en les anèmies hemolítiques hom passà a donar-lo en les anèmies en general, i d'ací a emprar-lo en tots els processos infectius, atès que en llur major part hi havia anèmies, especialment amb els règims recomanats abans. La colesterina — com aleshores se'n deia — era una mena de panacea que podia actuar farmacològicament en la major part dels processos morbosos. Posteriorment — diuen els francesos, comentant això amb una certa gràcia —, quan va passar d'ésser colesterina, femení, a ésser colesterol, masculí, hom li descobrí una sèrie d'inconvenients fins al punt que ara aquest cos és presentat com a molt tòxic, puix que forma part de la lesió ateromatosa. La realitat és que ni aquest cos no és molt tòxic, ni és una panacea terapèutica. La realitat és que té una sèrie de funcions importantíssimes que vénen determinades per la seva estructura físico-química. Si, per exemple, en la vaina mielínica (fig. 6) a diferents augments, veiem que és formada per la presència d'un tipus de fosfàtid-colesterol, un altre tipus de lípid com és el cerebròsid-

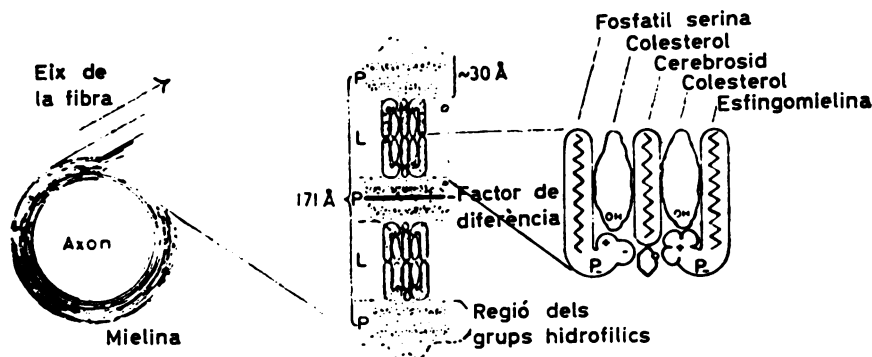


Fig. 6

colesterol, es comprèn que és totalment imprescindible la presència del colesterol a la membrana no solament mielínica, ans encara en tota membrana cel·lular, cosa que implica dir en tota la vida de la cèl·lula. Ara: en determinades condicions aquest colesterol es pot dipositar dins les artèries, i aleshores esdevenir un producte patogen; però això ja depèn d'una sèrie de circumstàncies fins i tot alienes a la mateixa estructura del colesterol. En realitat, depèn d'un fet: que a l'artèria hi hagi unes condicions que són les que determinen la seva diposició patològica.



# COLESTEROL I MALALTIES VASCULARS

pel

Dr. R. CASARES I POTAU

És un salt molt brusc el que fem des de la bioquímica a la clínica, però l'única excusa legítima de la preocupació actual pels aspectes qualitatiu i quantitatiu del colesterol en el plasma és que hom suposa que aquest té una influència molt important en la patogènia de l'aterosclerosi. Per tant, el títol de la meua intervenció en aquest Col·loqui equival a "Colesterol i Aterosclerosi". No cal subratllar, doncs, la importància d'aquest problema.

L'establiment d'una relació entre l'un i l'altra es basa en observacions de tipus divers que podem resumir des d'ara per tal de donar idea dels punts que caldrà comentar. En primer lloc, el colesterol es troba, acompanyat d'altres lípids, en les lesions ateroscleròtiques. Segonament, experiments fets en alguns animals ens ensenyen que quan s'ha provocat en aquests una hipercolesterolèmia apareixen unes lesions vasculars més o menys semblants a les de l'aterosclerosi humana. Tercerament, en certes malalties de l'home en què existeix una hipercolesterolèmia, hom aprecia una major freqüència d'aterosclerosi. Finalment, alguns estudis epidemiològics assenyalen l'existència d'una relació entre el contingut de colesterol en la sang i l'aterosclerosi.

Em sembla interessant de fer, ara, un resum de l'anatomia patològica de l'aterosclerosi. La lesió de l'aterosclerosi, quan ja es troba plenament constituïda, consisteix en les dues formacions que descriuré, col·locades l'una sobre l'altra i situades en l'íntima de les artèries:

1. La que toca més directament a la llum del vas, només recoberta per l'endoteli, és l'anomenada "fibrosi de l'íntima", i consisteix en una proliferació conjuntiva fibrosa.

2. Immediatament al dessorra d'aquesta formació hi ha un dipòsit o acumulament de greixos, que en part és contingut en els espais tissulars

i en part, en forma de fines gotetes, dins el citoplasma vacuolat de grans cèl·lules rodones o ovoides, que són les cèl·lules escumoses o lipòfags. És ací on es troben el colesterol i els seus esters, acompanyats de triglicèrids i pigment ceroide. I sembla que el colesterol és el primer lípid que apareix a la placa.

Aquesta és la lesió ja ben establerta i alhora ben reconeguda per tothom. No hi ha, però, unanimitat d'opinió sobre la manera com aquestes lesions es comencen a produir, és a dir, sobre les lesions prèvies que poden existir.

Així, uns creuen que la primera lesió és una degeneració mucoide de la substància fonamental de l'íntima — dita també "edema inicial", "edema agut alipídic", "seqüestració" — i que més tard ve la proliferació de lipòfags; i, més tard encara, la reacció fibrosa, ja com a efecte secundari d'aquesta lesió inicial.

Per a d'altres, els acumulaments de greix i la fibrosi són dos processos diferents, que poden ésser nocius per ells mateixos, però que només quan coincideixen donen una lesió típica de l'aterosclerosi. Així veiem com SAPHIR, d'una part distingeix els acumulaments grassos a l'íntima en forma de taques o franges llises o lleugerament elevades, de color blanc groguenc, recobertes per l'endoteli normal, a les quals reserva el nom d'*ateroma*. En elles no hi ha proliferació de teixit conjuntiu ni cap altra reacció tissular notable, ni tampoc destrucció de teixit. Es veuen molt sovint en els infants, i sembla que poden desaparèixer amb el creixement. D'altra part, distingeix les *plaques fibroses*, que produeixen una elevació de l'íntima: són d'un color blanc grisós, perlades, i es conserven llises i brillants perquè són recobertes de l'endoteli intacte. Aquestes plaques fibroses són degudes a una proliferació de l'íntima, amb fibrosi i hialinització, la qual proliferació va precedida d'una degeneració mucoide o fibrinoide: l'anomenada "proteïnosi". Aquestes plaques fibroses són les que, en realitat, donen rigidesa al vas.

La lesió descrita com a "ateroma" per SAPHIR està extensament distribuïda per l'oarta, i les artèries coronàries d'un petit grup de casos que sofreixen un trastorn hereditari del metabolisme del colesterol cursen amb hipercolesterolèmia i sovint presenten plaques xantomatoses en el teixit subcutani. Això no obstant, aquestes plaques poden conduir ulteriorment a la destrucció tissular i a la formació de cavitats ateromatoses. També en adults joves es veuen aquests tipus de lesions que han atacat no solament l'aorta, sinó també les artèries coronàries, cerebrals i renals. Es troben com a fet accidental, però també formant part d'un procés destructiu acompanyat de la formació de cavitats i úlceres ateromatoses, amb trombosi subsegüent d'artèries coronàries i mort sobtada. En tots aquests casos, però,

la concentració de colesterol en la sang és extraordinàriament elevada, de 100 mg per 100 c.c., o encara més.

La segona lesió descrita, la "placa fibrosa", quan es troba a l'aorta no té significació clínica si no és que es troba en el naixement de les coronàries, i aleshores ha donat lloc a fibrosi del miocardi i fins i tot a infarts. Quan es troba en els troncs supraòrtics pot ésser la causa de la síndrome de MARTORELL-FABRÉ o malaltia de TAKAYASU. Quan es troba a l'origen de les artèries renals pot ésser causa d'hipertensió. I quan afecta les artèries de petit calibre origina l'oclusió del vas amb isquèmia o infart del territori corresponent (el cerebral i el coronari, com a més freqüents).

Quan es combinen totes dues lesions és quan tenim l'aterosclerosi típica, però aleshores l'ateroma es transforma en una lesió destructiva, amb possible ulceració, i a la base es poden produir petites hemorràgies i per damunt es poden establir trombus murals.

Finalment, podríem citar una altra explicació, la teoria de DUGUID, segons la qual la lesió primitiva és la placa fibrosa, i aquesta és constituïda per l'organització d'un trombus laminar adherit a la paret arterial. La nova vascularització que apareix a la base d'aquesta placa és inadequada per a nodrir-la o reabsorbir-la, i els canvis degeneratius condueixen a l'edema de la placa i a la necrosi i àdhuc a la calcificació en petits focus. Després, les zones degenerades es vascularitzen i apareixen hemorràgies repetides que originen un dipòsit successiu de colesterol insoluble i l'acumulació de lipòfags. O sia que, segons aquesta teoria, el colesterol apareix com a conseqüència de les destruccions tissulars prèvies i de l'acumulament de sang. Ací podríem citar el fet que els vessaments que envelleixen dins les seroses acaben a vegades transformant-se en vessaments rics en colesterol; s'han descrit hidroceles colesteròliques, pleuresies colesteròliques i pericarditis colesteròliques, un cas molt interessant de les quals ha estat publicat pel meu mestre, el Dr. CODINA-ALTÉS.

M'ha semblat convenient de fer aquesta exposició de l'anatomia patològica perquè hom vegi des d'un bon començament les dificultats que es troben en aquest problema i a fi de poder seguir després la crítica dels resultats experimentals i clínics.

El fet és que es troba colesterol a les lesions ben establertes de l'aterosclerosi. Com ha arribat aquest colesterol a l'interior de la lesió? Acabem de veure en tot el que hem dit que s'hi dibuixen les dues teories que des de fa anys es combaten mútuament: *infiltració versus formació local*. No s'ha pogut comprovar una relació quantitativa entre la concentració del colesterol

o dels lípids totals extractables en el sèrum i la concentració de les mateixes substàncies en l'aorta, en els homes de diferents edats. Aquesta correlació només es troba en la xantomatosi que cursa amb nivells alts de colesterol i en les lesions més primerenques de l'aterosclerosi experimental. Hi ha moltes proves a favor i en contra de cada un dels termes del dilema. Però, ja que fa poc parlàvem de l'anatomia patològica, voldria assenyalar que una de les proves a favor de la formació local seria la preferència per unes determinades localitzacions de les lesions ateroscleròtiques en l'aorta de l'home. En resum, el fet és que el colesterol es troba a les plaques d'ateroma, però encara no sabem com s'hi posa.

