

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina Interna



TESIS DOCTORAL

**Metabolismo hidrocarbonado en la porfiria hepatocutánea
tardía**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Alejandro Font de Mora Turón

DIRECTOR:

Amador Schüller Pérez

Madrid, 2015

Alejandro Font de Mora Turón

TP
1981
139



x - 52 - 074238 - 2

METABOLISMO HIDROCARBONADO EN LA PORFIRIA HEPATOCUTANEA TARDIA

Departamento de Medicina Interna
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
1981



BIBLIOTECA

© Alejandro Font de Mora Turon
Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 Madrid-8
Madrid, 1981
Xerox 9200 XB 480
Depósito Legal: M-23778-1981

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE.MADRID.

—————
FACULTAD DE MEDICINA

—————
C.S."1º DE OCTUBRE"
—————

"METABOLISMO HIDROCARBONADO EN LA
PORFIRIA HEPATOCUTANEA TARDIA"

• TESIS

que para optar al grado de Doctor en Medicina

presenta

ALEJANDRO FONT DE MORA TURON

DIRECTOR: PROFESOR D. AMADOR SCHULLER PEREZ
(Catedrático de Patología y Clínica Médicas)

MADRID. Mayo de 1980.



"METABOLISMO HIDROCARBONADO EN LA
PORFIRIA HEPATOCUTANEA TARDIA".



S/fa.



HOSPITAL CLINICO DE SAN CARLOS
DE LA
FACULTAD DE MEDICINA
MADRID - 3

D. AMADOR SCHULLER PEREZ, CATEDRATICO DE LA III^a CATEDRA DE PATOLOGIA Y CLINICA MEDICAS EN EL HOSP. CLINICO DE SAN CARLOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID:

CERTIFICA: Que D. ALEJANDRO FRONT DE LORA TURON ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado "METABOLISMO HIDROCARBONADO EN LA PORFIRIA HEPATOCUTANEA TARDIA" para presentarlo como Tesis Doctoral. El trabajo íntegro ha sido realizado por el mencionado señor, estando conforme con los métodos y resultados obtenidos.

Y para que así conste donde proceda, expido y firmo el presente en Madrid a ventiseis de Mayo de mil novecientos ochenta.



INDICE

	<u>PAGINA</u>
DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTOS	
ABREVIATURAS	
A.-INTRODUCCION.....	1
1.Las Porfirias:Concepto y clasificación.Bioquími ca y síntesis de las Porfirinas y el heme;su re gulación.....	1
2.Etiopatogenia de la PHCT.....	23
3.Características de la lesión hepática en la Por firia Hepatocutánea Tardía:la"Hepatopatía Porfí rica.....	38
4.Metabolismo hidrocarbonado en las hepatopatías crónicas.....	49
5.Metabolismo hidrocarbonado en las Porfirias....	61
B.-PROPOSITOS.....	65
C.-MATERIAL Y METODOS.....	67
D.-RESULTADOS.....	96
E.-INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS Y COMENTARIOS....	140
1.Sobrecarga Oral de Glucosa.....	140
2.Sobrecarga IV de Glucosa.....	155
3.Prueba de Glucagón IV.....	170
4.Cortisol.....	172
5.Correlación lesión hepática-alteración metabóli ca hidrocarbonada en la PHCT.....	174

	<u>PAGINA</u>
F.-CONCLUSIONES.....	182
G.-RESUMEN.....	186
H.-INDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	188
I.-BIBLIOGRAFIA.....	192

DEDICATORIA:

A mi padre: Hombre bueno
Médico honesto
Trabajador infatigable.

AGRADECIMIENTOS:

Nunca más que hoy en día, quien se inicia en las tareas de investigación -bien que modesta e insignificante como en mi caso-, repara en una verdad incontrovertible: nada es posible sin la ayuda de los otros. Así lo he comprendido al recapitular sobre las muchas personas que han contribuido decisivamente a la realización de este trabajo y a quienes quiero aquí expresar mi reconocimiento.

En primer término citaré al Profesor D. Amador Schuller, director de esta tesis, a quien debo la realización plena de mi vocación de internista, abrigada a la sombra de su magisterio indiscutible y su dedicación apasionada a la docencia. También al Dr. Pedro Betancor, joven maestro que me ha estimulado en la tarea diaria, constituyéndose en un modelo a la vez cercano -por su cordialidad- e inalcanzable -por la vastedad de sus conocimientos-.

Agradezco a las Dras. Luisa Larrodera y Ljubica Franic no solo que me hayan adiestrado en las técnicas de radioinmunoanálisis y hayan colaborado con entusiasmo en todas las fases de este estudio, sino, sobre todo, el que me hayan honrado con su amistad. Todo el equipo del laboratorio de hormonas de la C. S. 1° de Octubre ha colaborado sin regateos.

Los Dres. A. Martínez, Noriega, Solís, Jelavic, Vanaclocha, Hawkins y las Dras. Guerra y Ruiz Valdepeñas me han brindado su colaboración desinteresada, así como el Dr. Colina a quien debo agradecer su ayuda en la revisión anatomopatológica de los casos. Agradezco al Dr. R. Fernández-Cristóbal sus consejos sobre el tratamiento estadístico de los datos.

Mis compañeros en el Servicio de Medicina Interna Dres. José Luis Aranda y Vicente Guillén han soportado con paciencia que descargara en ellos gran parte de mi trabajo asistencial. Con ello han hecho posible la realización de esta tesis demostrando una generosidad a la que quedo obligado. La Srta. Andrea Caballero me ha prestado su eficacia técnica.

Quiero hacer extensivo mi reconocimiento a todos los miembros del Servicio de Medicina Interna de la C. S. 1° de Octubre, junto a quienes he vivido años decisivos para mi formación médica y humana.

ABREVIATURAS EMPLEADAS EN EL TEXTO

PEC	: Porfiria Eritropoyética Congénita
CPE	: Coproporfiria Eritropoyética
PPEH	: Protoporfiria Eritro-hepática
CPH	: Coproporfiria Hereditaria
PV	: Porfiria Variegata
PAI	: Porfiria Aguda Intermitente
PHCT	: Porfiria Hepatocutánea Tardía
DM	: Diabetes Mellitus
IHC	: Intolerancia Hidrocarbonada
ALA	; Acido Delta-Aminolevulínico
PBG	: Porfobilinógeno
UROGEN	: Uroporfirinógeno
HEPTA	: Hepta-carboxilporfirinógeno
HEXA	: Hexacarboxilporfirinógeno
PENTA	: Pentacarboxilporfirinógeno
COPROGEN	: Coproporfirinógeno
HARDEROGEN	: Harderoporfirinógeno
DH-ISOCOPROGEN	: Dehidroisocoproporfirinógeno
PROTOGEN	: Protoporfirinógeno
ISOCOPRO	: Isocoproporfirinas
URO	: Uroporfirina
COPRO	: Coproporfirina
PROTO	: Protoporfirina
ALA-S	: Acido Delta-Aminolevulínico-Sintetasa
ALA-ASA	: Acido Delta-Aminolevulínico-Dehidrasa
URO-S	: Uroporfirinógeno-I-Sintetasa (o PBG Deaminasa)
URO-CO	: Uroporfirinógeno-III-Cosintetasa (o PBG Isomerasa)
URO-D	: Uroporfirinógeno-Decarboxilasa
COPRO-D	: Coproporfirinógeno-Decarboxilasa (u Oxidasa)
PROTO-OX	: Protoporfirinógeno-Oxidasa
HEME-S	: Heme-Sintetasa o Ferroquelatasa.
SOG	: Prueba de Sobrecarga Oral de Glucosa
SIV	: Prueba de Sobrecarga Intravenosa de Glucosa
S.GLUCAGON	: Prueba de Sobrecarga con Glucagon Intravenoso
GH	: Hormona de Crecimiento
IRI	: Insulina Inmunorreactiva

A. INTRODUCCION

1.- LAS PORFIRIAS: CONCEPTO Y CLASIFICACION. BIOQUIMICA Y SINTESIS DE LAS PORFIRINAS Y EL HEME;SU REGULACION.

1.A.- CONCEPTO DE PORFIRIAS:

Las porfirias son un grupo de enfermedades que se producen por trastornos en la biosíntesis del heme. Se da en ellas una producción excesiva de porfirinas o sus precursores -aspecto "cuantitativo"- y, asimismo, como consecuencia de deficiencias enzimáticas a diversos niveles de la cadena biosintética, se propicia el acúmulo de metabolitos intermediarios distintos en cada caso -aspecto "cualitativo"-. Precisamente de la naturaleza fisicoquímica, distribución anatómica y eliminación de tales metabolitos depende la tipificación de las diversas porfirias tanto como de los propios rasgos clínicos, los cuales, a su vez, vienen determinados por la índole del trastorno bioquímico de base.

En este paralelismo entre la alteración bioquímica y las manifestaciones clínicas hay que encontrar la justificación del enorme interés despertado por estos procesos entre bioquímicos, fisiólogos y clínicos que, como comenta MEYER (1), va más allá de lo que cabría esperar dada la relativa rareza con que estas entidades se presentan.

En los últimos años se ha puesto de manifiesto la existencia de distintos deficiencias enzimáticas responsables de los varios tipos de porfirias (2) y dado que el control de la producción enzimática es de naturaleza genética, se va abriendo paso la idea de que nos hallamos frente a auténticas "enzimopatías", de naturaleza hereditaria. No obsta ello para reconocer que diversas circunstancias ambientales, exógenas, pueden originar disturbios bioquímicos similares en ausencia de toda alteración previa o, en otros casos, ser capaces de poner de manifiesto el defecto hasta entonces latente.

1.B.- CLASIFICACION:

Los primeros intentos de clasificación se remontan a GUNTHER (3), quien en 1911 distinguía entre "hematoporfirias

congénitas", "agudas" y "crónicas". Posteriormente en 1939 WALDENSTROM (4) denominó "Porfiria cutánea tardía" a las hematoporfirias crónicas de GUNTHER y ,junto a ellas, señaló la existencia de "Porfirias agudas" y "latentes", capaces es- tas últimas de agudizarse espontáneamente o por la adminis- tración de ciertos fármacos entonces en boga, v.gr. el "Sulfo- nal".

En 1954 SCHMID, SCHWARTZ y WATSON (5) pusieron de ma- nifiesto que el trastorno biosintético teóricamente existen- te en todas las células del organismo, tiende a manifestarse de modo preferente en determinados órganos o tejidos, concre- tamente en la médula ósea y el hígado; en consecuencia clasi- ficaron las porfirias en dos grandes grupos: ERITROPOYETICAS y HEPATICAS.

Las ERITROPOYETICAS comprenden la Porfiria Eritropo- yética Congenita o enfermedad de Gunther y la muy rara Copro- porfiria Eritropoyética, descrita por Heilmeyer y Clotten (6).

La Protoporfiria Eritropoyética, descrita por Kosenow (7) y Magnus (8) se incluía entre las anteriores, pero desde la demostración por Scholnick (9) de que la sobreproducción de porfirinas no se limita en ella a la médula ósea, sino que ocu- rre en múltiples tejidos, incluyendo al hígado -que también se ve afectado por la enfermedad (10,11)-, se la prefiere separar, haciéndola constituir un grupo intermedio y denominándola Pro- toporfiria ERITROHEPATICA.

Dentro de las PORFIRIAS HEPATICAS se pueden distin- guir dos grupos:

1) Uno formado por la Porfiria Aguda Intermitente (Pirrolporfiria, Porfiria de Tipo Sueco o Porfiria de Waldenstrom (4), por ser éste el primero en estudiarla en forma sistemática, la Coproporfiria Hereditaria, descrita por Wat- son y cols (12) y estudiada por Berger y Goldberg (13) y la Porfiria Variegata (Porfiria Mixta o Variedad Sudafricana de Dean y Barnes (14)). Este grupo se caracteriza clínicamente por la aparición de crisis agudas y bioquímicamente por la existencia durante las mismas de grandes cantidades de pre- cursores porfirínicos.

TABLA 1*

CARACTERES DE LAS PORFIRIAS

TIPO	HERENC	DEFICIT ENZIMATICO		INTERMEDIARIOS HALLADOS EN:						CARACTERES CLINICOS.		
		ENZIMA	LOCALIZACION	SANGRE		ORINA		HECES		ALA PBG "U" "C" "P"	ALA PBG "U" "C" "P"	
		URO-S URO-CC	SANGRE MEDULA O.	ALA PBG "U" "C" "P"	ALA PBG "U" "C" "P"	ALA PBG "U" "C" "P"	ALA PBG "U" "C" "P"	ALA PBG "U" "C" "P"	ALA PBG "U" "C" "P"			ALA PBG "U" "C" "P"
P E C	A. R.			+++	+	+++	++			+	+++	FOTOSENSIBILIDAD
C P E	A. D. P.			+	+++							FOTOSENSIBILIDAD HEPATOPATIA
P P E H	A. D.				+++						+++	FOTOSENSIBILIDAD HEPATOPATIA
C P H	A. D.					++	+	+++		+	+++	S. NEUROLOGICO FOTOSENSIBILIDAD
P V	A. D.			+++		+++	+	+		++	+++	S. NEUROLOGICO FOTOSENSIBILIDAD
P A I	A. D.			+++		+++	++	+		+	+	S. NEUROLOGICO FOTOSENSIBILIDAD
P H C T	A. D.						+++	+++		++	+++	FOTOSENSIBILIDAD HEPATOPATIA

* Modificado de Pierach y Peiryka (21)

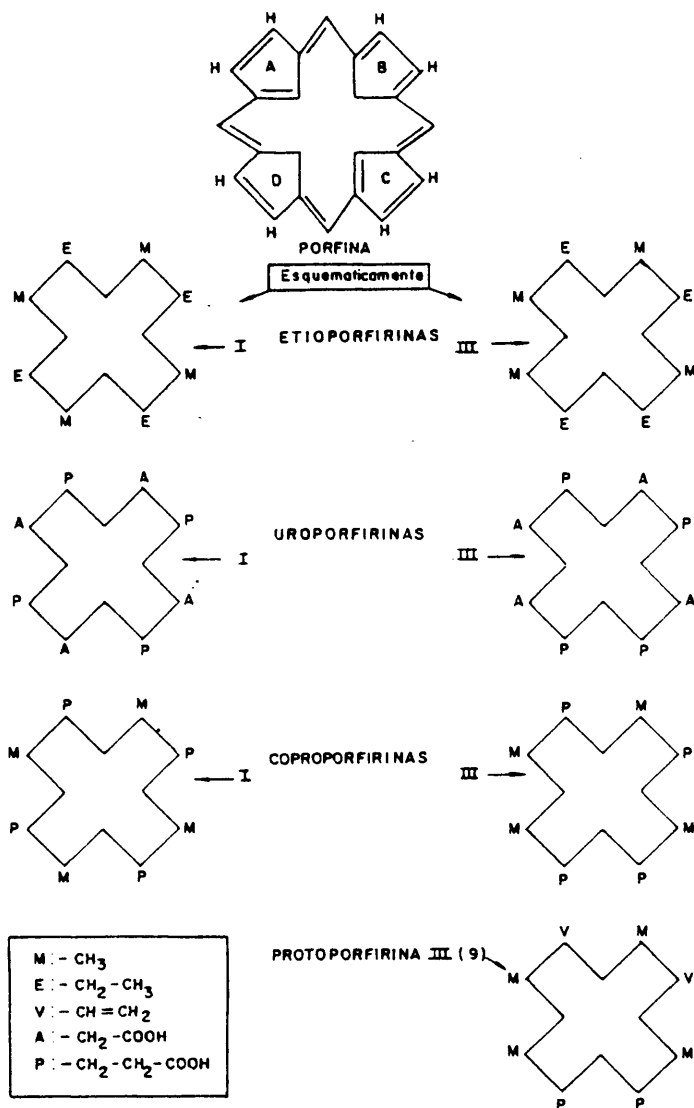
2) El segundo grupo está constituido por la Porfiria Hepatocutánea Tardía, de curso crónico, sin brotes agudos viscerales en su evolución y que puede presentarse como forma hereditaria, familiar o esporádica, o secundariamente a la acción de tóxicos diversos, como luego se expondrá.

Esta clasificación, si bien de indudable utilidad práctica y unánimemente aceptada, presenta el inconveniente de no abarcar todos los casos posibles en la realidad, ya que existen en efecto formas que se resisten al encuadramiento en la misma, aún después del estudio exhaustivo de porfirinas y precursores tanto en tejidos y sangre como en excretas. Nosotros mismo hemos descrito recientemente un ejemplo demostrativo de este hecho (15).

También se margina en este tipo de clasificaciones los defectos enzimáticos existentes en cada tipo, campo este en el que se vienen realizando importantes progresos (1,2,16,17,18, 19,20). Tal vez por ello PIERACH y PTRYKA (21) manteniendo las denominaciones tradicionales proponen fijar la atención menos en el lugar de origen de la síntesis desordenada de porfirinas que en los defectos enzimáticos característicos. La TABLA 1, tomada de estos autores, resume el estado actual de la cuestión.

Digamos por último que hay que diferenciar entre "porfirias" y "PORFIRINURIAS", siendo estas últimas la expresión de una síntesis aumentada de porfirinas, concretamente de coproporfirinas, que aparecen siempre en el seno de otros procesos ("secundarias" o "sintomáticas") y carecen de significación patológica "per se". Las enfermedades que pueden cursar con porfirinuria son numerosas. DOSS (22) enumera las siguientes: 1) Intoxicaciones: Alcohol, metales pesados. 2) Hepatopatías: cirrosis, hepatitis, hígado graso, colestasis, hepatopatía alcohólica, hemocromatosis, hepatitis medicamentosa. 3) Hemopatías: Anemias hemolíticas, sideroacréticas, sideroblásticas y aplásicas; eritropoyesis ineficaz; anemia perniciosa; leucemias; hemoblastosis. 4) Enfermedades infecciosas. 5) Diabetes Mellitus. 6) Transtornos del metabolismo del hierro: hemosiderosis y hemocromatosis. 7) Hiperbilirrubinemias hereditarias: Síndromes de Rotor y Dubin-Johnson. 8) Neoplasias: Hepatomas, linfomas y otros. 9) Infarto de Miocardio. 10) Secundaria a la acción de fármacos: analgésicos, sedantes, hipnóticos, antibióticos, sulfas, hormonas sexuales, anestésicos. 11) Embarazo. 12) Inedia .

FIGURA 1
PORFINA, ETIOPORFIRINAS Y PORFIRINAS NATURALES



Las porfirinurias no causan síntomas por si mismas y constituyen un mero epifenómeno de la enfermedad de base. La ausencia de precursores y el predominio absoluto de coproporfirinas facilitan su diferenciación con las porfirias.

1.C.- BIOQUIMICA DE LAS PORFIRINAS:

El término "porfirinas" fue introducido en 1871 por HOPPE-SEYLER (23) y deriva del griego "Porfirá" que significa "púrpura", puesto que todas las porfirinas son pigmentos que prestan dicho color a los medios que las contiene en exceso.

Se trata de compuestos tetrapirrólicos cuya estructura e isomería se conoce bien desde los trabajos de FISCHER (24) el cual logró sintetizar el núcleo fundamental de estos compuestos, la PORFIRINA (4 anillos heterocíclicos unidos por enlaces meténicos) y establecer la existencia de diversos isómeros a partir de los compuestos también sintéticos ETIOPORFIRINAS (sustitución de los 8 hidrógenos pirrólicos por 4 radicales metilo y 4 etilo) y MESOPORFIRINAS (4 radicales metilo, 2 etilo y 2 propiónico), (FIGURA 1)

Dependiendo de la secuencia de los grupos metilo y etilo en los cuatro anillos pirrólicos de la etioporfirina son posibles cuatro isómeros : I, II, III y IV. Los fundamentales son los I donde se da una sustitución alternativa, y los III donde la sustitución es asimétrica por "inversión" en el anillo D (ver FIGURA 1).

En la naturaleza no se dan etio ni mesoporfirinas, cuyo interés radica en haber servido de base a las investigaciones iniciales, sino que las porfirinas aparecen como :

- UROPORFIRINAS (4 grupos acetico y 4 propiónico) : Porfirina octacarboxílica.
- COPROPORFIRINAS (4 grupos metilo y 4 propiónico) : Porfirina tetracarboxílica.
- PROTOPORFIRINAS (4 grupos metilo, 2 propiónico y 2 vinilo) : Porfirina dicarboxílica.

En la FIGURA 1 observamos que por decarboxilación completa de las uroporfirinas naturales obtenemos las etioporfirinas, pero solo de las series isoméricas I y III (fenómeno del "dualismo de las porfirinas" de FISCHER).

Por reducción de 2 grupos vinilo de la Protoporfirina a dos etilo obtenemos mesoporfirina, pero hay que apresurarse

a decir que la protoporfirina de la hemoglobina y de todas las restantes hemoproteínas solo da lugar a compuestos de la serie isomérica III.

De los 15 isómeros posicionales teóricamente posibles, solo uno se ha detectado en la naturaleza: el 9; de modo que cuando hablamos de Protoporfirina 9 lo hacemos de un isómero de la serie III. No existen en la naturaleza protoporfirinas I, aunque si Uro y Coproporfirinas de esa serie isomérica.

Las porfirinas se originan de porfirinógenos incoloros y sin las cualidades fotodinámicas de aquellas, que poseen 6 átomos de hidrógeno más que las correspondientes porfirinas. En realidad, la secuencia biosintética se lleva a cabo a través de los porfirinógenos, siendo Uro y Coproporfirinas productos colaterales de la misma (FIGURA 2).

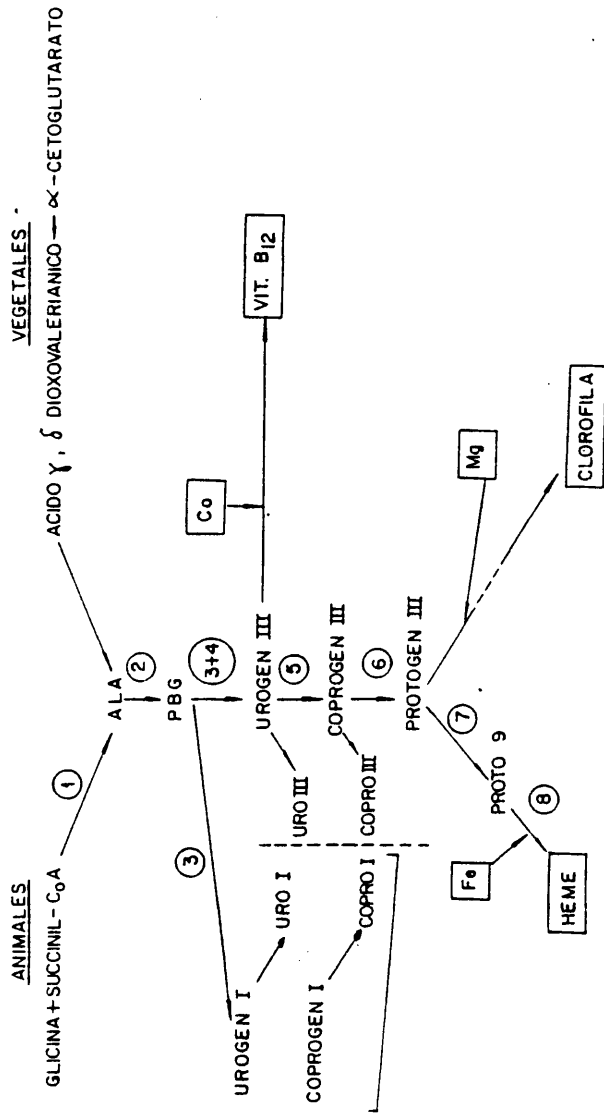
La solubilidad en agua de las porfirinas es tanto mayor cuanto mayor sea el número de carboxilos en la molécula, ello influencia decisivamente la vía de eliminación de las mismas con las correspondientes implicaciones diagnosticas (25,26); así, la uroporfirina, -octacarboxilica-, se elimina sobre todo por la orina, la coproporfirina, -tetracarboxilica-, lo hace principalmente por la bilis, pero también por la orina y la protoporfirina, -dicarboxilica-, practicamente solo a través de la bilis en condiciones normales.

1.D.- BIOSINTESIS DEL HEME:

Las porfirinas, o más genéricamente los tetrapirroles, forman la base de un amplio grupo de productos naturales originados a partir de una vía biosintética común (27). (FIGURA 2). Esta identidad de origen fue puesta de manifiesto por GRANICK (28), demostrando que la génesis del heme y de la clorofila difieren tan solo a partir de la protoporfirina, en cuyo momento el hierro se une para dar lugar al heme, en tanto que la incorporación de magnesio inicia la formación de clorofila. Los metales juegan, como vemos, un papel esencial en la constitución de las diversas clases de tetrapirroles; hierro y magnesio son constituyentes del heme y la clorofila respectivamente, mientras que el cobalto forma parte del tercer gran grupo de tetrapirroles: las corrinas, de las que la vitamina B-12 es la de mayor relevancia fisiológica.

FIGURA 2 *

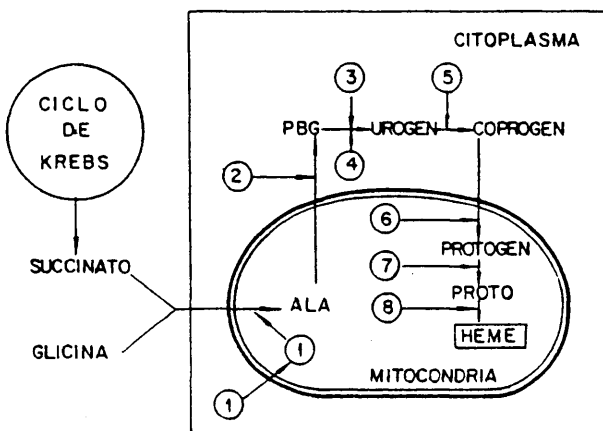
SINTESIS DEL HEME Y PRODUCTOS RELACIONADOS EN SU ORIGEN



* Modificado de Granck y Beale (27)

FIGURA 3*

FASES EXTRA E INTRAMITOCONDRIALES EN LA SINTESIS DEL HEME



* De Schüller y Jelavic (97), modificado

- | | |
|-----------|------------|
| ① ALA-S | ⑤ URO-D |
| ② ALA-ASA | ⑥ COPRO-D |
| ③ URO-S | ⑦ PROTO-OX |
| ④ URO-CO | ⑧ HEME-S |

A continuación se esbozan las sucesivas etapas de la biosíntesis del heme.

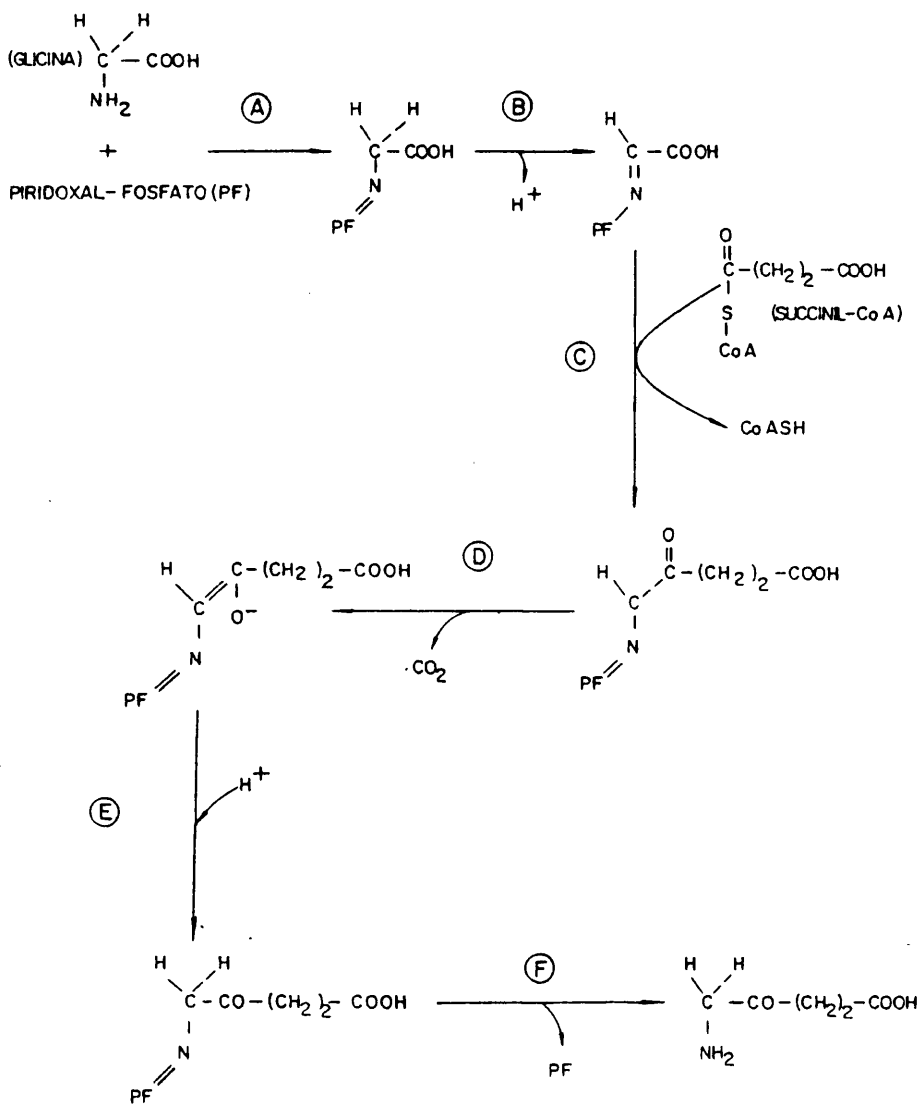
1.D.1.- FORMACION DE LOS "PRECURSORES": ACIDO DELTA-AMINO LEVULINICO (ALA) Y PORFOBILINOGENO (PBG):

Los precursores porfirínicos, así llamados por carecer todavía de estructura tetrapirrólica, son el ALA y el PBG. El ALA se forma por condensación de Succinil-CoA y Glicina en una reacción catalizada por la enzima ALA-Sintetasa (ALA-S), que contiene Piridoxal como cofactor imprescindible. Esta reacción estudiada recientemente en profundidad por NANDI (29), se detalla en la FIGURA 4 tomada de AKHTAR y cols. (30), observándose que en (A) se forma una base de Schiff entre la glicina y el complejo piridoxal-enzima (PF), posteriormente se pierde un protón (B) y se efectúa la condensación con la succinil-CoA (C), formándose el metabolito intermediario alfa-amino-beta-cetoadipato-piridoxal enzima que se decarboxila (D) y adquiere estereoespecíficamente un nuevo protón procedente del medio (E), liberándose por último el ALA libre del complejo piridoxal-enzima (F).

El ALA-S es una enzima mitocondrial o, al menos, actúa en el interior de la mitocondria aunque puede que se sintetice fuera de ella (31). Se encuentra ampliamente distribuida en la naturaleza, habiéndose hallado actividad ALA-S en bacterias (32) hepatocitos de mamíferos y aves (33,34), hematíes de diversas especies (35,36), médula ósea (37), levaduras (38), etc. Su PM varía según los autores entre 77.000 (39) y 113.000 (40) y asimismo su actividad específica (nmoles/h. mg de proteína) lo hace entre 20.000 y 130.000 (41,42), lo que sugiere la existencia de varias formas de la enzima que muy bien pudieran ser interconvertibles (43). Aunque volveremos sobre este punto, clave patogénica de la mayoría de las porfirias, adelantemos aquí que la ALA-S se presenta en cantidades limitadas, nunca en exceso como en condiciones normales sucede con las enzimas que catalizan los pasos subsiguientes en la vía y que los aumentos en la síntesis de porfirinas casi siempre se acompañan de la inducción específica de la ALA-S a quien vemos ya aparecer con sus dos propiedades esenciales: ser una enzima "limitante" e "inducible".

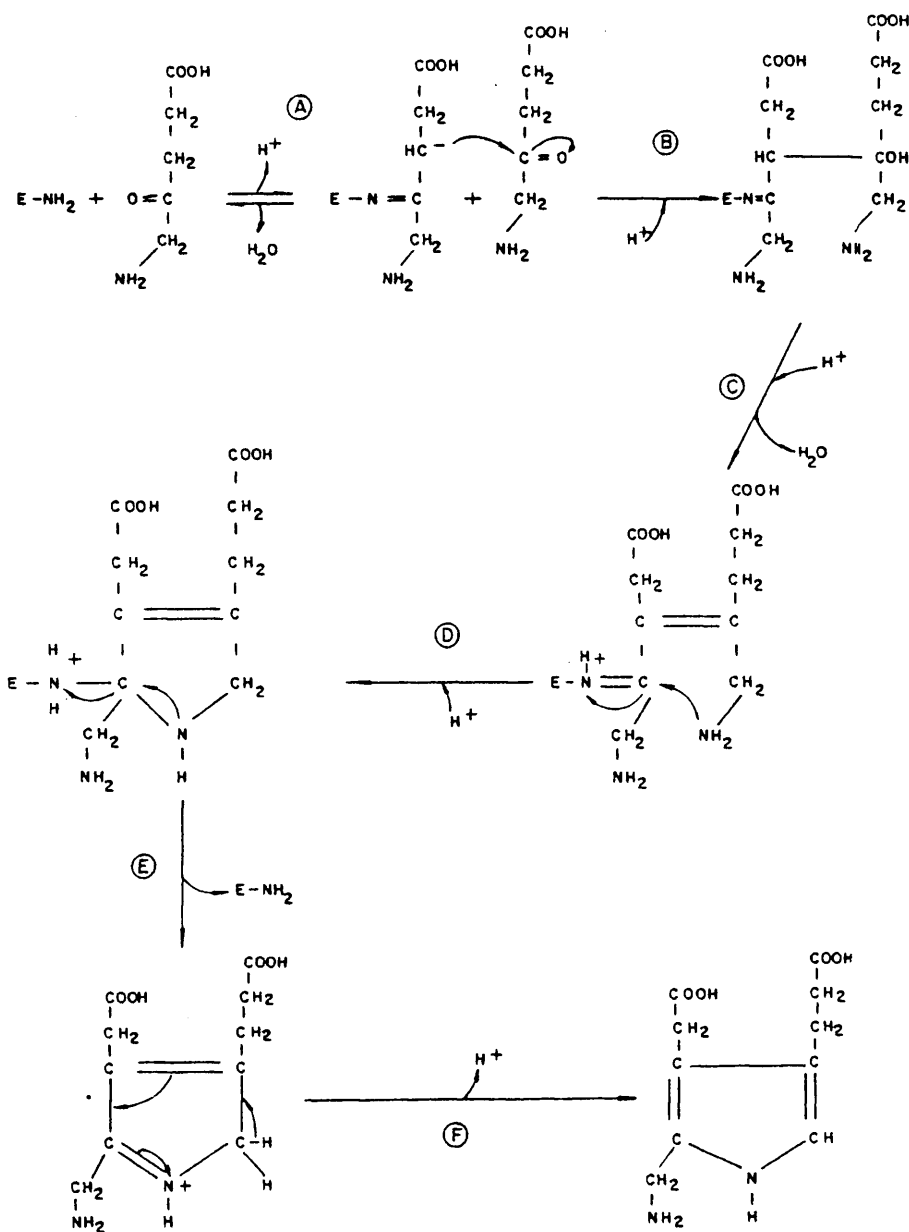
La formación del PBG es consecuencia de la condensación de dos moléculas de ALA con pérdida de dos de agua en una reac-

FIGURA 4*
FORMACION DEL Δ-ALA



* Modificado de Akhtar y Cols (30)

FIGURA 5*
SINTESIS DEL PBG



* Tomada de Nandi y Shemin. 44.

ción catalizada por la ALA-DEHIDRASA (ALA-ASA), cuya secuencia se detalla en la FIGURA 5, tomada de los fundamentales trabajos de NANDI y SHEMIN(44).

Observamos que la primera molécula de ALA se liga por una unión covalente, formándose una base de Schiff entre el grupo epsilon-amino de un residuo de lisina y el grupo cetona de ALA (A); sucediendo luego (B) una condensación aldólica con una segunda molécula de ALA seguida de la eliminación de la segunda molécula de agua (C).

El ALA-ASA es una enzima de estructura polimérica (octamérica en el caso del hígado bovino (45)), con un PM de 285.000 dalton. Su actividad específica se ha estudiado en ciertas bacterias (46) siendo de 100 mmol/h.mgr de proteína. Es interesante reseñar que requiere la presencia del Zn como cofactor (47) y, más si cabe, que el plomo es potente inhibidor de la ALA-ASA eritrocitaria, habiéndose propuesto que ambos metales compiten para ligarse a la enzima actuando el Zn como activador y el Pb como inhibidor (48).

1.D.2.- FORMACION DEL UROPORFIRINOGENO III (UROGEN III).