Repassem ara les experiències fetes en animals en les quals ha estat provocada una hipercolesterolèmia. Hom ha pogut obtenir, d'aquesta manera, lesions que s'assemblen a l'aterosclerosi humana. No puc fer en aquest moment una descripció dels nombrosos experiments duts a terme en l'estudi de l'aterosclerosi experimental. Existeixen veritables muntanyes de publicacions. Només voldria fer un resum crític del que fa referència al colesterol. I això sol ja ens fa remuntar a 50 anys enrera, quan ANÍТХOV, un rus, seguint unes experiències fetes pel seu compatriota IGNATOWSKI, aconseguí de provocar lesions ateromatoses en conills sobrealimentats amb colesterol. L'augment del colesterol en la dieta ha marcat la línia d'experimentació a seguir pels investigadors posteriors, que han anat fent la prova en diferents espècies animals. Hom ha pogut provocar així lesions d'ateroma primerament en conills, després en rates, després en gossos, en simis, en pollastres i en gallines. Ara: existeixen marcades diferències entre les espècies animals quant a la susceptibilitat per l'aterogènesi induïda per la dieta. Fóra molt llarg d'enumerar aquestes diferències, però és un fet fonamental que en algun d'aquests animals cal afegir un altre mecanisme perquè la sobrecàrrega alimentària amb colesterol arribi a provocar lesions d'ateroma. És més: les variacions en qualsevol dels components majors de la dieta — greixos, proteïnes, carbohidrats — poden afectar el nivell del colesterol en la sang, i així s'ha assenyalat en els darrers anys que els greixos rics en àcids grassos insaturats impedeixen l'elevació del nivell de colesterol, al revés dels que tenen àcids grassos més saturats.

S'ha aconseguit també l'augment del nivell de colesterol per altres mecanismes, que en general es dirigeixen a provocar alteracions de les glàndules endocrines: l'exemple més clar és el de l'hipotiroïdisme en el conill. S'han investigat els efectes dels corticoides suprarenals, dels estrògens, dels andrògens, del pàncreas. Però l'actuació concreta de cada una d'aquestes glàndules

no ha acabat d'aclarir-se en tota la llarga sèrie d'experiments que s'han anat succeint, puix que sovint els resultats són completament contradictoris.

Però comparem ara l'aterosclerosi experimental i la humana, i veurem que s'hi troben diferències importants. Primer, en la morfologia: en l'experimentació no s'arriba a la formació de la lesió completa; hi manca la placa fibrosa, les hemorràgies, la calcificació, les úlceres. Segon, en la distribució, puix que, en general, les lesions es troben a la porció ascendent de l'arc aòrtic, i, en canvi, en l'home amb aterosclerosi extensa, les més importants es troben a la bifurcació de l'aorta. A més, en els animals, les plaques d'ateroma també apareixen en l'endocardi valvular i en les artèries pulmonars, cosa no gens freqüent en els homes. En canvi, les petites artèries i les arterioles queden indemnes. Una tercera diferència important es troba en el dipòsit lipídic extravascular, que és més o menys extens segons sigui l'espècie animal, i que afecta el fetge, les suprarenals, el sistema reticuloendotelial. Aquests dipòsits no formen part del quadre de l'aterosclerosi humana. Però la més important, potser, de totes les diferències és que la trombosi coronària i l'infart de miocardi no acostumen a produir-se en aquestes experiències.

Cal indicar que el període de temps que poden durar aquests experiments és limitat per la vida mitjana de cada una d'aquestes espècies animals, que en cap cas no és comparable a la de l'home. Per altra part, les sobrecàrregues amb greixos que s'experimenten són tan considerables que no poden tampoc ésser comparades amb cap de les dietes humanes.

Totes aquestes consideracions ens fan veure que el problema encara no es pot donar per resolt. Només podem afirmar, com a resum, que és un fet que una hipercolesterolèmia provocada per una sobrecàrrega de colesterol a la dieta, o per altres mitjans, va acompanyada en certs animals de lesions arterials del tipus de la placa o estria grassa.

Parlem ara del colesterol en la patologia humana. És a dir, passem a estudiar les correlacions clíniques entre el colesterol i l'aterosclerosi. La més evident és la gran incidència, comprovada a bastament, d'aterosclerosi en certes malalties associades amb hipercolesterolèmia, i que són: la diabetis, el mixedema, la nefrosi i la xantomatosi familiar hipercolesterolèmica. Bé que, d'aquesta faceta, ens en parlarà més tard el Dr. BALAGUER, voldria fer algunes observacions. Si en el mixedema i en la nefrosi podem veure una aterosclerosi severa, aquestes afeccions rarament es compliquen amb un infart de miocardi, i la hipercolesterolèmia, naturalment, no està lligada a cap anomalia de la nutrició. En la diabetis mellitus i en la xantomatosi hipercolesterolèmica hi ha

un factor genètic clar. Dins els grups familiars amb hipercolesterolèmia, no sembla pas que es trobi una diferència en la freqüència d'aparició dels accidents coronaris entre els individus amb colesterolèmia elevada i aquells que la tenen normal.

La segona relació important és que dins qualsevol grup de població, la malaltia coronària és més freqüent en els grups que presenten una hipercolesterolèmia. Ara: hom no ha pogut establir una relació definida entre el nivell de colesterol sèric i la severitat del procés ateroscleròtic. Tampoc no ha pogut afirmar que el procés millori quan s'aconsegueix de disminuir el nivell de colesterol. No ha pogut ésser confirmada l'existència d'una síndrome humoral de l'aterosclerosi. Ni tampoc no es troba diferència entre la colesterolèmia o el tipus de dieta de l'home que té una aterosclerosi coronària i la del que no en té, tot i pertànyer al mateix grup humà. I ha estat comprovat moltes vegades que una aterosclerosi avançada pot cursar amb una colesterolèmia normal o baixa. Finalment, un fet ben conegut: les dones tenen amb molta menys freqüència que els homes cardiopaties coronàries, malgrat que entra en llur dieta la mateixa quantitat de colesterol que en la dels homes i que el nivell de colesterol en la sang és igual o àdhuc més gran que en els homes.

I passem ara, per acabar, als estudis epidemiològics, avui de moda. S'han enfocat de manera que permetin de respondre a les dues preguntes següents. Primera: quina és la incidència de l'aterosclerosi en les diverses poblacions del món? Segona: a què són degudes les diferències que hom pot constatar entre l'una població i l'altra? Ací és on la determinació del colesterol sèric ha tingut una importància preeminent. Són nombrosos els treballs que ens vénen d'arreu del món.

Poden servir d'exemple els treballs de KEYS, un dels capdavanters d'aquestes investigacions. En ells veiem que les comparacions establertes entre les poblacions de mitjana edat dels Estats Units i dels països econòmicament menys desenvolupats d'Àfrica, d'Àsia o de l'Amèrica llatina han demostrat que, d'una manera general, la freqüència de la malaltia coronària és baixa i que la colesterolèmia és més baixa a les poblacions on el règim alimentari és més pobre en greixos animals. I aquestes afirmacions es troben repetides en molts d'altres treballs.

Després d'això, ¿podem admetre sense reserves que l'aterosclerosi estigui estrictament subordinada a l'aportament de lípids alimentaris i que la colesterolèmia constitueixi la cadena intermèdia d'aquesta relació de causa a efecte? Cal fer un estudi crític d'aquest tipus d'investigació epidemiològica.



Per exemple: hom dedueix generalment l'aportament alimentari gràcies a estadístiques econòmiques de distribució que no corresponen necessàriament al consum real. Per altra banda, els diagnòstics no sempre responen als mateixos criteris. Només cal pensar en la manera com són estesos els certificats de defunció. I només excepcionalment surten treballs amb verificació anatòmica i, en els que surten, tampoc no coincideixen els criteris d'estimació anatomopatològica.

Però, fins i tot dins aquestes troballes que ens porten els estudis epidemiològics notem fets contradictoris. Per exemple: en països on el consum total de greixos així com el de greixos animals és molt semblant, hom troba marcades diferències en la freqüència de mortalitat per cardiopatia coronària. Suïssa, per exemple, sembla que és un dels països més respectats per aquesta malaltia entre els grans consumidors de greixos.

En aquestes enquestes, els règims pobres en greixos animals no representen l'única variable independent. Els règims hipolipídics són habitualment deficients en altres categories d'aliments, per exemple en proteïnes animals i sovint en carbohidrats; són rics, al contrari, en cel·lulosa i midó; difereixen en el contingut de minerals i vitamines. L'experimentació animal ha demostrat que cada un d'aquests factors és susceptible de modificar la colesterolèmia. Per altra part, les comparacions es fan entre poblacions o grups racials que sovint tenen condicions de vida molt diferents. Per tant, és difícil d'atribuir exclusivament a l'aportació lipídica les diferències observades en la freqüència dels accidents cardíacs.

Aquests estudis epidemiològics són procediments indirectes d'estimació que no poden portar la prova d'una relació de causa a efecte. Quan hom cerca d'establir una correlació de valors, és indispensable que es comprovi amb altres factors si aquesta correlació és específica per a les variables en elles mateixes o si reflecteix només una relació fortuïta. Així, nous estudis han vingut a demostrar que les relacions entre el consum de proteïnes i les cardiopaties són, almenys, tan convincents com les relacions entre el consum de greixos i les cardiopaties. Hom ha arribat a conclusions semblants comparant el grau d'utilització del telèfon, la ràdio o la televisió. Així, doncs, les enquestes epidemiològiques fetes fins ara arreu del món no corroboren l'opinió que la mortalitat per cardiopatia coronària vagi lligada únicament amb el consum de greixos, bé que aquesta possibilitat no quedi exclosa.

Acabem de citar els treballs fets sobre les cardiopaties coronàries. Però aquest és només un aspecte parcial de l'aterosclerosi, i cal passar als estudis fets de l'aterosclerosi en general, que són més difícils perquè s'han

de basar en l'anatomopatologia. I aleshores trobem que les conclusions encara són més incertes. Per exemple: hi ha uns treballs comparatius molt interessants entre bantús africans, blancs de Nova Orleans i negres de Nova Orleans, tots ells subjectes de menys de 40 anys. Resulta que tots tenen la mateixa extensió de dipòsits lipídics, d'ateroma, a l'aorta, però les plaques fibroses, en canvi, són molt més freqüents en els americans. Com que ha estat comprovat que els americans tenen colesterolèmies molt més altes que els negres bantús, caldria deduir que la colesterolèmia té una gran importància en el desenvolupament de la placa fibrosa, i poca en el de la lesió grassa d'ateroma.

Un altre estudi difícil d'interpretar és el realitzat sobre els negres del Senegal. Aquests segueixen un règim ric en greixos, però exclusivament vegetals, i tenen una colesterolèmia baixa. Presenten poca aterosclerosi coronària, però, en canvi, en presenten a l'aorta i als vasos cerebrals, bé que les formes complicades de trombosi són menys freqüents entre ells que no pas entre els blancs.

En el resum del Congrés Mundial de Cardiologia celebrat a Mèxic l'octubre passat trobem un altre estudi d'interès: els pastors nòmades de la Somàlia acostumen a beure, com a alimentació gairebé única, de 5 a 10 litres diaris de llet de camella. Aquesta llet és molt rica en àcids grassos saturats. Resulta que aquests pastors, que ingereixen de 355 a 700 g de lípids diaris, tenen poca aterosclerosi i uns nivells de colesterol baixos.

Darrerament han estat posats en pràctica uns mètodes d'estudi epidemiològic que sembla que puguin portar a conclusions més exactes. Hi ha les anomenades enquestes prospectives, que consisteixen en l'estudi, a través dels anys, d'un grup de persones que a l'inici s'han considerat sanes, és a dir, sense proves de sofrir aterosclerosi. S'observa l'aparició de la malaltia i es relaciona amb diferents factors escollits al començament de l'enquesta. Aquests treballs són encara poc nombrosos, i el temps transcorregut és escàs, però les conclusions del primer grup estudiat a Framingham (Massachusetts) durant 4 anys assenyalen que la hipercolesterolèmia augmenta el risc de malaltia coronària, si bé en la mateixa proporció que la hipertensió. Hi ha també les enquestes retrospectives, bastant més nombroses, que es basen en l'estudi de diferents factors en malalts que ja tenen senyals clars de la malaltia i es fa la comparació amb grups de persones considerades sanes. Els resultats tampoc no escapen a les crítiques, i la influència de la colesterolèmia és d'una significació estadística més o menys semblant a la d'altres factors.

¿Quina importància, doncs, hem de donar al colesterol en la clínica, és a dir, en la pràctica de la medicina? De moment, jo crec, poca.

Cal fer excepció d'aquell grup de malalties que cursen amb hipercolesterolèmia. En unes, la hipercolesterolèmia és secundària: diabetis, mixe-dema, nefrosi. Ací, el nivell de colesterol en sèrum serà una dada que, associada a la resta del quadre nosològic, té un valor. Però el tractament cal que sigui el fonamental de la malaltia. En d'altres, la hipercolesterolèmia és primària: de manera principal o única, la xantomatosi familiar. Ací sí que el nivell de colesterol en sang té el principal paper com a guia en el diagnòstic i en el tractament. I cal citar finalment aquell grup de malalts vasculars joves, dels quals ja hem parlat en explicar l'anatomia patològica, en el desenvolupament de les lesions d'aterosclerosi dels quals sembla que la hipercolesterolèmia, ensems amb d'altres alteracions lipídiques, podria tenir un paper preponderant. Espero que, d'aquest punt, també ens en parlarà el Dr. BALAGUER.

Però en afrontar directament l'*arteriosclerosi* com a malaltia ben definida en la clínica i que tantes baixes causa entre les persones de mitjana edat i els vells, de què serveix el colesterol? Pràcticament, de res. Ni per al diagnòstic: recordem que no existeix una fórmula lipídica i que tampoc l'índex aterogènic, del qual hom ha parlat tant, no ha pogut provar el seu valor: ni com a mesura de la intensitat de la malaltia, ni com a indicador d'una millora o d'un empitjorament. Tampoc no serveix, doncs, per al diagnòstic. De moment, el que podem afirmar és que ha servit per a crear en moltes persones una preocupació, i que ha passat a ésser una forma de malaltia iatrògena.

Però, bé que davant el cas particular sigui poca la seva utilitat, cal no negar-li el valor que ha tingut en l'estudi experimental de l'aterosclerosi, i més encara el que ha tingut per a despertar d'altres estudis sobre els lípids que hi estan relacionats. Potser, fins i tot, podrà tenir un valor en les previsions estadístiques.



# FARMACOLOGIA DE LA HIPERCOLESTEROLÈMIA

pel

Dr. J. LAPORTE I SALAS

L'estudi de la farmacologia de la hipercolesterolèmia, seguida com serà d'un apartat consagrat al tractament clínic, ha de restar limitat a la consideració dels assaigs experimentals fets amb la gran munió de productes proposats com a hipocolesterolemians i, més especialment, a un intent de sistematització de tots ells procurant de classificar-los segons llurs propietats farmacològiques d'acord amb els nostres coneixements actuals sobre llurs respectius avantatges i inconvenients que, com és lògic, escau més de fer a l'hora de considerar els resultats clínics aconseguits. No cal dir que, ací com en tots els camps de la Terapèutica, ha d'ésser sempre el clínic el qui digui l'última paraula sobre la utilitat d'una medicació qualsevol.

*Les variades possibilitats d'actuació farmacològica.* — El nombre de mesures d'ordre farmacoteràpic proposades en aquests últims anys per a combatre la hipercolesterolèmia és tan gran, que no podem ni fer-ne una enumeració exhaustiva. Cal que ens limitem, doncs, a estudiar-ne, bé que breument, uns quants exemples representatius. Fet aquest aclariment, indiquem que les mesures terapèutiques introduïdes actualment, i que tenen un cert interès pràctic, es poden dividir en tres grups segons on sigui que hom pretengui d'interferir el metabolisme colesteròlic: *a)* les que pretenen d'inhibir l'absorció de colesterol exogen; *b)* les que volen accelerar la destrucció o bé l'eliminació del colesterol; i *c)* les que tendeixen a inhibir la síntesi del colesterol a l'organisme (fig. 1).

a) *La inhibició de l'absorció*

La mesura més simple és la restricció alimentària. És evident la relació existent entre composició de la dieta i colesterolèmia. En certa manera, la producció experimental d'hipercolesterolèmia per mitjà de l'administració de règims especials n'és una contraprova evident. I bé: a partir del 1952

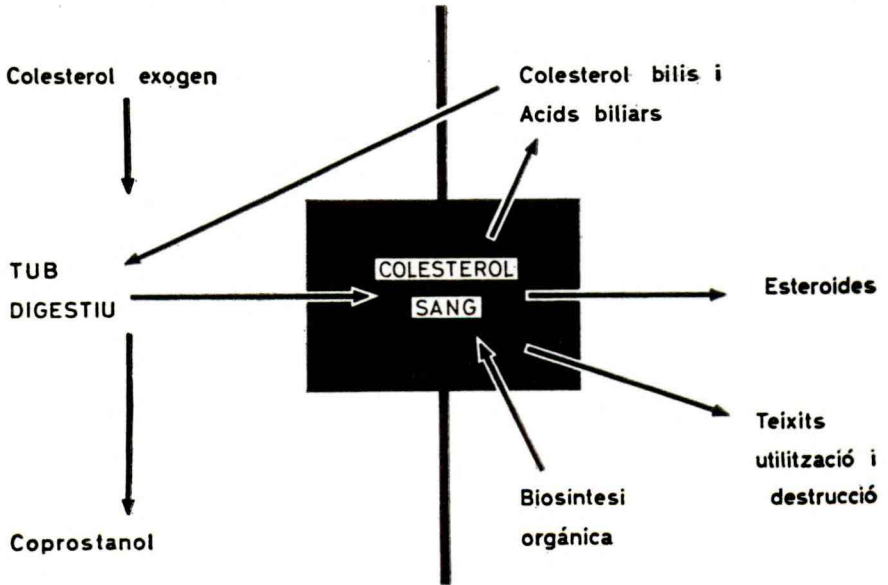


Fig. 1

(KINSELL i col., GROEN i col.) hom comença a donar més valor a la mena de greixos ingerits que no a llur quantitat. És un fet ben demostrat que mentre els aliments rics en àcids grassos saturats (palmític, esteàric, araquídric) fan pujar la colesterolèmia, els que en contenen d'insaturats (oleic, linoleic, linolènic) la fan baixar (taula I). L'acció dels darrers fou atribuïda per KINSELL a llur caràcter de factors essencials. És a dir, la ingestió abundant d'aliments grassos no essencials obligaria l'organisme a sintetitzar d'altres factors grassos per tal de cobrir les seves necessitats, i per això es produïrien també colesterol i fosfolípids en quantitats exagerades. Però AHRENS opina que, en realitat, l'acció hipocolesterolemiant de les substàncies grasses corre paral·lela, no pas a llur contingut en àcids grassos essencials, ans al grau d'insaturació dels àcids que contenen, és a dir, a l'índex de iode respectiu.

Però d'altres autors (BEVERIDGE especialment) atribueixen aquestes propietats hipocolesterolemiant de determinats aliments grassos a llur contingut en un esterol d'origen vegetal: el beta-sitosterol. Aquest esterol vegetal és

Taula I

## ÀCIDS GRASSOS NATURALS

<i>Saturats</i>		<i>No saturats</i>	
Àcid palmític	. C <sub>15</sub> H <sub>31</sub> COOH	Àcid oleic	. C <sub>17</sub> H <sub>33</sub> COOH
Àcid esteàric	. C <sub>17</sub> H <sub>35</sub> COOH	Àcid linoleic	. C <sub>17</sub> H <sub>31</sub> COOH
Àcid araquídic	. C <sub>19</sub> H <sub>39</sub> COOH	Àcid linolènic	. C <sub>17</sub> H <sub>29</sub> COOH

Continguts especialment en:

Mantega	La major part d'olis vegetals:
Llard	Blat de moro
Oli de coco	Safrà bord
Greixos hidrogenats (margarines)	Cotó
	Cacauet
	Oliva
	Olis de peixos: saboga

molt semblant al colesterol, del qual només es diferencia pel fet de tenir un radical etil de més (fig. 2). Malgrat aquesta similitud, les seves propietats són molt diferents. En efecte: el sitosterol és molt poc absorbit a partir del

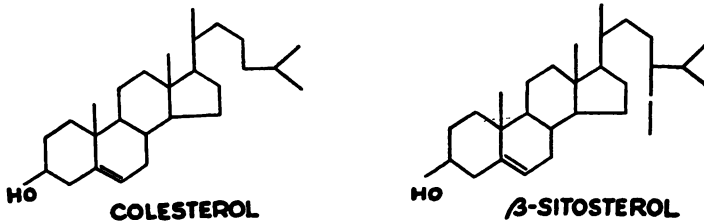


Fig. 2

budell, i el poc que en passa a l'interior de l'organisme està desproveït de tota acció metabòlica. Ara: és evident que el sitosterol inhibeix l'absorció intestinal de colesterol, com han demostrat molts estudis, especialment els de PETERSON i els de BEST. Cal fer ressaltar que, admetent que el sitosterol es limités a aquesta acció inhibidora de l'absorció, atès que el colesterol

endogen passa a formar part del cicle enterohepàtic, una part del mateix colesterol passa també a ésser eliminat per la femta en lloc de reincorporar-se al cicle metabòlic normal. La unanimitat, però, no és absoluta a l'hora d'explicar el mecanisme d'acció del beta-sitosterol. Mentre uns creuen que, a la llum intestinal, forma cristalls mixtos amb el colesterol que són totalment inabsorbibles (POLLAK, HUDSON), d'altres opinen que la seva acció és deguda a una pertorbació del mecanisme d'esterificació imprescindible per a l'absorció del colesterol, o bé que bloquejaria els acceptors de la mucosa on es fixen els complexos lipoproteics en ésser absorbits (GLOVER), o fins i tot ha estat dit que la petita porció de sitosterol absorbida és la que actuaria inhibint la síntesi del colesterol per un mecanisme competitiu. Creiem, però, que la primera explicació és la més raonable i, amb ESTEVE, hem tingut ocasió de comprovar que el beta-sitosterol inhibeix també l'absorció d'altres compostos a partir del budell, com és el cas del tiouracil, fet que ja havia estat observat per BEST i que resulta de difícil interpretació.