El Urogen III es el primer compuesto cíclico de la vía y se forma por la condensación de cuatro moléculas de PBG en una reacción que dista aún mucho de ser completamente conocida, dada su complejidad. En ella intervienen dos enzimas:

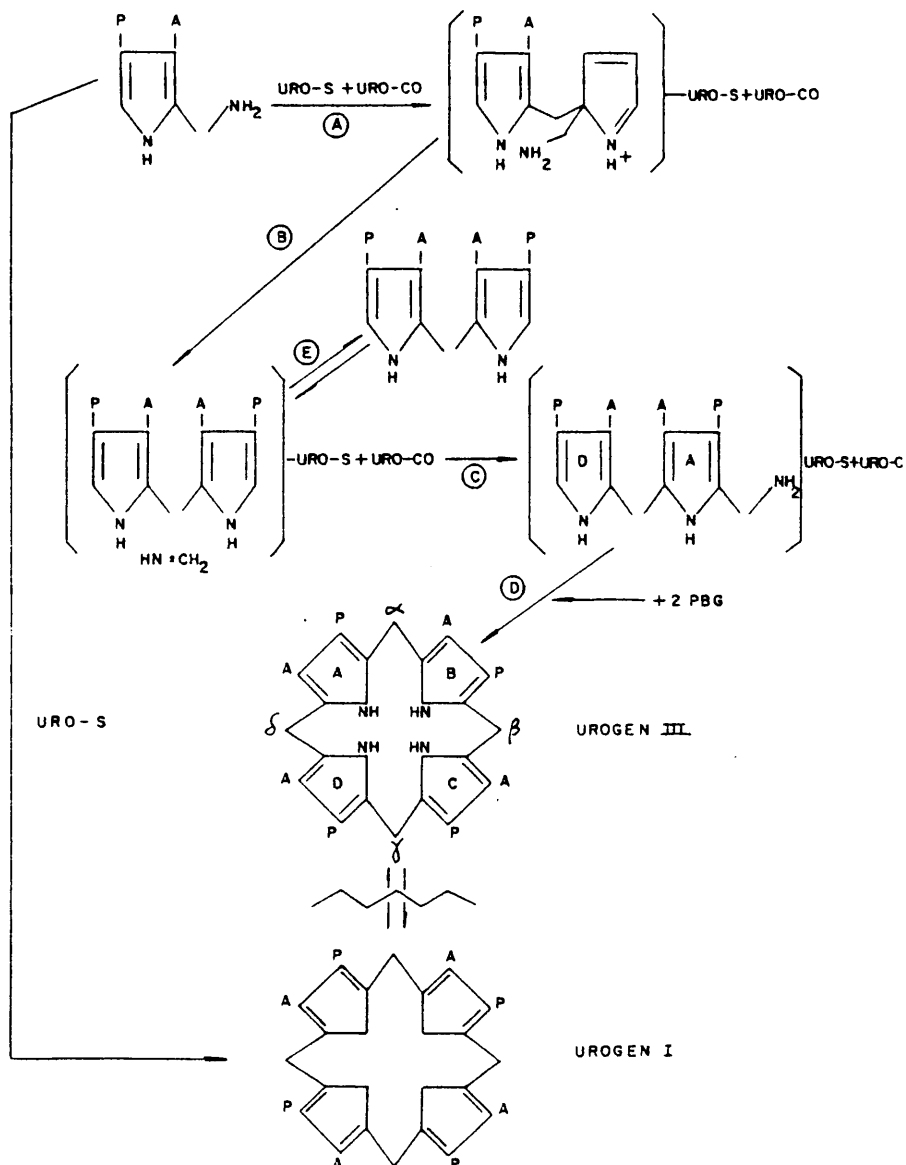
.UROPORFIRINOGENO-I-SINTETASA o PBG-Deaminasa o PBG-Amoliolasa (URO-S)

.UROPORFIRINOGENO-III-COSINTETASA (URO-CO)

Ambas enzimas se han obtenido de tejidos vegetales (49) y hematíes humanos (50), siendo la URO-S termoestable y de carácter proteico con un PM de 20.000 a 40.000 (49), mientras que la URO-CO es termolábil y de mayor P.M. (49).

Es importante resaltar que para la formación del isomero III deben actuar AMBAS enzimas conjuntamente, pues la URO-S aisladamente origina UROGEN I, no pudiendo luego la URO-CO transformarlo en UROGEN-III. Esta interdependencia funcional está simbolizada en el hecho de ser reguladas por genes contiguos como se ha demostrado en algunos organismos bacterianos (51).

FIGURA 6*
SINTESIS DEL UROGEN



* Según Scott (53), modificado.

Las investigaciones de FRYDMAN y cols (52), han determinado que se pasa primero por la síntesis de un dipirrol el cual determina ya de por sí el carácter isomérico específico del compuesto final. SCOTT (53) ha propuesto un modelo secuencial (FIGURA 6), en el que merced a la presencia simultánea de ambas enzimas, se produce primero una condensación (A), tras la cual el grupo amino-metilo emigra hasta situarse en posición alfa (B) y (C). Durante esta emigración el grupo imino es liberado del dipirrilmetano simétrico PAAP que puede intercambiarse por dipirrilmetano exógeno (E).

De los trabajos de BATTERSBY y cols. (54) se deduce que la URO-CO más que actuar sobre un sustrato dipirrol, previamente sintetizado por acción de la URO-S, influye en la disposición estereoquímica del mecanismo de polimerización del PBG por la URO-S, dirigiéndolo hacia la formación del isómero III y actuando como una proteína modificadora más que como una auténtica enzima.

La URO-CO parece encontrarse en exceso respecto a la capacidad máxima de la URO-S, de modo que, en condiciones normales, prácticamente todo el PBG se convierte en URO-III (52).

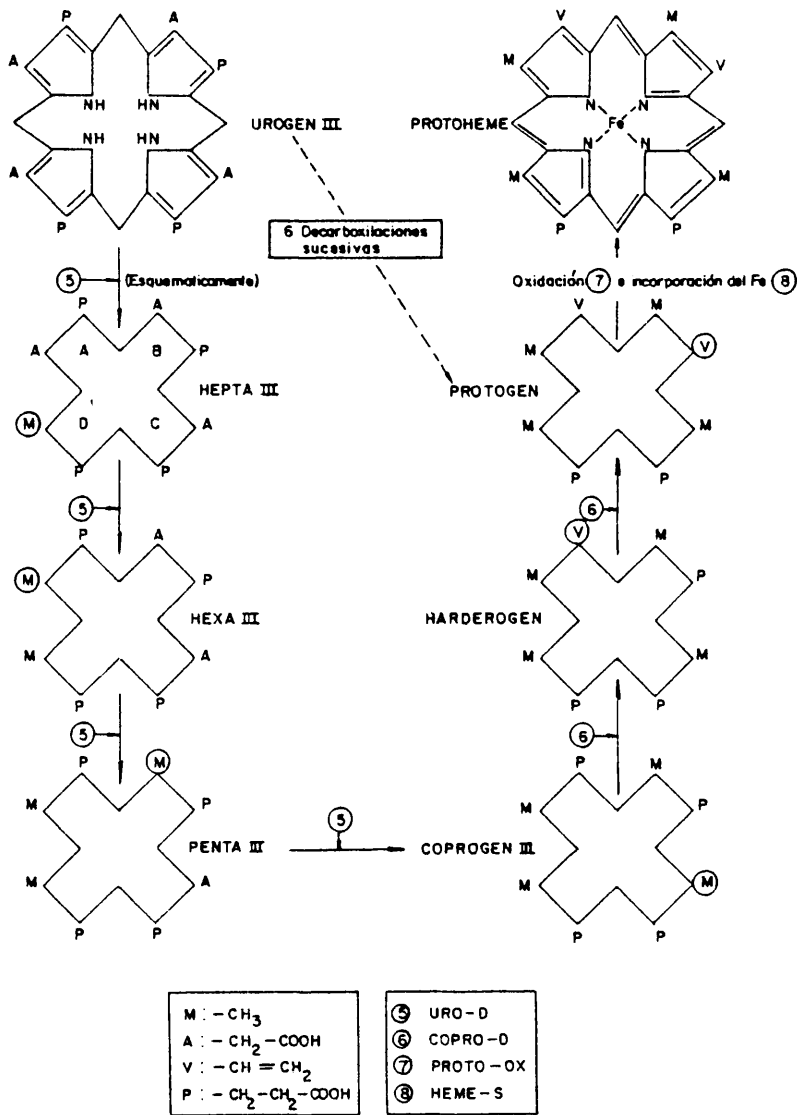
Las soluciones de PBG pueden sufrir condensaciones y oxidaciones espontáneas, no enzimáticas, con formación de uroporfirina, dependiendo la isomería del compuesto generado del pH de la solución. Este fenómeno explica el cambio espontáneo de coloración de la orina que puede observarse en las porfirias "de precursores" (especialmente en la PAI) dado que PBG y porfirinógenos son incoloros, no así las porfirinas. (55,56).

1.D.3.- FORMACION DEL COPROPORFIRINOGENO III (COPROGEN III):

El paso de UROGEN III a COPROGEN III viene determinado por la decarboxilación sucesiva de los radicales acético de cada uno de los anillos pirrólicos del primero (FIGURA 7), merced a la acción de la enzima UROPORFIRINOGENO-DECARBOXILASA (URO-D) (57). Según JACKSON y cols (58) tal decarboxilación se lleva a cabo siguiendo un orden predeterminado, decarboxilándose primero el anillo D y luego los A, B y C, originándose compuestos intermedios hepta, hexa y pentacarboxílicos (FIGURA 7).

Recientemente RASMUSSEN y KUSHNER (59), estudiando la acción de la URO-D de lisados de hematíes humanos sobre mezclas

FIGURA 7
DECARBOXILACIONES SUCESIVAS EN LA SINTESIS DEL HEME



de los isómeros I y III del uroporfirinógeno han observado que la primera decarboxilación se produce simultáneamente para uno y otro isómeros, mientras que la decarboxilación del porfirinógeno heptacarboxílico se produce más lentamente para el isómero III que para el I. Esta diferente velocidad de reacción supone, para estos autores, la existencia de varias URO-D, hecho que se había sospechado previamente (60, 61) o, alternativamente, la existencia de una sola enzima, si bien con especificidad isomérica a nivel del compuesto heptacarboxílico.

Este hecho se aduce también para explicar en parte la peculiar distribución de los diversos isómeros en hígado y excretas de los pacientes con PHCT, donde la Uroporfirina es predominantemente del tipo I y sin embargo la Heptacarboxilporfirina es del tipo III, hecho sobre el cual habremos de insistir más adelante (62). (ver FIGURA 8).

1.D.4.- FORMACION DE LA PROTOPORFIRINA 9 (PROTO):

Por acción de una COPROPORFIRINOGENO-DECARBOXILASA (CO PRO-D) desaparecen dos grupos carboxilo correspondientes a los radicales propiónico de los anillos A y B del Coproporfirinógeno, formándose el compuesto divinílico PROTOPORFIRINOGENO 9 (PROTOGEN). (63). FIGURA 7. Estudios de CAVALEIRO y cols (64) indican que tal decarboxilación se efectúa primero en el anillo A y luego en el B. Consecuentemente se produce un intermedio tripropiónico al que se conoce como HARDEROPORFIRINOGENO (HARDEROGEN) por haber sido aislado un compuesto similar de la glándula Harderiana de la rata por KENNEDY y cols (65). El grupo de ELDER (66) ha demostrado que en la PHCT existe una vía metabólica colateral, la de las Isocoproporfirinas, que puede también dar lugar al Harderogen incorporándose así a la síntesis del heme y siendo precisamente cuando la transformación en harderogen esta bloqueada, cuando se produce la aparición excesiva de isocoproporfirinas en las heces de estos enfermos. (FIGURA 8).

Posteriormente, antes de la incorporación del hierro, se produce la oxidación del protoporfirinógeno a porfirina aromática. Este paso fue demostrado por SANO y GRANICK (31) en las mitocondrias hepáticas en presencia de oxígeno molecular; los mismos autores demostraron también que tal oxidación podía

efectuarse sin el concurso de enzima alguna, sobre todo en medios iluminados y debilmente ácidos. No obstante se ha demostrado la existencia de una PROTOPORFIRINOGENO OXIDASA (PROTO-OX) (67,68). Este es una enzima de localización intramitocondrial, como la COPRO-D anteriormente mencionada. Vemos así que la secuencia enzimática en la vía biosintética del heme está "COMPARTIMENTALIZADA", dado que tras la actuación de la ALA-S en el seno de la mitocondria, el proceso discurre en el citoplasma para, en las últimas etapas, volver de nuevo al interior de la mitocondria. (FIGURA 3). Poco se sabe acerca de este interesante fenómeno que podría potencialmente actuar como mecanismo regulador(31).

1.D.5.- INCORPORACION DEL HIERRO AL ANILLO PORFIRINICO. FORMACION DEL HEME.SUS TIPOS:

El último paso en la biosíntesis del heme consiste en la incorporación del hierro ferroso al anillo de la Protoporfirina en reacción catalizada por la FERROQUELATASA, Protoheme-ferroliasa o Heme-Sintetasa (HEME-S).

La HEME-S actúa frente a un número restringido de sustratos porfirínicos (69,70), esta especificidad exigida al sustrato habla en favor de la naturaleza enzimática del proceso, si bien la reacción puede llevarse a cabo en ausencia de enzima (71).

La HEME-S se halla ligada a la superficie interna de la membrana mitocondrial (72) y es inhibida por el Plomc lo que explica los altos niveles de PROTO que se encuentran en los eritrocitos en el saturnismo (73).

Con la incorporación del hierro queda formado el PROTOHEME O HEME-b, que forma el grupo prostético de una serie de compuestos de extraordinaria importancia fisiológica como son: hemoglobina, mioglobina, citocromos microsomales hepáticos (citocromo P-450 y citocromo P-448), peroxidasas, catalasa, triptófano-pirrolasa, y citocromos b (73).

Existen sin embargo otros tipos de heme derivados del protoheme o de la protoporfirina por sustitución de diversos radicales en el anillo. Este tema ha sido recientemente revisado en profundidad por GRANICK y BEALE(27). Nos limitaremos aquí a reseñar los tipos de heme más significativos, así: el he-

me a, grupo prostético de la citocromo c-oxidasa: citocromos a y a-3. El heme c, de los citocromos c. El heme de la lactoperoxidasa de la leche. El heme de la mieloperoxidasa de los leucocitos polimorfonucleares y de los macrófagos. Los hemes d y d-1 de los citocromos d y d-1c en microorganismos. El heme S de la clorocruorina, pigmento transportador de oxígeno de algunos gusanos marinos y el heme h del citocromo h o enterocromo de algunos caracoles.

1.E.- REGULACION DE LA BIOSINTESIS DEL HEME.

1.E.1.- MECANISMOS DE CONTROL ENZIMATICO.

1.E.1.a.- REGULACION DE LA ACTIVIDAD ALA-S. CONTROL A PARTIR DEL HEME:

Existe unanimidad en considerar la regulación de la actividad ALA-S como el mecanismo regulador fundamental en la biosíntesis del heme, basándose en razones de diversa índole. Así, desde el punto de vista termodinámico GEORGE (74) ha demostrado que solo el primer paso del proceso, es decir la formación del alfa-amino-beta-cetoadipato es endergónica, en tanto que las restantes reacciones son exergónicas y por tanto se encuentran termodinámicamente facilitadas.

Asimismo, considerando aspectos de cinética enzimática, se repara en que la vida media de esta enzima es corta, sobre todo en lo que hace a su forma citoplásmica -unos 20' en el hígado de rata tratada con AIA (75)-, y, como ha demostrado SCHIMKE (76), esta es una condición ideal para las enzimas reguladoras; aparte de que, como se indicó, todas las enzimas subsiguientes de la vía se encuentran "en exceso" respecto a la ALA-S lo que propicia que, en condiciones normales, transcurrida la reacción que esta cataliza, el proceso discurra sin trabas hacia la formación del heme, hecho que, una vez más, la señala como punto clave para el control del entero proceso. (34).

El heme como producto final de la vía se ve implicado en el control de la actividad ALA-S a través de un mecanismo de "feed-back" negativo. Para su modo concreto de actuación se han propuesto dos hipótesis:

A) La primera supone una inhibición por el heme de la actividad de la enzima (36,77). Para GRANICK y SASSA (34) esto solo sería posible a concentraciones de heme difícilmente

alcanzables en el seno de la mitocondria. Los resultados experimentales al respecto son contradictorios y la existencia o no de este mecanismo y su operatividad no estan definitivamente establecidos (73).

B) El mecanismo más probable es una represión de la síntesis de ALA-S, ejercida por el heme que SINCLAIR y GRANICK (78) han puesto de manifiesto en hepatocitos de embrión de pollo. El modelo teórico de este mecanismo regulador fue elaborado por MONOD y JACOB (79) partiendo de estudios bacteriológicos y supone que el producto final de una vía biosintética actua como "correpresor", uniéndose a un "a porrepresor", para formar un "represor" que impide la actuación del mRNA en la codificación precisa para la síntesis de ciertas proteínas enzimáticas necesarias en la susodicha vía. No está aún dilucidado si la represión se ejerce a nivel post transcripcional(80), a nivel de la traslación del mRNA de la ALA-S, o a nivel del genoma causando una disminución en la producción de aquel (81). Lo cierto es que el efecto represor del heme está bien documentado en la práctica teniendo aplicaciones terapéuticas notables, pues el aporte de un derivado hemínico yugula los ataques viscerales de las porfirias hepáticas agudas (82).

1.E.1.b.- INDUCCION DEL ALA-S:

En determinadas circunstancias o por acción de diversos tóxicos endógenos o exógenos, puede aumentar la actividad ALA-S. Se dice entonces que se ha producido su "inducción", lo que supone la síntesis "de novo" de más proteína enzimática(83) y puede responder a los siguientes mecanismos:

A) AUMENTO DEL mRNA DE ALA-S: Tal sería el mecanismo de actuación del 3,5-dicarbetoxi-1,4-dihidrocolidina(80) que estimula la transcripción de mRNA de ALA-S en cultivos de hepatocitos de embrión de pollo, además de bloquear la ferroquelatasa. Tambien se preconiza este efecto para la Alilisopropilacetamida (AIA) (84).

B) DISMINUCION DEL "POOL" DE HEME CON ATENJACION DEL EFECTO REPRESOR EJERCIDO POR EL. Tal puede suceder cuando ocurren:

a. Bloqueos enzimáticos en la vía metabólica

como en los diversos tipos de porfirias humanas (1,2,16,17, 18,19,20).

b. Formación de epóxidos que oxidan al heme libre y al del citocromo P-450. Así actúan los portadores del grupo alilo, como la AIA y el Sedormid (85,86).

c. Aumento en la actividad heme-Oxigenasa hepática, como ocurre en las situaciones de inedia(27).

d. Consumo de citocromo P-450 o síntesis de su apoproteína("inducción" del citocromo P-450). El hígado, como explican KAPPAS y ALVAREZ (87), ejerce su función detoxificadora aumentando la solubilidad de las moléculas hidrófobas para permitir su excreción. El sistema detoxificador reside en el sistema retículo endoplásmico liso, y una de las oxidasas microsomales esenciales a tal efecto es el citocromo P-450, término que, en realidad, se refiere a un grupo (88) de enzimas oxidantes. El sistema detoxificador y, concretamente, el citocromo P-450 es "inducible", es decir: la presencia de agentes hidrófobos promueve un aumento en su síntesis tendente a lograr su oxidación y solubilización que permita su excreción urinaria. Como el citocromo P-450 contiene heme, aquellos agentes que lo induzcan "consumirán" heme (así ocurre con los derivados organoclorados). Por otra parte, la inducción del citocromo P-450 se inicia con la síntesis de su apoproteína(89, 90), produciéndose una proteína con una gran afinidad por el heme y depleccionándose en consecuencia el "pool" de heme libre. Tal sucede por acción del fenobarbital, que es clásicamente conocido por su efecto inductor del citocromo P-450 y, en general, del sistema microsomal hepático.(88).

En muchos casos los mecanismos responsables son múltiples; V.gr.: Los derivados halogenados (alfa-hexaclorociclohexano, Hexaclorobenceno, Bifenilos policlorados, 2,3,7,8-tetracloro dibenzo-p-dioxina, etc.), no sólo consumen heme por inducción del citocromo P-450 y P-448, sino que bloquean la URO-D.

Los esteroides, sobre todo los que poseen la configuración 5-beta-H, y también otros sin ella(91), actúan probablemente induciendo el citocromo P-450 (92).

1.E.1.c.- REGULACION A NIVEL DE OTRAS ENZIMAS:

Se ha postulado la existencia de mecanismos reguladores a nivel de otras enzimas de la vía, al observarse que pueden ser "inducibles" por ciertos agentes, o sujetas a represión por el heme. Tal se afirma de la HEME-S (93), ALA-ASA (94) y URO-S (19,22). El alcance de estas observaciones y su significado están actualmente por determinar.

1.E.2.- OTROS POSIBLES MECANISMOS REGULADORES.

Se ha comunicado que ciertas sustancias (Insulina, hidrocortisona y Triyodotironina) ejercen una función "permissiva" para la inducción del ALA-S (95).

También se afirma que otras sustancias (Heme, AMPc, hormonas relacionadas con el metabolismo hidrocarbonado, glucosa etc.), disminuyen el transporte de la forma citoplásmica del ALA-S al interior de la mitocondria. Este hecho, quizás íntimamente relacionado con lo arriba expuesto, sugiere que los intercambios mitocondriales ejercerían una función de control sobre la actividad ALA-S, puesto que solo el ALA-S presente en el interior de la mitocondria puede formar ALA, toda vez que el Succinil-CoA está presente en la mitocondria, pero no en el citoplasma (75).

Se han considerado asimismo las propiedades reguladoras que podrían jugar las concentraciones disponibles de glicina y piridoxal fosfato. La funcionalidad de las mismas no está determinada con exactitud, pero se presume no debe ser importante (96).

Concluimos aquí la revisión acerca de la síntesis y mecanismos de control del heme, sentadas ya las bases sobre las que intentaremos explicar a continuación la patogenia del transtorno metabólico que tiene lugar en la PHCT.

2.- ETIOPATOGENIA DE LA PHCT.

De todas las porfirias es la hepatocutánea tardía, con mucho, la más frecuente en nuestro medio (97,98,99,100,101,102) ocupándonos aquí uno de sus aspectos metabólicos, por lo que centraremos en ella nuestro comentario revisando sus aspectos etiopatogénicos y las peculiaridades de la afectación hepática que conlleva. Otros aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos, aunque de sumo interés, se omitirán en aras de una obligada concisión.

2.A.- ETIOLOGIA DE LA PHCT.

Clásicamente se admite para esta enfermedad una triple etiología: Tóxica, sintomática o secundaria y hereditaria. Hoy en día, aun manteniéndose este mismo esquema básico, se puede afirmar que el factor hereditario ha alcanzado especial preponderancia por mor de los recientes descubrimientos sobre los déficits enzimáticos que en este proceso concurren y los estudios familiares efectuados en base a ello.

2.A.1.- HERENCIA Y PHCT.

El hecho repetidamente observado de que la gran mayoría de pacientes afectados de una hepatopatía alcohólica no desarrollan una PHCT, orientó hacia la posibilidad de que existiese una anomalía genética latente, cuya expresión se viese propiciada por la presencia de la enfermedad hepática (103). Tales sospechas fueron tomando cuerpo al demostrarse casos de incidencia familiar de PHCT (104,105,106,107,108) y también que existían anomalías del metabolismo porfirínico en parientes asintomáticos de enfermos (109,110,111,112). Paralelamente en nuestro país BETANCOR (113) demostró que la PHCT "alcohólica" se asocia significativamente a determinados antígenos de histocompatibilidad (HL-A 11 y 28 de la primera serie y HL-A 14 de la segunda), y que los poseedores de los determinantes antigénicos HL-A 3 y 28 presentan un riesgo significativo para contraer una PHCT, lo que de algún modo suponía la objetivación de una implicación "genética" en la aparición de la enfermedad.

Más los hallazgos fundamentales en este campo son los comunicados por el grupo de KUSHNER (19,114,115,112), que han de-

mostrado la existencia de una disminución significativa de la actividad URO-D en el hígado (25% de la actividad presente en sujetos normales) y en los hematíes (60% respecto a los normales) de los enfermos porfíricos. Estos hallazgos han sido confirmados por otros investigadores (116,117), postulándose la existencia de un defecto metabólico generalizado que, a través de los estudios familiares efectuados, (112,115), parece heredarse de forma autosómica dominante, si bien con expresividad y penetrancia muy variables; requiriendo habitualmente el concurso de factores coadyuvantes adquiridos (siderosis por ejemplo).

La existencia de individuos portadores del defecto enzimático exclusivamente -en ausencia de toda otra manifestación- ; de otros que, además, presentan excreción anómala de porfirinas; y, en fin, de un tercer grupo donde la enfermedad es clínicamente manifiesta, hace que BENEDETTO y KUSHNER (112) distingan entre PHCT "latente", "subclínica" y "Clínica" respectivamente.

Lo que estos autores denominan como PHCT "subclínica" se corresponde a lo que DOSS (22,118,119,120) denomina Porfiria Hepática Crónica y en la que distingue varios estadios (A,B,C) según la anormalidad progresivamente mayor del patrón excretor de porfirinas, hasta desembocar en la PHCT clínicamente florida (tipo D).

Hay que decir, no obstante, que no todos los autores se manifiestan de acuerdo con tales aseveraciones, pues el grupo sudafricano de BLEKKENHORST y PIMSTONE (121) no encuentra ninguna alteración de la actividad URO-D en los hematíes de los sujetos por ellos estudiados. Por otra parte, De VERNEUIL y cols. (122) opinan que se pueden distinguir dos grupos:

- Uno en que los pacientes son varones adultos, no hay agrupación familiar de casos y suele existir hepatopatía preferentemente etílica, y

- Otro en el que predominan mujeres y niños, existe afectación de familiares, y no hay enfermedad hepática detectable biológicamente.

En el primer grupo la URO-D de los eritrocitos es normal y en el segundo está disminuida al 50%. En el primer caso, hablan

de PHCT ESPORADICA y en el segundo de HEREDITARIA. Este razonamiento es compartido por otros autores (121,123,124).

ELDER (124) ha demostrado que en aquellos casos con URO-D eritrocitaria normal, la URO-D hepática se encuentra disminuída respecto a los controles, y que tal disminución persiste en las fases de remisión de la enfermedad y tras la corrección de la hipersideremia, hecho constatado también por otros (19), por lo que los mecanismos responsables del déficit enzimático difieren de los que desencadenan la porfiria clínica, siendo en la actualidad desconocidos.

La existencia de una URO-D hepática disminuida en los casos calificados de "esporádicos" no supone necesariamente que se trate en realidad de manifestaciones de un defecto heredado, pues recientemente SAN MARTIN DE VIALE (125) ha descrito una disminución marcada (más del 90%) de la URO-D hepática en la porfiria experimental por hexaclorobenceno de la rata, sin que este agente tuviese efecto apreciable sobre la URO-D eritrocitaria. Cabe pues que otros agentes exógenos actúen de modo similar.

Asimismo, tampoco la ausencia de déficit enzimático eritrocitario obliga a descartar radicalmente un origen hereditario de los casos en que tal ocurre, aunque, al decir de ELDER (124), viene a complicar el mecanismo de la herencia de un déficit enzimático que se vería restringido al hígado; no siendo generalizado como ocurre en la PAI y la CPH (1,2,16,17,18).

Así se encuentra, hoy por hoy, planteada la controversia. Es de esperar que, en un futuro inmediato, la depuración de las técnicas de determinación de URO-D resuelva las incógnitas existentes.

2.A.2.- TOXICOS Y MEDICAMENTOS Y PHCT.

Muchos son los agentes tóxicos y medicamentosos a los que se reconoce capaces de interferir el metabolismo de las porfirinas y, en consecuencia, de causar o contribuir a la aparición de una PHCT. Tras una amplia revisión de la literatura al respecto TORNAGHI y VITALI (126) rela-

cionan los siguientes: 1)Alcohol. 2)Andrógenos. 3)Estrógenos. 4)Progestágenos. 5)Anticonvulsivantes. 6)Barbitúricos. 7)Cloramfenicol. 8)Compuestos aromáticos polihalogenados. 9)Diazepan y derivados. 10)3,5-Dietoxicarbamil 1,4-dihidrocolidina (DDC). 11)Fenilbutazona. 12)Hierro. 13)Griseofulvina. 14)Halotano. 15)Metildopa. 16)Pirazolona y derivados. 17)Probenecid. 18)Sedormid y otros compuestos con el grupo alilo. 19)Sulfamidas. 20)Teofilina y cafeína. 21)tolbutamida.

De entre toda esta heterogénea lista se destacan los compuestos halogenados, capaces por si solos de desencadenar la aparición de la PHCT en ausencia de todo otro factor coadyuvante, como se ha demostrado en las auténticas "epidemias" de PHCT producidas como consecuencia de la contaminación de alimentos con productos insecticidas organoclorados (127). El resto opera probablemente actualizando una predisposición ya existente, debiendo destacarse el alcohol y los estrógenos como los más frecuentemente implicados en casi todas las series (98,99,101,128,129,130). Así 44 de los 54 enfermos de SCHULLER (98) son alcohólicos; y GROSMAN (130) encuentra que los estrógenos juegan un papel desencadenante en el 87% de las mujeres que constituyen la mitad de su serie.

2.A.3.- LA PHCT "SECUNDARIA"

Bajo este epígrafe hay que mencionar una serie miscelánea de estados patológicos y cuadros clínicos, a los que se hace presuntamente responsables de la aparición de una PHCT. También aquí los avances en la investigación enzimológica plantean nuevos interrogantes ya que en muchos casos no se haría sino "actualizar" o poner de manifiesto el déficit enzimático latente; pudiendo tratarse, en otros, de meras coincidencias. Así se apunta que la PHCT puede asociarse a (98,131): Enfermedad de Hodgkin, síndromes pseudo-leucémicos, enfermedad de Waldenstrom, anemias hemolíticas, timoma, carcinomatosis, reticuloendoteliosis, hepatitis, sífilis y otras infecciones, estados de carencia alimentaria, hepatoma, etc. También se habla de PHCT secundaria a cirrosis hepática (102) y hepatitis crónica agresiva (120), si bien estas condiciones como argumentan SOLIS HERRUZO y cols (132) deben actuar como factores desencadenantes en conni-

vencia con el trastorno enzimático congénito. Quizá cuando se generalicen los estudios enzimológicos se esclarecerán definitivamente estos extremos.

Aunque no se trata de un caso ni mucho menos frecuente, quizá sea de interés reseñar la posible aparición de una PHCT como manifestación paraneoplásica de un cáncer primitivo de hígado; problema recientemente revisado por BETANCOR y cols. (133). En alguno de estos casos la relación etológica es patente, al desaparecer la porfiria cuando se extirpa el tumor, fenómeno primeramente señalado por TIO y cols. (134), y porque ocasionalmente la anómala excreción de porfirinas puede tener lugar exclusivamente en el tejido tumoral.

2.A.4.- OTRAS CIRCUNSTANCIAS ETIOLÓGICAS.

La edad de aparición de la enfermedad suele ser la adulta, especialmente entre la tercera y quinta décadas, aun cuando existen casos descritos en edad infantil (108,135).

El sexo predominante en la mayoría de las series es el masculino. Así, son varones 24 de los 26 enfermos de HERNANDEZ-GUIO y cols (99), 55 de los 56 casos de SCHULLER (98) y 67 de los 68 de BETANCOR (113). No obstante, en las series más recientes se observa un aumento de la incidencia en el sexo femenino, al punto que en la de GROSMAN (130) se dan 23 mujeres por solo 17 varones, lo que se atribuye a la superior ingesta de estrógenos desde la introducción masiva de los anticonceptivos orales.

2.B.- PATOGENIA DEL TRASTORNO METABOLICO DE LA PHCT.

Desde el punto de vista bioquímico la PHCT se caracteriza por el aumento en la síntesis hepática y excreción urinaria de porfirinas de 8 a 4 sustituyentes carboxílicos, derivadas de los correspondientes porfirinógenos por oxidación no enzimática (62,136,137)

El patrón de excreción y acúmulo tisular de porfirinas es idéntico cualquiera que sea la etiología(138), lo que fundamenta la cualificación sindrómica de la PHCT.

La proporción en que aparece cada una de las porfirinas difiere notablemente; así vemos que en una de las series(137), por ejemplo, la porfirina octacarboxílica(Uroporfirina) constituye un 56'2% del total de porfirinas excretadas por la orina, seguida de la heptacarboxilporfirina(26'1%), encontrándose en mucha menor proporción la hexa(4'4%), penta(4'5%), tetracarboxilporfirina o coproporfirina(5'6%) e isocoproporfirina (3'1%). En las heces predomina la isocopro (36'5%), seguida de la copro(17'3), pentacarboxil(17%) y heptacarboxilporfirina(17'2%); encontrándose menores cantidades de hexacarboxil(11'4%) y muy pequeñas de uroporfirina(4'3%). De las porfirinas fecales la fracción soluble en éter esta constituida fundamentalmente por copro, isocopro y penta; siendo la copro predominantemente de la serie III. Gran parte de la fracción éter-insoluble (donde predominan hepta y uro), se presenta en forma de porfirinopéptidos conjugados descritos por RIMINGTON y cols como PORFIRINA "X" en la P.V.(139) pero que aquí, en la PHCT, parecen tener una composición distinta (140).

Las porfirinas se acumulan también en el hígado en concentraciones que alcanzan los 0'22-2 micromoles/g de extracto seco(141,142) y que prestan al cilindro de biopsia una fluorescencia roja intensa característica. De ellas cerca del 95% son Uro y Hepta y en mucha menor proporción Hexa, penta y coproporfirinas, lo que demuestra que las porfirinas hidrofílicas se almacenan fundamentalmente en el hígado.

Las porfirinas anormalmente producidas y acumuladas en esta enfermedad muestran, además, un patrón peculiar respecto a su adscripción a las dos series isoméricas I y III, habiéndose observado repetidamente

(136,138) que la uroporfirina es en un 70% de la serie I; la hepta y hexa en un 90% de la serie III y la penta y coproporfirina en un 50-60% de la serie III. En heces y tejido hepático el patrón isomérico es prácticamente superponible. La explicación a estos hechos debe residir necesariamente en trastornos de las distintas enzimas involucradas en la biosíntesis del heme. A continuación se resume el estado actual de los conocimientos en este campo.

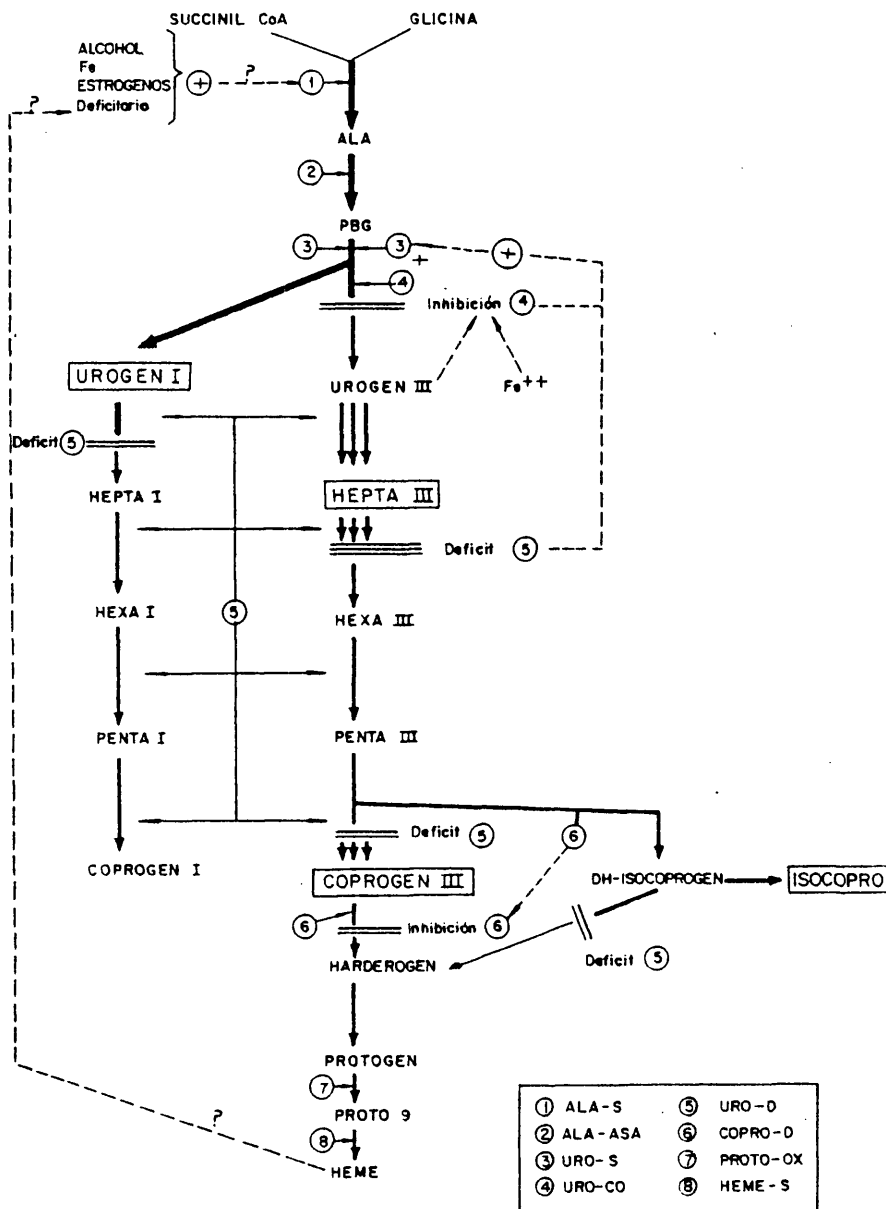
2.B.1.- ALTERACIONES ENZIMATICAS EN LA PHCT.