#### b) *Els acceleradors de la destrucció*

*Les hormones del tiroides i derivats.* — És ben coneguda la relació existent entre activitat tiroidea i colesterolèmia. És un fet ben demostrat que, tant en el malalt amb hipotiroidisme com en l'individu normal, l'administració de pols de tiroides, de tiroxina o de tri-iodo-tironina fa baixar la colesterolèmia. Hom creu que les hormones del tiroides acceleren alhora la síntesi i la destrucció del colesterol, si bé és força més marcat el segon efecte que el primer. Ara: en totes les hormones naturals aquesta acció va unida a la de l'acceleració total del metabolisme basal, bé que es coneixen compostos, com el dinitrofenol, que acceleren el metabolisme sense influir sobre el colesterol de la sang. És per això que hom intenta en aquests moments la recerca de substàncies en les quals, a la inversa, es conservi l'acció sobre el colesterol sense que tinguin acció sobre el metabolisme basal. Per part de diversos autors s'han fet ja afirmacions que substàncies d'aquest tipus havien estat trobades. Així passa amb la d-tiroxina, és a dir, amb l'isomer dextrogir del compost natural levogir format pel tiroides. Segons STARR, especialment, aquest compost, introduït en Terapèutica amb el nom de "dethyrona", administrat a la dosi de 2 a 8 mg diaris, faria baixar la colesterolèmia d'un 15 a un 30 per cent segons el nivell inicial, sense actuar sobre el metabolisme basal. Però no tots els investigadors es mostren d'acord



sobre aquest últim punt, i el mateix GREENE, propugnador també, en certa manera, de la seva utilització, assenyalava que, si bé l'acció sobre el metabolisme energètic és escassa, no és inexistent.

Modificacions molt més substancials han estat introduïdes a la molècula de les hormones naturals amb la mateixa finalitat. Hom ha escrit molt sobre els derivats de tri-iodo i tetra-iodo-tiroacètics (fig. 3) (anomenats generalment TRIAC i TETRAC), llurs homòlegs tirofòmics i tiropropionics i molts d'altres derivats amb altres halògens com, per exemple, els clorats. La biblio-

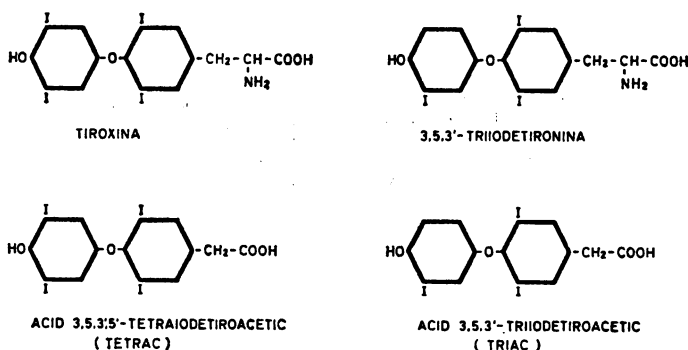


Fig. 3

grafia sobre aquesta qüestió és abundantíssima (LERMAN, CUTHBERTSON, CORDEY, LEEPER, etc.), i de molts d'ells hem tingut ocasió d'ocupar-nos en d'altres treballs. De tota manera, l'opinió predominant en aquests moments és que, ara per ara, hom no ha aconseguit d'obtenir una dissociació d'efectes total (CHIU).

*L'àcid nicotínic.* — D'una manera gairebé casual ALTSCHUL observà l'any 1955 que l'administració per via oral de dosis grans d'àcid nicotínic (3-6 grams diaris) feia baixar la colesterolèmia notablement. Molts treballs clínics han confirmat posteriorment aquest fet, així com també el fet que la nicotinamida — que, com és ben sabut, té una idèntica acció vitamínica — no exerceix cap efecte en aquell sentit. L'acció de l'àcid nicotínic sobre el colesterol — que no té, doncs, res a veure amb la seva acció vitamínica — ha estat diversament interpretada. GURIAN i ADLESBERG cregueren que afavoria la formació d'"oxisterols" que serien una de les vies

de degradació del colesterol. Posteriorment s'han expressat opinions de les més contradictòries. Sembla, amb tot, ben establert que no modifica la biosíntesi, sinó que, d'una manera o altra, facilita la destrucció o eliminació. És un fet també ben segur que l'àcid nicotínic a l'interior de l'organisme és transformat — per conjugació amb l'aminoàcid glicina — en àcid nicotinúric (fig. 4), que és la seva forma d'excreció natural a través de l'orina. MILLER i col. suggereixen que en administrar l'àcid nicotínic en tan gran quantitat l'organisme roman en un dèficit relatiu de glicina, i això fa que es dificulti la conjugació d'àcids biliars amb glicina tal com succeeix normalment. Aleshores s'incrementa compensadorament la conjugació d'àcids biliars amb

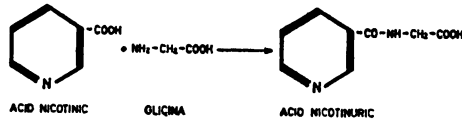


Fig. 4

taurina, i aquest complex a. biliars-taurina seria més fàcilment eliminat per la femta — o més difícilment reabsorbit per la paret del budell — que el complex que en circumstàncies normals és més abundant: el format per a. biliars-glicina. Cal reconèixer que aquesta enginyosa teoria no ha tingut per ara una comprovació definitiva, atès que, tal com posa en relleu MILLER, no ha pogut ésser demostrat que en els malalts tractats amb àcid nicotínic es produeixi un augment d'eliminació d'esterols per la femta.

### c) Els inhibidors de la síntesi

*L'àcid fenil-etil-acètic i derivats.* — Els treballs d'investigadors i clínics francesos introduïren l'àcid fenil-etil-acètic o fenilbutíric, i la seva amida en el tractament de les hipercolesterolèmies. A partir de les primeres publicacions de COTTET i REDEL, de l'any 1953, sabem que aquest compost actua gràcies a la seva acció competitiva amb l'acetat per la coenzima A, i impedeix així la formació de l'acetil coenzima A, primer pas de la fase anaerobiòtica de la síntesi del colesterol. L'acció d'aquest compost ha estat comprovada tan *in vitro* en talls de fetge, com en l'animal viu o en clínica. Sembla que, donat a dosis de 2-3 grams diaris, s'observen baixades d'un

30 per 100 de la colesterolemia, si bé cal fer constar que els resultats no són massa constants i que a vegades es troben pujades inexplicables del colesterol. Especialment per part d'autors italians han estat sintetitzats molts derivats, més o menys semblants químicament, amb l'esperança de trobar-ne de més actius (CANONICA i col., SCARSELLI i SERVIDA). Entre els més importants d'aquests derivats hi ha (fig. 5) l'àcid fenil-metil-acètic, l'àcid difenil-alfa-butíric i especialment l'àcid difenilhexènic o difenesènic, estudiat per CAVALLINI i MASSARINI, i que ha estat llançat al comerç recentment amb el nom de "desenovister". L'àcid difenesènic és actiu en les hipercolesterolemies experimentals, i té l'avantatge de no ésser tòxic ni produir símptomes d'intolerància.

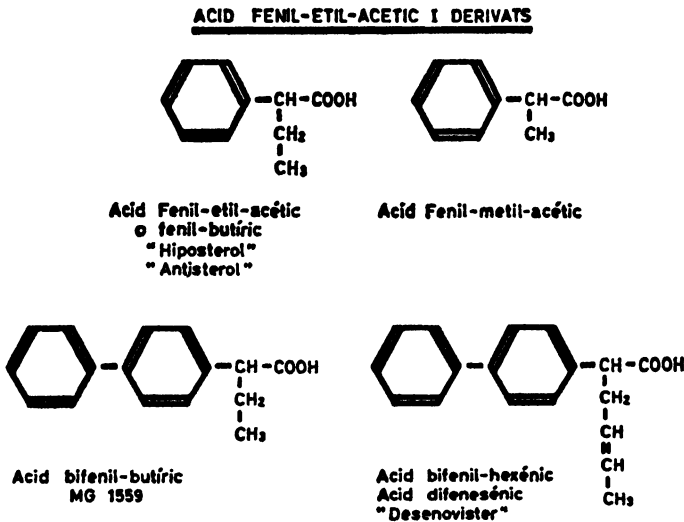


Fig. 5

*Els estrògens.* — És un fet evident d'observació que les lesions aterosomatoses i la hipercolesterolemia són molt més freqüents en l'home que no pas en la dona, especialment si la comparació s'estableix durant les respectives èpoques d'activitat sexual. Per això ben aviat hom pensà en la possibilitat que les hormones sexuals intervinguessin d'una forma o altra en la regulació del metabolisme del colesterol, i sembla ben evident que són els estrògens els que tindrien aquesta acció que ha estat encertadament batejada per VALDECASAS amb el nom de "lipodiàtica". El punt exacte d'actuació dels estrògens

en aquest sentit no és massa ben conegut. La majoria d'opinions s'inclinen a considerar que inhibeixen la síntesi del colesterol (DALLEMAGNE), si bé no sabem a quin moment. Però d'altres (STEINER) s'inclinen a creure que, en realitat, l'acció dels estrògens no s'exerciria sobre la colesterolèmia, ans consistiria a disminuir la permeabilitat de la paret del capil·lar, dificultant així la formació dels dipòsits ateromatosos.

Aquí, però, succeeix quelcom de semblant al problema que citàvem en ocupar-nos de les hormones del tiroides. És a dir, al costat de l'acció lipodià-

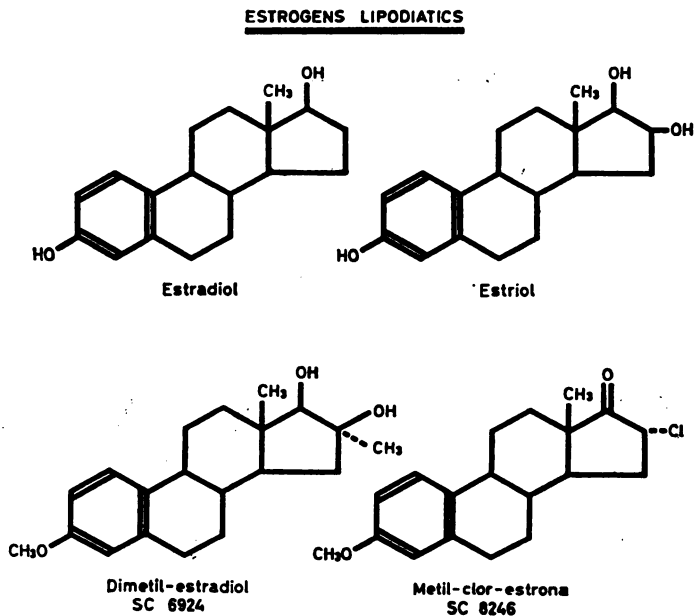


Fig. 6

tica o sobre el colesterol els estrògens tenen, per sobre de tot, llur acció fisiològica estrogènica. No cal dir que també en aquest cas han estat fets intents per dissociar les dues accions estrogènica i lipodiàtica (fig. 6). Entre els productes naturals el quocient més favorable correspon a l'estriol. En els derivats sintètics obtinguts — i en especial en el SC 8246 — hom ha aconseguit d'arribar a portar aquest quocient fins a 114, bé que els mateixos investigadors de la casa Searle que han obtingut aquests productes con-

fessen que tenen encara poca manejabilitat clínica. Cal tenir en compte, a més, que en el millor, en teoria, dels compostos obtinguts, l'acció lipodiàtica absolutament considerada no arriba a la de l'estrona o de l'estradiol, és a dir, que tots els seus avantatges deriven de la seva escassíssima acció estrogènica més que no pas que hagi pogut ésser incrementada l'acció lipodiàtica.

*El triparanol.* — En certa manera, aquest compost podria ésser estudiat amb el grup anterior, és a dir, ensems amb els estrògens. En realitat el triparanol té força semblança amb un estrogen sintètic: el clortrianisé o "tace" (fig. 7), i fou obtingut per químics de la mateixa casa preparadora d'aquest últim en estudiar l'eventual activitat dels seus derivats. Aquest és segurament el compost que ha estat introduït amb més soroll dins el camp de la terapèutica de les hipercolesterolemies a partir dels primers

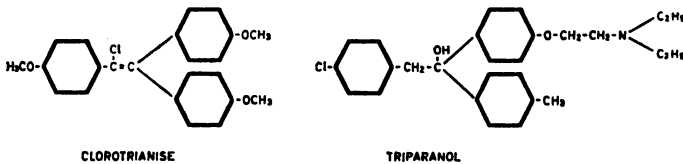


Fig. 7

treballs publicats per BLOHM l'any 1959. Des d'aleshores les publicacions referents al triparanol s'han anat succeint a ritme accelerat i, en molt poc temps, hom ha passat d'una eufòria extraordinària a la total retirada del producte del mercat a causa de les seves accions colaterals. No hi ha cap dubte que el triparanol fa baixar el contingut en colesterol del plasma, del fetge i d'altres teixits a l'animal d'experimentació, normal o sotmès a una sobrecàrrega del tipus que sigui. Ara: ben aviat hom veié que ensems amb una baixa del colesterol no es produïa una baixa dels esterols totals. Foren FRANTZ i col. i AVIGNAN i col. els qui identificaren que en el plasma i els teixits dels animals o dels malalts tractats augmentava d'una manera notable la quantitat de desmosterol present. És a dir, que el triparanol bloqueja l'última etapa de la síntesi del colesterol: el pas de desmosterol a colesterol. És clar que, segons BLOHM, la importància d'això seria relativa, atès que el desmosterol s'eliminarà més fàcilment que no pas el colesterol per la bilis.

Però hi ha una qüestió importantíssima que no acaba d'ésser aclarida: és aterogènic, el desmosterol? No sembla que ara per ara es pugui donar una resposta rodonament negativa (BLANKENHORN).

*L'hepatocatalasa.* — Com és ben sabut, la catalasa és un enzim que descompon el peròxid d'hidrogen o aigua oxigenada, i és el responsable del despreniment d'oxigen que es produeix en aplicar aquest antisèptic a una ferida. I bé: els estudis més recents han demostrat que, al costat d'aquesta acció catalàsica, la catalasa té també una acció peroxidàsica, és a dir, que, en determinades condicions, afavoreix la formació de compostos peroxidats.. Aquest enzim exerceix, doncs, un paper importantíssim en la regulació de mant procés metabòlic de natura oxidativa. Devem a PUIG I MUSSET tant la idea del possible aprofitament terapèutic d'aquestes accions enzimàtiques com l'obtenció d'un preparat de catalasa a partir del fetge de vedella — és a dir, d'hepatocatalasa — estabilitzat i en condicions adients per a ésser utilitzat en terapèutica.

L'hepatocatalasa és un compost d'estructura química bastant complicada amb un pes molecular de l'ordre de 250.000. Sota la direcció del Prof. VAL-DECASAS i amb la col·laboració del mateix PUIG I MUSSET hem tingut ocasió d'estudiar-ne experimentalment les propietats i de demostrar que, al costat d'una manca gairebé absoluta de toxicitat, exerceix manta acció d'ordre bioquímic i farmacològic. Des d'un punt de vista clínic, la més important de les primeres accions posades en relleu era la hipouricèmia. Assajada l'hepatocatalasa per aquest motiu per BARCELÓ en pacients gotosos, aquest autor s'adonà que durant el tractament baixaven molt marcadament tant les xifres d'àcid úric com les de colesterol en sang. Hem tingut ocasió de comprovar aquesta acció hipocolesterolemiant de l'hepatocatalasa al laboratori, de manera especial a la hipercolesterolemia provocada en el conill tant per l'administració d'un detergent com per la sobrecàrrega continuada amb colesterol. En aquesta última experiència l'acció de l'hepatocatalasa s'ha posat en relleu tant en les xifres de colesterolèmia com en el colesterol contingut a l'aorta, puix que en els animals tractats amb colesterol i hepatocatalasa ha estat molt menys elevat que en els animals tractats només amb colesterol. Els treballs clínics de diverses Escoles de Barcelona (FERNÁNDEZ CRUZ, CAÑADELL, GIBERT-QUERALTÓ i col.) i de París (LEMAIRE, COTTET i CLOAREC) demostren també l'eficàcia clínica de l'hepatocatalasa com a hipocolesterolemiant, en la majoria dels casos, quan és administrada a dosis

de 10.000 unitats, dues o tres vegades la setmana, per via intramuscular. El seu mecanisme d'acció no ha estat encara totalment aclarit.

Amb tot, estudis efectuats molt recentment en un laboratori nord-americà amb isòtops marcats en talls de teixits (fig. 8) demostren que llur contingut en colesterol és inferior en un 50 per 100 quan la síntesi s'efectua

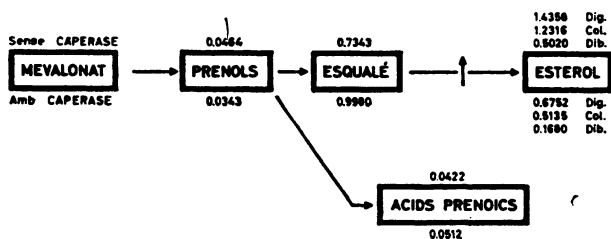


Fig. 8

en presència d'hepatocatalasa. Aquests resultats confirmen plenament les idees de PUIG I MUSER que aquest producte interferiria la producció de colesterol en la seva fase aeròbica.

Evidentment, com ja hem dit al començament, molts d'altres productes han estat proposats com a hipocolesterolemiant. No ens resta temps ni per a esmentar-los, però creiem que, si més no, hem pogut donar una idea general dels procediments d'atac de la hipercolesterolemia.





# TRACTAMENT DE LA HIPERCOLESTEROLÈMIA

pel

Dr. I. BALAGUER I VINTRÓ

Atès el curt espai de temps de què disposem, em veig obligat a comentar únicament uns punts concrets. En primer lloc m'ocuparé de la colesterolemia normal i dels tipus d'hipercolesterolemia; en segon lloc, dels resultats i dels inconvenients dels mètodes per a reduir la colesterolemia i, en tercer lloc, del que podem esperar de la reducció de la hipercolesterolemia.

La xifra de colesterol no és una dada tan constant ni tan fixa com la d'altres components de la sang. Això jo crec que és degut en gran part al fet que les lipoproteïnes són els vehicles de transport del colesterol absorbit a partir del budell. Tampoc no hi ha un acord respecte a les determinacions de la colesterolemia. Això, ja ho veiérem a la sessió anterior d'aquesta Societat en què ens fou presentada una comunicació demostrant que hi ha encara coses molt importants per aclarir en l'estudi de les reaccions per a determinar el colesterol. Aquest és el motiu que les xifres donades pels distints laboratoris siguin molt diferents. Un dels factors que més hi influeixen és el de l'extracció dels greixos a partir de la sang. Les diverses tècniques emprades, la temperatura, el temps entre l'extracció i la determinació i les altres condicions en què és portada a cap, expliquen que solament siguin comparables els resultats obtinguts amb el mateix mètode, per la mateixa persona i en les mateixes condicions. Això és un obstacle per a estudiar la hipercolesterolemia. Ara: ¿quina és la xifra de colesterolemia normal en el nostre medi, al nostre país? És molt difícil de precisar-ho, però hom pot considerar que en els adults de 40 a 60 anys, que són la majoria dels candidats a tractar la hipercolesterolemia, podem donar com a xifres normals les compreses entre 180 i 240 mg per 100 c c amb una mitjana situada entre 200 i 210 mg per 100 c c. JIMÉNEZ DÍAZ, a Madrid, fa 10 anys donà