2.B.1.a.-EL ALA-SINTETASA (ALA-S) EN LA PHCT.

Clásicamente, como ya se ha comentado, se ha considerado que el punto principal de control del proceso de síntesis del heme, radica a nivel del ALA-S(143). Un aumento en la síntesis de ALA compensaría los posibles bloqueos subsiguientes en la vía metabólica. Tal tipo de compensación se produce inequívocamente en la PAI y en otros tipos de porfiria(144). Empero, los resultados obtenidos en la PHCT han sido contradictorios: algunos autores, inicialmente, encontraron una actividad ALA-S aumentada en la PHCT(145,146,147); mas para TSCHUDY(148) tales estudios fueron llevados a cabo utilizando un método que no permite discriminar entre el ALA y otras aminoacetonas, aparte de que tampoco se controlaron otras variables, como la ingesta de alcohol. Técnicas más depuradas han mostrado que la actividad ALA-S en especímenes de biopsia hepática es normal(144, 149,150). La ausencia de porfobilinogenuria en la PHCT apoya este hecho. No obstante se reconoce que tanto el alcohol(151), como los estrógenos(152), aumentan la actividad ALA-S y, encontrándose presentes como factores etiológicos en su caso, podrían jugar un papel coadyuvante merced a esta propiedad.

La síntesis aumentada de urogen a pesar de la presunta normalidad del ALA-S sugiere que alguna o algunas de las enzimas subsiguientes en la vía se hallan disminuidas, hasta tal punto que precisan un aumento inadecuado pero necesario -"compensador"- del sustrato, para mantener la adecuada síntesis de heme. Tal sustrato en

FIGURA 8
PATOGENIA DEL TRANSTORNO METABOLICO DE LA PH.C.T.



parte no es utilizado para su función primordial y es almacenado y/o excretado. Además, la complejidad del patrón isomérico que se ha detallado antes, indica que se trata de una afectación multienzimática.

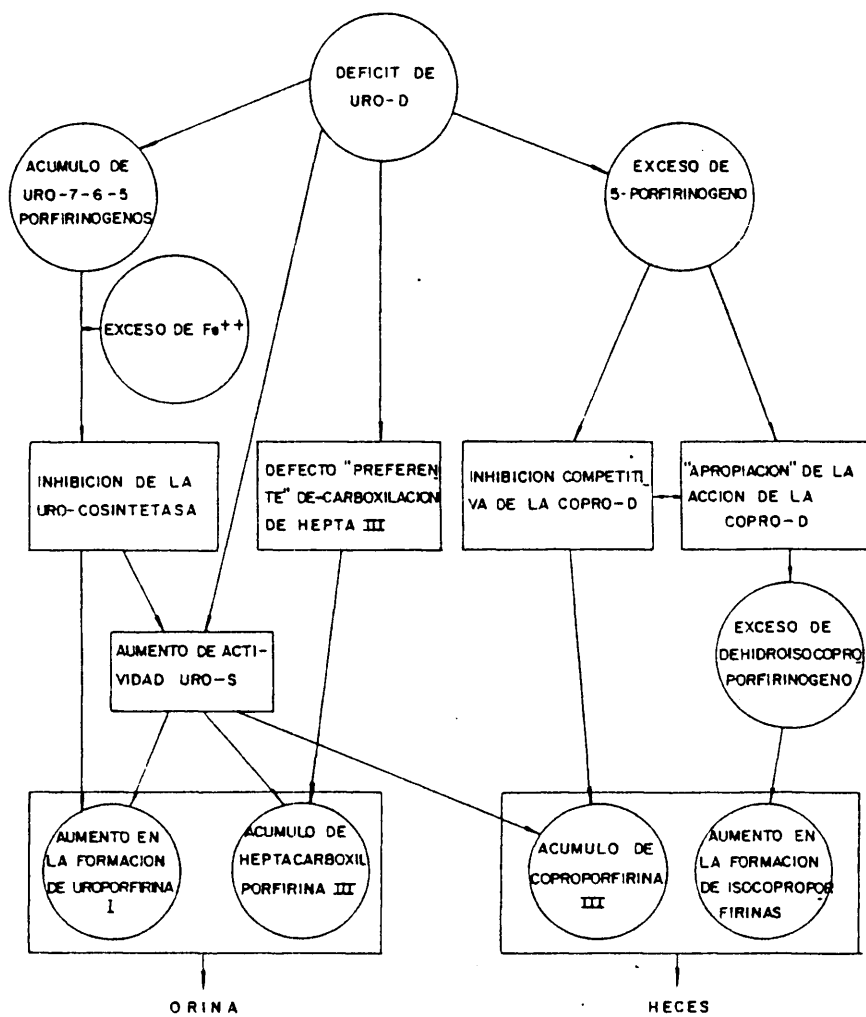
2.B.1.b.- UROPORFIRINOGENO-DECARBOXILASA(URO-D), UROPORFIRINOGENO-I-SINTETASA(URO-S) Y UROPORFIRINOGENO-III-COSINTETASA(URO-CO) EN LA PHCT.

KUSHNER (19,153) ha demostrado la existencia de una disminución significativa en la actividad URO-D, tanto en el hígado (donde solo es del 25% respecto a los controles), como en los hematíes de sujetos con PHCT. Estudios del mismo autor indican que el Hierro ferroso inhibe la acción de la URO-CO y la URO-D (114-115) y, asimismo, que en condiciones de inhibición de ambas enzimas, la síntesis de UROGEN a partir de PBG "in vitro" aumenta considerablemente(114). En base a ello este autor preconiza la existencia de un efecto regulador, de mecanismo desconocido, ejercido por la URO-D y URO-CO sobre la URO-S. El déficit de las primeras produciría un aumento en la actividad de la segunda, -hecho del que existen observaciones esporádicas(20)-, y explicaría la acumulación de UROGEN y Uroporfirina (FIGURA 8). Además, se ha demostrado que los isómeros III de éstos últimos son potentes inhibidores de la URO-CO (154), lo que aporta un nuevo argumento para explicar el acúmulo de UROGEN I.

Para explicar el aumento de heptacarboxilporfirinógeno, que es fundamentalmente III y no I, ELDER(137) arguye que el UROGEN III formado, -superando el bloqueo parcial enzimático al punto de acumular UROGEN I-, es metabolizado "in vivo" por la URO-D deficitaria con preferencia al UROGEN I, y por tanto es de esperar que los intermediarios de 7,6 y 5 carboxilos pertenezcan a la serie III. Ello es cierto para los de 7 y 6 y si en el caso de la Pentacarboxilporfirina existe una elevada proporción del isómero I se debe a que el pentacarboxilporfirinógeno III es utilizado de modo preferencial para la formación de Isocoproporfirinas(66), FIGURA 8.

FIGURA 9

EL DEFICIT DE URO-D Y SUS CONSECUENCIAS METABOLICAS



No obstante, la decarboxilación preferente del Urogen III por la URO-D, que en principio parecía evidente (60,155), no ha podido confirmarse en estudios posteriores (115,156).

Una interpretación en cierto modo complementaria es la ofrecida por RASMUSSEN y KUSHNER (59), quienes en trabajos muy recientes llevados a cabo estudiando la acción de lisados de hematíes humanos sobre mezclas de los distintos isómeros, demuestran que la decarboxilación del compuesto heptacarboxílico de la serie III se produce con mayor lentitud que la del Hepta I, de confirmarse, ello justificaría la acumulación de aquel en la PHCT. Asimismo, estos autores sugieren la existencia de más de una decarboxilasa interviniendo en las decarboxilaciones sucesivas. Ciertamente el mecanismo íntimo de la reacción de decarboxilación del Urogen permanece sin dilucidar, a la espera de disponer de preparaciones altamente purificadas de URO-D.

La acumulación de Uroporfirina I y no de Uroporfirina III, como sería de esperar, ha de continuar siendo atribuida a la inhibición de la URO-CO.

En la figura 9 se esquematiza las consecuencias que se derivan del déficit de URO-D, clave patógena del trastorno metabólico de la PHCT.

2.B.1.c.- COPROPORFIRINOGENO-OXIDASA (COPRO-D); LAS ISOCOPROPORFIRINAS.

Las heces pueden contribuir notablemente a la excreción del exceso de porfirinas producidas en la PHCT, constituyendo en muchos casos una importante ruta excretora, hecho que a menudo se infravalora, pero ha sido fehacientemente demostrado (157,158). Como se ha indicado, la porfirina más representativa de las heces de la PHCT es la COPRO III y, con ella, la serie de las ISOCOPROPORFIRINAS, datos de indudable valor diagnóstico diferencial con la PV, en la que predominan protoporfirina (159) y porfirina "X" (139). No obstante los patrones excreto-

res pueden solaparse y en la PHCT puede encontrarse porfirina "X" (140) y en la PV isocoproporfirinas (160), por lo que ELDER insiste en la utilidad de determinar el cociente ISOCOPRO/COPRO, que siempre es mayor en la PHCT que en la PV o en cualquier otro tipo de porfiria hepática (160).

Nos hemos permitido esta digresión porque sirve para plantearnos dos interrogantes: ¿Por qué aumenta en la PHCT la excreción de Coproporfirina III?; ¿Cómo se originan las Isocoproporfirinas?. Trataremos de responderlas en orden inverso.

Las Isocopro fueron descritas por ELDER en 1972 (161), tratándose de porfirinas tetracarboxiladas con un sustituyente acetato, tres propionato y tres beta-metilo, difiriendo sólo en la naturaleza del sustituyente beta en posición dos; según el cual aparecen la dehidroisocopro, isocopro, dietilisocopro e hidroxiiisocoproporfirina. Su precursor común es el dehidroisocoproporfirinógeno (DH-isocoprogen), que se origina por decarboxilación y dehidrogenación de uno de los sustituyentes propiónico del pentacarboxilporfirinógeno III (FIGURA 8), por acción de la COPRO-D. A través de la formación de un compuesto intermediario, el ya mencionado Harderogen, originado por la acción de la URO-D sobre el DH-Isocoprogen, puede este último integrarse en la vía biosintética del heme (FIGURA 8).

La formación de las Isocopro depende del cociente PENTA III/COPRO III. Cuando, como en condiciones normales, predomina el COPRO III, las Isocopro se forman en cantidades inapreciables. Pero, cuando por el déficit de URO-D se acumula PENTA III aumenta la formación de Isocopro.

El acúmulo de Penta III y su paso a Isocopro, al estar catalizado por la COPRO-D, puede inhibir competitivamente la metabolización del Copro III a Protogen, con el consiguiente acúmulo de Coproporfirina y aumento en su excreción (FIGURA 8).

Como es patente y en ello insistimos todos estos

fenómenos tienen como eje central el déficit de URO-D (ver figura 9).

2.B.1.d.- LA FORMACION DE HEME Y CITOCROMO P-450 EN LA PHCT.

La formación de heme en el hígado porfírico es un aspecto poco estudiado y los conflictivos resultados a la hora de determinar la actividad ALA-S, ya mencionados, ayudan bien poco a la comprensión del problema. El encontrar una normal actividad de esta enzima podría hacer pensar que la tasa de formación de heme se encuentra en límites normales. Por contra, BLEKKENHORST y cols(121,123) comunican el hallazgo de niveles inusualmente elevados de citocromo P-450 en casos de PHCT, lo que supone un aumento en la síntesis de heme(162). Ambos hechos pueden compatibilizarse si son ciertos los cálculos de KAUFMAN y MARVER (149), según los cuales bastan pequeños cambios en la formación de LA para provocar cambios notables en la formación de porfirinas y heme en la PHCT.

2.B.2 EL PAPEL DEL HIERRO EN LA PHCT.

De lo que llevamos expuesto se infiere que, junto al correspondiente trastorno enzimático, el hierro juega en la patogenia de la PHCT un papel descollante. La siderosis hepática es un hallazgo prácticamente constante en estos enfermos(114,163,164,165,166) y, aunque generalmente moderada, puede en raros casos parecerse por su intensidad a la observada en la hemocromatosis (167,168,169). La hipersideremia se da en 30-60% de los pacientes, pero es muy variable en cada caso particular y su relación estricta con la siderosis hepática es un hecho discutido(170).

Respecto al "pool" férrico del organismo, LUNDVALL y cols.(163) describen 30 pacientes porfíricos con depósitos ferricos anormalmente elevados, evaluado por el estudio de la excreción urinaria de Fe inducida por Desferrioxamina, biopsia hepática y respuesta al tratamiento con flebotomías. TURNBULL y cols(164) confirman estos hallazgos observando por su parte que en la proto-

porfiria eritrohepática los depósitos férricos son normales o bajos. Los estudios de Ferroquinética no han sido siempre concordante, pero los más fiables demuestran que existe un aumento en el "turnover" de Fe, así REIZENS-TEIN(171) lo halla aumentado en 11 pacientes estudiados.

El papel del Fe esta avalado tanto por estudios clínicos como experimentales, así;

-Se han comunicado casos de PHCT típica tras terapéutica marcial(172) y transfusiones repetidas(173).

-LUNDVALL y WEINFELD(174) demostraron que la excreción de porfirinas disminuye tras las sucesivas flebotomías y que se produce un empeoramiento, desde el punto de vista bioquímico, al reponer los depósitos de Fe (175). Curiosamente algunos pacientes con depósitos férricos aparentemente normales mejoraron tambien con la terapia depletiva (174).

-Algunos autores sostienen que en el tratamiento con cloroquina aumenta la excreción urinaria de Fe atribuyendo a ello la mejoría observada(176).

-Como se ha indicado el Fe ferroso inhibe in vitro la URO-CO, así como la URO-D(114,115) y, posiblemente a traves de ello, posibilita la hiperactividad URO-S.

-El Fe agrava la porfiria experimental por hexaclorobenceno de la rata, habiéndose detectado además en estos casos disminucion de la actividad URO-D (177,178), si bien existen al respecto resultados discrepantes(179,165).

-El déficit de Fe protege de la toxicidad hepática del 2,3,7,8 Tetraclorodibenzo-p-dioxina(TCDD) y previene el desarrollo de la PHCT en ratones intoxicados por este producto(180).

-El fe, en forma de citrato férrico ejerce un efecto sinérgico en la inducción del ALA-S hepática(181) y, administrado a ratas como hierro-dextrano, origina un consumo de heme microsomal, triplicándose la actividad ALA-S(182).

Sin embargo y pese a todo hay un hecho evidente:

El Fe por sí mismo es incapaz de causar una PHCT como se demuestra tanto experimentalmente (183), como por el hecho reiteradamente observado de la extrema rareza de aparición de PHCT en el seno de la hemocromatosis donde la sobrecarga de Fe es abrumadora.

De las hipótesis acerca del origen de la siderosis en la PHCT se hablará más adelante.

2.B.3.- EL PAPEL DEL ALCOHOL.

En lo que concierne a la posible intervención del alcohol en la génesis del trastorno metabólico y dejando aparte su indudable influencia en la génesis del daño hepático, sólo podemos constatar el hecho de que el alcohol se ha mostrado capaz de inducir el ALA-S(151) bien por la alteración del potencial redox (184) que su metabolismo conlleva, bien porque induce al citocromo P-450 con el consiguiente consumo de heme. También podría actuar a través de un aumento de la absorción intestinal del hierro(185), hecho que en sí mismo es motivo de controversia.

Se ha dicho también que al aumentar el cociente NADH/NAD a nivel del hígado originaría un acúmulo de succinato y a través del aumento de este precursor forzaría la actividad ALA-s(186). GRANICK y SASSA sostienen no obstante(34) que no más del 0'1% del Succinil-CoA producido en el hígado es utilizado en la formación de heme por lo que sugieren que difícilmente un aumento en la tasa del mismo podría conllevar una mayor producción de ALA in vivo. Lo que si hace el exceso de equivalentes reductores es dificultar la descarboxilación oxidativa del Coproporfirinógeno por lo que este se acumula dando lugar a la coproporfirinuria secundaria al alcohol, hecho bien conocido(187).

Desde luego tampoco el alcohol por si mismo es capaz de producir una PHCT.

Consideraremos acto seguido la naturaleza y características de la lesión hepática del porfírico.

3.-CARACTERISTICAS DE LA LESION HEPATICA EN LA PHCT:LA "HEPATOPATIA PORFIRICA".

Se ha señalado la existencia de lesiones hepáticas, histológicas y/o ultraestructurales, en diversos tipos de porfiria: PPEH(10,11), PV(188) y PAI(166,189), pero es en la PHCT donde la lesión hepática se da con mayor constancia y puede alcanzar mayor gravedad, condicionando decisivamente el pronóstico en cada caso particular (190,191). Para nosotros es, además, de especial interés, pues al daño hepático han atribuido algunos(192,193) la existencia de trastornos del metabolismo hidrocarbonado. Intentamos aquí delinear los rasgos esenciales de esta afectación.

3.A.- ASPECTOS MORFOLOGICOS.

3.A.1.-MACROSCOPIA

Macroscópicamente la apariencia es muy variable pudiendo hallarse un hígado nodular, cirrótico, (tanto micro como macronodular); una superficie granular fina, manifestación macroscópica de una hepatitis crónica agresiva, o bien un hígado macroscópicamente normal, correspondiente a una histología con cambios mínimos o sin alteraciones (como en la fase "prelesional") (194). Pero desde este punto de vista lo más llamativo es la existencia de cambios de coloración de la superficie hepática, bien estudiados por SOLIS HERRUZO y cols(195), quienes encuentran que están presentes en el 74'2% de los casos, bien en forma de manchas aisladas grisáceas, bien como una pigmentación gris uniforme, en dependencia de las alteraciones inflamatorias y estructurales subyacentes. De gran valor diagnóstico(194,196) es la comprobación de la fluorescencia roja del cilindro biopsico a la luz UV, que se presenta constantemente(197). BECK(196) recomienda el examen con luz de Wood de todas las biopsias hepáticas: la fluorescencia permitirá descubrir casos de PHCT que no presentan todavía las manifestaciones cutáneas.

3.A.2.-HISTOLOGIA

También histológicamente ofrece el hígado porfírico una panorámica miscelánea, que va desde cambios mínimos con fenómenos de esteatosis y/o siderosis, hasta la evidencia de una cirrosis instaurada. Este polimorfismo hace que, según los hallazgos de sus series, los diversos autores se manifiesten a veces de forma contrapuesta. Así, mientras para SCHULLER(98) y DI MARCO(197) la esteatosis y siderosis son de presentación prácticamente constante y pueden tener cierto valor diagnóstico diferencial, TOPI(191) y OLIVA y cols.(100) las encuentran con menor asiduidad, valorándolas más restrictivamente. Otros observan que uno y otro fenómeno se presentan disociados, como en la serie de MASCARO(101), donde la esteatosis es un fenómeno poco frecuente y llamativo, siendo por contra la siderosis muy constante y marcada. Hecha esta salvedad y con ánimo puramente descriptivo, podemos agrupar las lesiones encontradas en estos pacientes como sigue:

-Fenómenos de esteatosis focal o global en relación (101) o no (191) con el hábito etílico, combinándose en mayor o menor grado con una siderosis hepatocitaria y/o kupferiana, asimismo en relación(198) o no(191) con el alcoholismo.

-Fenómenos inflamatorios portales con infiltrado linfocitario y muy escaso componente eosinófilo y plasmocitario(100,197). Aumento del conectivo inter o intralobulillar. Necrosis hepatocitaria parcelar. Según la combinación y el grado de estos fenómenos podemos encontrarnos ante cuadros homologables a hepatitis crónica agresiva, hepatitis crónica persistente o fibrosis hepática inactiva.

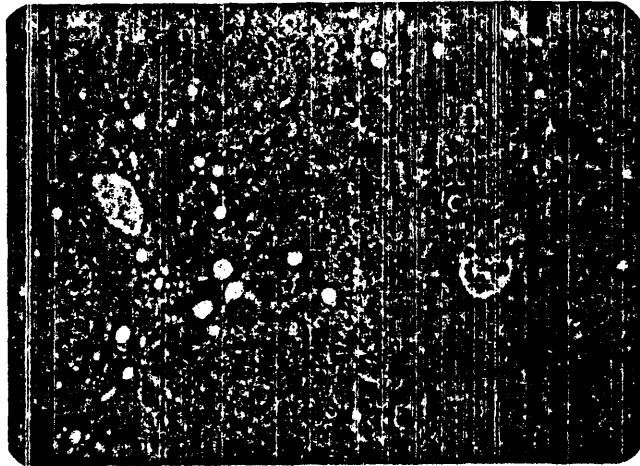
-Podemos hallar una auténtica cirrosis hepática habitualmente micronodular (septal), aunque puede también adoptar el carácter macronodular del tipo postnecrótico.

SCHULLER(199) y POZZO(200) han establecido la dinámica lesional de la hepatopatía porfírica, distinguiendo las siguientes fases:

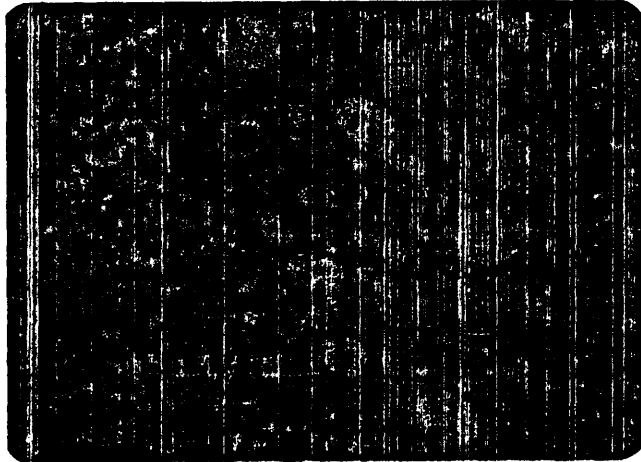
a. Fase prelesional o de "porfirinosis"(SCHULLER), donde el hígado es ópticamente normal pero presenta ya un

FIGURA 10.--ASPECTOS HISTOLOGICOS DE LA HEPATOPATIA PORFIRICA

A) Arquitectura conser-
vada. Esteatosis. Míni-
ma infiltración por-
tal. (Hematox.-Eos.).



B) Esteatosis y sidero-
sis. (hematox.-Eos.).



C) Esteatosis y sidero-
sis. (Perls).

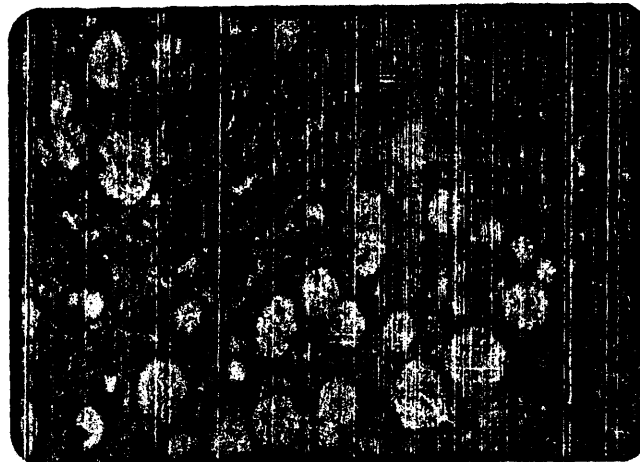
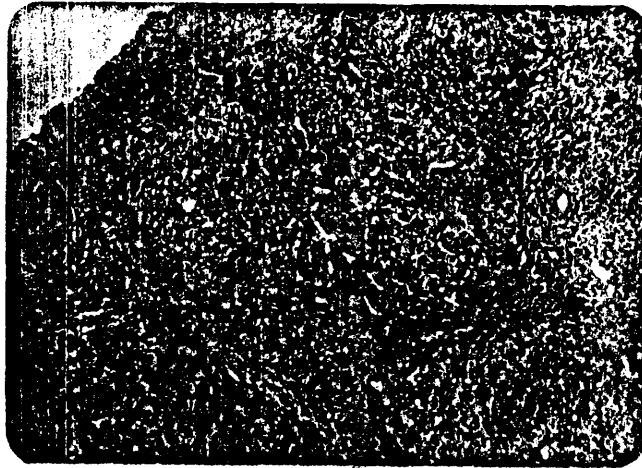
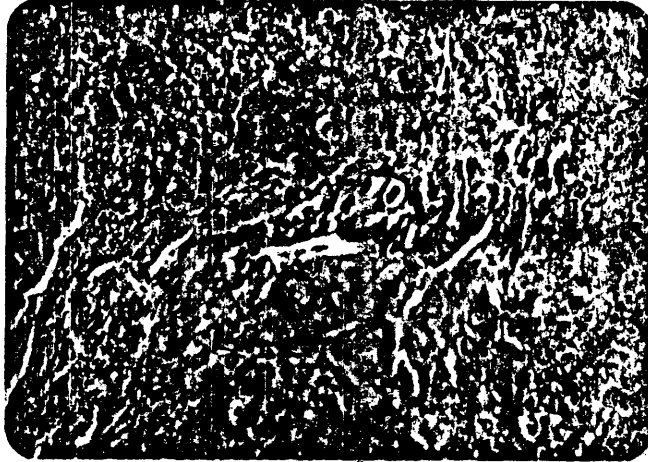


FIGURA 10 (Cont.) .-ASPECTOS HISTOLOGICOS DE LA HEPATOPATIA PORF.

D) Septos portocentrales y fibrosis portal. (Masson).



E) Hepatitis agresiva con necrosis erosiva ("piecemeal"). (Masson)



F) Cirrosis Micronodular (Masson).



acúmulo patológico de porfirinas que se traduce en la fluorescencia positiva del cilindro biopsico.

b. Fase inicial de esteatosis-siderosis con indicios de colagenización y cierta proliferación biliar y vascular. Fase ésta habitualmente prolongada y con escasa repercusión clínica y bioquímica.

c. Fase de hepatitis crónica porfírica con proliferación kupferiana, infiltración inflamatoria portal y formación de cuñas celulares que penetran en el lobulillo desde los E. porta. Persiste la esteatosis y aumenta la siderosis.

d. Fase final de cirrosis con máxima colagenización inter e intralobulillar, focos necróticos, fenómenos regenerativos e infiltrativos.

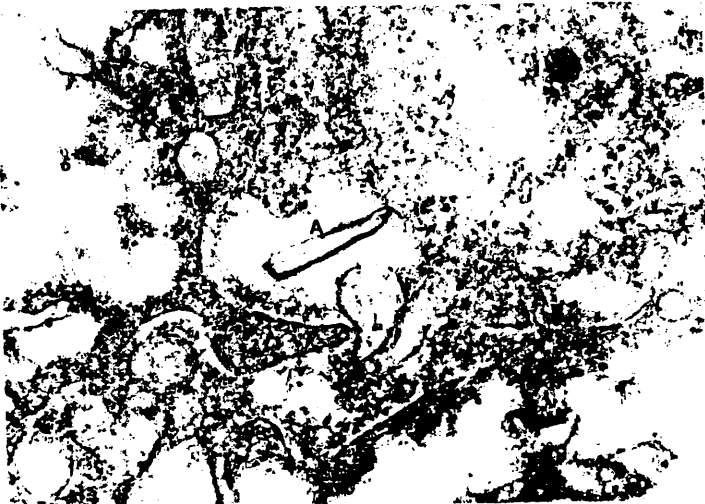
La FIGURA 10 recoge diversos aspectos histológicos presentes en nuestros casos.

Los diversos cuadros histológicos se presentan con frecuencia variable según los autores; así, la práctica de biopsia hepática y examen sistemático a la luz de Wood permite a SOLIS HERRUZO diagnosticar un 11% de los casos en la fase prelesional, con hígado ópticamente normal, en enfermos donde suele faltar el antecedente etílico (201). El mismo autor encuentra un 70% de casos con histología de hepatitis crónica activa, un 13% con esteatosis/siderosis y un 6% con fibrosis hepática inactiva. GROSMAN (130) encuentra en más de la mitad de sus 40 casos imágenes de hepatitis crónica activa y MASCARO (101) encuentra imágenes de hepatitis crónica -agresiva o persistente- en 22 de sus 34 casos. También varía la frecuencia de cirrosis: 19 en 70 casos de SOLIS (195), 3 en 21 casos de OLIVA (100), 16 en 50 de TOPI (191), 4 en los 34 de MASCARO (101), 15 en 23 de SCHULLER (98) y 1 en 11 de BLEKKENHORST (165).

3.A.3.-MICROSCOPIA ELECTRONICA.

El hígado porfírico presenta llamativas alteraciones subcelulares a las que se han dedicado numerosos estudios (100, 165, 166, 202, 203, 204). Se describen los siguientes hallazgos:

FIGURA 11.-ASPECTOS ULTRAESTRUCTURALES DE LA HEPATOPATIA PORFIRICA



A)Inclusiones cristalinas. B)Siderosoma. C) Mitochondria.

-Las mitocondrias adoptan formas anómalas con desorganización de las cristas, gránulos electrondensos en la matriz mitocondrial, gránulos de ferritina intramitocondriales, y ocasionalmente inclusiones cristalinas intramitocondriales, comunicadas por primera vez por PERLROTH(205), pero que no parecen ser específicas, pues han sido descritas en hígados normales(206) y en otras enfermedades(207). También se han descrito estructuras cristalinas citoplásmicas no rodeadas de ninguna membrana, por TIMME(203,204), también identificables al microscopio óptico(208) Ver FIGURA 11.

-Hiperplasia del retículo endoplásmico liso.

-El estudio de los lisosomas muestra abundantes gránulos de lipofuchsina, grandes lisosomas electrondensos, vacuolas autofágicas gigantes conteniendo mitocondrias degeneradas, otras organelas y gránulos de ferritina.

-El aparato de Golgi está poco desarrollado, pero su estructura está respetada.

-La membrana plasmática presenta solo cambios mínimos.

3.B.ASPECTOS BIOQUIMICOS Y ANALITICOS:

No existe a este respecto ningun hallazgo característico, y así las alteraciones enzimológicas, de las proteínas plasmáticas, retención de BSP etc. son superponibles a las encontradas en otras hepatopatías crónicas. Se describe, con todo, una mayor tendencia a la aparición de hipersideremia y de elevación del valor hematocrito(113); asimismo se mencionan alteraciones de los lípidos plasmáticos ("Hiperdislipemia porfírica") (209).

3.C.-FACTORES PATOGENICOS.

3.C.1.-ALCOHOL.

El alcoholismo es una realidad insoslayable a considerar en la etiopatogenia de la hepatopatía porfírica. Baste decir que SCHULLER(98) halla que son alcohólicos 44 de sus 54 porfíricos. Ya hemos indicado a través de que mecanismos puede, además, el etanol alterar la secuencia biosintética del heme, por lo que ahora nos centraremos en un breve comentario acerca de cuales son los mecanismos generales por los cuales el etanol puede llegar a dañar al hígado, y por ende responsabilizarse en parte del daño hepático que sufren los porfíricos que además son alcohólicos. La hepatocividad

del etanol y sus múltiples efectos metabólicos han sido objeto de recientes y completas revisiones(184,209,210,211,212,213). De hecho solo un 10-20% de los alcohólicos inveterados desarrolla una enfermedad hepática grave(210). El por qué de esta variabilidad y las razones últimas por las cuales ocurren las lesiones hepáticas distan mucho de estar definitivamente esclarecidas, si bien se conocen numerosos aspectos del problema.

Se sabe que el etanol se metaboliza en el hígado por acción de la alcohol-dehidrogenasa citoplásmica, que tiene al NAD como cofactor, originándose Acetaldehído y NADH. También puede hacerlo por peroxidación mediando una catalasa(214) y por el sistema microsomal de oxidación actuando el citocromo P-450(215). El primer mecanismo, -sin duda el más importante-, tiene dos importantes consecuencias: la generación de un exceso de equivalentes reductores con aumento del cociente NADH/NAD y alteración del potencial redox; y la producción de Acetaldehído. Una cantidad excesiva del acetaldehído puede ser responsable de varias alteraciones funcionales hepáticas (210):inhibe la síntesis proteica,dificulta la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos,la cetogénesis y los procesos respiratorios intramitocondriales y altera el metabolismo de las glicoproteínas.

El aumento del cociente NADH/NAD aumenta la síntesis de AGL y su posterior esterificación a triglicéridos y al mismo tiempo impide la oxidación de los propios AGL probablemente como consecuencia de una depresión en la actividad del ciclo de Krebs, además si las concentraciones hemáticas no superan los 200-300 mg/dl.(184) aumenta la síntesis de lipoproteínas.El resultado final de todo ello es la aparición de un hígado graso por acúmulo de triglicéridos , e hipertrigliceridemia periférica(aumento de VLDL). Esta situación es reversible.

Probablemente a través de un aumento en la actividad de la Na-K-ATPasa(216)disminuye el ATP hepatocitario y secundariamente aumenta el consumo de oxígeno en un intento de compensación.Este estado hipermetabólico, estudiado por ISRAEL(217) provoca la lesión hipóxica de los hepatocitos centronales cuya tensión de Ox. es ya habitualmen-

te menor. A ello se suman otros factores de daño celular, como la incapacidad de excretar proteínas transportadoras como albúmina, transferrina(218) y glicoproteínas(210), tal vez por un trastorno del sistema excretor microtubular, como sugieren BARAONA y COLS, de efectos extremadamente nocivos ya que, a la larga, el hepatocito se baloniza y posteriormente se necrosa.(219).

También se han descrito alteraciones del sistema inmune en relación con el alcohol: El alcohol parece estimular la transformación de los linfocitos en pacientes con hepatitis alcohólica(220). Los linfocitos de la hepatopatía alcohólica experimental del mandril se muestran citotóxicos respecto a cultivos de hepatocitos autólogos(221). Los linfocitos de pacientes con hepatitis alcohólica responden a la presencia de hialina alcohólica con liberación aumentada de MIF(222). El factor autoinmune puede influir tanto en la auto perpetuación como en el inicio de la lesión hepática alcohólica(209).

La necrosis celular y los fenómenos infiltrativos constituyen la base del cuadro de hepatitis alcohólica, preludio frecuente(223), -si bien no indispensable- de la instauración de la cirrosis para la cual parece ser esencial la estimulación de la fibrogénesis y de la síntesis colágena que también pueden deberse al alcohol(224).

3.C.2.- EL HIERRO.

Que en la PHCT existe un trastorno del metabolismo del Fe con aumento de los depósitos totales del mismo, y que la hepatoesiderosis es un rasgo llamativo de la hepatopatía porfírica, son dos hechos bien establecidos y que se han glossado previamente. La cuestión ahora es plantearse el por qué de la sobrecarga férrica y su posible intervención en la génesis de la lesión hepática.

Parece posible la existencia de una hiperreabsorción intestinal excesiva de hierro(171), sobre todo en los porfíricos en fase cirrótica(164), este hecho podría ser secundario a:

-ALCOHOLISMO: Estudios necrópsicos han mostrado un au-

mento del contenido hepático de hierro en etílicos crónicos (225), aunque existen resultados discrepantes (226) y no hay evidencia experimental (227).

-INGESTA ELEVADA DE HIERRO: Los porfiricos con ingesta excesiva de vinos con alto contenido en hierro (228), podrían llegar a situaciones análogas a la enfermedad de KASCHIN-BECK (229) o a la hemocromatosis de los Bantus (230).

-INSUFICIENCIA DEL PANCREAS EXOCRINO: Hay evidencia experimental de que en ella se produce una absorción excesiva de hierro, lo cual se explica (231) por la ausencia de una proteína que en condiciones normales se uniría al Fe impidiendo su absorción, o por un déficit de bicarbonato con incapacidad para producir un medio alcalino que modere la absorción de Fe.

-CIRROSIS: La propia cirrosis puede conllevar, por sí misma, una sobrecarga hepática de Fe. (232).

Pero el hecho es que muchos porfiricos no siendo en absoluto alcohólicos, presentan hepatosiderosis en los estadios iniciales de su enfermedad hepática, en ellos o bien se acepta la hipótesis de una hiperabsorción de mecanismo desconocido o, con POLLYCOVE (233), se supone la existencia de una retención hepática excesiva del hierro inherente al trastorno metabólico de las porfirinas que tiene lugar en el seno del parénquima hepático.

En cuanto a la potencialidad hepatocívica del Fe la evidencia experimental es muy escasa (234), no habiéndose conseguido un modelo satisfactorio; sin embargo, y por analogía con lo observado en la hemocromatosis, se puede afirmar que existen rasgos clínicos sugerentes del papel hepatotóxico de la sobrecarga crónica del hierro, así se observa que (231):

-En la hemocromatosis idiopática hay una asociación aparente entre localización y cuantía de la siderosis y el grado de fibrosis.

-La fibrosis hepática secundaria a una anemia crónica con sobrecarga iatrogénica de hierro es similar a la observada en la hemocromatosis idiopática.

-Se han comunicado casos de enfermos en los que se ha logrado la aparente desaparición de una cirrosis tras flebotomías reiteradas.