la xifra de 204 mg per 100 c.c. Els estudis alemanys donen una xifra de 205 mg per 100 c.c., i nosaltres, amb el Prof. GIBERT-QUERALTÓ, fa set anys vam donar també una xifra de 204-205 mg per 100 c.c. És a dir que, als països que podem considerar intermedis, en l'actual divisió de països que citava CASARES respecte al problema de l'aterosclerosi, podem considerar aquesta xifra com a xifra mitjana. Ara: vistes les variacions de tècniques, podem situar la normalitat entre 180 i 240 mg per 100 c.c. Amb les tècniques que nosaltres utilitzem en el moment actual admetem, d'una manera arbitrària, un error de  $\pm 30$  mg per 100. És a dir, que tota variació que sigui inferior als 30 mg, la considerem com a possible variació de la tècnica. Per tant, si considerem com a xifra màxima acceptable la de 240 mg, afegint-hi aquests 30 mg — ja dic que això és purament arbitrari —, creiem que no podem parlar d'hipercolesterolèmia per sota de 270 mg per 100 c.c. En realitat, en els malalts que presenten un veritable problema des d'aquest punt de vista trobem colesterolèmics de l'ordre de 300, 400 i fins 500 mg per 100 c.c. Aquests creiem que són els veritables malalts amb hipercolesterolèmia. Modificar el colesterol quan es troba entre 200 i 270 mg, ens sembla que és el motiu que hi hagi tant de pessimisme i es plantegin tants de dubtes en la relació entre malalts vasculars i hipercolesterolèmia. És a dir, que estic d'acord amb les manifestacions anteriors del Dr. CASARES quan ha dit que hi havia dos tipus de fets diferents: d'una part, els malalts amb malalties vasculars, amb malaltia cardiosclerosa, localització coronària o altres localitzacions amb colesterol dins uns límits normals, més o menys alts, però dins uns límits normals, en els quals indubtablement cal buscar d'altres explicacions de llur malaltia. I d'altra part, un grup de malalts amb una hipercolesterolèmia ben manifesta, en els quals és molt possible que influeixi en llur malaltia vascular aquesta xifra augmentada de colesterol. Aquest grup de malalts són els que formen part d'una sèrie de malalties del metabolisme que evidentment van acompanyades d'hipercolesterolèmia. Nosaltres estem convençuts que aquestes malalties del metabolisme compten extraordinàriament en la presentació d'accidents coronaris en persones relativament joves. El 50 per 100 de tots els malalts que hem vist que han presentat un infart de miocardi abans dels 45 anys presentaven una hipercolesterolèmia del tipus de les citades, és a dir, francament manifesta, per damunt els 270 mg per 100 c.c., i aquesta hipercolesterolèmia anava acompanyada d'altres manifestacions patològiques dels lípids que ara no citem per haver deixat aquest problema fora de la nostra exposició d'avui. Amb això vull assenyalar que en un grup limitat i concret de malalts la hipercolesterolèmia té

un valor patogènic important. Entre aquestes malalties ja esmentades hi ha les hiperlipèmies hipotiroïdals i diabètiques que són simptomàtiques i ben conegudes, i la hiperlipèmia essencial amb sèrum tèrbol, que és una malaltia, segons la nostra experiència, molt rara. Finalment hi ha la hipercolesterolèmia familiar, malaltia hereditària i familiar que va acompanyada de dipòsits de colesterol, xantomes, a la pell o als tendons, però que en els familiars de malalts que presenten la clínica de la malaltia es troben amb molta facilitat hipercolesterolèmies manifestes. Jo penso que aquests són els relativament joves que he tingut l'oportunitat de veure amb accidents vasculars i amb xifres de colesterol molt altes i sèrum clar. Crec que, com ha passat en moltes altres malalties, a mesura que hom ha treballat i ha investigat en aquest terreny, han anat essent posades de manifest aquestes formes decapitades, formes monosimptomàtiques de les quals molts malalts no presenten sinó la hipercolesterolèmia i l'afectació de l'aparell cardiovascular, és a dir, els dipòsits de colesterol a l'aparell arterial sense trobar dipòsits en els tendons ni dipòsits de la pell. Altres vegades veiem dipòsits a la pell també en aquests malalts; corresponen a una forma més complexa de la malaltia. Ara: atès que existeix un grup determinat de malalts amb hipercolesterolèmia, creiem que és aquesta la que cal medicar; no pas els discrets augmentos en el colesterol no significatius estadísticament que hom pot observar entre els arteriosclerosos.

De totes les substàncies descrites pel Dr. LAPORTE voldria ara limitar-me a esmentar només aquelles de les quals tenim alguna experiència. En primer lloc voldria parlar lleugerament de la dieta. És indubtable que la xifra de colesterol en sang és influïda seriosament per la dieta del malalt. Així, com podem veure a la fig. 1, hem observat notables reduccions de la colesterolèmia en malalts amb hipercolesterolèmia ingressant-los en un servei hospitalari i posant-los a dieta de KEMPNER. Per exemple: aquest era un malalt de 43 anys que feia un any que visitàvem per uns edemes flebítics de les extremitats i que presentava un bloqueig complet de branca esquerra, del feix de His. Quan el veiérem per primera vegada tenia una colesterolèmia de 390 mg per 100 cc, acompanyada d'una alteració de la xifra de lípids totals. Al mateix temps hi havia hipercoagulabilitat, un altre dels factors que trobem associats en aquests malalts. Al cap de 25 dies d'ésser sotmès a una dieta de KEMPNER i de repòs a l'hospital, sense cap altra mesura, la xifra de colesterol havia baixat de 390 mg a 300 mg, i un mes després baixà fins a 200 mg per 100 cc, exclusivament amb les mesures esmentades. I bé: en aquest moment —i ací voldria assenyalar que hom dona cada

vegada més importància a la influència del "stress" i de les emocions quant a la possibilitat d'augmentar la xifra de colesterol — en aquest moment el malalt presentà un accident tromboflebitic coincidint amb un augment considerable, segons el seu tromboelastograma, de la seva hipercoagulabilitat. Coincidí amb l'agreuiment del seu veí d'habitació. Durant aquells dies foren

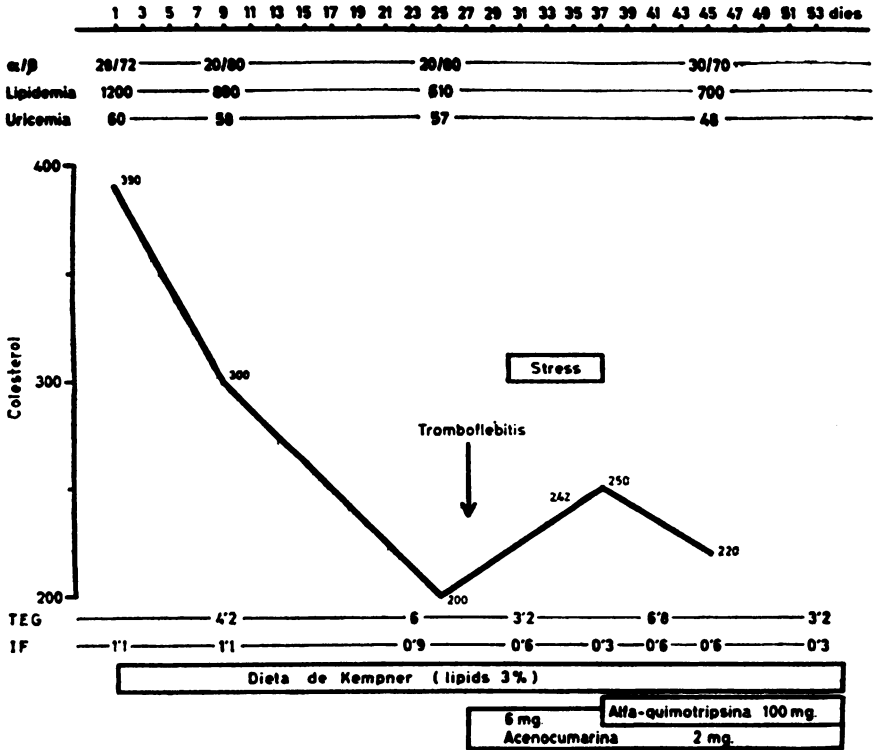


Fig. 1

fetes diverses determinacions de colesterolèmia que demostraren un augment de 50 mg. Posat altra vegada el malalt en repòs psíquic, sol, i resolt el problema de la seva tromboflebitis, que, a més, el tranquil·litza molt, atès que això li semblà que descobria la causa dels seus edemes, la xifra de colesterol tornà a baixar a 220 mg exclusivament per efecte de la dieta.

No sempre ha baixat el colesterol amb una dieta tan rigorosa.

Dels altres medicaments o mètodes emprats per a reduir el colesterol exogen, tenim experiència amb els àcids grassos insaturats. Tinc la impressió clínica que la major part dels malalts sotmesos a la ingesta d'àcids grassos no saturats, però sense formar part integrant de la dieta, difícilment toleren l'absorció d'una quantitat suficient d'àcids grassos insaturats. Nosaltrares, a aquests malalts, els donem 60 cc d'oli de blat de moro, i els hem trobat moltes intoleràncies digestives. Quant al colesterol, hem vist lleugers descensos sense un valor significatiu. Pensem que les coses deuen ésser molt diferents en els països anglosaxons, acostumats a una alimentació amb greixos d'origen animal. En aquest cas l'administració dels àcids grassos insaturats de procedència vegetal deuen produir uns efectes molt diferents que al nostre país, on l'alimentació habitualment és formada en gran part per àcids grassos vegetals, i, per tant, no és estrany que es vegin molt poques modificacions en la xifra dels lípids. Com a reductors de l'absorció, però no en el pla terapèutic, hi ha referències d'alguns antibiòtics que actuarien destruint la flora intestinal i, per tant, dificulten l'absorció. Hom ha assajat la neomicina com a reductor del colesterol.

Taula I

Resultats amb D-TIROXINA

Malalts	COLESTEROL		LÍPIDS		LIPOPROTEINES		TEMPS
	Abans	després	Abans	després	Abans	després	
J.E.G. 54a. HC 3127	283	352	1213	1400	10	17	4 mesos
J.A.A. 51a. HC 7831	361	377	1380	1090	20	33	3 "
C.M.A. 54a. HC 8186	305	226	964	840	27	25	4 "
M.M.R. 46a. HC 8523	300	268	1262	997	28	20	6 "
E.O.B. 72a. HC 8808	268	300	1263	1286	32	37	2 "
L.S.S. 46a. HC 8712	280	325	930	948	22	28	3 "
G.H.S. 60a. HC 7849	250	265	952	927	12	30	5 "
Mitjanes	292	302 +0%	1138	1070 -6%	22	27	3,8 mesos

Passem seguidament a les substàncies que ajuden a la destrucció del colesterol. Sobre l'àcid nicotínic, del qual ja ha parlat el Dr. LAPORTE, nosaltres personalment no hi tenim cap experiència perquè considerem que les dosis clíniques recomanades — que oscillen entre 1,5 g i 6 g — pocs malalts són capaços de tolerar-les, i, per tant, no ho hem provat mai. Una altra substància és el derivat dextrogir de la tiroxina, sobre el qual tenim una

certa experiència. Començarem d'utilitzar-lo a dosis de 8 mg, és a dir, relativament altes. Però, malgrat el que n'esperàvem, hem obtingut uns resultats molt mediocres, més ben dit, pràcticament nuls. A la Taula I hi ha els resultats en 9 malalts que han estat sotmesos a l'administració de 8 mg diaris de d-tiroxina durant una mitjana de dos mesos i, fins i tot en alguns casos, de tres mesos. El colesterol ha passat de 292 mg a 302 mg per 100 c c, és a dir, que, pràcticament, no s'hi ha vist cap diferència. Dos dels malalts d'aquest grup presentaven un augment de llurs crisis anginoses en prendre la dosi de 8 mg. No hem observat, en canvi, pèrdua de pes, com