3.C.3.- PORFIRINAS

El posible papel lesivo para el hígado de las porfirinas en él acumuladas se desconoce en el momento actual. Si bien parece que existe cierta correlación en la PPEH entre la lesión hepática estructural y la cuantía de la Proto depositada en el tejido(234), tal correlación no existe (132) respecto a la Uro y la Hepta que son las porfirinas acumuladas en la PHCT.

Para terminar este apartado digamos que respecto a la personalidad e individualización de la afección hepática del porfírico existe una controversia conceptual centrada en determinar si se trata simplemente de una cirrosis alcohólica (102) o si ,por el contrario, posee rasgos peculiares individualizadores(235), ello puede ser así en las primeras fases donde junto a una lesión moderada encontramos un acusado depósito porfirínico.

Donde sí parece existir diferencias reseñables es en el curso evolutivo de la enfermedad que es indudablemente más benigno en la PHCT y sobre todo en aquellas formas en que el alcohol no se ve involucrado.(98 128). La menor agresividad evolutiva esta comprobada tanto desde el punto de vista clínico(236), como histológico(101).

Se revisa a continuación la relación entre las hepatopatías crónicas y la Diabetes Mellitus.

4.- METABOLISMO HIDROCARBONADO EN LAS HEPATOPATIAS CRONICAS.

4.A.- INTRODUCCION.DATOS EPIDEMIOLOGICOS.

La asociación entre enfermedad hepática y Diabetes Mellitus (DM) fue puesta por primera vez de manifiesto por NAUNYN en sus obras publicadas en la transición de los siglos XIX al XX(237,238). Para designar tal hecho este autor acuñó el término "Diabetes Hepatógena", suponiendo que la enfermedad hepática es la responsable del trastorno metabólico. SOSKIN y MIRSKI (239) en 1953, en experimentos animales demostraron que la progresión del daño hepático engendra una intolerancia hidrocarbonada cada vez mayor. A partir de estos primeros trabajos las series publicadas son muy numerosas, con resultados a veces dispares, derivados de criterios clasificatorios y diagnósticos discrepantes. En nuestro medio se han ocupado del problema, entre otros, ALCALA, RUBIO y NAVARRO(240), HERNANDEZ GUIO y GOMEZ DE LA CONCHA(241), CERDAN, SANTIAGO y ORTIZ-VAZQUEZ(242) y SCHULLER(243). En la tabla que sigue se recogen los resultados obtenidos en un grupo de estos trabajos:

TABLA 2.- DIABETES EN CIRROTICOS

AUTOR Y REF.B.	AÑO	Nº CIRROTICOS	% DIABETICOS
HED (243)	1958	108(Necrop.)	16'7
MOT (244)	1961	115	22
JUSTIN-B(245)	1966	633	5'6
MEGYESI (246)	1967	28	32
CONN (247)	1969	240	16'7
MAGNENAT(248)	1969	170	20
CREUTZFELDT(249)	1970	851	12'3
HDEZ.-GUIO(241)	1970	390	15'6
CERDAN (242)	1974	650	7'2(3'5)
SCHULLER(243)	1976	100	19

En la mayoría de estos trabajos se utilizan criterios diagnósticos "basales", es decir: la existencia de hiperglucemia y/o glucosuria evidentes. Si nos referimos a trabajos en los cuales se han efectuado pruebas de sobrecarga, lo que permite valorar la existencia de diabetes, y además grados menores de intolerancia hidrocarbonada, el porcentaje de sujetos afectados aumenta de modo ostensible (TABLA 3).

Un problema que se plantea de entrada para la adecuada valoración de estos datos, es conocer cual es la prevalencia de la diabetes en la población general. Esta se estima en los EEUU entre el 1 y 5% (251). En nuestro país RODRIGUEZ MIÑÓN encuentra un 5'2% (252) y CERDAN y cols. un 4'6% (242). Cifrándola pues en alrededor de un 5% se observa en la tabla 2 que, en efecto, la diabetes aparece con mayor frecuencia que en la población general.

Para una valoración más adecuada, en la TABLA 3 se comparan los resultados obtenidos valorando las pruebas de S.O.G. tanto "diabéticas", como "intolerantes" o intermedias en poblaciones cirróticas y en la población general de varios países europeos. También aquí se observan diferencias considerables.

TABLA 3

ALTERACIONES METAB. HIDROCARBONADAS. CIRROTICOS Y POBLACION GRAL.

REFERENCIA	PORCENTAJE DE AFECTOS		REFERENCIA
	CIRROTICOS	POBLACION GRAL	
MEGYESI (246)	57	16	GUTSCHE (257)
HERNANDEZ (253)	50	5'2	SKRABALO (258)
COLLINS (254)	68'7	2'8	WALKER (259)
DE MOURA (255)	30	1'7	TEUTSCHER (260)
SAAMAN (256)	50		

Cabe preguntarse si no se incluyen en estos estudios casos que siendo portadores de una DM "genuina", desarrollan a posteriori por el motivo que fuere, una hepatopatía. Para obviar este hecho el grupo de ORTIZ-VAZQUEZ (242) separa del grupo aquellos que se sabían diabéticos antes que hepatópatas y concluye que la frecuencia de diabetes así hallada en los

cirróticos (un 3'5%), no es superior a la de la población general; aún así siguen sin poderse soslayar los resultados obtenidos con la SOG. Pero para evitar este tipo de objeciones se han excluido de la serie objeto del presente estudio no solo aquellos que hubiesen sido previamente diagnosticados de DM, sino también los que presentaban antecedentes diabéticos familiares.

Podemos pues aceptar de entrada la existencia de una prevalencia superior de "intolerancia hidrocarbonada" en los pacientes cirróticos respecto a la población general. Esto es algo que en cierto modo cabe esperar dada la posición preeminente que el hígado ocupa en el metabolismo de los HdC, pues a través de sus funciones neoglucogénica, glucogenogénica y glucogenolítica, ejerce una función "glucostática", permitiendo el mantenimiento de unos niveles de glucemia dentro de límites tolerables, además de captar, y degradar en su caso, una serie de hormonas de gran influencia en el metabolismo de los azúcares (Insulina, Glucagón, Hormona de Crecimiento y Glucocorticoides).

A pesar de esporádicas observaciones en sentido contrario (261), la cuestión de la potencialidad cirrogénica de la diabetes -a partir de un hígado graso, frecuente en ella-, está hoy en entredicho, no solo porque la evolución cirrótica del hígado esteatósico no se ha podido demostrar (249), sino también porque la frecuencia de cirrosis en grandes series de diabéticos es muy baja y la relación cronológica entre ambas favorece la causalidad de la cirrosis sobre la diabetes y no a la inversa (242).

4.B.- PATOGENIA DE LOS TRASTORNOS DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO EN LAS HEPATOPATIAS CRONICAS.

Las causas de este trastorno metabólico no se conocen con exactitud. Las hipótesis patogénicas son numerosas, pero, esquemáticamente, los hechos fundamentales que se piensa intervienen en este punto y que a continuación se comentarán son los siguientes:

-EXISTENCIA DE UNA "INSULIN-RESISTENCIA", CON AUMENTO DE LOS REQUERIMIENTOS DE INSULINA:

a) POR ANTAGONISMO PERIFERICO (EXTRAHEPÁTICO)

*Niveles aumentados de hormonas "antagonistas" de la insulina: Glucagón, Hormona de Crecimiento, Glucocorticoides y hormonas sexuales.

*Aumento de los Ácidos Grasos Libres.

*Presencia de sustancias inactivadoras.

*Ausencia de un "Agente Humoral" de origen hepático promotor del metabolismo periférico de los azúcares.

b) POR DEFICIENTE RESPUESTA HEPÁTICA A LA ACCIÓN INSULÍNICA

*Déficit "cuantitativo" de parénquima hepático.

*Existencia de "Shunt" portosistémico, con derivación de insulina, Glucagón y Glucosa.

*Alteración de receptores.

-PRODUCCIÓN DE INSULINA POR LAS CELULAS BETA DEFICITARIA, O ALTERACIONES EN SU LIBERACIÓN:

*Hipopotasemia

*Hipocalcemia

*Hipomagnesemia

*Pancreatitis crónica

*Hemosiderosis

4.B.1.- LA INSULINEMIA EN LA CIRROSIS.

Los niveles plasmáticos periféricos de IRI en la cirrosis se han encontrado alterados de modo diverso. Algunos autores han comunicado niveles normales o bajos, tanto basales como tras diversos estímulos (S.O.G.; S.I-V) (253, 262, 263). Una gran mayoría sin embargo, comunica el hallazgo de niveles elevados (246, 256, 254, 247, 264, 265, 266, 267). La existencia de esta hiperinulinemia junto a la intolerancia hidrocárbica define un estado de "resistencia a la insulina", sea de causa periférica o propiamente hepática.

MEGYESI (246) propone que, frente a la causa provocadora de dicha resistencia, el islote pancreático reacciona con una hipersecreción de insulina y, en principio, logra mantener niveles glucémicos adecuados, con lo que esta autora

justifica el hallazgo de hiperinsulinemia en cirróticos normoglicémicos y con S.O.G. normal; posteriormente por "descompensación" pancreática, la insulina, aún elevada, no bastaría para mantener la euglicemia, finalizando el proceso con un "agotamiento" pancreático y una diabetes similar a la insulinoпрiva (hiperglucemia, hipoinsulinemia).

Frente a esta concepción está el hecho de que SESTOFT y REHFELD(263) encuentran que la respuesta insulínica a la S.I-V es superior en los hepatópatas graves, comatosos, que en los compensados, negando así que la hiperinsulinemia preceda en el tiempo a la hipoinsulinemia. Nos parece muy interesante a este respecto el trabajo de GRECO(267), quien ha tenido la oportunidad de estudiar no solo los niveles periféricos, sino también los portales de IRI, observando que a nivel portal la insulinemia es idéntica en cirróticos y controles, en tanto que periféricamente se encuentra, en efecto, aumentada en los cirróticos. Tras la S.I-V la insulinemia periférica continúa siendo más alta en los cirróticos, en tanto que la portal se encuentra, en aparente paradoja, más disminuída en los cirróticos que en los normales.

Este trabajo plantea la existencia de la combinación entre una hiposecreción pancreática y una hipodegradación hepática de la insulina, con predominio de ésta última y con el resultado final de hiperinsulinemia periférica. Ello viene a confirmar estudios previos de JOHNSTON (268), sobre el péptido C, el cual es secretado en cantidad equimolecular respecto a la insulina y no es degradado por el hígado. En los cirróticos hiperinsulinémicos la insulina predomina sobre el péptido C, sugiriendo una hipodegradación de aquella.

4.B.2.-HORMONAS ANTAGONISTAS DE LA INSULINA EN LA CIRROSIS.

4.B.2.a.-GLUCAGON.

El glucagón y la insulina se contemplan hoy como un "Par fisiológico" -modulado a su vez por la somatostatina(269)-. La interacción del glucagón con su receptor aumenta la actividad adenilciclase y consecuentemente la pro-

ducción de AMPc. El nucleótido libera de su inhibición a una proteincinasa-AMPc dependiente(270) que aumenta la actividad fosforilasa y la glucogenolisis y reduce la actividad glucogenosintetasa y la glucogenogénesis. El glucagón además favorece la neoglucogénesis posiblemente inhibiendo la piruvatocinasa(271), favoreciendo la captación hepática de precursores neoglucogénicos como alanina y glutamina(272), y favoreciendo la vía neoglucogénica a partir de la alanina en el hígado(273). También, en ausencia de insulina, promueve la cetogénesis(274) dirigiendo el metabolismo de los AGL a la formación de cuerpos cetónicos. De todo ello se deduce la potencialidad diabetogénica del glucagón. Si además sabemos que el hígado capta una notable proporción de glucagón(275) -aunque el riñón parece ser primordial en este aspecto(276)-, no es extraño que se haya prestado atención a los niveles de glucagón en la enfermedad hepática y a sus posibles consecuencias metabólicas.

En 1967 MEGYESI(246) señaló ya la existencia de niveles basales de glucagón en la cirrosis que aumentaron ligeramente tras la S.O.G. En nuestro país MARCO(277) en 1973 describió que en 8 cirróticos que habían sufrido una anastomosis porto-cava el glucagón era de 455 ± 63 pg/ml, en 28 cirróticos no derivados de 217 ± 23 , y en 15 controles de 146 ± 10 pg/ml. Además observó en los pacientes cirróticos respuestas exageradas al estímulo con arginina. Para explicar la hiperglucagonemia hllada este autor aduce la posibilidad de que el glucagón "escape" de la captación hepática a través de shunts espontáneos o quirúrgicos, -hecho ya señalado por CONN(278), dado que en su estudio los niveles más altos corresponden a los portadores de una anastomosis porto-cava quirúrgica, pero tampoco descarta la posibilidad de una hipersecreción que podría ser motivada tanto por una hiperaminoacidemia endógena, como por una mala utilización de la glucosa a nivel de la célula alfa que impidiendo el efecto supresor de este azúcar permitiera la hipersecreción de glucagón(269). No obstante tras la S.O.G. el glucagón desciende moderadamente, y más en los cirróticos (277), descenso que

no se registra tras la sobrecarga I.V.(266).

SHERWIN (279) en un estudio similar encuentra valores de 89 ± 16 pg/ml en 11 sujetos normales, 187 ± 19 en 10 cirróticos con shunt espontáneo, 524 ± 61 en 4 con shunt quirúrgico y 101 ± 36 en pacientes cirróticos sin shunt. La estimulación con alanina mostró una elevación exagerada solo en los pacientes con shunt, estando el incremento del glucagón en relación con la intolerancia al amoníaco. Con todo, el papel del shunt porto-cava, resaltado especialmente por MARCO y cols (277), no debe ser exclusivo, pues SHERWIN observa que la insulina, aunque aumentada, no lo está en la misma proporción que el glucagón, como cabría esperar dado que el fenómeno derivativo afecta por igual a ambas hormonas. En base a ello este autor supone la existencia de una hipersecreción de glucagón.

Esta última hipótesis es apoyada por los hallazgos de GRECO(267) en estudios simultáneos en vena porta y periférica, que demuestran altos niveles de glucagón, tanto portales como periféricos, que aumentan con la infusión de arginina y no se frenan con la SI-V de glucosa. También se ha demostrado(280) en el cirrótico un catabolismo normal del glucagón, lo que refuerza el papel del mecanismo hipersecretor.

Pero en último término las consecuencias metabólicas de la hiperglucagonemia en la cirrosis no están claramente dilucidadas, pues el hígado lesionado puede no responder al efecto diabetogénico del glucagón como lo haría en condiciones normales. Así, pese a los elevados niveles de glucagón con el estímulo de la arginina o alanina, la glucemia no alcanza valores elevados(266,279), confirmando la impresión previa de DANOWSKI(281) de que en las cirrosis hay una resistencia a los esperados efectos del glucagón sobre el hígado; si bien ello puede representar un "agotamiento" de los depósitos glucogénicos hepáticos, más que una insensibilidad "per se"(282).

4.B.2.b.- HORMONA DE CRECIMIENTO(GH).

El efecto diabetogénico de esta hormona fue puesto de manifiesto por HOUSSAY(283). Actúa como agente lipolítico, ceto-génico y, recientemente, SCHADE(284) ha descrito que es capaz de reducir los niveles de insulina circulante en los diabéticos insulino dependientes, por un mecanismo no conocido. No obstante,

su papel en la diabetes insulínica independiente y aun en la insulinoпрiva sigue siendo motivo de debate(285).

Existen numerosas observaciones de un aumento de los niveles basales de GH en la cirrosis hepática(253,256,247, 265,266). Además se han descrito elevaciones paradójicas y ausencia de la supresión normal tras la administración de glucosa(247,256,286). Para TAYLOR (287) ello es debido a un aumento en la secreción hipofisaria y no a una disminución en la degradación hepática, extremo éste no totalmente aclarado, y JOHNSTON y ALBERTI piensan por el contrario(282), que la explicación más plausible es la disminución de la degradación hepática de esta hormona por parte del hígado lesionado. Como causa de una hipotética hipersecreción se han apuntado:

-Hipoalbuminemia(266) similar a la que se encuentra en los estados de malnutrición y Kwashiorkor en los que también existe un hipersomatotropismo.

-Aumento de los niveles de estrógenos al estar su catabolismo hepático disminuido (247), y bloquear éstos los efectos periféricos de la GH(288) o disminuir la secreción de somatomedina(289).

-Deficiente funcionamiento del "feed-back" ejercido bien por la propia hormona (290), bien por las somatomedinas que se encontrarían disminuidas por la lesión del hígado, órgano donde hipotéticamente se producen(291,292).

De todos modos no hay correlación entre los niveles de GH y el grado de intolerancia hidrocárbica(265). Ello no tendría nada de extraño de confirmarse la "hipótesis de la Somatomedina" de DAUGHADAY(293) según la cual la GH no actúa periféricamente por sí misma sino a través de estimular la producción de Somatomedinas, de carácter polipeptídico, las cuales serían las auténticas responsables de los efectos periféricos hasta ahora atribuidos a la GH.

4.B.2.c.-GLUCOCORTICOIDES Y HORMONAS SEXUALES.

Si bien se han comunicado alteraciones en el metabolismo de los glucocorticoides en la cirrosis, como persistencia de 17-OH plasmáticos elevados(294) y pérdida del ritmo circadiano(295), etc. Otros no han evidenciado alteraciones relevantes en su metabolismo(296). No hay pues evi-

dencia de que estas hormonas jueguen un papel en la alteración metabólica hidrocarbonada de las hepatopatías, aun reconociendo su evidente potencial diabetogénico.

También el papel de los estrógenos se ha barajado como agente coadyuvante en estas situaciones. Parece no obstante, que su degradación hepática es normal y que su exceso puede provenir de la transformación periférica de precursores androgénicos y/o de un exceso de secreción(297). Su papel aquí es discutido, y no parece que los cirróticos con signos clínicos de hiperestrogenismo presenten mayores problemas a este respecto(247).

4.B.3.-LOS ACIDOS GRASOS LIBRES (AGL).

Los AGL son oxidados sobre todo por el tejido muscular. Cuando su nivel plasmático está aumentado, la captación de glucosa por el músculo puede disminuir, creándose así una interrelación que ha sido denominada "Ciclo de la Glucosa-AGL" por RANDLE(298). Este autor sugiere que un adelantamiento precoz en la diabetes puede ser la anomalía en el metabolismo lipídico quizás mediada por una alteración en la secreción de GH que conduciría a una excesiva movilización de AGL, con la consiguiente inhibición en la captación de glucosa por el músculo, elevación de la glucemia y sobreestimulación secundaria del páncreas con aumento en la secreción de insulina. Los AGL actuarían así como antagonistas de la insulina.

MADISON(299) y JENKINS(300) ampliaron esta hipótesis sugiriendo que los altos niveles plasmáticos de cuerpos cetónicos podrían contribuir a disminuir la lipólisis y aumentar la secreción de insulina, reduciendo así la movilización de AGL del tejido adiposo y contribuyendo a la aparición de los altos niveles de insulina que se dan en tales sujetos; o sea: a la "insulin-resistencia", hablando en conjunto del "ciclo de Glucosa-AGL-Cuerpos cetónicos" (301).

El papel concreto de los AGL en los trastornos metabólicos hidrocarbonados del cirrótico ha sido explorado por diversos autores(253,302,303,304,305). En general se encuentran los niveles plasmáticos de AGL elevados pero no hay correlación entre la tolerancia a la glucosa, el hiperinsu-

linismo y la concentración de AGL. Además su gran variabilidad, aun en condiciones fisiológicas, hacen difícil la valoración de su papel en este campo.

4.B.4.-SUSTANCIAS INACTIVADORAS."AGENTE HUMORAL"HEPATICO.

Partiendo de la observación de que el suero de cirróticos inhibe la utilización de la glucosa por el diafragma de rata DZURIKOVA (306) en 1974 comunicó el hallazgo de un factor inhibidor de la utilización periférica de la glucosa. Hasta el momento no ha habido confirmación posterior de este hecho.

Previamente LANG(307), observó que la utilización de la glucosa por los cuartos traseros del perro eviscerado era inferior a lo normal, postulando la existencia de un factor humoral de origen hepático que facilitase la asimilación periférica de la glucosa. Tampoco se ha insistido posteriormente sobre el tema.

4.B.5.-DEFICIENTE RESPUESTA HEPATICA A LA ACCION INSULINICA.

Tres son las razones que pueden concurrir teóricamente para que esto suceda: Que la lesión hepática sea tan severa y el número de hepatocitos funcionantes tan escaso, que sean incapaces de asimilar, aun frente a elevadas concentraciones de insulina, cualquier sobrecarga glucosada. En segundo lugar, que la existencia de derivaciones "porto-cava" espontáneas desvien glucosa, insulina y otras hormonas del territorio hepático a la circulación sistémica y se soslaye así la función glucoestática del hígado. Por último, que, aun en presencia de la suficiente cantidad de parénquima, una alteración de índole más sutil, la de los receptores hepáticos de membrana, tanto para la insulina como para otras hormonas, impida que estas ejerzan la función correspondiente.

El "efecto Shunt porto-cava" ha sido previamente comentado, y haya tres hechos que no se explican en base solo a este mecanismo:

- La existencia de hiperglucemia basal en muchos casos.
- El transtorno en la asimilación de la glucosa inyectada intravenosamente.
- El hecho de que la práctica de una anastomosis porto-

cava quirúrgica no suponga necesariamente un deterioro en el metabolismo glucosado.

Tampoco el déficit cuantitativo de parénquima funcionante explica la primera de estas circunstancias; así como tampoco la existencia del trastorno metabólico en estadios precirróticos donde la deficiencia parenquimatosa es presumiblemente no tan severa.

Desde los estudios iniciales de nuestro compatriota CUATRECASAS(306) se viene prestando especial atención al estado de los receptores de membrana. Se han señalado alteraciones de los mismos en diferentes entidades clínicas(307). Una hipótesis muy interesante es que la insulín-resistencia existente en las hepatopatías sea causada por una alteración en los receptores insulínicos de la membrana hepatocitaria. Existe un modelo experimental de enfermedad hepática, la hepatitis por galactosamina de la rata, en el que BACHMAN(308) describe la disminución de la concentración de receptores insulínicos con aparición de una hiperinsulinemia. Se sabe además que los propios niveles de insulina regulan al receptor insulínico en una relación inversa, es decir que en un ambiente hiperinsulinémico disminuye la concentración de los receptores insulínicos tisulares(309). En base a ello una hipótesis plausible sería la que supone la siguiente concatenación de hechos: Hepatopatía---Disminución de la concentración y/o afinidad de los receptores hepáticos para la insulina---hiperinsulinemia("insulinresistencia")---Disminución de la concentración de Receptores en tejidos periféricos y en el propio hígado---Intolerancia hidrocarbonada. La confirmación de esta hipótesis solo será posible cuando se disponga de técnicas más adecuadas para el estudio del receptor insulínico en el hepatocito.

También se conoce la existencia de receptores de membrana para Glucagon y Hormona de crecimiento y su papel en la captación hepática de estas hormonas(310). Asimismo la Hormona de crecimiento regula inversamente la concentración de su receptor(311). Es posible que los cambios observados en las concentraciones de estas hormonas en las hepatopatías respondan a alteraciones de sus correspondientes receptores.

4.B.6.--DISMINUIDA PRODUCCION O LIBERACION DE INSULINA POR LA CELULA BETA.

La lesiones parenquimatosas pancreaticas ocurridas en el curso de una pancreatitis crónica o por la deposición pancreática de pigmento hemosiderínico pueden ser responsables de una hiposecreción pancreática de insulina por lesión del islote. Estas circunstancias pueden darse en el cirrótico sobre todo si existe el antecedente de alcoholismo importante. Asimismo se citan causas de hiposecreción insulínica "funcional" en casos de deplección potásica(312), hipomagnesemia(264) e hipocalcemia.

Todas estas circunstancias se descartaban en principio, dada la existencia de hiperinsulinemia periférica, generalmente descrita en la cirrosis, sin embargo los estudios con mediciones portales y periféricas(267, 313), al observar la posible existencia de una hipoinsulinemia portal respecto a la periferia ponen de nuevo sobre el tapete la posibilidad de una hiposecreción pancreática.

5.- METABOLISMO HIDROCARBONADO EN LAS PORFIRIAS.

La observación de la coexistencia de trastornos del metabolismo hidrocarbonado y de las porfirinas se remonta a 1949 cuando STERLING(314) comunicó tres casos de DM entre ocho enfermos con PAI. FREEDMAN(315) en 1956 observó la asociación entre DM y PV y BRUNSTING(316) en su serie de 34 pacientes con PHCT de 1954, señaló que 7 de ellos eran diabéticos, sugiriendo que tal asociación suponía algo más que una mera coincidencia, aunque casi simultáneamente, SCHMID(5) solo encontró 2 diabéticos en los 153 casos de su serie lo que de algún modo venía a oponerse a tal sugerencia.

Si bien la DM está descrita en relación con los 3 tipos de porfiria hepática arriba mencionados, la mayoría de los estudios hacen referencia a la PHCT, quizás por tratarse del tipo de presentación más frecuente en clínica; de modo que desde estos tempranos trabajos la asociación de DM - PHCT se ha venido comunicando con relativa regularidad, bien en casos aislados, como los de ROOK(317), BURNHAM(318) y BOULET(319), bien como dato surgido del estudio de series más o menos amplias.

Los datos provinientes de 12 de dichas series que hemos podido cotejar se relacionan en la TABLA 4 de la página siguiente donde bajo el epígrafe "diabéticos" se engloba también la los que presentan grados menores de intolerancia hidrocarbonada. Los datos deben interpretarse con cautela pues los criterios diagnósticos no siempre son los mismos. La menor frecuencia de observación de DM en las series más antiguas responde al hecho de que en ellas solamente se significaba los casos en que se presentaba una diabetes clínicamente evidente, mientras que en las posteriores se incorporan también aquellos otros que se diagnostican mediante pruebas de sobrecarga.

Con las salvedades mencionadas, de 570 porfíricos recopilados, 153 (lo que supone un 26'8%) presentaban algún tipo de alteración, más o menos acusado, del metabolismo hidrocarbonado.

TABLA 4.-DIABETES Y PORFIRIA

AUTOR y REF.	AÑO	PORFIRICOS	DIABETICOS
BRUNSTING(316)	1954	34	7
SCHMID(5)	1954	153	2
BERMAN(320)	1956	17	7
BURNHAM(318)	1961	25	2
HAEGER-AR(321)	1963	38	6
SCHULLER(98)	1972	56	19
MASCARÓ(101)	1973	34	2
MIROUZE(322)	1974	5	5
DI MARCO(197)	1975	14	8
TOPI(191)	1976	157	71
GROSMAN(130)	1979	30	18
FRANKS(323)	1979	7	6
		570	153

Hay que señalar que ,pese a la multiplicidad de observaciones publicadas , solo en raras ocasiones se ha abordado el problema individualizadamente,pues muchas veces el problema de la alteración metabólica hidrocarbónica aparece de modo marginal , en el curso de estudios o revisiones con objetivos distintos, por lo que se suelen soslayar aspectos tales como el estado nutritivo, sobrepeso,antecedentes diabéticos familiares, posibles interferencias medicamentosas,etc.,que tienen una indudable importancia a este respecto.

El vínculo patogénico entre ambas entidades se desconoce en el momento actual. El primer problema se nos plantea al considerar cual de ambas alteraciones sea la responsable de la otra.

BERMAN(320) y LATOTZI(324), basados en sus estudios que demuestran una muy baja incidencia de porfiria en casos

de DM (7 y 3 casos entre 672 y 450 diabéticos respectivamente), consideran que la diabetes no es responsable de la porfiria. Contrariamente piensan MALINA y CHLUMSKI(325), quienes en su serie de 140 casos encuentran un 17% de diabéticos en todos los cuales, salvo en 3, la diabetes precedía en el tiempo al desarrollo de la porfiria. Basándose en ello hablan de la DM como de ma "Primera enfermedad", suponiendo que la porfiria se desarrolla sobre ella mediando una lesión parenquimatosa hepática o como resultado de un trastorno metabólico de los carbohidratos a nivel de la transformación enzimática del Succinil-CoA.

Otros suponen (317) que el uso de los antidiabéticos orales, y más concretamente de la tolbutamida -cuyo potencial porfirinogénico preconizan GRANICK y SASSA(34)-, sería el responsable de la aparición de la porfiria sobre la diabetes preexistente. Otros sin embargo han sido incapaces de poner de manifiesto tal acción tóxica de la sulfonilureas.

Sin que tal línea argumental pueda ser rechazada de plano, el hecho es que para atribuir el desarrollo de la porfiria a una diabetes preexistente no existen argumentos excesivamente contundentes, por lo que la mayoría de los autores (318,320,322,324,326,103) se inclinan a pensar que es la porfiria quien propicia el desarrollo en su seno del trastorno metabólico hidrocarbonado.

A tal efecto se consideran dos circunstancias fundamentales:

A) La existencia en la PHCT de una hepatopatía cuya significación y alcance ya se han mencionado en el curso de esta revisión. La diabetes del porfírico sería pues secundaria a la hepatopatía(103,322,326) y serían en este punto aplicables los comentarios efectuados en la anterior sección respecto a la asociación Hepatopatía-DM. Hay que añadir en este punto que además de concurrir en la afectación hepática porfirica circunstancias tales como frecuente alcoholismo, lesión estructural hepática que puede llegar hasta el grado de cirrosis etc. y que la hacen homologable en este aspecto a las lesiones hepáticas de otra etiología, se ha descrito en la Porfiria hepatocutánea una lesión de la membrana celular(327) en su estructura lipídica, quizá como consecuencia de una deficiencia crónica de ácidos grasos esenciales(328). Al punto

de que la PHCT es denominada por algunos "enfermedad de las membranas" (22). Estas lesiones membranosas, manifestadas por una permeabilidad excesiva a la glicina, han podido ser demostradas experimentalmente (329). Dada la importancia que se atribuye en la actualidad a la alteración de los receptores hormonales de membrana en la génesis de situaciones tales como la insulín-resistencia de las hepatopatías (308), quizá estos hallazgos puedan tener una especial significación. En todo caso el paralelismo entre la hepatopatía del porfírico y otras hepatopatías crónicas al respecto del manejo metabólico de los hidratos de carbono, constituye una hipótesis sugestiva, que nos proponemos estudiar en el presente trabajo.

B) En los pacientes porfíricos existe un trastorno del hierro que puede originar una lesión pancreática similar a la hemocromatósica, si bien este hecho está considerado como poco frecuente (167, 168). Asimismo por el frecuente alcoholismo pueden estos pacientes sufrir una pancreopatía inflamatoria. A través de la lesión pancreática se podría originar en el porfírico una diabetes.

Damos aquí por terminada esta revisión preliminar.

B.- PROPOSITOS.

1.- Determinar la prevalencia de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (Diabetes Mellitus e intolerancia a la glucosa -"Impaired tolerance"-), en la Porfiria Hepatocutánea Tardía.

2.- Valorar si la asociación Diabetes Mellitus-Porfiria Hepatocutánea tardía ocurre meramente al azar o señala una interrelación causal,

3.- Estudiar la relación existente entre la alteración metabólica de los hidrocarbonados y la enfermedad hepática que estos pacientes sufren, e intentar enmarcar aquella dentro de la historia natural de la enfermedad.

4.- Determinar el comportamiento del perfil insulínico en estos pacientes frente al estímulo glucémico, comparándolo con el de enfermos afectados de una hepatopatía crónica no porfírica, concretamente con un grupo de cirrosis hepática alcohólica y con una población supuesta normal.

5.- Determinar los niveles plasmáticos de Glucagón, su comportamiento frente a la sobrecarga glucosada, y estudiar la relación entre éstos y la alteración metabólica hidrocarbonada, precisando además la respuesta al estímulo con Glucagón IV en los pacientes porfíricos, cirróticos y población control.

6.- Estudiar en los grupos mencionados los niveles de la Hormona de crecimiento, tanto basales como tras la sobrecarga glucosada, investigando la existencia de "respuestas

paradójicas", y precisando la influencia de tales fenómenos sobre el trastorno metabólico hidrocarbonado.

7.- Determinar los niveles de Acidos Grasos Libres en estos pacientes y estudiar la relación entre los mismos y el trastorno metabólico investigado.

3.- Determinar el papel que en la alteración metabólica estudiada puedan desempeñar otros varios factores que influyen la actividad secretora del islote pancreático.

9.- En base a todo ello intentar una aproximación a los mecanismos patogénicos responsables de la alteración en el metabolismo de los hidrocarbonados pretendidamente presente en la Porfiria Hepatocutánea Tardía.

...

C. MATERIAL Y METODOS

1.-MATERIAL SELECCIONADO.

La población seleccionada para este estudio está constituida por 60 individuos distribuidos en los grupos siguientes:

- A.-Porfiria Hepatocutánea Tardía...20 casos.
- B.-Hepatopatía Alcohólica.....20 casos.
- C.-Normales o Grupo Control.....20 casos.

DISTRIBUCION DE LOS GRUPOS.CRITERIOS DE SELECCION.

GRUPO A.-PORFIRIA HEPATOCUTANEA TARDIA.

Está integrado por 20 individuos diagnosticados de Porfiria Hepatocutánea Tardía, en base a los siguientes criterios:

- 1) Síndrome cutáneo típico integrado por dermatosis polimorfa con fragilidad cutánea, ampollas, pigmentación, hipertrichosis, microquistes, etc., en relación con microtraumatismos, exposición actínica o ingesta alcohólica.
- 2) Presencia de afección hepática desde el punto de vista clínico (hepatomegalia y/o esplenomegalia , eritema palmar, arañas vasculares, etc.), bioquímico(hipertransaminasemia, elevación de fosfatasa alcalina, retención de BSP,etc.), o histopatológico (desde lesiones mínimas inespecíficas, hasta cambios de naturaleza cirrótica).Fluorescencia positiva del tejido biopsiado.
- 3) Presencia de uroporfirinuria, siempre superior a la coproporfirinuria, con eliminación en 24 horas superior a las 350 gammas.
- 4) Ausencia de eliminación urinaria de precursores porfirínicos(ALA y PBG).
- 5) Ausencia de antecedentes familiares de diabetes mellitus.
- 6) Ausencia de síndrome doloroso abdominal,neuropsíquico,.diselectrolitémico o cardiovascular.
- 7) Ausencia de obesidad.

Todos los enfermos eran varones y habían sido diagnosticados en los últimos 4 años, en régimen de internado en el Servicio de Medicina Interna de la Ciudad Sanitaria "1º de Octubre" de Madrid. En todos ellos se disponía de estudio histopatológico del hígado.

GRUPO B.-HEPATOPATIA ALCOHOLICA.

Está integrado por 20 pacientes con enfermedad hepática en estadio de cirrosis de muy probable origen etílico, que fueron seleccionados según los siguientes criterios:

- 1) Ser todos varones y de edad aproximada a los del Grupo A.
- 2) Ausencia de indicios de alteración de la porfirinogénesis descartados por estudio clínico-bioquímico.
- 3) Ausencia de antecedentes familiares de trastornos del metabolismo de las porfirinas, según encuesta clínica.
- 4) Ausencia de antecedentes familiares de diabetes.
- 5) Ausencia de antecedentes de hepatitis, patología biliar o ingesta de tóxicos hepatolesivos otros que el alcohol.
- 6) Ausencia de obesidad.

Todos los pacientes se encontraban en fase de "compensación" de su cirrosis. Este grupo había sido estudiado en los Servicios de Medicina Interna y Medicina de Digestivo de la Ciudad Sanitaria "1º de Octubre" en los 3 últimos años. En todos ellos se disponía de estudio histopatológico del hígado.

GRUPO C.-NORMALES O GRUPO CONTROL.

Se compone de 20 sujetos varones, que dieron su consentimiento expreso y voluntario para participar en el programa de estudio tras ser detalladamente informados del desarrollo y propósitos de éste.

Los sujetos fueron elegidos entre el personal médico, auxiliar y de servicio técnico de la C.S. "1º de Octubre"

La admisión de cada candidato fue realizada según los siguientes criterios:

1) Ausencia de enfermedad actual: Comprobada por la historia clínica, examen general y analítica elemental (hemograma, SMA-14, sistemático de Orina).

2) Ausencia de antecedentes familiares próximos o remotos de diabetes mellitus.

3) Tolerancia normal a la administración oral e intravenosa de glucosa, así como a la administración de glucagón IV, según los criterios que se expondrán en la sección de métodos.

4) Exclusión de obesidad: Admitiéndose como límite superior de la normalidad un peso actual hasta el 120 % del ideal para cada individuo (siguiendo las directrices de las tablas Geigy, 6^a Ed.).

5) Ser de edades similares a las de los grupos A y B.

Todos los sujetos de los tres grupos fueron sometidos a los estudios que se detallan en la sección siguiente.

2.-METODOS.

2.A.-ESTUDIO CLINICO Y ANALITICO PRELIMINAR.

Los individuos pertenecientes a los grupos de "Porfiria Hepatocutánea Tarda" y "Hepatopatía Alcohólica (cirrosis)" habían sido objeto de un estudio preliminar en el que se valoraron los siguientes datos:

2.A.1.-DATOS CLINICOS:

- 1) Edad .
- 2) Años de ingesta alcohólica, siempre y cuanto la cantidad diaria o habitual de alcohol superase los 1000cc/día.
- 3) Comienzo de los síntomas de la enfermedad hasta el momento de su estudio, expresado en meses.
- 4) Estado de nutrición en la exploración física inicial. Se expresa como deficiente(0), regular(1), normal(2).
- 5) Eritema palmar, presente(+) o ausente(-).
- 6) Presencia de telangiectasias malares o en tronco presentes(+) o ausentes(-).
- 7) Arañas vasculares, presentes(+) o ausentes(-)
- 8) Hepatomegalia de consistencia aumentada, que valoramos como presente o ausente y en el primer caso por los cm. desde el reborde costal derecho a nivel de la l.m.c. hasta el borde hepático, con el enfermo en decúbito supino.
- 9) Esplenomegalia, expresada como presente o ausente y en el primer caso por los cm. bajo el reborde costal izdo. a nivel de la línea axilar anterior, hasta el extremo del bazo, en decúbito supino.
- 10) Existencia de circulación colateral venosa visible en flancos abdominales, y valorada como presente(+) o ausente(-).
- 11) Ascitis, apreciable por percusión abdominal, expresada como presente(+) o ausente(-).
- 12) Presencia de varices esofágicas en el esofagograma.
- 13) Alteraciones en la distribución del vello. Valorada como presente o ausente.
- 14) Existencia de ginecomastia, valorada como presente (+) o ausente(-).
- 15) Antecedente de Hemorragia digestiva, valorado como presente o ausente(+ ó -).
- 16) Antecedente de encefalopatía hepática, valorado como presente o ausente(+ ó -)

2.A.2.-DATOS ANALITICOS.

1)HEMATOCRITO:realizado en autoanalizador-Contador modelo Coulter(Coulter Counter-Model S Coulter Electronics, Harpender,Herts).Valor normal 42-52%.

2)HEMOGLOBINA:Expresada en gramos por ciento, determinada en autoanalizador-contador Coulter como en el caso anterior. Valor normal 14-18 g%.

3)ACTIVIDAD DE PROTROMBINA:Expresada en tanto por ciento en relación a un control, con valor normal de 100%, según la técnica de Quick.

4)BILIRRUBINA TOTAL:Según técnica de Jendrassik-Grof(330) adaptada al autoanalizador SMA 12/60.Valor normal 0'4-1'2 mg%

5)ACTIVIDAD DE GOT:Segun técnica de Karmen(331) adaptada al autoanalizador Abbot Bichromatic Analyzer "ABA 100", cuyo valor normal es de 5-11 UI/ml.

6)ACTIVIDAD DE GPT:Según técnica de Wroblewski, adaptada al mismo autoanalizador que en el caso anterior.(332).

7)FOSFATASA ALCALINA:Determinada por la técnica del p Nitrofenilfosfato en presencia de AMP,cuyo valor normal es de 15-48 UI/ml.

8)LACTATO DEHIDROGENASA(LDH):Según el método Standard optimado de la Deutsche Gesellschaft fur Klinische Chemie(333) Valores normales 115-185 UI/ml.Tanto esta como la anterior se han adaptado a un autoanalizador Beckman.

9)SIDEREMIA:Determinada por espectrofotometría de absorción atómica en Espectrofotómetro Pye-Unicam SP 1900 según técnica original de Hontoria(334).Valores normales entre 50 y 150 ug/100.

10)UROPORFIRINA Y COPROPORFIRINA ; Determinada en orina de 24 horas por método fluorimétrico.

11)PROTEINAS TOTALES Y PROTEINOGRAMA:Las primeras se determinaron por la reacción del biuret adaptada al autoanalizador SMA 12/60.El proteinoqrma se realizó por electroforesis sobre acetato de celulosa.

12)RETENCION DE BSP:Según técnica colorimétrica y método Standard a los 45',siendo lo normal una retención inferior al 5%.

13)ESTUDIO HISTOLOGICO DE LA BIOPSIA HEPATICA:Tinciones habitual(hematoxilina eosina).para grasa(Sudán) y para Hierro(Perls).Se han semicuantificado los datos de esteato-

sis, siderosis y distorsión del patrón arquitectural según su intensidad en: 0 (ausencia), 1 (leve), 2 (media), 3 (grave).

2.B.-ESTUDIO METABOLICO.

2.B.1.-PROCEDIMIENTO GENERAL.

*GRUPO A (PHCT): Cada sujeto fue sometido, en idénticas condiciones experimentales, a dos pruebas diferentes de tolerancia a la glucosa (por vía oral y vía intravenosa), y posteriormente 11 de ellos a estimulación con glucagón por vía intravenosa.

*GRUPO B (Cirrosis): Cada sujeto fue sometido a los test de glucosa oral e intravenosa y 5 de ellos a estimulación con glucagón i.v.

*GRUPO C (Controles): Cada sujeto fue sometido a los test de glucosa oral e intravenosa y 8 de ellos a una estimulación con glucagón i.v.

Los estudios se llevaron a cabo en régimen ambulatorio requiriendo su presencia en el hospital una hora antes de la realización de cada prueba.

Cada una de las distintas pruebas fue realizada con el individuo en completo reposo, durante todo el tiempo de las mismas. Cada test fue precedido por un periodo de tres días en los que el sujeto siguió una dieta diaria de 1800 calorías, conteniendo 250 g. de hidratos de carbono. El café, el tabaco, el alcohol y cualquier tipo de fármaco que el sujeto tomara fueron suprimidos 24 horas antes del comienzo de cada prueba. En el caso de medicación con diuréticos estos se suspendieron una semana antes de la realización de las pruebas. Cada una de éstas fué precedida de 12 horas de ayuno y de un periodo de media hora de reposo, y todas se realizaron a las 9 horas de la mañana.

Aquellos sujetos que presentaron mareos, náuseas, u otros síntomas significativos durante la práctica de alguno de los test, fueron inmediatamente descartados del presente estudio.

2.B.2.-TECNICA GENERAL.

Con la preparación descrita se extrajo una muestra de sangre (16 cc), tras la introducción en la vena antecubital de una braúnula estéril de material plástico, mantenida per-

meable por un "fiador" del mismo material. Esta primera muestra se denominó como la "primera basal" y la segunda fue obtenida en idénticas condiciones entre los 15-20 min. de la primera. Posteriormente se aplicó el estímulo correspondiente en el tiempo adecuado (véase prueba específica) y se siguieron tomando las muestras según los tiempos establecidos. Las muestras, después de tomadas, se pasaron a tubos de ensayo mantenidos en nevera a 4°C, hasta el final de la prueba en que eran centrifugadas, e inmediatamente separado el plasma en las fracciones correspondientes que se guardaron a -20°C hasta su análisis. La preparación específica para las muestras en que había que determinar el glucagón plasmático se detalla en la sección de técnicas analíticas. Antes de la congelación de las muestras se tomó una alícuota para la determinación de glucemia. Asimismo los AGL se determinaron tras la finalización de cada prueba. Los análisis de insulina y hormona de crecimiento se llevaron a cabo no más allá de las 4 semanas de su congelación. Asimismo el Glucagón se determinó dentro de las cuatro primeras semanas tras su desecación.

2.B.3.-PRUEBAS ESPECIFICAS.

2.B.3.a.-SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA(SOG).

Siguiendo la metódica referida en los anteriores apartados, se extrajeron dos basales con una diferencia de 15-20' (puntos -15 y 0 ó B) y se les dió a beber a los sujetos en 4-5'. SETENTA Y CINCO gramos de glucosa pura (preparada por los Servicios de Farmacia del centro), disuelta en 350-400cc de agua adicionando unas gotas de limón. Se extrajeron muestras a los 30, 60, 90 y 120 minutos.

2.B.3.b.-SOBRECARGA INTRAVENOSA DE GLUCOSA(SIV).

Se extrajeron dos basales y acto seguido se inyectó por vía intravenosa en 3-4 minutos una solución estéril de dextrosa al 50%(Leo), a la dosis de 0'33 g/kg de peso. Terminada la administración se tomaron muestras a los 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, y 60 minutos.

2.B.3.c.-PRUEBA DEL GLUCAGON INTRAVENOSO(S.GLUCAGON).

Tras la toma de las basales se inyectó en 2-3 min. un miligramo de Glucagón (Novo) porcino, libre de insulina, disuelto en 2 cc de agua destilada libre de pirógenos, y en

solución preparada inmediatamente antes de su uso. Se tomaron muestras a los 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 120 min.

2.B.4.-VALORACION DE LAS PRUEBAS.

2.B.4.a.-SOG

Esta prueba se valoró de acuerdo con los criterios del "National Diabetes Data Group (USA)" para el diagnóstico de la Diabetes Mellitus y otros grados de intolerancia glucosada (335) que son:

En la población adulta (no gestante) se consideran

A) DIABETICOS: Aquellos que cumplen CUALQUIERA de los siguientes requisitos:

-Síntomas clínicos de diabetes más hiperglucemia indudable.

-Hiperglucemia basal en más de una ocasión, siendo la glucemia igual o superior a 140 mg/100 ml.

-Si la glucemia basal es inferior a 140 mg/100ml cuando tras la ingesta de la dosis de glucosa, a los 120 minutos y en otro punto de la curva la glucemia es igual o superior a los 200 mg/100 ml.

B) INTOLERANTES ("IMPAIRED"): Aquellos que cumplen TODOS los siguientes requisitos:

-Glucemia basal por debajo de la cifra requerida para el diagnóstico de diabetes (o sea: menor de 140 mg/100ml)

-A los 120 minutos tras la ingesta de la dosis de glucosa, la glucemia está entre 140 y 200 mg/100 ml.

-Algun valor intermedio es igual o superior a los 200 mg/100 ml.

C) NORMALES: Aquellos que cumplen TODOS los siguientes requisitos:

-Glucemia basal menor de 115 mg/100 ml.

-A las 2 horas tras la ingesta de la dosis de glucosa glucemia inferior a 140 mg/100 ml.

-Ningun punto intermedio iguala o supera los 200 mg/100 ml.

Se considera que, adoptando estos criterios, no es necesario efectuar ningún ajuste sea cual sea la edad del enfermo. Estos criterios están referidos a valores obtenidos en plasma venoso y la técnica de determinación puede ser cual-

quiera de las siguientes: Glucosa-Oxidasa, Hexoquinasa, Orto-toluidina, Somogyi-Nelson, o Ferricianuro y Neocuproína adaptadas a autoanalizador.

2.B.4.b.-SIV

La evaluación de esta prueba se hizo con el método semilogarítmico de CONARD(336). Se obtuvo la pendiente de la caída exponencial de la glucemia con el tiempo, de acuerdo a la fórmula:

$$K = \frac{\log e^2}{t \ 1/2} \times 100$$

En esta fórmula $t \ 1/2$ (tiempo medio), representa el intervalo temporal en minutos durante el cual un determinado nivel de glucemia se reduce a la mitad. Se considera normal un índice superior a 1'5; dudoso o de pobre utilización de 1'0 a 1'5; y los inferiores a 1 se consideraron como diabéticos.

2.B.4.c.-S.GLUCAGON

Se valoró de acuerdo con los criterios establecidos por Unger(337) en que la glucemia máxima no sea mayor que el doble de la cifra basal, ni que el pico glucémico máximo dure más de 10-20 minutos, y por último que a los 120 minutos no exista hipoglucemia evidente.

2.B.5.-TECNICAS ANALITICAS

2.B.5.a.-TECNICAS RADIOINMUNOANALITICAS (RIA).

Las determinaciones hormonales se han llevado a cabo por radioinmunoanálisis (RIA). Los métodos de RIA se fundamentan en el principio estatuido por BERSON y YALOW(338, 339) según el cual una pequeña concentración de anticuerpo anti-hormona inmunogénica puede ligarse indistintamente a la hormona "fría" (o sin marcar), o a la hormona "caliente" (o marcada); es decir, que ambas compiten por los locus activos del anticuerpo, lo cual puede expresarse así:



La cuantificación de la hormona "caliente" libre en unos casos, o ligada al anticuerpo en otros, nos permite inferir la cantidad de hormona existente en el plasma problema al compararla con curvas obtenidas con concentraciones conocidas de hormona (curvas "standard").

A) GLUCAGON (G)

El glucagón se ha determinado con el método descrito por HEDING(340), con ligeras modificaciones. En este método el mecanismo de separación de la hormona "caliente" libre, de la complejada con el anticuerpo se lleva a cabo por precipitación con etanol.

DESCRIPCION DEL METODO

1) COMPONENTES: Los componentes del método se presentan liofilizados y adecuadamente envasados por los lab. NOVO(Copenhague), y son:

-G.Porcino marcado con I-125 por el método de Hunter y Greenwood(341) y purificado cromatográficamente por el método de Jorgensen y Larsen(342). Cada vial contiene 0'298 ug, con una actividad específica de 130 uCi/ug de G.

-G.Porcino sin marcar para su uso como "standard" y liberado de insulina por purificación mediante cromatografía en columna. Contenido del vial 100 ug.

-Antisuero anti-G porcino obtenido del conejo(cepa K-964) conteniendo el liofilizado correspondiente a una dilución 1:10

2) BUFFERES:

-FAM: Buffer fosfato 0'04M con un pH de 7'3 a 7'5, más albúmina humana(Behringwerke) no contaminada con insulina, a concentración final de 1:1000, adicionado de Merthiolato(BDH), 0'24 g/l para evitar la colonización bacteriana.

-NaFAM/AP: Preparado a partir del anterior añadiendo ClNa(6:1000) y 40 mg de Trasylol(Aprotinin.Novo). Su pH es de 7'3. Tanto esta solución como la anterior se guardan en nevera a 0°C.

3) SOLUCIONES STANDARD DE G. PORCINO: A partir del vial con 100 ug de G. se prepara, mediante diluciones sucesivas en NaFAM una solución "matriz", que contenga 10 ng/ml. A partir de la cual y también mediante cantidades progresivamente crecientes de NaFAM, se preparan las diversas soluciones constitutivas de los "puntos" de la curva Standard que, concretamente, corresponden a concentraciones de 2.000, 1.000, 700, 500, 300, 200, 100 y 50 pg/ml. Todos los puntos de la curva así como la solución matriz, se distribuyen adecuadamente en tubos, para evitar congelaciones y descongelaciones sucesivas y se guardan en nevera a -20°C.

4) G.MARCADO: El contenido del vial, a su recepción en el laboratorio se disuelve en un ml. de agua destilada y para su utilización se diluye al 1/700 empleando FAM. Esta solución se guarda fraccionada en tubos a -20°C hasta su utilización, teniendo una estabilidad estimada en dos meses aproximadamente.

5) ANTISUERO ANTI-G: Se disuelve el contenido del vial en 0'5 ml. de agua destilada, y a partir de esta solución se preparan diluciones sucesivas hasta obtener el título óptimo, que es conveniente sea determinado para cada kit. (ver luego).

6) PREPARACION DE MUESTRAS: (FIGURA 12) En tubos de vidrio para centrifugar se colocan 100 ul de heparina (Leo) - 5000 UI/ml - y 10 ul de solución de Trasylol (Aprotinin. Novo) - 6000 KIE/mg -. Después de enfriados se introduce en ellos la muestra de sangre en cantidad aproximada de 6 ml., invirtiendo acto seguido varias veces el tubo para conseguir la mezcla. Si se han de obtener varias muestras sucesivas se mantendrán en nevera a 4°C o, alternativamente, en baño de hielo. Posteriormente se centrifuga a 4°C y se separa el plasma, que se congela a -20°C . Para el análisis se mezcla un ml. de plasma con 1'8 ml de etanol (Merck PA) al 96% y se centrifuga, pasando el sobrenadante a un vial y evaporando a sequedad bajo vacío. Inmediatamente antes del análisis se redissuelve el residuo seco en 1 ml de NaFAM.

7) MARCHA DEL ANALISIS: FIGURA 13.

- En tubos de plástico de 1x7 cm., numerados por triplicado, se pipetea con biopipeta (Schwartz-Mann) 100 ul. de standard o muestra, según proceda, y el mismo volumen de antisuero. Se mezclan por rotación en Vortex y se colocan en nevera a 4°C para incubación durante 22 horas, transcurridas las cuales:

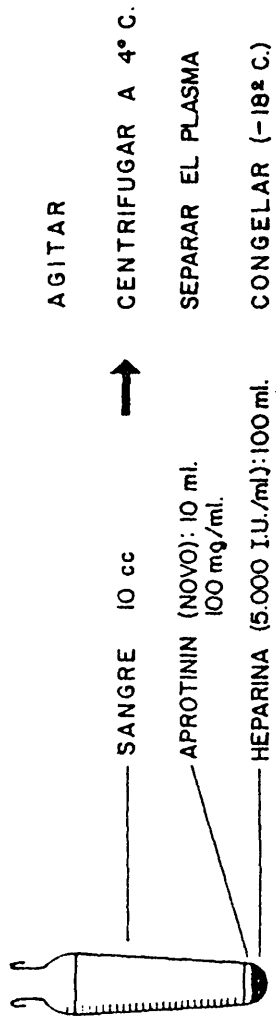
- Se añade 100 ul. de la solución de G. Marcado; se mezclan y de nuevo se incuban en nevera a 4°C durante 22 horas más; Posteriormente:

- Se añade 1,6 ml de etanol al 96%, se mezclan y tras 30 min. de reposo para facilitar la precipitación se centrifugan durante 10 min. a 3.500 rpm; a continuación:

- Se decanta el sobrenadante por aspiración y se lava con una solución de FAM, etanol y agua destilada (18:960:162); se agita, se centrifuga en las mismas condiciones, de nuevo se decanta el sobrenadante y luego:

- Se añade 0'5 ml. de una solución de NaOH 0'05N y se cuen-

12.- PREPARACION DE MUESTRAS.



ANALISIS.

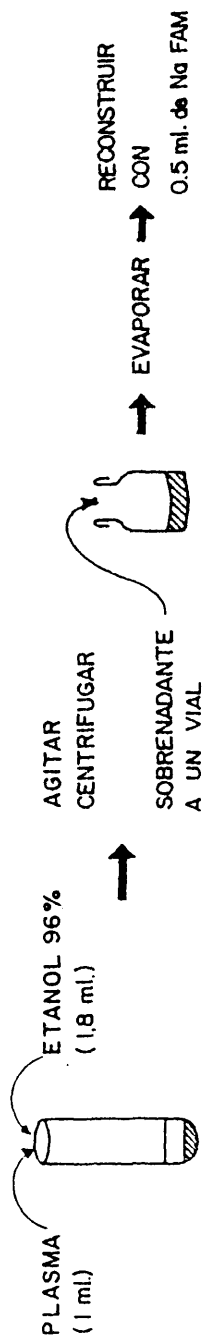
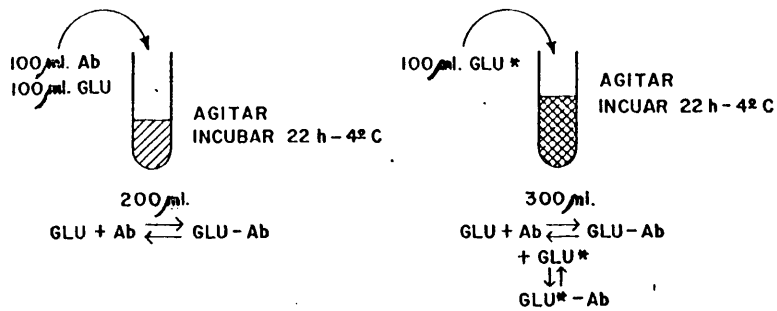
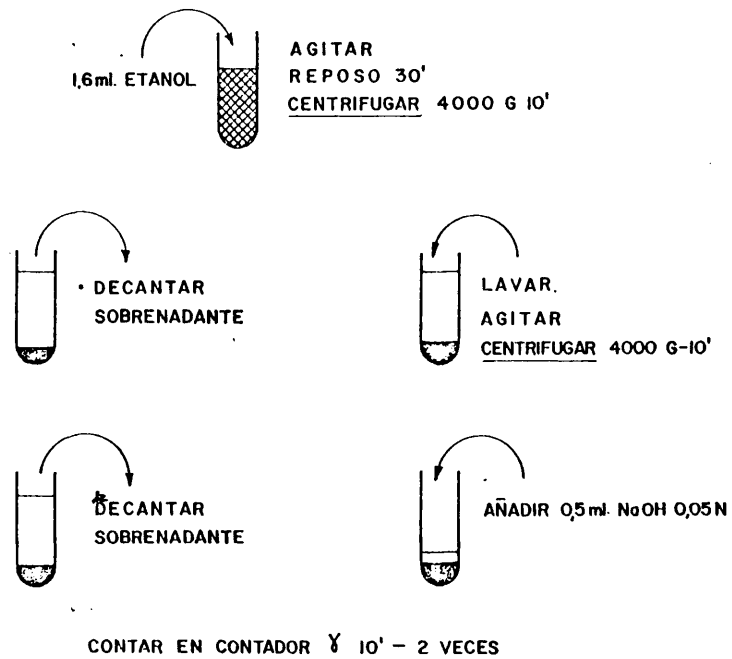


FIGURA 13

GLUCAGON METODO HEDING.



SEPARACION POR PRECIPITACION CON ETANOL 96 %



ta en contador gamma automático(Intertechnique,CG 400) durante diez minutos dos veces cada tubo.

RESULTADOS.CONTROLES.

Las cuentas abtenidas en los precipitados de la curva standard y de los problemas se expresan como porcentajes de G. ligado en relación con un standard total radiactivo que se prepara simultáneamente con el análisis y que consiste sencillamente en 100 ul. de G marcado y 0'5 ml. de la solución de sosa antes mencionada.

Los cálculos se efectúan en calculadora "Compucorp 445 Statistician" programada para desechar aquellas lecturas que presenten una desviación entre sextuplicados superior al 5% respecto a la media.

En la figura 14 se representa la media de 14 curvas;en ella destaca que la desviación standard queda dentro de límites aceptables tratándose de un método de RIA.En la tabla 5 se muestran los valores de una titulación de anticuerpo entre 1/600 y 1/44.800.Se puede observar que el título más aceptable en este caso es el de 1/4.800 al que corresponde un cociente B/F (G.ligado-"Bound"-/G.libre-"free"-) de 0'94. Como es lógico el título óptimo sería aquel en que el cociente B/F fuese la unidad. En la figura 15 correspondiente a otra titulación se comparan tres títulos distintos,observándose que,dentro de esos márgenes, la sensibilidad del RIA (entendida como pendiente de la asíntota de la curva) es aceptable.Aunque es conveniente titular el anticuerpo de cada lote,ello no es estrictamente necesario pudiendo emplearse títulos que se hayan demostrado eficaces en anteriores ocasiones.En nuestro caso el título óptimo con que solemos operar es el de 1:6.000.

En los problemas en los que se encuentra en un primer análisis valores inferiores al límite de detección del método -50 pg- se procede a la reconstitución del duplicado de la muestra con cantidades decrecientes de NaFAM.Corrigiendo el posterior resultado con arreglo a la concentración efectuada.

Con cada curva deben introducirse los siguientes controles:a)De "ligazón inespecífica", para detectar el G.ligado la albúmina que forma parte de los búferes que vehiculan el anticuerpo o a las proteínas del plasma en el caso de los problemas.Para ello se incluyen unos tubos con hormona marcada y FAM

FIGURA 14

GLUCAGON METODO HEDING

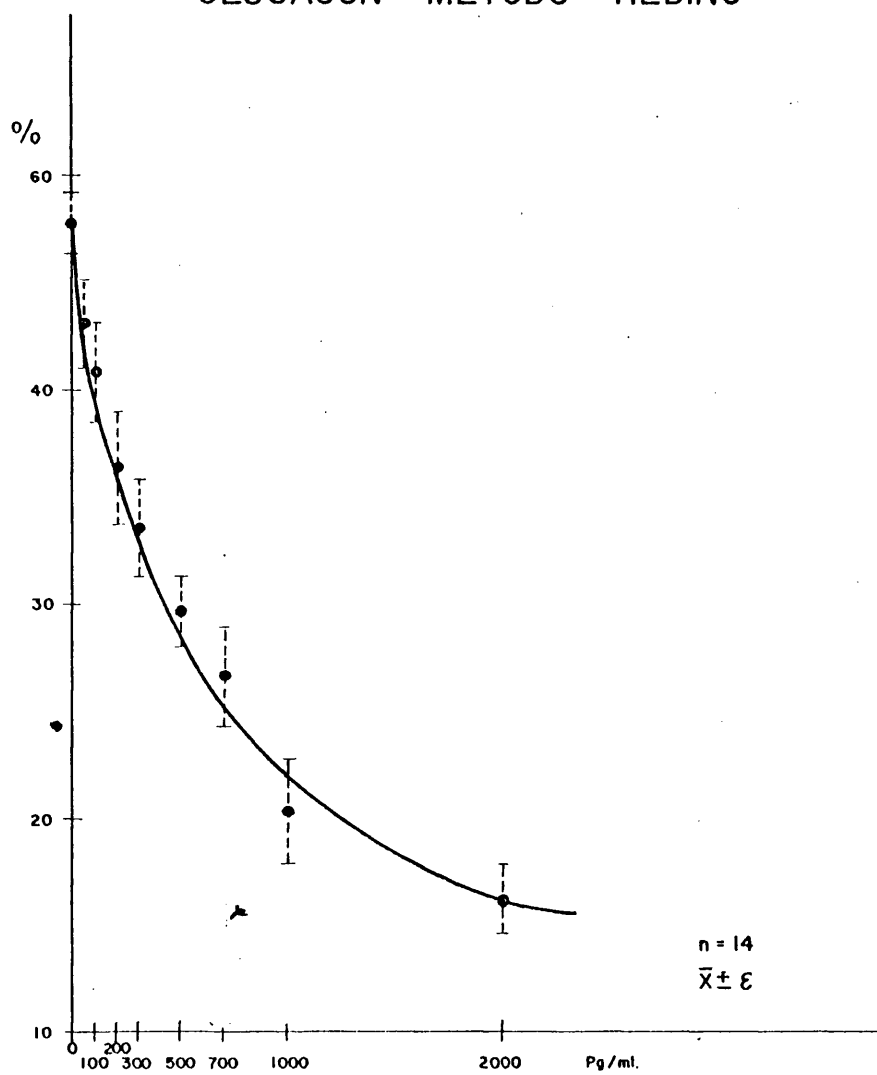
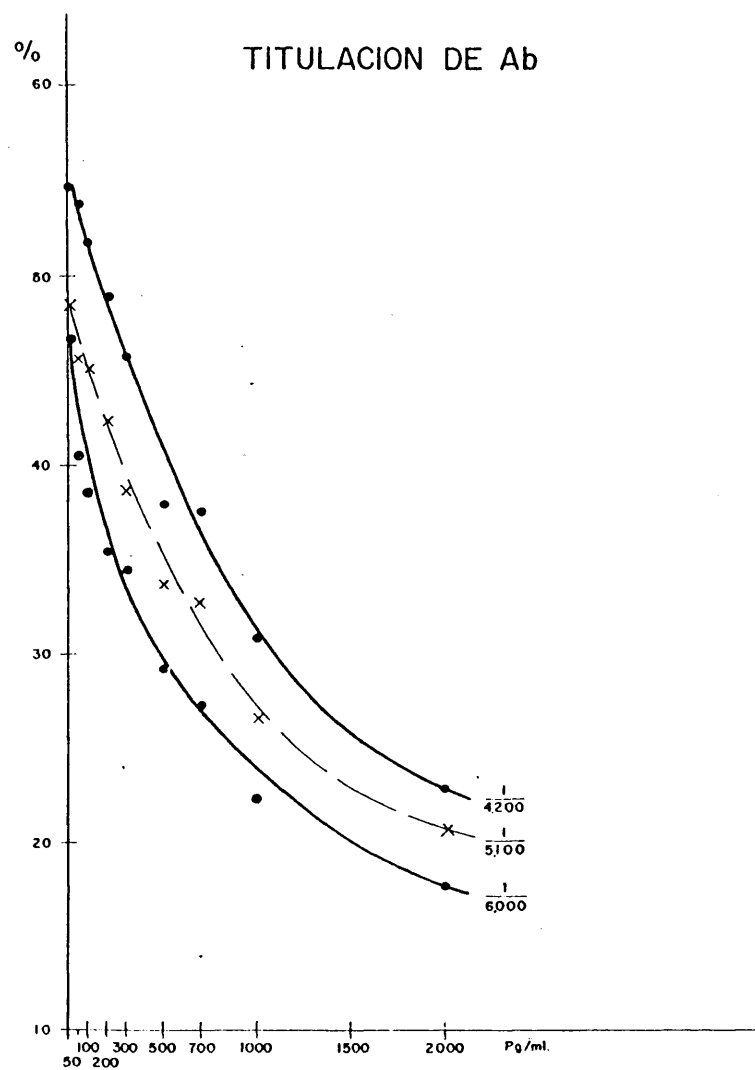


FIGURA 15

TITULACION DEL ANTICUERPO

TITULO	c. p. m.	X	%	c. p. m.	X	%	B/F	
1/600	16.941 18.870 18.757	18,189	75,5	6701 5871	6058	25,1	3,00	
1/1.200	17.275 16.860 16.708	16,947	70,3	7526 7487 7511	7508	31,2	2,25	
1/2.400	15.108 14.900 14.236	14,748	61,2	9205 9210 10150	9521	39,5	1,60	
1/4.800	11.538 11.482 11.610	11,410	47,3	12625 12311 12733	12556	52,1	0,94	*
1/5.600	8.347 8.265 8.437	8,349	34,6	15680 15606 15705	15663	65,0	0,53	
1/11.200	5.464 5.885 6.011	5,786	24,0	18131 18372 18118	18207	75,5	0,31	
1/22.400	4.651 4.424 4.391	4,488	18,6	19325 19507 19148	19326	80,2	0,23	
1/44.800	3.194 3.652 3.233	3,359	13,9	20425 20181 20584	20396	84,6	0,16	

FIGURA 15



y NaFAM/AP respectivamente. b) De "precipitación": para controlar el G. no complejo que eventualmente puede ser precipitado por el etanol. Con este fin se incluyen varios tubos con G. marcado y etanol a diferentes concentraciones (70, 80, y 96 % respectivamente).

Valores de G. excesivamente altos, no congruentes con el contexto del análisis, deben hacernos sospechar que la hormona se haya deteriorado durante el proceso de marcaje. En estas circunstancias su capacidad de ligarse al anticuerpo se vería notablemente mermada, ejerciendo una menor competencia frente al G. "frío" del problema. Este "daño de yodación" puede evidenciarse mediante la cromatografía en columna. Un ml. del G. marcado utilizado en el análisis se hace pasar por una columna de Sephadex G-25, recogiendo el eluido en un colector de fracciones y contando la radiactividad de 0'5 ml de muestra de cada tubo en contador gamma 2 minutos una vez. En la figura 16 se muestra un caso donde el daño de yodación era patente. La utilización de un ml. de G., cantidad desusadamente grande en los métodos cromatográficos, se justifica por la baja actividad específica del G. marcado (130 uCi/ug), debiendo ser la muestra grande si se quiere minimizar el error de contaje y mejorar la representación gráfica.

Desde un punto de vista teórico, la lectura del sobrenadante podría constituir una alternativa al estudio del precipitado con las ventajas adicionales de abreviar el procedimiento al ahorrar el lavado de éste y de proporcionar una mayor simetría a la lectura. Sin embargo en la figura 17, donde se muestran los valores obtenidos por el contaje del sobrenadante, observamos desviaciones inaceptables, debidas quizá a la dificultad para una recogida escrupulosa del mismo. Ello nos reafirma en la utilidad de operar sobre el precipitado.

Existe numerosa evidencia en la literatura (343 y 344) de que la actividad proteolítica del plasma degrada el G. imposibilitando su adecuada cuantificación, de ahí la necesidad de utilizar inhibidores proteolíticos para la recogida y almacenamiento de las muestras (340, 345).

Recalquemos por último la importancia de la preparación previa de las muestras, la cual por una parte elimina material proteico capaz de ligar al glucagón ("ligazón inespecifica") así como también material glucagón-like de superior peso mo-

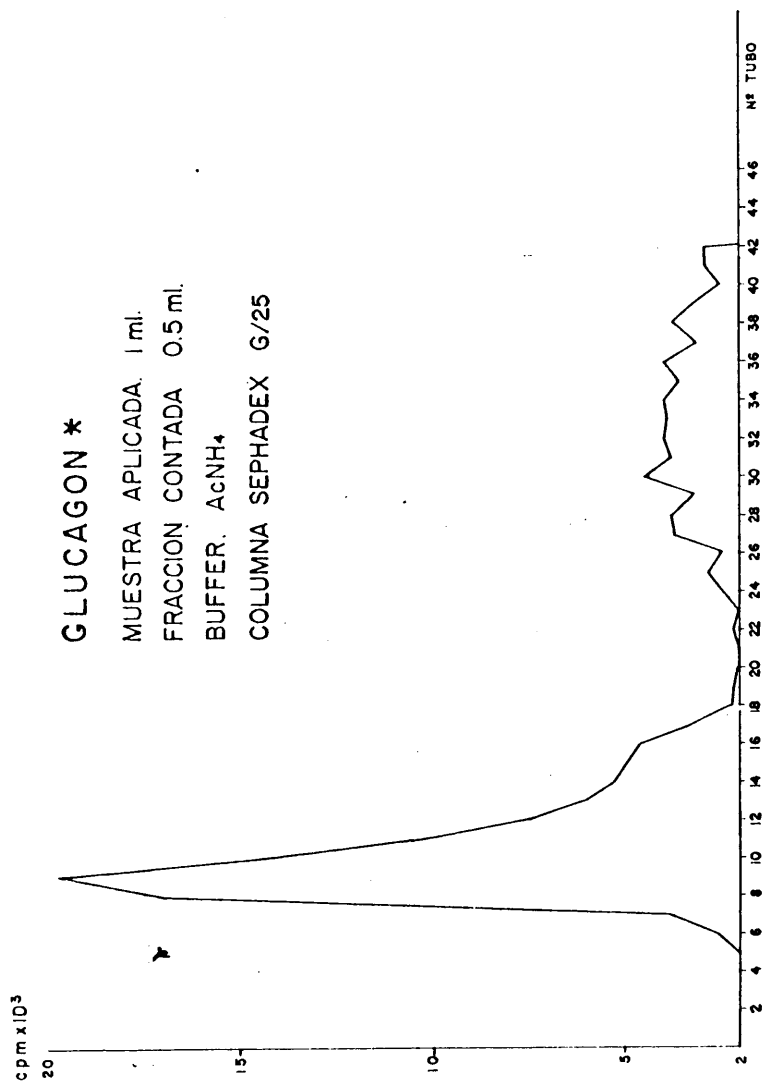
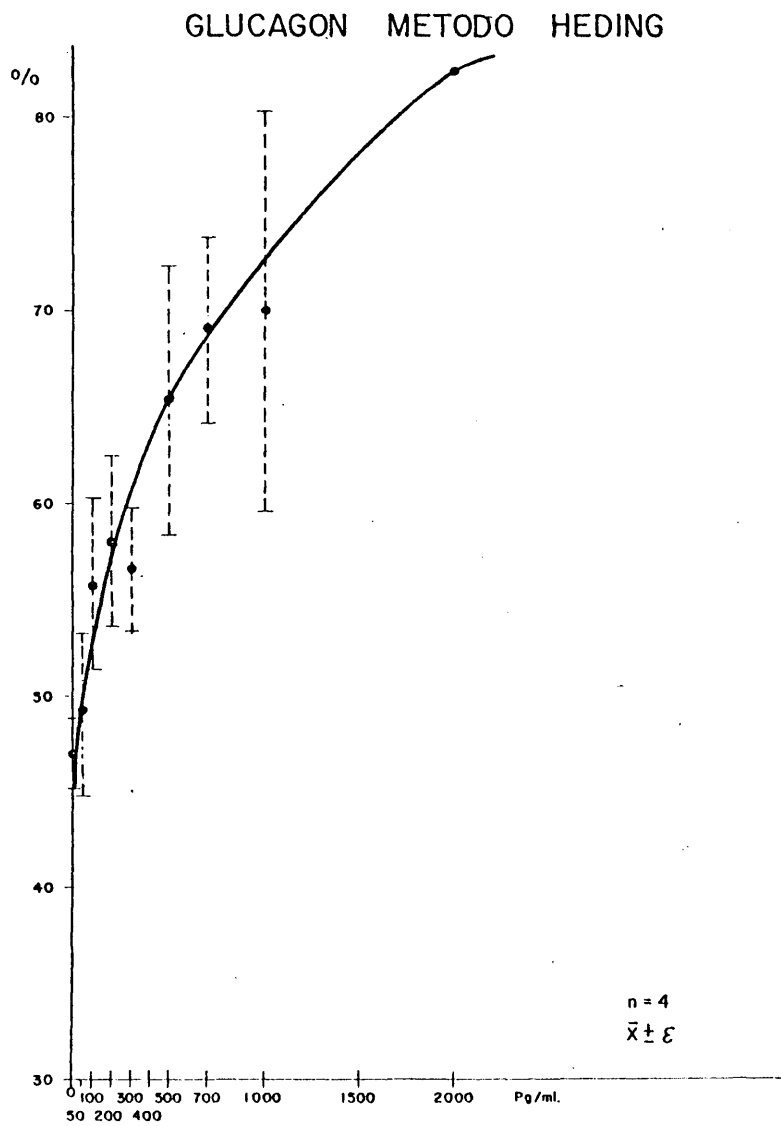


FIGURA 16

FIGURA 17



lecular que presenta reacción cruzada con antisueros antiglu-
cagón pretendidamente específicos(346).La utilidad de la ex-
tracción alcohólica para obviar este problema y aproximarnos
a la estimación del glucagón biologicamente activo, ha sido
ponderada por diversos autores(347,348).