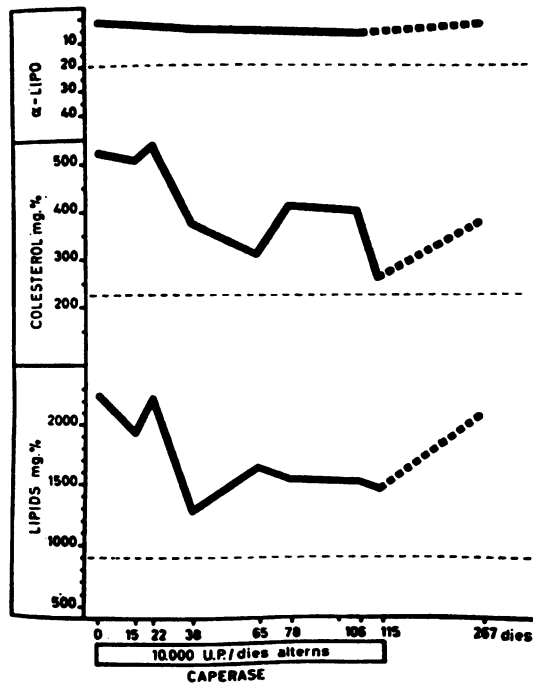


Fig. 2

indiquen d'altres autors. En conjunt creiem que la d-tiroxina solament serà útil en un nombre limitat d'hipercolesterolèmics.

Passant ara als inhibidors de la síntesi del colesterol, podem dir que, sobre l'àcid fenil-etil-acètic, no hi tenim cap experiència. Els estudis experimentals que hi férem quan fou proposat per COTTET i col. ens demos-

traren que no era capaç d'inhibir la hipercolesterolèmia experimental de l'animal. I, per tant, no tinguérem gaire interès a provar-ho en aquells moments a la clínica. No hem provat, doncs, cap preparat que actuï en els primers moments de les fases de síntesi del colesterol. Quant als estrògens, haig de destacar que, si bé és veritat — i nosaltres mateixos ho hem pogut comprovar experimentalment — que els estrògens augmenten el contingut en fosfolípids, i, per tant, llur intervenció sobre el metabolisme lipídic és realment molt favorable, hi ha uns treballs d'OLIVER — amb els quals coin-

Taula II

<b>GRUP A.-COLESTEROL INICIAL SUPERIOR A 300 mgr.</b>			
<b>Casos</b>	<b>0 dies</b>	<b>30 dies</b>	<b>60 dies</b>
2	460	260	199
3	510	373	315
4	350	202	202
9	304	210	250
10	350	240	310
13	315	242	264
16	365	300	-
17	400	400	-
18	380	260	210
28	364	198	-
29	355	257	-
31	330	257	250
<b>Mitjanes</b>	<b>373</b>	<b>265</b>	<b>250</b>

cideix l'experiència relativament petita que jo tinc sobre la utilització d'estrògens en clínica — que fan la impressió que els malalts amb insuficiència coronària empitjoren de llur simptomatologia dolorosa amb l'administració d'estrògens. Una altra substància sobre la qual realment tenim una certa experiència és el triparanol. Del triparanol, el Dr. LAPORTE ja n'ha assenyalat els inconvenients teòrics. Nosaltres, amb el triparanol, obtinguérem disminucions moderades de la xifra de colesterol. Amb la dosi de 250 mg pràcticament no veiérem els inconvenients que han motivat la seva

retirada. Tanmateix, ja hem vist que només actua a l'última fase i, per tant, sembla que no és interessant.

Passem ara a una altra substància sobre la qual tenim una certa experiència i que és l'hepatocalasa. La fig. 2 correspon al primer malalt al món que ha utilitzat l'hepatocalasa amb la finalitat de disminuir la xifra de

Taula III

**GRUP B.-COLESTEROL INICIAL ENTRE 240 i 300 mgr.**

<b>Casos</b>	<b>0 dies</b>	<b>30 dies</b>	<b>60 dies</b>
1	300	275	350
5	265	171	175
6	298	340	276
7	299	260	300
8	272	240	305
11	298	308	325
12	275	294	248
14	273	248	287
15	270	-	185
19	290	215	200
20	281	-	251
21	280	200	-
22	300	280	-
23	300	230	-
24	267	-	196
25	280	230	-
26	260	235	-
27	300	300	-
30	290	167	-
32	290	175	150
<b>Mitjanes</b>	<b>284</b>	<b>245</b>	<b>249</b>

colesterol. Es tractava d'un home de 40 anys que als 37 presentà un infart de miocardi anterior extens. Nosaltres el veiérem per primera vegada un any després, i li observàrem xifres continuades d'hipercolesterolemies de 520 mg per 100 cc amb sèrum clar i acompanyat d'una hiperlipèmia també ben evident. Tenia antecedents hereditaris; el seu pare havia mort d'infart de miocardi a 50 anys. En aquest malalt, que fou el primer en qui empràrem



Caperase, a partir del suggeriment fet pel Dr. BARCELÓ, a dosis de 10.000 unitats alternes, durant un període de 115 dies, veiérem una disminució notable de la xifra de colesterol, que de 520 mg acabà essent de 275 mg per 100 c.c., acompanyada d'una disminució també notable dels lípids totals. Cal assenyalar que al cap de 263 dies de l'inici de la terapèutica, havent abandonat el tractament amb hepatocatalasa el dia 115, el malalt presentava altra vegada un augment de colesterol i de lípids. El resultat d'aquest malalt, realment prometedor, ens inclinà a provar el Caperase en d'altres malalts. A la Taula II podem veure els resultats obtinguts en 12 malalts que presentaven un colesterol superior als 300 mg. Abans de començar, la mitjana era de 373 mg, i passà a 265 mg al cap de 30 dies, i a 250 mg per 100 c.c. al cap de 60 dies de tractament; és a dir, que s'ha obtingut un descens mitjà del 32 per 100, corresponent a una baixa moderada en quatre casos i a una baixa superior als 80 mg en 7 casos. Provàrem també l'acció sobre altres 20 casos en els quals el colesterol oscil·lava entre 300 i 240 mg per 100 c.c. En conjunt hi ha moltes diferències (Taula III); malgrat que les mitjanes baixen de 284 a 245-249 mg per 100 c.c., amb un descens de l'ordre del 15 per 100, hi ha menys casos que responen d'una manera brillant. El colesterol augmentà en 2 casos, no es modificà en 7 casos, baixà moderadament en 5 casos i baixà marcadament en 6 casos. És a dir, per sota dels 300 mg és molt més difícil de veure uns resultats realment satisfactoris. A la fig. 3 es resumeixen els resultats disposats d'una manera més gràfica.

Com a inconvenients de l'administració d'hepatocatalasa, solament hem observat una lleugera astènia en alguns casos a les primeres injeccions, i algun pacient ha sofert alguna reacció anafilàctica. En aquest últim cas cal abandonar la medicació, ja que són reaccions anafilàctiques creixents i cada vegada més importants. Per això en el moment actual intentem de veure si la hepatocatalasa per via rectal és també eficaç, cosa que encara no sabem.

A més d'aquestes substàncies, en el moment actual treballem amb una altra que també ha estat proposada com a inhibidora de la síntesi del colesterol però de la qual no podem donar cap resultat encara. Es tracta d'un preparat oral d'androsterona amb clor-fenisat. Aquesta darrera substància passa d'ester a àcid lliure en el plasma i separa l'androsterona de la seva combinació amb les proteïnes plasmàtiques, i sembla que l'augment d'androsterona modifica el metabolisme dels lípids.

És evident que en el moment actual es pot aconseguir una acció hipocolesterolemiant quan hi ha hipercolesterolemia, i que cada vegada tindrem més mitjans per a aconseguir-ho.

I bé: a la clínica, què en podem esperar? Evidentment, la història natural de la malaltia coronària i la història natural de l'arteriosclerosi són per a nosaltres encara tan desconegudes, que ens és molt difícil d'esperar quelcom concret de la disminució del colesterol. Sabem que disminuïm les xifres biològiques, però no sabem clínicament si influïm sobre la malaltia arterial. Creiem que l'alteració dels lípids és un dels símptomes, que, en-

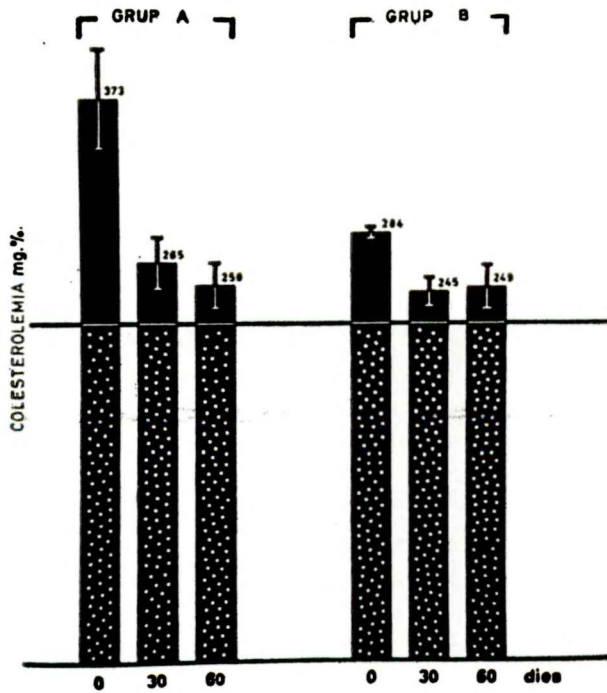


Fig. 3

sems amb la hipercoagulabilitat, un determinat tipus biològic, etc., es troba en un determinat tipus de malaltia vascular que forma part de les malalties degeneratives de les artèries. No sabem encara què en podem esperar, de disminuir el colesterol, si bé, davant una hipercolesterolèmia manifesta, creiem que és interessant d'intentar disminuir la xifra de colesterol. Hi ha unes breus regles que, ateses les substàncies de què disposem en el moment actual, cal tenir en compte. Aquestes regles són les següents: 1.ª Només

és possible d'esperar un canvi important de la colesterolemia quan les xifres siguin superiors a 300 mg. 2.<sup>a</sup> El descens que es pot assolir amb les actuals medicacions és de l'ordre del 30 per 100 de la xifra inicial. 3.<sup>a</sup> Per a valorar l'eficàcia d'un determinat medicament en un cas concret, els efectes han de veure's dins els primers 60 dies. 4.<sup>a</sup> Malgrat continuar la medicació, hi ha una tendència més o menys intensa a un nou augment del colesterol després de la baixada inicial, si bé les xifres resten encara lluny de la inicial. 5.<sup>a</sup> Quan s'interromp la medicació, la colesterolemia torna a pujar en poques setmanes a la xifra inicial. 6.<sup>a</sup> La modificació de la xifra del colesterol no sempre va acompanyada de canvis en els líquids totals o en la proporció de lipoproteïnes. En resum: podem dir que ens trobem a l'inici d'un nou camí terapèutic ple de possibilitats però també ple d'incerteses.



## DISCUSSIÓ

DR. ALSINA I BOFILL:

¿Algun dels presents vol fer cap pregunta o cap observació? Us prego la màxima concisió en les vostres intervencions.

DR. ALEMANY:

En primer lloc us haig de felicitar perquè, d'aquesta reunió, n'he tret alguna cosa i n'he après alguna experiència. Jo parlaré ara amb motiu d'uns estudis que vaig fer fa molt de temps i especialment del que he vist últimament, que, bé que no hi tinc gaire experiència, m'ha cridat l'atenció. En el terreny de l'allèrgia, LABORIT, a França, troba que tots els malalts al·lèrgics, gairebé la majoria, tenen una hipoglicèmia, i aquesta hipoglicèmia augmenta extraordinàriament en casos d'allèrgia medicamentosa o d'allèrgia alimentària. I què diu, LABORIT? Doncs, diu que aquesta hipoglicèmia és la causa que molts malalts al·lèrgics no siguin esclerosos ni siguin hipertensos. I, encara, el que més m'ha cridat l'atenció, a mi especialment, és que diu que aquesta hipoglicèmia repercuteix sobre la producció d'hipercolesterolèmia en aquests malalts, i en molts els la troba elevada, cosa que nosaltres no trobem, segons uns estudis que férem abans de la guerra en 108 malalts asmàtics. He vist que el Dr. BALAGUER dóna una xifra de colesterolèmia normal més alta que jo no considerava i que no considera LABORIT. Nosaltres donàvem 200 - 220 - 230; en cap malalt al·lèrgic no hem vist 300. Només voldria preguntar si creieu que la hipoglicèmia és capaç de produir una hipercolesterolèmia, baldament aquesta hipercolesterolèmia no produeixi trastorns clínics.

DR. DUARTE:

Voldria preguntar al Dr. CASARES de quin ordre són aquestes xifres de colesterolèmia lleugerament elevades que ell considera que no tenen transcendència.

DR. FORNELLS:

Fa uns vint-i-cinc anys, amb el Dr. CERVERA iniciàrem una sèrie de treballs que no crec que fossin seguits. Aconseguírem de doblar la quantitat de colesterol en sang dels gossos injectant senzillament una solució normal d'àcid clorhídric al duodè del gos. Al cap d'una hora la taxa del colesterol havia doblat. Per quin mecanisme? Per tal de descartar el mecanisme de la via nerviosa, diguem-ho així, férem la circulació encreuada. Fèiem circular la sang del gos que injectàvem per un altre gos al costat. I al revés. El gos que no havia estat injectat al duodè també doblava el colesterol. Cito aquest fet tenint esguard que l'etiologia de les hipercolesterolèmies és una cosa molt vaga i molt complexa. Com s'explica, aquest mecanisme? Aleshores no ens el poguérem explicar.

DR. PUIG I MUSSET:

Quant als comentaris formulats pel Dr. ALEMANY és indiscutible que el metabolisme del colesterol i el metabolisme de la glucosa es poden relacionar en molts punts. És molt difícil, de tota manera, que una interpretació sobre les fórmules, una interpretació sobre el paper, sigui exactament la que correspon a la realitat. Nosaltres tenim una petita experiència en això. Com hem dit ací, hem estat els primers que hem proposat la utilització de la catalasa amb fins terapèutics. Però, cercant antecedents sobre aquest tema, hem trobat que l'any 28 un iugoslau injectà catalasa, obtinguda en forma menys purificada que la que actualment es pot fer, i obtingué una disminució de la glicèmia. Aquest fet ens cridà l'atenció; era l'únic precedent que existia, intentàrem de confirmar-lo, i no l'hem pogut confirmar d'una manera taxativa. És a dir: algunes vegades es veu una acció sobre la glicèmia, i d'altres vegades, la major part de les vegades, no es veu. Per tant, amb fins demostratius, amb fins estadístics no hem pogut fer aquesta observació. Però, en canvi, sí que hem vist una cosa bastant demostrativa quan incrementem la glicèmia amb aloxana. Aleshores, si donem al

mateix temps catalasa, aquest increment que produeix l'aloxana, no el veiem. De manera que hi ha una relació des del punt de vista teòric, i a la pràctica el metabolisme de la glucosa també es troba relacionat amb el del colesterol. I d'altra banda, des del punt de vista clínic, sempre aquests dos metabolismes han estat relacionats.

DR. LAPORTE:

Ignorava les experiències a què fa referència el Dr. FORNELLS. Ara: l'obligada brevetat de les respectives exposicions ens ha obligat, en certa manera, a mutilar els temes. I dic això perquè dins el meu tema potser, tant o més que explicar quins són els productes que fem servir per tal de fer baixar el colesterol, ens hauria pertocat d'explicar quins són els productes que donem per tal de fer pujar el colesterol. Perquè, naturalment, els productes hipocolesterolemiant tenen de vegades una acció certa sobre les xifres de colesterol normal de l'animal d'experimentació, però la seva acció es posa molt més en relleu quan aquelles han estat prèviament elevades d'una manera artificiosa. I dic això, no pas a fi de contestar a la pregunta del Dr. FORNELLS, sinó perquè crec útil de fer unes observacions relacionades amb aquest problema. Hi ha un sistema molt clar per a fer pujar el colesterol, bé que no tan senzill com sembla al primer cop d'ull. Ens referim, evidentment, a l'administració d'un règim enriquit en colesterol. Bé que això no sempre té èxit, és un bon sistema que hem emprat per a obtenir una hipercolesterolèmia on poder veure l'acció de les drogues que estudiem. Però hi ha d'altres sistemes — i és a això que em volia referir — el mecanisme dels quals és també molt poc conegut. Em refereixo a l'administració intravenosa de substàncies detergents, com són el tween i el tritó, i com seria amb tota seguretat qualsevol detergent d'ús domèstic, per posar com a exemple una substància coneguda per tothom. Aquestes substàncies detergents tenen la propietat que quan són administrades a l'animal — això sí: per via intravenosa i no per via oral — donen una hipercolesterolèmia ràpida i transi-tòria. És a dir, que al cap de sis o vuit hores generalment les xifres de colesterol inicial fàcilment han doblat, i al cap de vint-i-quatre hores encara són un xic elevades, fins a tornar a la normalitat al cap de quaranta-vuit hores de la injecció. L'única cosa que voldria fer ressaltar, a propòsit de la intervenció del Dr. FORNELLS, és que avui, malgrat que aquesta tècnica de producció d'hipercolesterolèmia és utilitzada pràcticament a tots els labo-

ratoris de Farmacologia, en el fons del fons tampoc no coneixem el mecanisme exacte de producció d'aquesta hipercolesterolèmia. Es tracta segurament d'una hipercolesterolèmia per mobilització dels dipòsits. Per això em sembla molt interessant l'observació formulada, i valdria la pena de reprendre l'experimentació i veure si, amb els coneixements actuals, podem arribar a aclarir-ne el mecanisme.

DR. CASARES:

Crec que al Dr. DUARTE ja li ha contestat per endavant el Dr. BALAGUER, amb el qual estic perfectament d'acord. Cal no oblidar que tractem del colesterol i parlem d'hipercolesterolèmies. Des d'aquest punt de vista, les hipercolesterolèmies secundàries, qualsevol que sigui llur nivell, tenen com a tractament el de la malaltia fonamental. Quan es tracta de les hipercolesterolèmies primàries, aleshores sí que cal acceptar un nivell per sobre el qual potser caldria fer un tractament. El Dr. BALAGUER ha vingut a indicar, en aquest respecte, la xifra de 270 a 280 mg per 100 c.c. És evident que aquestes hipercolesterolèmies essencials, i potser les hipercolesterolèmies dels malalts vasculars joves, s'haurien de tractar quan són superiors a 300 mg per 100 c.c. Però totes les xifres que es troben per sota de 300 mg, especialment en gent de mitjana edat i vells, amb aterosclerosi o sense, al meu entendre no requereixen cap mena de tractament.

Respecte a la xifra normal de colesterol, el Dr. BALAGUER ja ha indicat la dificultat que hi ha per a fixar-la. Amb un criteri estrictament biològic, potser caldria admetre la que és corrent en els infants; algú proposa la que es troba en els països subdesenvolupats, i també ha estat dit que tindria un cert valor la dels primats. Però des d'un punt de vista pràctic cal considerar la normalitat en funció de les xifres que anem determinant en el conjunt d'individus del país; criteri discutible però que ha servit de base a gairebé tots els estudis efectuats fins ara.

DR. GABARRÓ:

Només voldria felicitar la Presidència i els quatre relators que ens han parlat, perquè, tot concretant-se exactament a la respectiva especialitat, han exposat talment els temes, que han estat entenedors per a tothom. Per la meua part puc dir que hi he pogut aprendre molt.



DR. ALSINA I BOFILL:

Em limito a subratllar la felicitació del Dr. GABARRÓ, excoent-ne la Presidència. Crec que l'exposició que han fet els nostres ponents d'avui ha estat tan clara d'expressió i tan rica en contingut, que ha resultat extraordinàriament útil per a tots els qui hi hem assistit i els hem poguts escoltar. Només em dol que els hem hagut de retallar excessivament el temps, ja que si hi haguéssim pogut donar una mica més d'amplitud, la sessió hauria resultat molt més interessant. Moltes de gràcies.



## T A U L A

<i>Introducció</i> , pel Dr. J. ALSINA I BOFILL . . . . .	7
<i>Biosíntesi del colesterol</i> , pel Dr. P. PUIG I MUSET . . . . .	9
<i>Colesterol i malalties vasculars</i> , pel Dr. R. CASARES I POTAU . .	17
<i>Farmacologia de la hipercolesterolèmia</i> , pel Dr. J. LAPORTE I SALAS . . . . .	27
<i>Tractament de la hipercolesterolèmia</i> , pel Dr. I. BALAGUER I VINTRÓ . . . . .	39
<i>Discussió</i> , pels Drs. ALSINA, ALEMANY, DUARTE, FORNELLS, PUIG I MUSET, LAPORTE, CASARES i GABARRÓ . . . . .	51