B) INSULINA

Las determinaciones de insulina se han llevado a
cabo por el método "Corning", que es una modificación de los
métodos de CATT (349) y CESKA(350), que emplea el anticuer-
po ligado a un soporte sólido, en este caso partículas de
vidrio. El enlace vidrio-anticuerpo es de tipo covalente, con
siguiendo una gran sensibilidad ya que existen en suspensión
en el momento de su utilización infinidad de partículas mi-
croscópicas de vidrio portadoras del anticuerpo con una gran
superficie de contacto.

REACTIVOS

-SOLUCION STANDARD:

Se parte de un vial que contiene 400 uU de Insulina
humana liofilizada en un Buffer de Fosfatos (Buffer de Heding).
Este Buffer tiene la siguiente composición:

. $\text{PO}_4\text{HNa}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: 5'77 g/l.

. $\text{PO}_4\text{H}_2\text{Na} \cdot \text{H}_2\text{O}$: 1'05 g/l.

.Albúmina humana: 1 g/l.

.Merthiolato : 0'24 g/l.

..Agua hasta 1000 ml.

su pH se ajusta a 7'4.

Utilizando este mismo buffer como diluyente se
preparan soluciones de insulina que contienen : 3'125, 6'25,
12'5, 25'0, 50'0, 100'0, y 200'0 uU/ml, para la determinación
de los puntos constituyentes de la curva standard.

-INSULINA MARCADA:

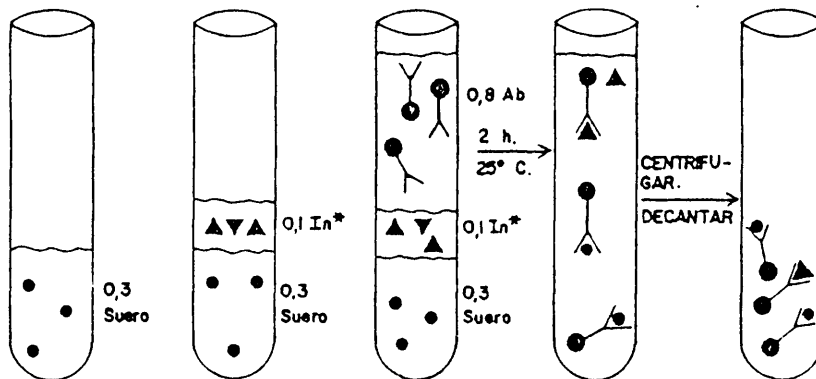
Como trazador se utiliza insulina bovina, liofiliza-
da en un buffer análogo al anterior pero con una concentración
de albúmina de 0'1 gr%. Su actividad total es de aproximada-
mente 1 uCi.

-ANTICUERPO:

Se utiliza anticuerpo obtenido en cobaya frente a

18.- I.R.I.: ESQUEMA DEL RIA

	PROBLEMA O CONTROL+	SOLUCION ESTANDAR	ESTANDAR TOTAL	CONTROL	O	TIEMPOS
SUERO	0,3	X	X	0,3	X	
SOLUCION ESTANDAR	X	0,3	X	X	X	
BUFFER	X	X	X	X	0,3	
In*	0,1	0,1	0,1	X	0,1	
Ab	0,8	0,8	X	0,8	0,8	2 h. 25° C.



● HORMONA FRIA.

▼ HORMONA CALIENTE.



● ANTICUERPO LIGADO A SOPORTE FRIO.

insulina humana , ligado a un soporte sólido(vidrio) y cuyo título es tal que 0'8 ml. de anticuerpo ligan aproximadamente el 60% de la insulina marcada utilizada en el RIA.

Todos los reactivos excepto el anticuerpo se almacenan fraccionados y congelados a -20°C . El anticuerpo se conserva a 4°C , teniendo la precaución de agitarlo fuertemente antes y durante su utilización.

METODO

Se trata de un RIA de competición que se lleva a cabo según el protocolo siguiente:

0'3 ml de suero problema + 0'1 ml de sol. de insulina marcada + 0'8 ml de anticuerpo.

Agitar, incubar 2 horas a temperatura ambiente
Centrifugar 10 min. a 3500 rpm.

Decantar suavemente el precipitado, dejando absorber los tubos sobre un papel de filtro durante 5 minutos. Limpiar las paredes del tubo con una pipeta Pasteur con la punta doblada en ángulo recto y conectada a una bomba de vacío.

Contar el precipitado en un contador gamma (Inter-technique CG 400). En nuestra metodología utilizamos doble conteo para cada tubo , durante dos minutos.

Paralelamente se procesan las soluciones standard y los sueros utilizados como controles.

Como standard total utilizamos alícuotas de 0'1 de insulina marcada por triplicado. Su conteo nos permite determinar el 100% de conteo; y las lecturas de sueros problema y soluciones standard y controles los referimos a dicho porcentaje. En la figura 18 se presenta un esquema del método. Los reactivos del mismo nos han sido facilitados por la casa Corning Medical. Medfield. USA.

C) HORMONA DE CRECIMIENTO

La hormona de crecimiento se ha determinado con la técnica conocida con el nombre de "RAST", modificación de la denominada técnica de "sandwich" (351, 352) en la que se emplea el anticuerpo "frio" ligado a un pequeño disco de papel al que se liga la hormona. Como trazador en este caso se

emplea el anticuerpo caliente que forma un complejo ("sandwich") con la macromolécula previamente formada, lo cual puede esquemáticamente representarse así:



REACTIVOS:

-SOLUCION STANDARD:

Se parte de un vial que contiene 75 ng/ml. de GH, después de ser reconstituido con 1'5 ml. de agua destilada. La GH se encuentra en el vial liofilizada en un buffer de fosfatos de Sorensen que tiene la siguiente composición:

.PO₄HNa₂ M/15 : 9'47 g/l. (Sol. 1^a)

.PO₄H₂Na M/15 : 8'00 g/l. (Sol. 2^a)

Se mezclan en proporción aproximada de 800 ml de sol.1^a y 190 ml de Sol.2^a. Posteriormente se ajusta el pH a 7'4 empleando la solución 1 ó 2 según sea necesario y se añade albúmina humana en concentración fisiológica.

A partir de esta solución "madre" de GH se preparan otras que contienen 32, 16, 8, 4, 1 y 0'25 ng/ml de GH. Como diluyente se emplea suero humano de donde se ha eliminado la GH por tratamiento con charcoal-dextrano.

-ANTICUERPO MARCADO:

Se utiliza anticuerpo frente a GH humana obtenido de conejo y marcado con I-125. El vial utilizado tiene una actividad de 6 uCi

-ANTICUERPO LIGADO A SOPORTE SOLIDO:

Se utiliza anticuerpo obtenido en carnero, ligado a pequeños hexágonos de papel de filtro. Su capacidad de "binding" es inferior al 30%. El envase lleva un buffer que impide su desecación.

METODICA:

Se coloca, empleando pinzas, en cada tubo un hexágono de papel de filtro que lleva ligado el anticuerpo.

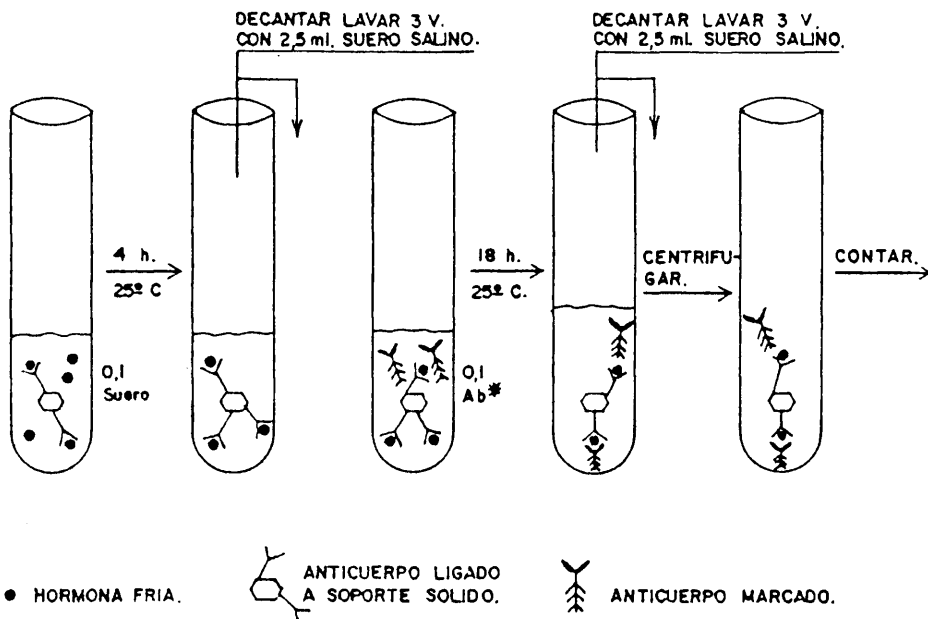
Se añade 1 ml. de suero problema, control o sol. standard al tubo correspondiente.

Se incuba a temperatura ambiente durante cuatro horas.

Se decanta, empleando trompa de vacío, el suero y se

19.- G-H: ESQUEMA DEL METODO

	O	PROBLEMA O CONTROL +	SOLUCION ESTANDAR	ESTANDAR TOTAL	TIEMPOS
BUFFER	0,1	X	X	X	
PROBLEMA O CONTROL +	X	0,1	X	X	
SOLUCION ESTANDAR	X	X	0,1	X	
Ab LIGADO	○	○	○	○	4 h. 25° C.
Ab*	0,1	0,1	0,1	0,1	18 h 25° C



lava tres veces cada tubo con 2'5 ml. de suero salino fisiológico con un intervalo de 10 minutos entre cada lavado.

Posteriormente se añade 0'1 ml. de anticuerpo marcado a cada tubo. Se incuba durante 18 horas, se decanta y lava de manera análoga y se cuenta en contador gamma.

Los reactivos utilizados en esta metódica nos han sido facilitados por Pharmacia-Diagnostics AB. Uppsala. Suecia. En la FIGURA 19 se presenta un esquema de este método.

2.B.5.b.-OTRAS TECNICAS.

A) CORTISOL: Se ha determinado en condiciones basales por el método fluorométrico de MATTINGLY (353). Su rango de normalidad es de 14 a 20 ug/100ml.

b) GLUCOSA: Se ha determinado por la reacción de la Glucosa-Oxidasa (GOD-POD, Método Trinner), adaptada al autoanalizador Vickers Dualchannel 300.

c) POTASIO: Por espectrofotometría de llama con indicador interno de litio (espectrofotómetro "Electro Synthese" PHF 102). Valores normales de 3'5 a 5 mEq/l.

d) CALCIO: Método complexométrico de Gitelman (354). Valores normales de 8'4 a 9'8 mg/100 ml.

e) MAGNESIO: Por absorción atómica en espectrofotómetro PYE - Unicam SP 1900, con solución de Cloruro de Lantano según técnica original de Hontoria (334). Valor normal de 1'5 a 2'5 mEq/l.

f) ACIDOS GRASOS LIBRES: Se han determinado por el método colorimétrico de Duncombe modificado (356), basado en la propiedad de los AGL de formar sales de cobre, que queladas por la batocuproína originan un compuesto de color amarillo cuya extinción, medida por fotocolorimetría, frente a diluciones conocidas de una solución standard de ácido palmítico, permite la determinación del contenido en AGL de la muestra.

2.C.- TRATAMIENTO MATEMATICO DE LOS DATOS OBTENIDOS.

Teniendo en cuenta los criterios diagnósticos adoptados para la sobrecarga oral de glucosa (ver antes) se ha considerado oportuno dividir la muestra de los enfermos porfíricos en dos (con SOG "patológica" y con SOG "normal"). Para corroborar nuestra hipótesis de la existencia de estas dos poblaciones se llevó a cabo un test no paramétrico (test de Mosteller), ya que, en principio, no se supuso nada acerca de las distribuciones muestrales; resultando efectivamente que ambas muestras no proceden de la misma población. En la figura 20 se representa la distribución de la muestra en el tiempo 120' pudiéndose observar que es bimodal.

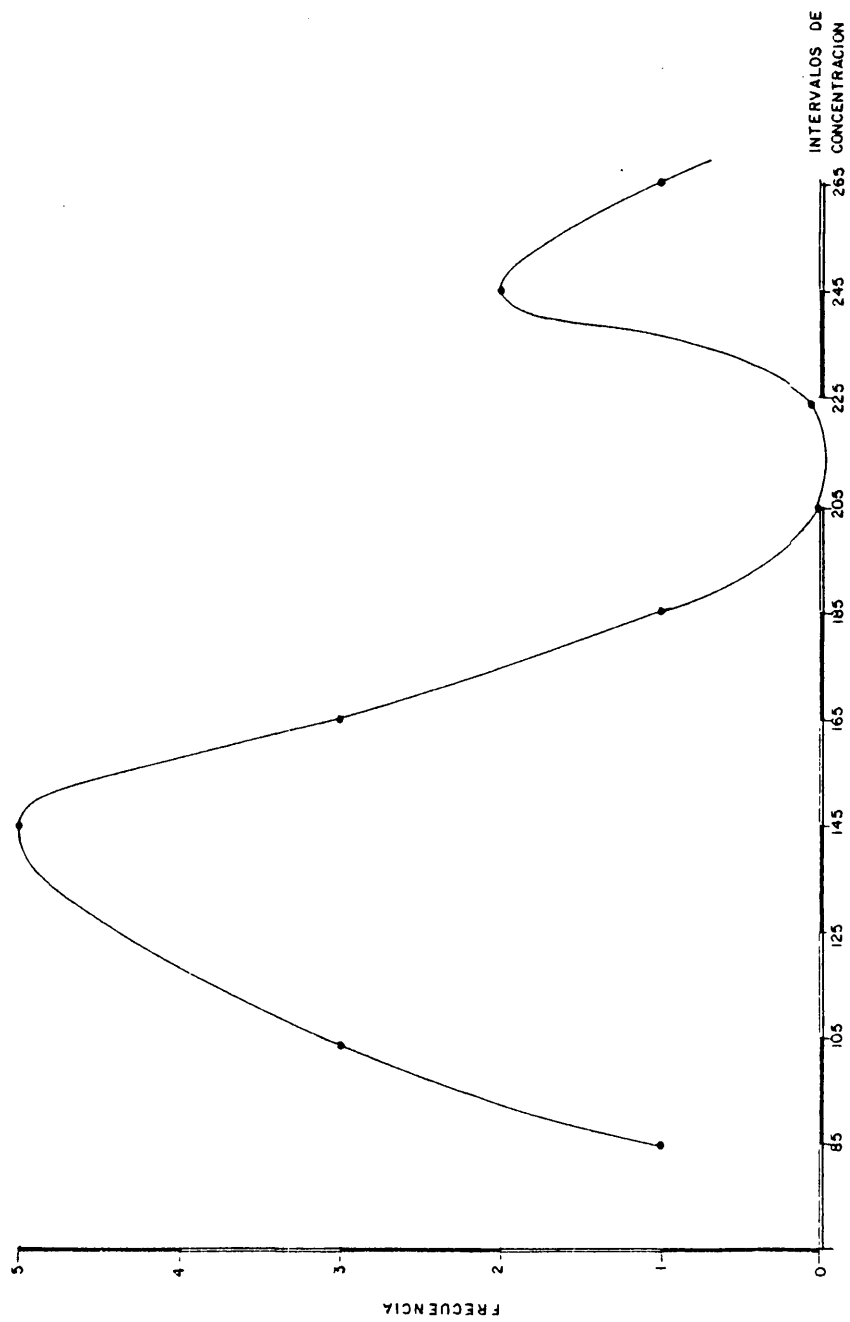
Por consideraciones teóricas, atendiendo al teorema central del límite, suponemos que tanto las muestras de individuos normales, como los cirróticos, porfíricos con SOG patológica y porfíricos con SOG normal, proceden de distribuciones asintóticamente normales.

Para contrastar las diferentes muestras dos a dos, se realizó en este caso un test paramétrico (T. de Student) que contrasta muestras aleatorias de poblaciones normales y que, además, tiene la propiedad de que en el caso bilateral ($H_0 : u_1 = u_2$ $H_1 : u_1 \neq u_2$), presenta una gran estabilidad frente a las desviaciones de la normalidad.

En cada uno de los contrastes en vez de expresar de modo definitivo que se rechaza o se acepta la H_0 hemos preferido señalar el grado de significación de la discrepancia.

Como uno de los objetivos de este trabajo es estudiar la dependencia entre diversos parámetros (GH, AGL, Glucagón) y la intolerancia a la glucosa y disponiendo de un parámetro numérico que expresa ésta última (el índice K), se ha calcu-

FIGURA 20.- DISTRIBUCION DE PORFIRICOS. (Al minuto 120; S.O.G.)



lado además la correlación existente entre estas variables apareadas.

Todos los cálculos se han llevado a cabo en una computadora COMFUCORP 445 STATISTICIAN adecuadamente programada para cada supuesto.

D. RESULTADOS

Los valores numéricos de los parámetros estudiados se recogen en forma de TABLAS, cada una de las cuales contiene:

- 1) El grupo a que pertenecen.
- 2) La prueba realizada (SOG,SIV,3.GLUCAGON) y analizada.
- 3) Los intervalos de tiempo con las cifras absolutas de glucemia (en mg/dl),IRI (en uU/ml),GH(en ng/ml),AGL (en mEq/l), Glucagón(en pg/ml),que corresponde a cada uno de ellos
- 4) Clave de ordenación de cada sujeto dentro del grupo correspondiente,que se mantiene en las distintas pruebas,y que debe interpretarse : "P" como grupo de porfíricos, "H" como grupo de cirróticos y "C" como grupo control.
- 5) El valor del índice K de Conard (ver métodos),de utilización periférica de la glucosa , en las tablas que recogen las glucemias de la prueba SIV.
- 6) La media(X), Desviación Standard (DSt) y Error Standard de la media (Est),para cada uno de los intervalos temporales.

La existencia de hechos destacables se señala con un asterisco junto a la clave de ordenación del sujeto a que corresponda y se comenta posteriormente en la sección de interpretación de resultados.

La descripción gráfica de las respuestas obtenidas en cada grupo bajo los distintos estímulos empleados, se hace por medio de FIGURAS que contienen:

- 1) El dato analítico (Glucemia,IRI,GH,AGL y Glucagón).
- 2) Su representación a escala y sus variaciones con el tiempo.
- 3) Cada punto representa la media de todos los valores individuales de cada grupo con una exposición en forma de trazo continuo, discontinuo y de barras-puntos según el grupo a que se referiera. En cada figura se ofrece la clave de la representación gráfica para su adecuada interpretación, permitiéndose así la comparación entre las distintas poblaciones estudiadas.

4) las barras verticales conectadas a los puntos representan el Error Standard de la media.

PRESENTACION DE DATOS

1) ESTUDIO PRELIMINAR CLINICO-ANALITICO.

- a) Porfíricos.-TABLAS 6 y 7.
- b) Cirróticos.-TABLAS 9 y 10.

2) ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO HEPATICO EN PORFIRICOS.

TABLA 3.

3) ESTUDIOS EN EL GRUPO DE PORFIRICOS("P").

- SOG.-TABLAS 11 a 15
- SIV.-TABLAS 38 a 42
- S.GLUCAGON.-TABLAS 26 a 29

4) ESTUDIOS EN EL GRUPO DE CIRROTICOS("H").

- SOG.-TABLAS 16 a 20
- SIV.-TABLAS 43 a 47
- S.GLUCAGON.-TABLAS 30 a 33

5) ESTUDIOS EN EL GRUPO CONTROL("C").

- SOG.-TABLAS 21 a 25
- SIV.-TABLAS 48 a 52
- S.GLUCAGON.- TABLAS 34 a 37.

6) ESTUDIO DE OTROS FACTORES PATOGENICOS EN PORFIRICOS CON SOG PATOLOGICA.- TABLA 53.

En las figuras se representa comparativamente las respuestas frente a los diversos estímulos de los diversos parámetros estudiados siempre agrupados del mismo modo para cada parámetro en cuestión y señalados con números romanos. Por ejemplo en la SOG de glucosa cuando se dice GLUCEMIA(I) se representa en la misma figura los valores obtenidos en Porfíricos con SOG patológica, Porfíricos con SOG normal y cirróticos. en GLUCEMIA (II) se incluyen ambas poblaciones de porfiricos y los controles y en GLUCEMIA (III) se refiere a cirróticos y controles. Y así

y en GLUCEMIA (III) se representa el grupo de cirróticos y los controles. Y así en cada caso.

Al final del estudio se presenta un INDICE DE TABLAS Y FIGURAS para facilitar la localización precisa de un dato concreto.

TABLA 7 . 1 PORFIRICOS.DATOS ANALITICOS.

hto.	hb.	protr. %	bilirrub.	GOT	GPT	LDH	FA	Fe	BSP	URO	COPRO	alb.	gamma
P1	44'3	15'5	71	0'9	15	23	120	25	163	5	425	255	4'0 1'3
P2	47	16'5	100	1'0	29	29	161	28	317	9	4475	2647	4'3 143
P3	42'6	15'2	69	1'4	37	36	181	27	120	11	1220	480	4 2'3
P4	47'6	15'9	100	1'7	58	33	175	57	131	-	400	100	4'1 2'6
P5	45'7	15'4	83	1'1	18	15	193	30	125	11'5	1233	464	2'9 3'1
P6	44'2	16'1	100	1'0	17	5	151	20	205	4	1458	203	4'1 1'7
P7	50'9	16'9	100	1'0	14	16	146	30	247	2'9	439	-	3'8 1'8
P8	42'1	14'6	70	1'2	14	11	155	90	101	30'5	3836	249	3'2 2'8
P9	46	15'3	90	1'8	16	18	165	13	240	6'5	1905	768	3'3 1'6
P10	47'1	16	100	1'0	14	27	188	30	172	9'5	1086	318	3'4 2'0
P11	48'2	16'2	100	1'4	95	92	233	53	208	10	2448	428	3'4 2'1
P12	47'5	16'4	100	1'0	14	36	147	42	160	6'7	833	220	3'6 1'6
P13	44'3	14'7	100	0'9	44	30	176	22	97	7	600	-	4'3 1'6
P14	46	15'8	76	1'1	84	70	218	66	123	12'5	3067	312	3'5 2'9
P15	49	17'6	100	0'9	7	7	154	48	190	4'8	750	210	4'4 1'9
P16	46	15	100	1'0	16	8	136	30	176	5'5	375	53	3'1 2'6
P17	47	15'5	90	0'9	10	7	145	36	144	4	450	-	3'7 1'5
P18	45	14'5	90	1'0	10	10	126	23	133	6'8	255	780	3'5 1'4
P19	36'8	13'5	100	0'8	14	8	160	43	88	10'4	51	23	3'1 1'1
P20	46'8	14'0	91	1'0	23	44	228	27	226	5'5	74	148	4'1 1'7

TABLA 8 .-DATOS ANATOMOPATOLÓGICOS (PORFIRICOS)

	ALTERACION ARQUITECTURAL	esteatosis siderosis	DIAGNOSTICO A.P.
P1	Fibrosis Portal Mínima (0)	0 0	Cambios mínimos inespecíficos
P2	Fibrosis Portal Mínima (0)	0 1	Cambios mínimos inespecíficos
P3	Septos. No espacios porta reconocibles Cirrosis macronodular (3)	0 1	Cirrosis Macronodular
P4	Fibrosis periportal. Septos fibrosos con tendencia a delimitar nódulos(3)	0 2	Tejido hepático con septos fibrosos y desestructuración: Precirrosis.
P5	Nódulos (3)	1 1	Cirrosis de predominio micronodular
P6	Mínima fibrosis portal. Arquitectura conservada (0)	2 2	Cambios mínimos inespecíficos
P7	Leve fibrosis portal y periportal(1)	0 0	Cambios mínimos (Fibrosis periportal leve)
P8	Fibrosis periportal.Septos portocen- trales (2)	1 1	Hepatopatía crónica agresiva
P9	Desestructuración por tractos fibrosos Tendencia nodular.Inf.portal (3)	1 1	Estadio precirrótico
P10	Fibrosis portal.Esclerosis central(2)	2 2	Hepatopatía crónica con esclerosis central.

TABLA 8 (continuación)

	ALTERACION ARQUITECTURAL	esteatosis siderosis	DIAGNOSTICO A.P.
P11	Fibrosis portal, periportal y septos (3)	0 0	Estadio precirrótico
P12	Fibrosis periportal. Leve esclerosis central. (2)	1 2	Hepatitis crónica agresiva (leve).
P13	Fibrosis portal leve (0)	1 2	Cambios mínimos inespecíficos
P14	Fibrosis periportal marcada (2)	2 1	Hepatitis crónica agresiva
P15	Fibrosis portal, algunos septos porta- centrales (2)	0 2	Hepatitis crónica persistente
P16	Fibrosis portal leve (0)	1 2	Cambios mínimos inespecíficos.
P17	Fibrosis portal. Esclerosis central. Algún septo (2)	2 0	Hepatopatía crónica con esclerosis central.
P18	Fibrosis portal. Infiltrado infl. Portal (2)	0 1	Hepatitis crónica persistente.
P19	Fibrosis portal mínima (0)	1 1	Cambios mínimos inespecíficos.
P20	Fibrosis e infiltración portales (2)	1 2	Hepatitis crónica persistente.

TABLA 9 .- CIRROTICOS.DATOS CLINICOS.

	edad	altura peso	alcohol (anos)	evoluc. -meses	nutricion	eritema palmar	telar-giect.	spiders	higado	bazo	Circ. colat.	ascitis	varices esof.	hemorr. dig.	vello ginoide	gineco-mastia	encefalo-patia
H1	60	158 62	40	12	2	+	+	+	7	6	+	-	+	+	-	+	-
H2	47	170 66	27	36	1	+	+	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-
H3	46	179 75	29	46	1	+	+	+	6	3	+	+	+	+	+	+	+
H4	50	153 54	30	66	1	+	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-
H5	51	169 66	23	18	1	+	+	+	6	2	+	+	+	-	-	-	-
H6	49	158 50	18	24	0	+	-	-	4	-	-	-	-	-	+	+	-
H7	52	173 77	32	120	2	+	+	-	2	-	-	-	-	-	-	+	-
H8	51	176 61	22	66	0	+	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-
H9	39	166 64	19	30	1	+	+	+	7	-	+	+	+	+	+	-	-
H10	47	159 63	26	96	2	+	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-
H11	56	177 80	35	24	2	+	-	-	5	-	+	-	-	-	+	-	-
H12	43	158 60	22	12	2	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-
H13	61	161 60	30	36	1	+	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-
H14	37	166 66	19	44	1	+	-	+	6	3	+	+	+	-	+	-	-
H15	49	159 54	28	5	1	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H16	32	160 64	8	6	2	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H17	46	158 61	25	72	2	+	+	+	2	-	-	-	-	-	-	-	-
H18	52	163 66	33	24	1	+	+	+	8	6	+	+	+	-	+	+	-
H19	58	172 69	40	12	1	+	+	+	6	7	+	+	+	+	+	-	+
H20	40	157 60	19	2	2	+	+	+	4	4	+	-	+	+	+	-	-

TABLA 10.- CIRROTICOS.DATOS ANALITICOS.

hto.	hb.	Prot. %	bilirru	GOT	GPT	LDH	FA	Fe	BSP	URO	COP	alb.	gamma
111	33	10'5	60	1'6	12	38	188	90	70	6'6	-	3'0	1'45
112	38	14	100	1'0	23	13	210	37	111	5'6	-	4'3	2'3
113	45	16'8	45	1'76	53	61	244	56	117	25	-	2'45	2'60
114	42	15'5	100	2'3	27	36	166	33	126	10	-	3'2	2'8
115	35	11'5	75	2'0	53	61	173	22	141	19	-	3'6	3'1
116	41	13'9	100	0'8	59	63	231	25	117	6'2	-	4'1	2'5
117	36	11	100	1'0	33	14	215	35	108	13	-	3'6	2'7
118	45	16'5	90	1'2	60	42	210	32	82	7	-	4'5	1'9
119	34	10'4	66	0'95	17	23	144	38	109	11'5	-	2'9	1'6
1110	37	11'5	75	2'0	12	21	198	58	96	22	-	3'6	1'5
1111	48	16	62	0'9	18	26	143	53	114	5	-	3	2'15
1112	45	15	100	1'0	24	33	246	34	121	4'3	-	4'2	2'7
1113	47	15	45	1'1	33	13	133	27	119	25	-	4'1	1'8
1114	46	14'8	70	0'9	46	40	188	42	134	10	-	2'40	2'33
1115	36	12	56	0'9	29	13	123	51	91	11	-	2'99	2'11
1116	41	13'9	100	0'9	13	18	222	49	84	4'7	-	4'1	1'32
1117	38	12'5	75	1'5	14	18	140	53	71	30	-	2'96	1'8
1118	35	11'6	49	1'8	52	140	222	69	143	18	-	2'56	2'8
1119	42	15'8	52	2'6	17	55	156	49	130	13	-	3'3	2'25
				1'6	24	37	143	34	82	13	-	2'7	1'6

TABLA 11

S.O.G.: GLUCEMIA (mg/dl)

a) PORFIRICOS CON S.O.G. PATOLOGICA

	-15	0	30	60	90	120
P.4	90	88	189	221	157	142
P.6	102	104	244	236	234	148
P.10	87	85	146	224	179	154
P.16	127	125	220	207	161	149
P.7	105	107	242	299	277	237
P.9	135	140	176	225	234	238
P.18	84	84	198	257	274	255
x	104'28	104'71	202'14	238'42	216'57	189
D.st	19'91	21'42	35'78	30'82	50'99	51'27
E.st.	7'52	8'10	13'52	11'64	19'27	19'38

b) PORFIRICOS CON S.O.G. NORMAL

	-15	0	30	60	90	120
P.1	87	85	174	198	174	140
P.2	71	80	110	118	83	85
P.3	84	84	161	158	118	115
P.5	88	80	153	172	169	138
P.8	92	90	186	176	89	105
P.11	89	90	151	128	116	112
P.12	72	75	131	123	118	122
P.13	82	85	144	171	153	141
P.14	99	97	172	199	147	124
P.15	103	100	175	240	190	131
P.17	84	87	144	174	165	168
P.19	91	90	153	155	138	112
P.20	89	90	187	159	132	97
x	87	87'15	157	167	137'84	122'30
D.st.	9	6'85	22'14	33'70	32'58	21'74
E.st.	2'49	1'90	6'14	9'34	9'03	6'03

TABLA 12

S.O.G.: I.R.I. (uU/ml)

a) PORFIRICOS CON S.O.G. PATOLOGICA

	-15	0	30	60	90	120
P.4	36	36	130	440	280	194
P.6	42	41	87'5	112'5	140	124
P.10	4	6'5	50	69	69	62
P.16	27	24	65	98	80	74
P.7	17	19	43	80	75	94
P.9	12	9'5	22	40	39	49
P.18	20	20'5	105	162	250	300
x	22'57	22'35	71'78	143'07	133'14	128'14
D.st.	13'36	12'70	37'78	136'36	95'37	90'02
E.st.	5'05	4'8	14'28	51'54	36'04	34'02

b) PORFIRICOS CON S.O.G. NORMAL

	-15	0	30	60	90	120
P.1	12	12	61	105	-	77
P.2	8	10	35	31	30	29
P.3	34	32	200	150	90	100
P.5	90	81	120	175	210	178
P.8	13	16'5	105	102	65	55
P.11	24'5	21	110	92	76'5	76
P.12	21	21	105	90	68	81
P.13	11	10	31	61	64	69
P.14	20	23	79	200	146	83
P.15	18	17'5	46	81	204	170
P.17	22'5	19	127'5	117	115	95
P.19	9	10	51'5	57	47	43
P.20	13	14'5	89	110	120	69
x	22'73	22'11	89'23	105'46	102'95	86'53
D.st.	21'47	19'77	46'66	47'26	58'35	43'44
E.sr.	5'95	5'20	12'94	13'10	16'84	12'04

TABLA 13

S.O.G.: G.H. (ng/ml)

a) PORFIRICOS CON S.O.G. PATOLOGICA

	-15	0	30	60	90	120
P.4	0'75	0'75	0'25	0'20	-	0'20
P.6	0'85	-	0'40	0'40	-	2'9
P.10	1'7	1'5	0'75	0'75	1'5	1'5
P.16	0'10	-	0'15	0'11	0'11	0'10
P.7	0'25	0'25	0'25	0'40	0'25	0'50
P.9	0'50	0'50	0'50	0'25	0'5	0'25
P.18	0'56	0'25	0'58	0'70	0'58	0'70
x	0'68	0'65	0'41	0'40	0'58	0'87
D.st	0'48	0'51	0'21	0'22	0'54	1
E.st	0'17	0'23	0'8	0'09	0'24	0'38

b) PORFIRICOS CON S.O.G. NORMAL

	-15	0	30	60	90	120
P.1	0'50	0'50	0'75	2	1'70	1'5
P.2	2'3	2	5	3	2	0'5
P.3	4'8	-	-	5'2	4'5	3'2
P.5*	1	1	-	6	7'2	8
P.8	1	1'5	1'5	1'75	1'70	1'50
P.11	0	-	0'25	0'25	0'25	0'20
P.12	0'66	0'40	0'25	0'10	0'25	0'30
P.13*	18'5	20	7'5	2'5	1'5	1
P.14	0'25	0'25	0'20	0'20	0'20	0'20
P.15	0'8	0'75	1	1'75	0'75	0'55
P.17	0'25	0'25	0'25	0'25	0'25	0'25
P.19	0'55	0'50	0'45	0'25	0'30	0'35
P.20	2'6	3	1'25	0'25	0'25	0'20
x	2'55	2'74	1'26	1'80	1'60	1'36
D.st	4'96	5'78	2'11	1'96	2'07	2'17
E.st	1'37	1'74	0'63	0'54	0'57	0'60

TABLA 14

S.O.G.: A.G.L. (mEq/l)

a) PORFIRICOS CON S.O.G. PATOLOGICA

	0	30	60	90	120
P.4	381	218	200	163	236
P.6	781	1131	710	500	406
P.10	280	220	250	120	130
P.16	863	659	613	613	568
P.7	1.130	478	478	304	319
P.9	430	260	310	260	330
P.18	2060	830	700	460	500
x	846'42	542'28	465'85	345'71	355'57
D.st.	614'89	350'19	215'17	183'36	150'38
E.st.	232'40	132'16	81'32	69'30	56'84

b) PORFIRICOS CON S.O.G. NORMAL

	0	30	60	90	120
P.1	500	280	280	250	240
P.2	298	260	260	235	188
P.3	500	430	400	333	333
P.5	703	592	777	888	407
P.8	388	212	203	166	185
P.11	437	280	156	93	109
P.12	285	285	328	296	247
P.13	524	200	166	138	138
P.14	515	727	484	303	515
P.15	274	916	642	503	396
P.17	1920	1120	1520	1240	960
P.19	343	280	125	218	218
P.20	474	305	200	186	186
x	550'84	452'84	426'23	373	316'84
D.st.	428'63	296'28	383'09	331'14	226'42
E.st.	118'88	82'17	106'25	91'84	62'79

TABLA 15

S.O.G.: GLUCAGON (pg/ml)

A) PORFIRICOS CON S.O.G. PATOLOGICA

	B	60	120
P.4	80	80	44'5
P.6	20	30	24'5
P.10	100	98	75
P.16	540	150	150
P.7	12'5	10	10
P.9	65	95	85
P.18	150	125	89
x	138'21	84	68'28
D.st	183'28	49'60	47'1
E.st	69'27	18'74	17'80

B) PORFIRICOS CON S.O.G. NORMAL

	B	60	120
P.1	50	55	55
P.2	45	35	35
P.3	97	75	37
P.5	70	60	40
P.8	55	50	45
P.11	105	100	70
P.12	70	50	50
P.13	155	145	114
P.14	-	-	-
P.15	100	55	60
P.17	105	105	85
P.19	95	70	50
P.20	58	49	35
x	83'75	70'75	56'33
D.st.	31'70	31'31	23'56
E.st.	9'15	9'03	6'80

TABLA 16

S.O.G. : GLUCEMIA (mg/dl)

CIRROTICOS

	-15	B	30	60	90	120
H.1	92	99	151	188	229	226
H.2	80	85	135	168	182	172
H.3	193	190	244	332	373	410
H.4	99	100	169	205	201	183
H.5	140	142	253	289	306	274
H.6	80	83	152	182	155	148
H.7	76	77	148	248	271	234
H.8	152	148	268	322	344	297
H.9	110	114	175	222	250	274
H.10	94	96	156	190	230	225
H.11	81	80	140	165	180	170
H.12	193	193	250	330	375	400
H.13	97	97	163	207	199	183
H.14	139	143	248	290	301	269
H.15	81	85	149	179	157	145
H.16	80	77	150	250	271	230
H.17	149	148	270	319	340	300
H.18	112	115	177	219	248	275
H.19	90	100	130	160	149	120
H.20	87	91	149	157	132	110
x	111'25	113'15	183'85	231'10	244'65	232'25
D.st.	37'07	35'71	49'79	61'76	76'40	82'62
E.st	8'28	7'98	11'13	13'81	17'08	19'48

TABLA 17

S.O.G.: I.R.I (uU/ml)

CIRROTICOS

	-15	B	30	60	90	120
H.1	19	20	29	64	39	64
H.2	12'5	15	50	114	74	91
H.3	22	24	38'5	57	57'5	60
H.4	39	40	82'5	116	134	145
H.5	27'5	29	69	104	113	142
H.6	37'5	38	122	163	117	141
H.7	22	22'5	40	80	70	65
H.8	41	43	84	85	95	102
H.9	42	25	80	95	110	131
H.10	16	16	30	70	42	60
H.11	9	10	53	117	75	92
H.12	20	25	40	63	65	59
H.13	39	39	85	120	140	150
H.14	28	30	72	110	120	145
H.15	25	22	125	165	122	147
H.16	22	23	41	85	72	63
H.17	40	42	86	87	98	107
H.18	49	49	59	63	69	63
H.19	20	-	40	58	50	52
H.20	19	21'5	37	49	47	53
x	27'47	29'15	63'15	93'30	85'47	96'60
D.st.	11'30	11'43	28'5	33'06	31'93	38'24
E.st.	2'52	2'62	6'37	7'39	7'14	8'55



TABLA 18

S.O.G.: G.H. (ng/ml)

CIRROTICOS

	-15	0	30	60	90	120
H.1	6'8	7	2'6	2'6	3	3'4
H.2	0'26	0'25	-	0'26	-	0'05
H.3	10	9'8	5	1'05	1	0'62
H.4	10'4	10'6	5'5	6'8	6	4
H.5	2'6	2	0'50	1	1	0'50
H.6	0'25	0'25	0'25	0'25	0'25	0'25
H.7	4'5	5	5'5	7	21'5	21
H.8	6'6	6	1	1'4	1	0'60
H.9	4'8	-	1	0'5	0'5	0'25
H.10	6'1	6'2	1'8	2	2'5	3
H.11	-	0'25	0'25	0'20	0'20	0'20
H.12	8'7	9	4	1'5	0'42	0'42
H.13	11	10'5	4'9	5'8	5	4'5
H.14	3	2'9	1	0'5	0'25	0'5
H.15	0'50	1	0'50	0'50	0'25	0'05
H.16	5'6	6	6'1	8	9'9	11
H.17	7	-	1'25	1	0'25	0'20
H.18	5	-	-	0'75	0'25	0'25
H.19	3'25	2'8	-	1	0'50	0'50
H.20	-	4	0'25	0'25	0'25	0'25
x	5'35	4'91	2'43	2'11	2'84	2'57
D.st.	3'35	3'63	2'19	2'55	5'20	5'06
E.st.	0'79	0'88	0'53	0'57	1'19	1'13

TABLA 19

S.O.G.: A.G.L. (mEq/l)

CIRROTICOS

	B	30	60	90	120
H.1	1212	1260	1147	565	435
H.2	433	468	333	233	266
H.3	645	3533	2000	1387	1116
H.4	433	200	166	166	175
H.5	583	666	375	708	625
H.6	500	538	230	230	192
H.7	892	785	340	250	214
H.8	806	354	290	225	225
H.9	1375	958	916	875	708
H.10	1100	1120	1032	616	420
H.11	510	520	411	301	280
H.12	610	2831	1935	1110	888
H.13	461	220	190	186	176
H.14	570	616	400	616	601
H.15	512	542	261	210	111
H.16	789	692	400	210	200
H.17	816	320	300	261	220
H.18	1000	650	606	565	506
H.19	877	619	454	357	324
H.20	862	588	402	321	316
x	746	874	609	469	399
D.st	269	840	537	337	267
E.st	60	188	120	75	59

TABLA 20

S.O.G.: GLUCAGON (pg/ml)

CIRROTICOS

	B	60	120
H.1	125	145	143
H.2	200	143	180
H.3	130	160	140
H.4	305	-	195
H.5	120	140	138
H.6	309	200	181
H.7	128	175	139
H.8	200	125	143
H.9	288	230	200
H.10	175	155	126
x	198	163'66	158'50
D.st	76'98	33'10	27'28
E.st	24'34	11'03	8'62

TABLA 21

S.O.G.:GLUCEMIA (mg/dl)

GRUPO CONTROL

	-15	0	30	60	90	120
C.1	81	80	116	105	100	100
C.2	91	93	158	187	152	115
C.3	78	81	119	191	173	129
C.4	85	86	158	199	160	128
C.5	83	83	114	196	162	128
C.6	77	78	131	147	130	119
C.7	60	58	91	113	111	113
C.8	74	75	150	160	151	103
C.9	80	80	136	121	115	111
C.10	92	87	105	101	101	104
C.11	87	85	95	152	104	100
C.12	85	85	152	118	95	103
C.13	91	94	145	103	101	116
C.14	90	91	162	150	104	115
C.15	76	78	138	106	66	100
C.16	93	93	126	125	131	103
C.17	84	86	152	178	140	91
C.18	93	94	163	120	108	103
C.19	93	92	150	146	141	89
C.20	81	83	136	125	105	100
x	83'80	84'10	134'85	142'25	122'50	108'50
D.st.	8'22	8'43	22'12	33'54	27'85	11'64
E.st.	1'83	1'89	4'94	7'50	6'22	2'60

TABLA 22

S.O.G.: I.R.I. (uU/ml)

GRUPO CONTROL

	-15	0	30	60	90	120
C.1	21	21	120	104	86	85
C.2	12	12'5	88	200	205	114
C.3	14	15	39	67	77	95
C.4	8	9	15	28	25	24
C.5	22	21	42	93	91	105
C.6	16	16	43	44	-	55
C.7	4	5	71	111	72	77
C.8	9	9	25	36	25	23
C.9	16	18	92	85	-	68
C.10	8	7	22	27	39	30
C.11	16	16	63	59	35	30
C.12	16	9	98	75	50	40
C.13	27	26	114	139	109	105
C.14	10	10	17	47	24	20
C.15	4	4	50	39	28	23
C.16	18	25	59	98	62	60
C.17	19	19	70	118	109	65
C.18	3	5	60	49	34	32
C.19	6	4	30	81	53	34
C.20	9	19	145	82	60	62
x	12'67	14'42	63'40	79'10	65'78	58'18
D.st.	7'72	7'25	37'20	42'60	44'70	29'76
E.st.	1'73	1'62	8'32	9'53	10'54	6'66

TABLA 23

S.O.G.: G.H. (ng/ml)

GRUPO CONTROL

	0	30	60	90	120
C.1	0'25	0'25	0'25	0'20	0'20
C.2	0'25	0'25	0'25	0'20	0'20
C.3	0'25	0	0'25	0	0'20
C.4	0,25	0'50	1	0'25	0'20
C.5	7'8	9'1	12'8	4'8	3
C.6	0'25	0'20	0'25	0'25	0'20
C.7	0'25	0'50	0'25	0'20	0'20
C.8	0'50	0'50	0'25	0'20	0'20
C.9	1'76	0'25	3	0'40	0'20
C.10	2	0'50	1'5	0'25	0'20
C.11	0'25	0'20	0	0'20	0
x	1'25	1'11	1'80	0'63	0'43
D.st.	2'26	2'65	3'75	1'38	0'85
E.st.	0'68	0'80	1'13	0'41	0'25

TABLA 24

S.O.G.: A.G.L. (mEq/l)

GRUPO CONTROL

	0	30	60	90	120
C.1	864	676	479	343	320
C.2	451	483	347	290	290
C.3	535	857	428	392	321
C.4	262	617	565	486	294
C.5	2261	522	478	261	291
C.6	901	670	500	341	317
C.7	470	494	342	300	300
C.8	521	853	433	389	318
C.9	264	610	560	500	289
C.10	2300	493	481	258	387
x	880	627	461	356	322
D.st.	760	139	76	86	37
E.st.	240	44	24	27	11

TABLA 25

S.O.G.: GLUCAGON (pg/ml)

GRUPO CONTROL

	B	60	120
C.1	220	210	79
C.2	207	205	115
C.3	80	77	65
C.4	71	67'5	42
C.5	45	40	31
C.6	39	39	33
C.7	200	180	160
C.8	71	74	38
C.9	108	100	52
C.10	46	38	21
x	108'7	103'5	63'60
D.st.	72'12	69	43'77
E.st.	22'82	21'82	13'84

TABLA 26

S. GLUCAGON: GLUCEMIA (mg/dl)

PORFIRICOS

	-15	B	1	5	10	20	30	40	50	60	120
P.1	80	86	96	102	123	155	169	172	169	154	87
P.2	65	63	79	81	87	80	72	60	47	46	62
P.5	81	82	84	98	116	105	127	110	111	104	79
P.8	85	80	85	98	103	115	119	106	97	92	81
P.9	125	120	124	131	141	167	169	177	187	146	-
P.10	94	87	98	133	141	127	110	95	91	76	83
P.11	80	87	95	99	119	121	105	92	83	76	82
P.13	82	86	101	119	160	170	156	133	117	105	81
P.15	95	95	100	127	130	155	147	140	128	122	93
P.16	97	100	104	119	124	166	150	141	128	117	90
P.20	76	80	89	97	97	104	103	89	81	72	74
x	87'2	87'8	96'6	108'9	121'9	133'1	129'7	119'5	112'6	100'9	81'2
D.st.	15'5	14'1	12'6	16'5	21'1	30'8	31	36'6	40'1	32'7	8'6
E.st.	4'6	4'2	4	4'9	6'3	9'3	9'3	10'9	12	9'8	2'7

TABLA 27

S. GLUCAGON: I. R. I. (uU/ml)

PORFIRICOS

	-15	B	1	5	10	20	30	40	50	60	120
P.1	27	29	65	49	43	45	43	55	55	56	19
P.2	2	10	24	12'5	16	6	4	2	1'5	1	1
P.5*	46	50	170	125	56	122	54	230	225	220	218
P.8	9	10	42	90	95	38	11	17	15	12	6
P.9	12	12	43	40	27	17	13	15	14	13	-
P.10	24	20	83	57	54	49	41	31	29	29	32
P.11	23	24'5	92	75	59	57	41	27'5	18	14'5	13
P.13	19'5	12	43	54	39	19	21	21	19	19	17
P.15	12'5	16	60	60	45	25	22'5	20'5	15	12'5	10
P.16	13	20	37	44	35	18	21	20	12	10	4
P.20	16'5	13'5	89	69	69	38	28	21	17	21	20
x	15'8	16'7	57'8	55	48'2	31'3	24'5	23	19'5	18'8	13'5
D.st.	7'6	6'4	23'7	21'1	22'4	16'5	13'5	13'6	14'1	15	9'6
E.st.	2'4	2	7'5	6'6	7'1	5'2	4'2	4'3	4'4	4'7	3'2

TABLA 28

S. GLUCAGON:G.H. (ng/ml)

PORFIRICOS

	-15	B	1	5	10	20	30	40	50	60	120
P.1	0'20	0'20	0'21	0'20	0'30	0'60	0'45	0'60	1'2	1'45	1'05
P.2	1	1'5	2'5	4	5	7	4'9	3	2'5	1'2	2'2
P.5	0'80	0'90	0'50	1	0'50	-	6'4	5	-	8'4	-
P.8	0'25	0'25	-	0'5	1	1	1'5	0'75	1	1	4'5
P.9	0'20	0'20	0'20	0'25	0'25	0'20	0	0	0	0	0
P.10	2'6	2	1	0'76	-	2'35	0'25	0'15	0'12	0'10	0'20
P.11	0'50	0'50	0'70	0'75	0'85	0'95	0'85	0'60	0'50	0'40	2'1
P.13	17	20	18	13	12	12	10	9	6	4	1'5
P.15	1.5	0'75	0'5	0'5	0'5	1	1'25	0'84	0'80	0'86	1'75
P.16	1	1	1'1	0'15	0'20	0'11	0'20	0'18	0'10	0'10	0'10
P.20	1'50	1'50	-	-	1'75	2	2'5	-	0'70	0'40	0'80
x	2'22	2'61	2'74	2'10	2'23	2'72	2'57	2'01	1'29	1'62	1'42
D.st	4'70	5'79	5'76	3'99	3'71	3'82	3'21	2'91	1'80	2'51	1'35
E.st	1'35	1'74	1'92	1'26	1'19	1'21	0'96	0'92	0'57	0'75	0'42

TABLA 29

S. GLUCAGON:A.G.L. (mEq/l)

PORFIRICOS

	-15	B	1	5	10	20	30	40	50	60	120
P.1	426	491	392	392	392	411	294	274	274	196	225
P.2	210	212	250	500	200	200	170	170	170	170	340
P.5	392	400	857	1035	606	1392	821	892	464	392	500
P.8	385	391	456	385	350	245	228	210	192	210	526
P.9	366	370	380	464	309	332	250	240	240	211	--
P.10	250	257	390	280	240	230	230	270	310	430	860
P.11	312	317	437	531	281	187	280	234	298	515	652
P.13	259	261	444	462	254	269	203	222	185	222	555
P.15	780	790	875	710	660	750	670	860	530	560	160
P.16	230	227	400	300	280	230	180	300	200	200	130
P.20	371	368	357	314	342	342	228	142	185	228	700
x	367	371	476	488	356	417	324	346	276	303	465
D.st.	160	162	2	219	147	359	219	265	119	142	243
E.st.	48	49	6	66	44	108	66	80	36	43	76

TABLA 30

S.GLUCAGON:GLUCEMIA (mg/dl)

CIRROTICOS

	-15	B	1	5	10	20	30	40	50	60	120
H.2	91	86	-	91	101	111	-	111	106	102	81
H.3	153	160	193	200	224	222	230	233	218	-	209
H.4	90	92	105	108	108	119	100	99	-	91	91
H.6	94	90	100	93	106	115	-	113	107	104	90
H.7	90	94	107	109	110	121	101	100	-	95	96
x	103	104	126	120	124	137	143	131	143	98	113
D.st	27'6	31'2	44'5	45'3	52'7	47'3	74'7	57'2	64'3	6'05	53'7
E.st	12'3	13'9	22'2	20'2	23'5	21'1	43'1	25'6	37'1	3'02	24'02

TABLA 31

S.GLUCAGON:I.R.I. (uU/ml)

CIRROTICOS

	-15	B	1	5	10	20	30	40	50	60	120
H.2	22'5	20	-	50	32	46	-	32	-	19	12'5
H.3	23	23	102	126	-	58	-	46	45	47	58
H.4	18	20	42	-	25	22	-	15	11	10	14
H.6	25'3	24	57	43	-	33	-	26	23'5	20	25
H.7	23'7	27	66	62	48	40	-	40	38	33	35
x	22'5	22'8	66'7	70'2	35	39'8	-	31'8	29'3	25'8	28'9
D.st	2'7	2'9	25'5	37'9	11'7	13'5	-	12	15'1	14'4	18'6
E.st	1'2	1'3	12'7	19'9	6'8	6'05	-	5'4	7'5	6'4	8'3

TABLA 32

S.GLUCAGON: G.H. (ng/ml)

CIRROTICOS

	-15	B	1	5	10	20	30	40	50	60	120
H.2	0'18	0'19	0'20	0'20	0'74	0'50	0'50	0'25	0'25	0'25	0'26
H.3	5'4	5	4'5	4	4'3	-	4'2	4'2	3	-	1
H.4	4'4	4'5	4	3'9	-	4'2	4	3	-	3'5	5
H.6	0'25	0'25	0'20	0'50	0'75	0'70	0'25	-	-	0'20	0'20
H.7	3'2	3	5	4'5	3	-	2'5	3	3'5	3'5	3'5
x	2'68	2'58	2'78	2'62	2'19	1'8	2'29	2'61	2'25	1'86	1'99
D.st	2'38	2'28	2'38	2'08	1'75	2'08	1'86	1'67	1'75	1'89	2'15
E.st	1'06	1'02	1'06	0'93	0'87	1'2	0'83	0'83	1'01	0'94	0'96

TABLA 33

S.GLUCAGON:A.G.L. (mEq/l)

CIRROTICOS

	B	1	5	10	20	30	40	50	60	120
H.2	416	-	916	791	541	-	375	-	375	375
H.3	962	2492	2481	2440	1836	1538	1327	1148	932	888
H.4	916	1580	1250	1463	1102	980	954	1087	-	1216
H.6	570	810	1513	1456	1186	920	679	-	600	560
H.7	589	814	1600	1501	1180	918	669	650	601	563
x	690	1424	1552	1530	1069	1089	800	961	627	720
D.st	237	798	583	588	459	300	358	271	229	332
E.st	106	399	261	263	205	150	160	156	114	148

TABLA 34

S.GLUCAGON:GLUCEMIA (mg/dl)

GRUPO CONTROL

	-15	B	1	5	10	20	30	40	50	60	120
C.1	100	97	93	108	124	140	137	128	117	101	82
C.2	86	88	110	114	138	167	152	143	160	-	96
C.3	90	90	195	118	144	154	142	129	122	114	80
C.4	88	80	100	118	145	168	145	139	-	116	80
C.5	75	80	88	96	115	140	145	134	124	108	81
C.6	92	93	96	113	129	140	144	123	100	75	-
C.7	85	85	95	115	123	119	100	85	82	72	70
C.8	87	85	94	114	126	128	130	110	90	83	73
x	87'87	87'25	108'8	112	130'5	144'5	136'8	123'8	113'5	95'7	80'2
D.st	7'3	5'99	35'3	7'19	10'7	17'45	16'23	18'68	26'08	18'6	8'26
E.st	2'48	2'11	12'5	2'54	3'80	6'17	5'73	6'6	9'86	7'03	3'12

TABLA 35

S.GLUCAGON:I.R.I. (uU/ml)

GRUPO CONTROL

	-15	B	1	5	10	20	30	40	50	60	120
C.1	8'5	8	19	17	23	16	17	16'5	13'7	125	7
C.2	27'5	27	35'6	121	120	90	80	58	60	72	38
C.3	21	19	-	85	32	34	30	27'5	25'5	25	32
C.4	8	9	21	30	28	19	17	12'5	11'5	11	7'5
C.5	6	6'5	41	47	43	29	-	30	27	23	29
C.6	18	18	-	42	61	85	63	37	42	27	30
C.7	8	9	50	43	32	25	21	23	23	16	8
C.8	23	25	75	36	42	29	32	26	28	22	20
x	15	15'18	40'26	52'62	47'62	40'87	37'14	28'81	28'8	26'0	21'4
D.st	8'33	8'12	20'72	33'84	31'50	29'37	24'68	14'04	15'6	19'4	12'5
E.st	2'29	2'87	8'45	11'96	11'14	10'38	9'32	4'96	5'54	6'87	4'43

TABLA 36

S. GLUCAGON:G.H. (ng/nl)

GRUPO CONTROL

	B	1	5	10	20	30	40	50	60	120
C.1	13'4	10	0	4'2	-	3'6	0	0'50	0	0'10
C.2	0'25	0	0'25	0	0'25	-	0'20	0	0	0'25
C.3	0'34	0'25	0'20	0'06	0	0'20	0	0	0	0'18
C.4	0'05	0'05	0'05	0'05	0'05	0	0	0'05	0'10	0'05
C.5	0'14	0	0	0'30	0	0'15	0	0	0'20	0'05
C.6	0'25	0'20	0	0'05	0'20	0'05	0'20	0'20	0	0
C.7	0'40	0'30	0'25	0	0'15	0'20	0'20	0	0'05	0
C.8	1'5	0'25	0'50	0'50	0'25	0'25	0'20	0'05	-	0
C.9	2	0'50	0'25	0'20	0'20	0'05	0	0'25	0'20	0
C.10	0'50	0'25	0'20	0'20	0'05	0'25	0'70	0'05	0'20	0'20
x	1'88	1'18	0'17	0'55	0'11	0'52	0'10	0'11	0'08	0'09
D.st	4'04	3'10	0'16	1'29	0'10	1'15	0'10	0'16	0'09	0'08
E.st	1'29	0'98	0'05	0'40	0'03	0'38	0'03	0'05	0'03	0'03

TABLA 37

S. GLUCAGON:A.G.L. (mEq/l)

GRUPO CONTROL

	B	1	5	10	20	30	40	50	60	120
C.1	333	787	633	606	666	543	484	480	484	727
C.2	566	833	1933	1600	1233	873	600	600	566	366
C.3	920	880	1960	2000	1760	1450	1200	1102	1080	960
C.4	419	1421	2159	2122	1532	-	633	-	539	438
C.5	620	700	888	925	740	650	487	375	333	333
C.6	618	701	872	931	739	642	479	369	321	319
C.7	420	1419	2145	2131	1543	-	630	590	542	424
C.8	918	870	1952	2100	1757	1443	1199	1119	1073	959
C.9	563	831	1929	1611	1219	869	595	601	563	358
C.10	319	777	630	593	639	524	478	479	492	800
x	569	921	1510	1461	1182	874	677	635	599	568
D.st	214	269	659	639	456	376	282	283	266	263
E.st	67	85	208	202	144	133	89	94	84	83

TABLA 38

S.I.V.: GLUCEMIA (mg/dl)

PORFIRICOS CON S.O.G. PATOLOGICA

	-15	0	1	5	10	20	30	40	50	60	K
P.4	91	90	343	273	245	208	187	160	152	131	1'34
P.6	95	90	375	260	231	204	-	163	158	146	0'89
P.10	138	127	324	285	269	231	211	190	162	134	1'11
P.16	100	106	299	258	225	197	177	157	138	74	1'35
P.7	102	100	232	216	200	188	175	159	151	142	0'77
P.9	120	115	268	275	252	233	218	209	195	182	0'72
P.18	78	80	288	225	212	188	172	158	137	132	0'90
x	103'4	101'1	304'1	256	233'4	207	190	170'8	156'1	134'4	1'01
D.st	19'8	16'2	47'8	26	23'7	18'6	19'7	20'4	19'5	31'9	0'25
E.st	7'48	6'13	18'07	9'84	8'99	7'04	8'06	7'71	7'37	12'07	0'09

PORFIRICOS CON S.O.G. NORMAL

	-15	0	1	5	10	20	30	40	50	60	K
P.1	88	91	288	292	263	235	204	186	167	150	1'10
P.2	73	75	233	200	150	119	95	84	79	78	2'45
P.3	79	80	243	220	221	200	-	158	130	126	1'13
P.5	96	87	279	235	220	219	199	189	176	165	0'67
P.8	90	88	313	254	223	195	170	145	131	115	1'5
P.11	97	95	313	260	223	154	124	97	81	78	1'3
P.12	86	90	262	235	212	184	-	170	151	140	0'99
P.13	92	94	257	235	213	187	169	155	146	134	1'05
P.14	84	80	233	204	182	146	118	99	-	80	2'16
P.15	137	120	282	271	251	227	180	174	163	155	1'11
P.17	79	80	200	193	180	154	147	134	120	104	0'94
P.19	89	88	227	222	206	183	158	135	134	118	1'15
P.20	70	80	306	239	192	163	133	96	93	76	2'13
x	89'2	88'3	264'3	235'3	210'4	182	154'2	140'1	130'9	116'8	1'36
D.st	16'5	11'3	36	28'7	29'8	34	34'4	36'2	32'6	31'6	0'54
E.st	4'58	3'14	9'94	7'96	8'27	9'44	10'38	10'06	9'43	8'77	0'15

TABLA 39

S.I.V.: I.R.I. (uU/ml)

PORFIRICOS CON S.O.G.PATOLOGICA

	-15	B	1	5	10	20	30	40	50	60
P.4	22	20	114	86	82	76	70	68	82	76
P.6	20	22	-	57	58'5	99	86	78	-	64
P.10	10	10	30	25	26	21	28	26	27	20
P.16	4	6	37	24	19	17	17	18	16	11
P.7	15	14'5	25	20	22'5	26	26	28	27	23
P.9	10	12'5	14	15	24	25	28	24	27	22
P.18	32	28	236	-	116	104	87	84	-	60
x	16'14	16'14	76	37'83	49'71	52'57	48'85	46'57	35'80	39'42
D.st.	9'35	7'59	86'16	27'86	37'46	38'89	30'79	28'69	26'26	26'21
E.st.	3'53	2'87	35'17	11'37	14'15	14'70	11'63	10'84	11'74	9'90

PORFIRICOS CON S.O.G.NORMAL

P.1	8	12	40	27	27	27'5	27'5	24	25	20
P.2	19	17	64	33	24	22	21	16	14	11
P.3	40	37	155	-	110	74	70	62'5	-	58
P.5	80	77	280	355	310	320	105	88	68	50
P.8	10'5	11	63	56	49	43	36	32	29	25
P.11	18	14'5	182	140	96	46	34	25	12'5	10
P.12	22	18'5	180	125	122	82	-	77	-	60
P.13	12	13'5	40	27	35	33	34'5	36	37	38
P.14	20	20	-	80	50	38	-	28	-	18
P.15	20	21	40	27'5	20'5	17'5	22'5	22'5	25	25
P.17	12	12'5	-	68	63	53	48	36	31	26
P.19	7	9	41	27'5	27	23	-	19	19	19
P.20	18	16	88	80	52	41	31	26	19	17
x	22'03	21'4	106'6	87'16	75'8	63'07	42'95	37'84	27'95	29
D.st.	19'34	18'10	80'71	92'78	77'91	79'55	26'01	23'02	16'01	17'06
E.st.	5'36	5'02	24'33	26'78	21'6	22'06	8'22	6'38	5'06	4'73

TABLA 40

S.I.V.: G.H.(ng/ml)

PORFIRICOS CON S.O.G. PATOLOGICA

	-15	B	1	5	10	20	30	40	50	60
P.4'	14'5	10	8	-	7'4	-	9'4	6'2	-	4'2
P.6	0'20	0'25	-	-	0'50	0'54	-	0'25	0'20	0'05
P.10	0'25	0'25	0'25	0'25	-	-	0'25	0'25	0'25	0'25
P.16	1'7	1'7	1'7	1'7	1'7	1'7	1'6	1'6	1'6	1'6
P.7	0'50	0'50	0'50	0'50	1'5	2'5	-	2	1'75	1'5
P.9	0'25	0'25	0'25	0'25	0'25	-	0'25	0'25	0'25	0'25
P.18	0'5	1	1	1	1	0'5	0'5	0'5	0'5	0'5
x	2'55	1'99	1'95	0'74	2'05	1'31	2'4	1'57	0'75	1'19
D.st.	5'29	3'57	3'01	0'61	2'67	0'96	3'95	2'16	0'71	1'46
E.st.	2	1'34	1'23	0'27	1'09	0'48	1'76	0'81	0'29	0'55

PORFIRICOS CON S.O.G.NORMAL

P.1	0'25	0'25	0'25	0'25	-	0'25	0'25	-	0'25	0'60
P.2	3	5	7	8	9	7'5	6	4	2'5	2
P.3	2'4	2'5	3	2'5	-	4'2	-	2'5	2'6	2'6
P.5	0'60	1	3	-	6	-	12	-	13'5	14'8
P.8	1'7	1'75	1'75	1'75	1'70	1'76	2	1'75	2	2'5
P.11	0'25	0'25	0'5	0'25	0'25	0'25	0'30	0'40	0'35	0'35
P.12	0'86	0'80	0'75	-	0'74	0'74	0'50	0'25	0'20	0'20
P.13	10'1	12	-	-	7'8	-	2'3	-	0'80	0'80
P.14	6'1	5'4	6	6'5	-	7'2	-	5	4'4	3'2
P.15	6'7	5	1'75	-	1'70	1'70	1	0'75	0'5	0'5
P.17	0'5	0'5	0'5	0'5	0'5	0'5	0'5	1	0'5	0'5
P.19	0'40	0'30	0'25	0'35	0'40	0'55	0'75	0'60	0'60	0'60
P.20	0'25	0'25	0'25	0'20	0'20	0'25	-	0'25	-	0'20
x	2'54	2'69	2'08	2'25	2'82	2'26	2'56	1'65	2'35	2'21
D.st.	3'15	3'42	2'3	2'96	3'40	2'76	3'74	1'67	3'74	3'91
E.st.	0'87	0'94	0'66	0'98	1'07	0'83	1'18	0'53	1'08	1'08

TABLA 41

S.I.V.: A.G.L. (mEq/l)

PORFIRICOS CON S.O.G.PATOLOGICA

	B	1	5	10	20	30	40	50	60
P.4	461	576	538	538	423	346	346	300	269
P.6	769	730	730	692	576	-	346	-	420
P.10	555	613	496	430	280	280	283	200	172
P.16	320	400	360	400	220	220	180	200	220
P.7	862	1068	930	1068	1000	758	586	586	550
P.9	313	422	379	340	318	379	241	240	240
P.19	542	1842	1642	1459	1340	857	828	857	828
x	547	807	723	703	593	473	401	397	385
D.st.	209	508	452	414	421	266	227	267	235
E.st.	79	192	171	156	159	108	86	109	88

PORFIRICOS CON S.O.G.NORMAL

P.1	486	413	509	411	352	274	235	274	254
P.2	568	590	590	700	636	522	568	590	568
P.3	571	-	1095	952	857	-	1000	700	619
P.5	777	1148	1296	1370	1111	1850	1333	1222	1185
P.8	385	368	385	280	245	298	228	245	245
P.11	475	317	390	290	240	182	182	159	170
P.12	154	440	592	426	160	-	-	140	132
P.13	500	612	709	596	419	290	225	253	290
P.14	625	-	937	1312	626	-	343	349	437
P.15	453	592	722	851	629	629	666	462	444
P.17	241	-	379	1440	1620	1170	965	793	-
P.19	1240	1050	955	955	492	687	480	457	414
P.20	900	3060	2390	1920	1630	1330	960	930	760
x	675	859	842	884	693	723	598	505	459
D.st.	365	821	546	506	489	552	385	327	296
E.st.	101	259	151	140	135	174	111	90	85

TABLA 42

S.I.V.: GLUCAGON (pg/ml)

PORFIRICOS CON S.O.G.PATOLOGICA

	B	30	60
P.4	73	70	68
P.6	22	20	24'5
P.10	103	77	75
P.16	490	226	220
P.7	14	10	10
P.9	76	72	80
P.18	133	112	100
x	130'28	83'85	82'5
D.st	164'07	71'77	68'44
E.st	62'01	27'12	25'86

PORFIRICOS CON S.O.G.NORMAL

	B	30	60
P.1	90	99	103
P.2	90	92'5	80
P.3	112	100	90
P.5	120	145	140
P.8	105	95	95
P.11	148	153	161
P.12	123	132	140
P.13	200	180	160
P.14	-	-	-
P.15	140	145	100
P.17	150	155	90
P.19	139	150	150
P.20	100	94	90
x	127'25	128'37	116'58
D.st	31'35	30'54	30'82
E.st	9'05	8'81	8'89

TABLA 43

S.I.V.: GLUCEMIA (mg/dl)

CIRROTICOS

	-15	B	1	5	10	20	30	40	50	60	K
H.1	106	100	321	207	209	181	180	185	183	180	0'18
H.2	91	89	362	300	251	215	205	181	143	135	1'06
H.3	173	175	259	223	193	175	162	140	125	118	1'3
H.4	90	90	300	206	191	174	152	135	110	120	1'05
H.5	121	122	328	-	256	243	221	217	210	196	0'5
H.6	84	86	310	257	248	128	134	198	152	95	0'53
H.7	74	70	172	191	176	156	142	135	123	-	1'06
H.8	130	127	195	240	212	205	200	193	163	181	0'24
H.9	148	150	300	320	257	243	-	226	220	222	0'33
H.10	96	90	307	219	222	183	179	184	180	176	0'18
H.11	90	93	375	-	248	207	201	183	141	130	0'99
H.12	170	168	270	222	189	172	160	139	122	110	1'33
H.13	101	98	295	204	193	170	149	133	108	115	1'1
H.14	120	120	330	-	250	239	219	218	205	189	0'53
H.15	90	86	330	252	250	127	130	192	150	100	0'52
H.16	80	81	180	193	-	160	143	131	121	-	1'11
H.17	129	127	200	252	217	203	199	189	160	175	0'24
H.18	145	147	297	290	260	252	225	221	219	220	0'33
H.19	90	91	329	285	196	125	103	82	63	58	2'77
H.20	93	95	334	283	201	130	110	93	75	69	2'56
x	111	110'2	289'7	243'7	222	184'7	169'1	168'7	148'6	143'8	0'89
D.st.	29'5	30'2	59'3	40'2	28'7	40'7	37'6	42'2	44'8	49'7	0'72
E.st.	6'6	6'7	13'2	9'7	6'5	9'1	8'6	9'4	10	11'7	0'16

TABLA 44

S.I.V.:I.R.I. (uU/ml)

CIRROTICOS

	-15	B	1	5	10	20	30	40	50	60
H.1	32	34	435	45	56	72	75	78	-	80
H.2	22	25	150	95	91	98	98	101	83	75
H.3	22'5	22	135	105	83	82	83	83'5	75	67
H.4	28	30	145	150	91	75	-	60	-	52
H.5	22	23	80	-	57	54	53	59	55	53
H.6	49	48	150	200	170	75	-	107	62	45
H.7	28	20	56	95	75	69	57	48	28	-
H.8	20'5	20	-	23'5	28	23	26	24	30	58
H.9	20	20	-	28	29	29	31	31	-	35
H.10	28	33	51	48	48	70	-	80	-	76
H.11	-	26	147	100	93	95	-	100	79	70
H.12	21	21'5	140	110	89	85	83	-	77	69
H.13	29	29	140	135	87	70	61	-	-	49
H.14	24	19	91	-	60	54	-	60	61	51
H.15	46	44	135	181	159	69	71	98	51	42
H.16	30	22	60	100	82	70	59	49	31	28
H.17	19'5	21	-	28	33	33	36	-	-	30
H.18	-	20	-	30	35	37	40	41	-	36
H.19	27	23	128	-	77	61	-	58	43	43
H.20	31	27	108	100	-	88	80	-	73	61
x	27'8	26'3	109'9	92'5	76	65'4	60'9	67'3	57'5	53'2
D.st.	8'3	8	39'7	53'8	38'5	21'3	21'9	25'9	19'7	17'1
E.st.	1'9	1'8	9'9	13	8'8	4'7	5'8	6'4	5'4	3'9

TABLA 45

S.I.V.: G.H. (ng/ml)

CIRROTICOS

	-15	B	1	5	10	20	30	40	50	60
H.1	6'4	7	5	4'5	4	-	4	-	7	10
H.2	0'62	0'50	0'25	0'25	0'20	0'20	-	0'40	-	0'62
H.3	9'25	8'5	0'30	-	0'20	0'20	0'20	-	0'25	0'25
H.4	9'2	9'9	10	12	26'6	4'6	-	4	4'6	4
H.5	4'8	5	-	4'7	-	4'6	5	-	6	6'6
H.6	0'20	0'20	0'20	0'20	0'20	0'20	0'20	0'20	0'20	0'25
H.7	2'7	3	-	3'5	2'7	2'9	-	10'5	12	14'5
H.8	6'8	-	4'4	-	3'75	4	-	2'5	2'4	3
H.9	4	4'	1'5	1	-	0'8	0'25	0'25	-	0'25
H.10	6	6'5	4'5	4	4'1	-	-	5	6	8
H.11	0'50	0'50	-	0'25	0'25	0'20	-	0'20	0'40	0'50
H.12	8'5	8	0'50	0'50	0'30	-	0'20	0'20	-	0'25
H.13	9	9	9'5	13	12'4	5	3	-	5	5
H.14	5'5	5'2	4'5	5	-	4'5	-	5'5	7	5
H.15	0'25	0'25	0'50	0'20	0'20	0'25	0'20	0'25	0'20	0'20
H.16	3	3'5	4	-	2'9	2'5	-	9'1	8	9
H.17	5	4'7	3	-	2'5	3	2'5	-	2	2
H.18	3	3	7'5	1'5	-	1	0'20	0'20	0'20	-
H.19	3'5	3	-	-	1	0'20	0'50	0'25	0'25	0'25
H.20	4	4'5	0'50	0'50	0'25	-	0'25	0'20	-	0'20
x	4'58	4'53	3'08	3'40	3'95	2'13	1'57	2'58	3'84	3'67
D.st.	3	3'02	3'17	4'12	6'96	1'93	1'87	3'49	3'63	4'23
E.st.	0'67	0'69	0'79	1'06	1'74	0'48	0'59	0'90	0'9	0'97

TABLA 46

S.I.V.: A.G.L. (mEq/l)

CIRROTICOS

	B	1	5	10	20	30	40	50	60
H.1	678	821	857	892	714	600	535	-	357
H.2	518	923	-	1070	666	540	407	310	259
H.3	354	774	1064	1258	645	766	903	800	451
H.4	300	-	433	400	333	233	-	210	230
H.5	640	1280	1660	1560	1160	920	800	-	600
H.6	575	1231	1727	1393	757	-	1272	731	636
H.7	780	650	590	530	460	380	-	310	310
H.8	423	-	807	846	769	-	461	-	653
H.9	888	1111	1295	1481	1370	-	1222	-	1000
H.10	900	975	920	999	800	532	420	321	300
H.11	519	910	820	-	679	500	413	-	231
H.12	410	801	1000	1110	700	692	898	700	400
H.13	383	400	-	421	351	263	-	220	240
H.14	610	1320	1510	1192	1006	816	730	612	550
H.15	562	1237	1500	1201	692	-	826	681	587
H.16	803	642	600	517	416	330	330	330	310
H.17	576	-	920	866	700	660	500	-	500
H.18	800	1000	1112	1026	1000	-	996	830	731
H.19	853	1367	1219	1418	1109	-	653	550	500
H.20	950	1000	986	946	818	710	626	460	400
x	576	1002	1063	1022	757	567	705	500	452
D.st.	184	342	370	367	269	210	286	222	73
E.st.	41	83	87	84	60	56	69	59	52

TABLA 47

S.I.V.:GLUCAGON (pg/ml)

CIRROTICOS

	B	20	60
H.1	220	220	280
H.2	172	172	175
H.4	280	225	200
H.6	200	150	142
H.7	90	-	92
H.9	245	230	195
H.10	242	219	185
H.11	170	150	170
H.12	230	229	292
H.13	200	175	140
x	204'9	196'6	187'1
D.st.	52'73	34'34	61'10
E.st.	16'67	11'44	19'32

TABLA 48

S.I.V. : GLUCEMIA (mg/dl)

GRUPO CONTROL

	-15	B	1	5	10	20	30	40	50	60	K
C.1	74	75	30	204	198	138	90	87	77	68	2'16
C.2	80	80	31	219	202	154	121	186	97	90	1'82
C.3	71	71	294	205	196	145	125	105	67	93	1'69
C.4	88	84	354	244	214	176	140	128	116	108	2'16
C.5	87	88	304	226	201	160	131	106	-	92	3'46
C.6	84	85	280	233	-	160	116	97	88	81	2'10
C.7	75	77	340	204	160	103	82	71	72	67	2'94
C.8	79	80	275	190	184	149	138	125	111	99	1'65
C.10	100	102	300	271	244	190	146	120	100	74	1'74
C.11	88	87	250	210	200	160	130	-	85	73	2'38
C.12	80	80	380	220	194	120	102	81	62	56	2'61
C.13	106	164	307	260	228	-	176	150	121	111	1'54
C.14	80	79	311	233	174	152	102	97	74	69	2'46
C.15	80	79	310	219	202	154	121	106	97	82	2'10
C.16	78	79	305	230	200	149	120	99	97	80	2'10
C.17	80	80	400	225	199	125	101	87	60	57	1'73
C.18	96	90	549	279	236	289	153	124	101	102	2'30
C.19	89	90	255	240	198	155	125	-	80	73	2'31
C.20	85	86	300	234	-	162	115	97	89	83	1'73
x	84'35	84'20	328'8	228'8	201'8	152'7	124	111	90'84	82'6	2'12
D.st	8'73	8'20	70'87	23'84	19'94	21'34	22'53	27'43	16'97	15'8	0'84
E.st	1'95	1'83	15'84	5'33	4'70	4'89	5'03	6'46	3'89	3'53	0'10

TABLA 49

S.I.V. : I.R.I. (uU/ml).

GRUPO CONTROL

	-15	B	1	5	10	20	30	40	50	60
C.1	28	27	115	125	82	57	42	37	27	25
C.2	17	18	40	38	39	29	25	20	18	22
C.3	39	37	85	75	62	48	47	47	37	34
C.4	8	8	21	18	15	14	14	12	11	11'5
C.5	7	8	85	48	34	23	-	13'5	10'1	7'5
C.6	16	14	-	86	60	34	33	26	22	20
C.7	20	25	131	108	99	26	13	22	3	2
C.8	15	16	75	52	40	20	21	23	22	17
C.9	19	20	49	28	32	27	27	29	20	25
C.10	7	8	76	28	28	24	33	26	17	15
C.11	7	9	52	70	-	35	24	26	25	26
C.12	9	10	120	109	60	24	32	11	10	9
C.13	20	19	124	100	60	40	39	42	46	50
C.14	19	30	30	70	40	37	26	18	21	19
C.15	19	19	32	33	40	29	22	18	16	20
C.16	19	22	129	106	100	25	14	20	4	4
C.17	10	11	123	101	70	23	32	11	-	10
C.18	17	15	50	43	51	39	26	21	19	24
C.19	7	8	60	69	-	33	28	25	24	23
C.20	17	18	80	86	55	32	30	22	20	17
x	16	17'10	77'68	69'65	53'72	30'95	27'78	23'47	19'58	19'05
D.st.	8	8'15	36'84	32'31	23'33	9'99	9'12	9'64	10'31	10'92
E.st.	1'79	1'82	8'45	7'22	5'49	2'23	2'09	2'15	2'36	2'44

TABLA 50

S.I.V. : G.H. (ng/ml)

GRUPO CONTROL

	B	1	5	10	20	30	40	50	60
C.1	0'25	0'25	0'25	0'25	0'25	0'25	0'25	0'25	0'25
C.2	0'25	0'25	0	0'25	0	0'25	0	0	0'25
C.3	0'05	0	0	0'02	0	0	0	0	0'34
C.4	0'05	0'05	0'05	0'05	0'05	0'05	0'05	0'05	0'10
C.5	0'05	0	0	0'05	0	0	0	0	0'05
C.6	1'5	1'3	1'4	1'8	2'3	1'2	1'4	1'1	1'0
C.7	0'50	0'50	0'25	0	0'25	0'20	0'20	0	0'05
C.8	0'25	0'25	0'25	0	0	0'20	0	-	0'20
C.9	0'05	0'05	0	0'05	-	0	0	0	0'25
C.10	0'25	0'25	-	0	0'05	0'05	0'20	0'20	0'20
x	0'32	0'29	0'24	0'24	0'32	0'22	0'21	0'17	0'26
D.st	0'43	0'38	0'44	0'55	0'74	0'35	0'42	0'35	0'27
E.st	0'13	0'12	0'14	0'17	0'24	0'11	0'13	0'11	0'08

TABLA 51

S.I.V. : A.G.L. (mEq/l)

GRUPO CONTROL

	B	1	5	10	20	30	40	50	60
C.1	285	777	933	866	766	633	533	521	300
C.2	433	1233	1033	1000	576	510	466	375	366
C.3	520	2080	2240	2320	1680	1488	1320	575	560
C.4	250	1416	1416	2116	1416	771	666	700	833
C.5	296	740	777	777	840	600	370	350	259
C.6	301	746	701	704	842	630	362	351	300
C.7	242	1411	1409	2120	1422	800	625	393	836
C.8	508	2078	2238	2309	1701	1503	1316	573	545
C.9	429	1239	1031	1010	581	630	532	518	297
C.10	300	724	930	857	765	631	529	518	293
x	356	1244	1270	1407	1058	821	671	487	458
D.st	105	520	560	704	446	371	353	116	224
E.st	33	164	177	222	141	117	111	36	70

TABLA 52

S.I.V. : GLUCAGON (pg/ml)

GRUPO CONTROL

	B	30	60
C.1	227	130	125
C.2	160	122	120
C.3	78	42	38
C.4	64	20	20
C.5	52	33	28
C.6	41	36	32
C.7	181	162	50
C.8	65	20	21
C.9	118	46	20
C.10	54	19'9	20'5
x	104	63'75	47'45
D.st.	64'42	54'37	40'72
E.st	20'37	17'19	12'87

E.- INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS.COMENTARIOS

E.1.-SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA.

E.1.a.-PERFIL GLUCEMICO: En los pacientes porfíricos, analizando los resultados obtenidos (tabla 11) de acuerdo con los criterios diagnósticos adoptados, resultan ser diabéticos tres de ellos ((P 7, 9 y 18), intolerantes o "impaired" cuatro (P 4, 6, 10 y 16) y normales los trece restantes. Ya el análisis de la distribución en el minuto 120 tras la sobrecarga (ver figura 20), nos hacía presumir la existencia de dos poblaciones, una con SOG patológica y otra normal. En las figuras 21 y 22 se representan los perfiles glucémicos de ambas poblaciones porfíricas, comparándolas con los grupos de cirróticos y normales respectivamente. Entre los porfíricos con SOG patológica y los cirróticos no existen diferencias estadísticamente significativas en lo que al perfil glucémico se refiere. Los cirróticos, sin embargo, alcanzan niveles glucémicos significativamente más elevados que los porfíricos con SOG normal en todos los puntos salvo en el min.30 (Basal $p < 0'05$, 60' $p < 0'01$, 90' $p < 0'001$, 120' $p < 0'001$). Asimismo, los Porfíricos con SOG patológica presentan diferencias estadísticamente significativas respecto a los controles a lo largo de toda la prueba ($p < 0'001$ en todos los tiempos).

La comparación entre cirróticos y población control (fig. 23), muestra también las diferencias esperables (Basal $p < 0'01$, de 30' a 120' $p < 0'001$), dado que del análisis de los resultados obtenidos en ellos (tabla 16) se deduce que son diabéticos 12 (H 1, 3, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 17, 18), intolerantes o "impaired" dos (H 4 y 13) y normales 6 (H 2, 6, 11, 15, 19, 20).

En síntesis pues, se puede decir que en cuanto a los re-

FIGURA 21 S.O.G. : GLUCEMIA (I)

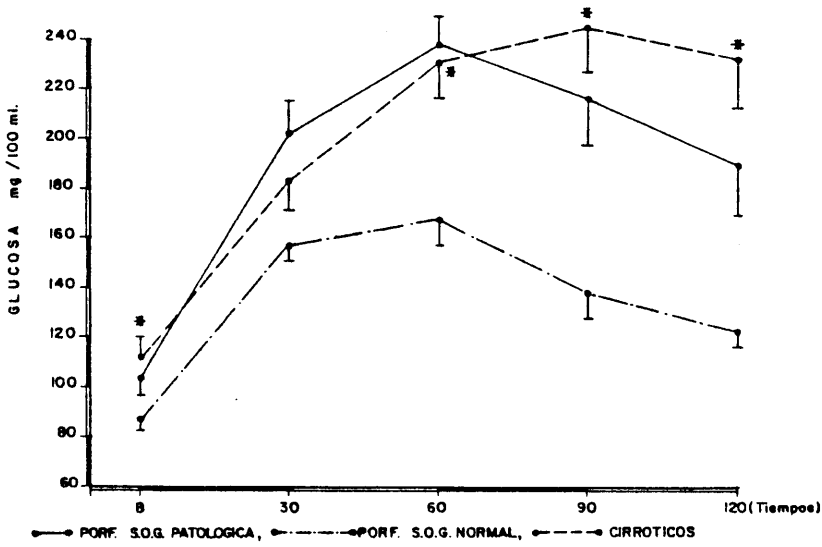


FIGURA 22 S.O.G. : GLUCEMIA (II)

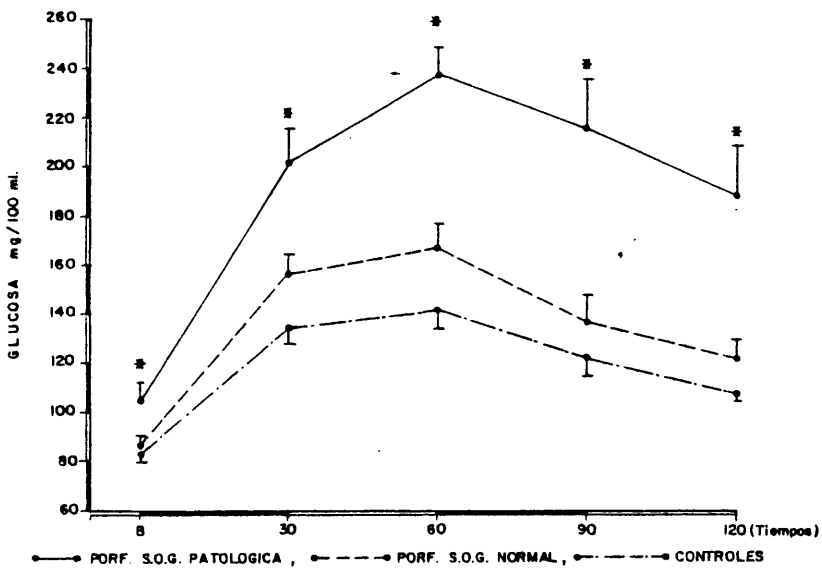


FIGURA 23 S.O.G. : GLUCEMIA (III)

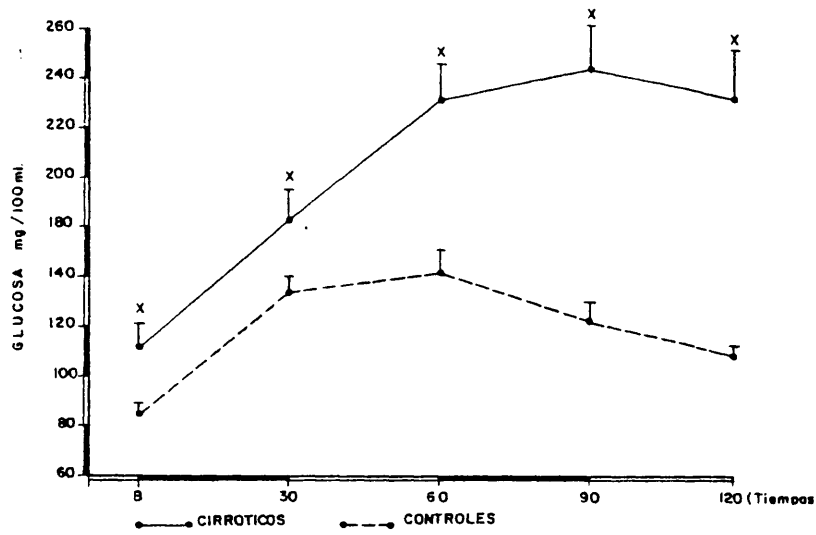
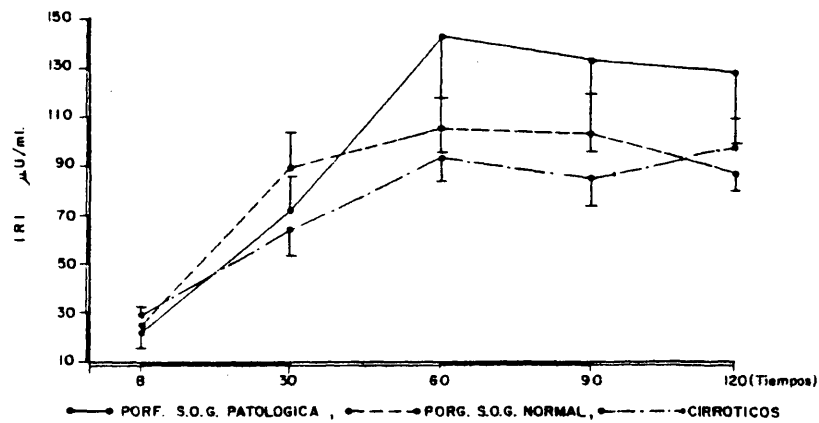


FIGURA 24 S.O.G. : IRI (I)



sultados obtenidos en la SOG en la población porfírica estudiada existe un 15% de diabéticos, un 20% de intolerantes o "impaired" y un 65% de normales. Es decir que en un 35% de los casos existe alteración metabólica de los hidratos de carbono.

Estos resultados se aproximan a los obtenidos por BERMAN (320) y SCHULLER (98), son algo inferiores a los obtenidos por DI MARCO (197) y TOPI (191) y bastante más que los de FRANKS (323) quien recientemente ha descrito un porcentaje de afectación del 85%, si bien en una población mucho menos numerosa (7 casos) y con criterios muy permisivos -los clásicos de Fajans y Conn-, que no creemos deban aplicarse en la actualidad.

Podemos pues afirmar que la alteración metabólica hidrocbonada tiene en los porfíricos una prevalencia superior a la descrita para la población normal, aunque esta se estime en los valores más elevados (16% -257-), teniendo además en cuenta que los criterios diagnósticos que hemos adoptado son notablemente más estrictos que los utilizados para determinar ésta.

Hay que hacer notar también la importante afectación de los cirróticos, de los cuales el 60% son diabéticos, el 10% intolerantes o "impaired" y sólo el 30% normales. Estos resultados son superponibles a los de COLLINS (254) y discretamente más elevados que los de MEGYESI(246),HERNANDEZ(253) y SAAMAN(256). Por supuesto la hepatopatía de este grupo es en conjunto de gravedad e importancia superior a la que los porfíricos presentan (tablas 9 y 6).

E.1.b.-PERFIL INSULINEMICO: La insulinemia basal hallada ($\bar{x} \pm \text{ESM}$, en $\mu\text{U/ml}$) es en los porfíricos con SOG patológica de $22'5 \pm 5$; en los porfíricos con SOG normal de $22'7 \pm 5'9$; en los cirróticos de $27 \pm 2'5$ y en los controles de $12'6 \pm 1'7$.

Tras la ingesta glucosada la comparación entre ambos grupos de porfíricos y los cirróticos (figura 24) no muestra

diferencias significativas, aunque la media representada de los valores obtenidos en los porfíricos con SOG patológica se encuentra más elevada en la segunda mitad de la prueba; ello está causado por los elevados valores que arrojan los sujetos P4, P6 y P18 (Tabla 12).

La comparación entre Porfíricos y controles (figura 25) y entre cirróticos y controles (figura 26) muestra que existe una hiperinsulinemia que es estadísticamente significativa tanto en condiciones basales como al final de la prueba en los Porfíricos con SOG patológica respecto a los normales (Basal $p < 0.02$ y $120' p < 0.01$) y asimismo en los cirróticos respecto a los normales ($p < 0.01$ y $p < 0.001$ respectivamente). En el transcurso de la prueba, si bien las diferencias no son significativas, tanto los Porfíricos (ambos grupos) como los cirróticos "tienden" a situarse en niveles superiores a los del grupo control. En cuanto a los Porfíricos con SOG normal, aunque basalmente no existen diferencias significativas, sí las hay a los $120'$ ($p < 0.05$).

Nuestros resultados no muestran valores tan elevados ni tan persistentemente sostenidos como los comunicados por otros autores en grupos de cirróticos (246, 266, 267, 277), pero tampoco existe en nuestros porfíricos con SOG patológica el patrón insulinémico "retrasado", clásicamente descrito en la diabetes insulín-independiente donde los valores iniciales se sitúan claramente a niveles inferiores respecto a los normales para ascender tardíamente y mantenerse persistentemente elevados. En nuestro grupo de porfíricos puede decirse que partiendo de valores basales discretamente elevados se asiste a una respuesta inicial superponible a la del grupo control registrándose al final de la prueba una hiperinsulinemia significativa.

Una interpretación simplista de estos hallazgos sería considerar que existe una hipersecreción pancreática de insulina como respuesta a la insulín-resistencia periférica (246). No obstante sabemos que puede presentarse una situación similar (al menos por lo estudiado en los cirróticos) en ausencia de

FIGURA 25 S.O.G. : IRI (II)

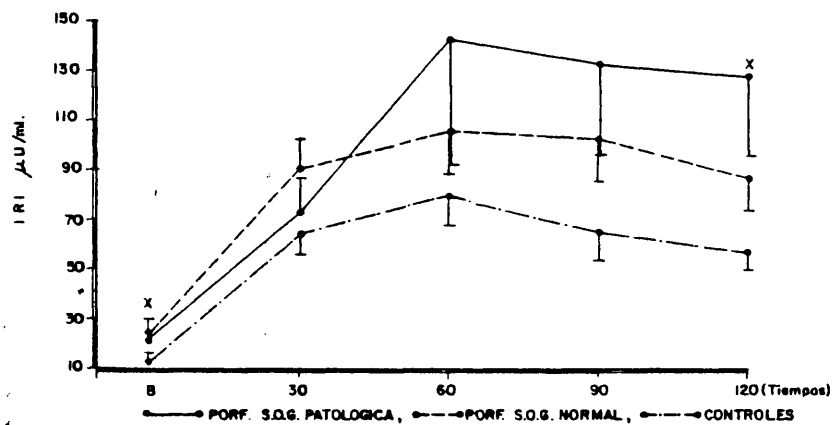
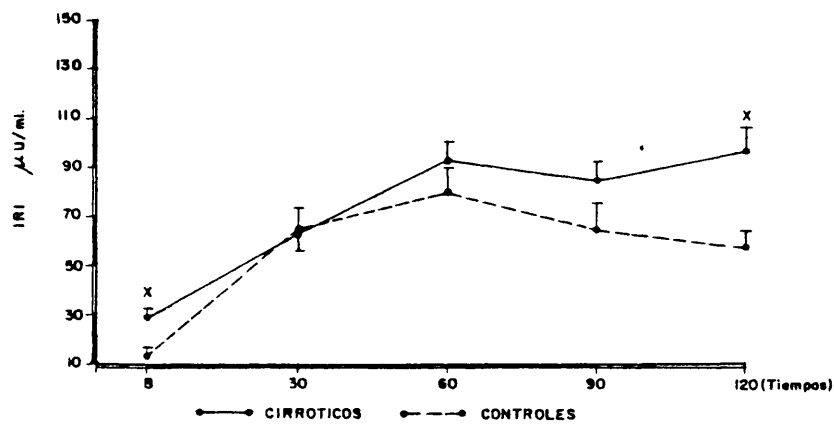


FIGURA 26 S.O.G. : IRI (III)



tal hipersecreción , y aún con hiposecreción pancreática(267, 268), de existir una hipodegradación pancreática de la insulina. Es más: puede en algunos casos existir una liberación brusca de la insulina de sus receptores periféricos ,quizás por cambios en su afinidad, y producirse una hiperinsulinemia periférica con normo o hipoinsulinemia portal y suprahepática (313).

En base sólo a resultados obtenidos en sangre periférica no podemos definirnos sobre la naturaleza del mecanismo causal de esta hiperinsulinemia periférica, limitándonos a constatar su existencia en la porfiria. La coexistencia de una hiperinsulinemia con unos niveles glucémicos también elevados define la existencia en estos enfermos de un estado de "insulin-resistencia", asimismo presente en el grupo de cirróticos estudiado.

También nos parece de interés la existencia de hiperinsulinemia en el grupo de porfíricos con SOG normal, ello sugiere que los cambios en el metabolismo insulínico preceden en el tiempo a los de la glucosa. Resultados similares obtenidos en pacientes cirróticos por MEGYESI (246) llevaron a esta autora a preconizar la existencia de un deterioro progresivo en el manejo de los Hidrocarbonados. Es posible que en los porfíricos se asista a un hecho similar.

E.1.c.-HORMONA DE CRECIMIENTO: La somatotropinemia basal hallada ($\bar{x} \pm \text{ESM}$ en ng/ml) es de $0'68 \pm 0'17$ en los Porfíricos con SOG patológica ; de $2'55 \pm 1'3$ en los Porfíricos con SOG normal; de $4'91 \pm 0'8$ en los cirróticos y de $1'25 \pm 0'6$ en el grupo control.

Tras la sobrecarga glucosada su comportamiento en ambos grupos de porfíricos es similar al grupo control(Figura 28), sin que existan entre estos tres grupos diferencias significativas.

FIGURA 27 S.O.G. - G.H. (I)

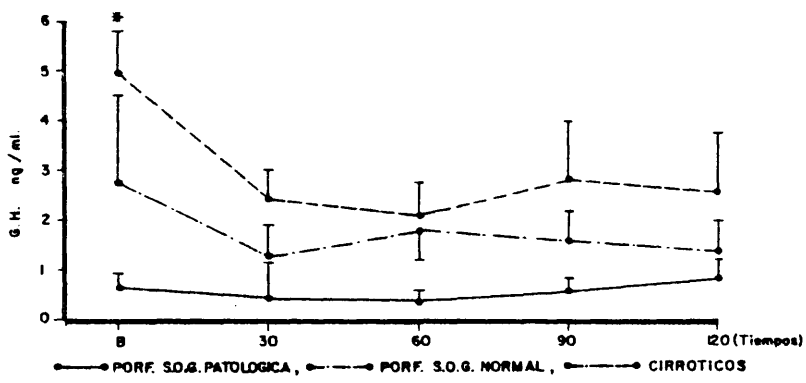
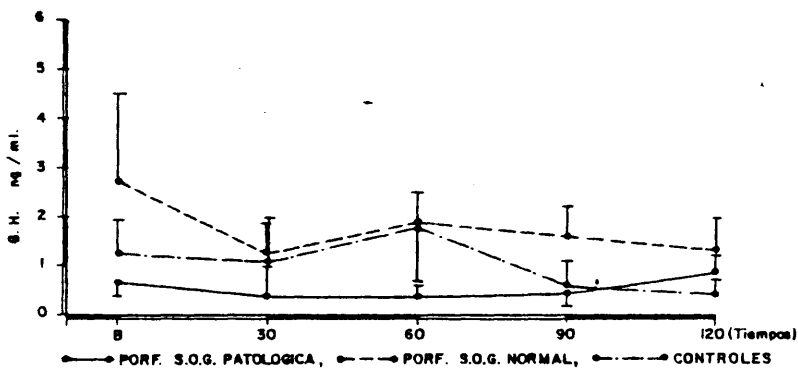


FIGURA 28 S.O.G. - G.H. (II)



Debemos reseñar la existencia de un caso aislado (ver P14 en tabla 13) en que se parte de valores basales francamente altos (18'5 ng/ml) aunque luego la hiperglucemia provocada se produzca la supresión esperable; asimismo hay otro caso en que se produce una "respuesta paradójica" frente al estímulo glucémico (P5, tabla 13), pues no solo no hay supresión, sino que los valores al final de la prueba (8 ng/ml) son considerablemente más elevados que los basales (1 ng/ml).. Ambos casos se producen en el grupo de los Porfíricos con SOG normal, por lo que, al margen de su carácter aislado, no creemos que ejerzan ninguna influencia en el transtorno metabólico estudiado.

Este tipo de respuestas "paradójicas" se señala con frecuencia en pacientes cirróticos (247, 256, 286); en el grupo estudiado por nosotros se observan en dos sujetos (H7 y H16, tabla 18). Asimismo se describe en los cirróticos la existencia de valores basales de GH elevados (253, 256, 247, 265, 266) en nuestro grupo en efecto se constata que los valores basales son significativamente más elevados que en los Porfíricos con SOG patológica ($p < 0'001$) y en los controles ($p < 0'01$). Los valores hallados por nosotros son similares a los de SAAMAN (256) $- 5 \pm 1'6$ ng/ml-, o GRECO (266) $- 5'21 \pm 0'85$ -, e inferiores a los de CONN (355) $- 9'4 \pm 7'1$ -. 18 de los 22 cirróticos estudiados por SAAMAN (256) presentaron respuestas paradójicas en la SOG. En nuestro grupo y salvo los dos pacientes mencionados, se asiste a una supresión adecuada tras la sobrecarga glucémica (reducción al min. 120 de más del 50% respecto a los valores basales).

En síntesis pues, en los porfíricos con SOG patológica tanto los valores basales como la respuesta a la SOG son notoriamente superponibles a los del grupo control; sólo 1 de los porfíricos (5%) presenta respuesta paradójica a la glucosa, por todo ello nos parece cuestionable la influencia de la GH en el transtorno metabólico estudiado en los pacientes porfíricos. Los pacientes cirróticos presentan valores basales significay

FIGURA 29 S.O.G. - G.H. (III)

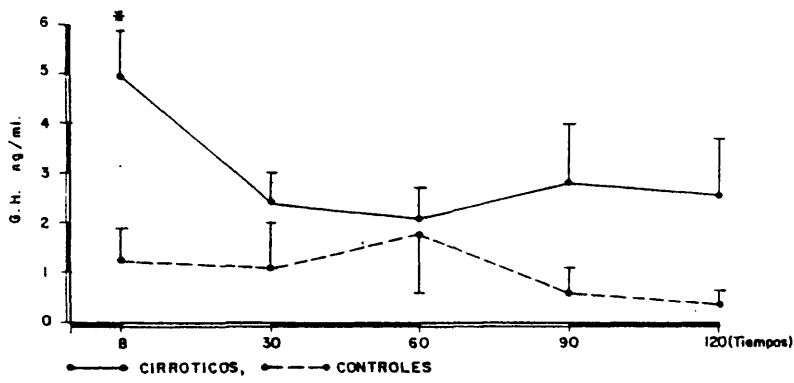


FIGURA 30 S.O.G. - A.G.L. (I)

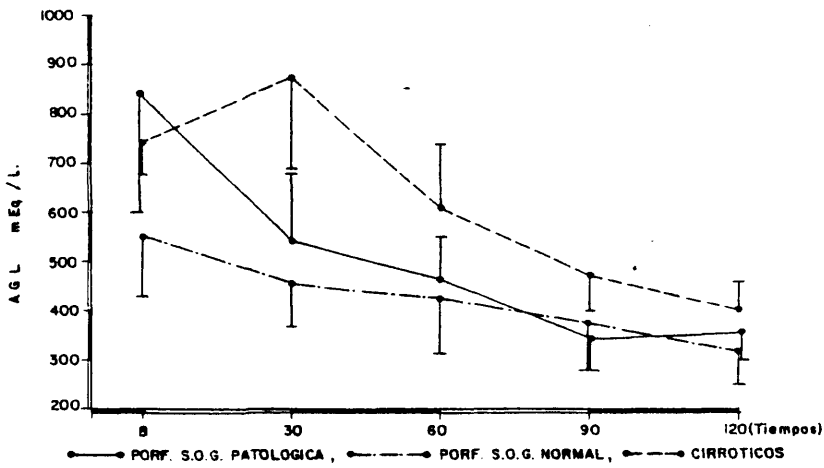


FIGURA 31 S.O.G. - A.G.L. (II)

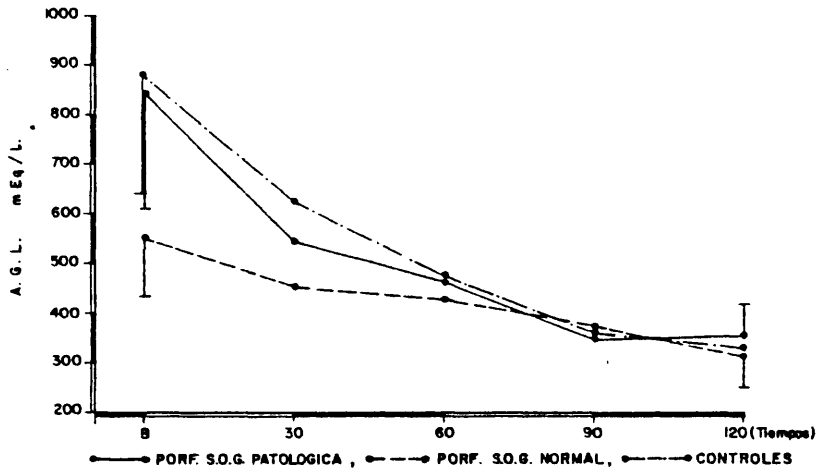
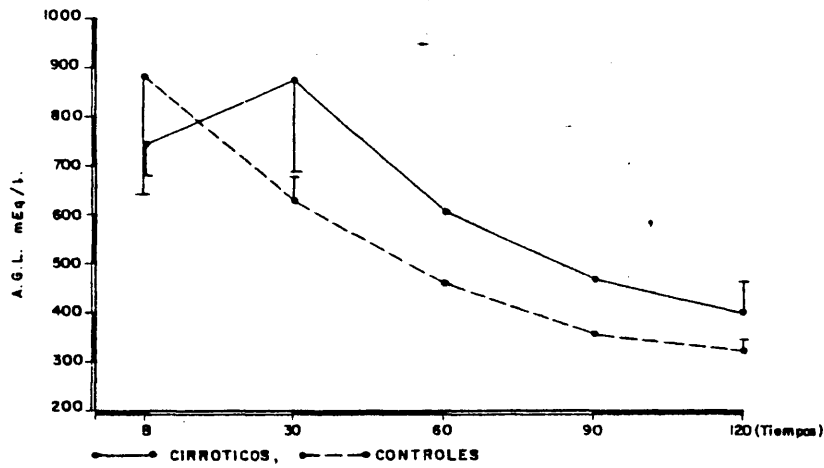


FIGURA 32 S.O.G. - A.G.L. (III)



tivamente más elevados respecto a los Porfíricos con SOG patológica y a los controles, si bien, en términos generales la respuesta al estímulo es la adecuada, salvo en los dos casos ya mencionados. Las "respuestas paradójicas" se observan como un fenómeno ocasional y sin influencia decisiva sobre los valores medios obtenidos en cada caso.

D.1.d.-ACIDOS GRASOS LIBRES: Los valores basales de AGL en los cuatro grupos estudiados no presentan diferencias significativas. Asimismo tras la ingesta de glucosa (ver figuras 30,31 y 32) sus niveles descienden paulatinamente por debajo de los valores basales, sin duda como consecuencia de la acción antilipolítica de la hiperinsulinemia mediada por el estímulo glucémico. Con arreglo a los resultados obtenidos en esta prueba se puede afirmar que los AGL no deben ejercer influencia en el estado de insulín-resistencia existente en los Porfíricos con SOG patológica, así como tampoco en el grupo de cirróticos.

E.1.e.-GLUCAGON: Los niveles plasmáticos de Glucagón hallados ($\bar{x} \pm \text{ESM}$ en pg/ml) son: de 108 ± 22 en el grupo control ; de 138 ± 69 en los Porfíricos con SOG patológica ; de 83 ± 9 en los Porfíricos con SOG normal, y de 198 ± 24 en los cirróticos.

Entre ambos grupos de Porfíricos y la población control de normales no existen diferencias estadísticamente significativas respecto a la glucagonemia basal (figura 34); el grupo de porfíricos con SOG patológica presenta valores más elevados según la media representada, pero - insistimos- no significativos, ya que este "aumento" esta provocado por la considerable hiperglucagonemia de un caso aislado (ver P16 en tabla 15).

En cuanto al grupo de cirróticos, presenta valores basales significativamente más elevados que los controles ($p < 0.02$) y que el grupo de Porfíricos con SOG normal ($p < 0.001$) (figuras 35 y 33). También los valores hallados en los cirróticos son más elevados que los del grupo de Porfíricos con SOG patológica (figura 33), si bien en este caso - y quizá por la amplia variación intragrupo señalada en estos últimos- no son estadísticamente significativos.

Los valores hallados por nosotros en el grupo control en condiciones basales son similares a los comunicados por otros autores (266,267,357), e inferiores a los de otros, como MARCO y cols (277) que comunican valores de 146 ± 10 pg/ml en un grupo de 15 sujetos normales. Esta discrepancia la atribuimos al empleo por nuestra parte de un método analítico que utiliza la extracción alcohólica previa; con este procedimiento se evita la reacción cruzada del anticuerpo pretendidamente específico, con sustancias "glucagon-like" de mayor peso molecular. La utilidad de ello ha sido ponderada, entre otros, por MULLER (347) y HENDRIKS (348); éste último señala que sin extracción alcohólica los valores normales eran de 163 ± 16 pg/ml, mientras que tras la extracción descendían a 86 ± 9 pg/ml en una misma población supuesta normal.

Tras la ingesta de glucosa las diferencias entre el grupo de cirróticos y el resto se hacen más ostensibles y son significativas tanto respecto a los Porfíricos con SOG patológica ($p < 0.01$ a los 60'; $p < 0.001$ a los 120'), como a los Porfíricos con SOG normal ($p < 0.001$ a los 60' y 120'), y a los controles ($p < 0.05$ a los 60'; $p < 0.001$ a los 120'). (ver figuras 33, 34 y 35).

FIGURA 33 S.O.G. - GLUCAGON (I)

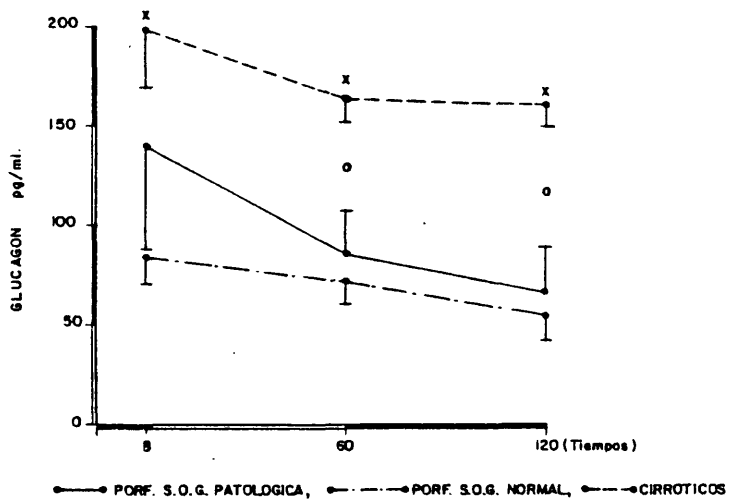


FIGURA 34 S.O.G. - GLUCAGON (II)

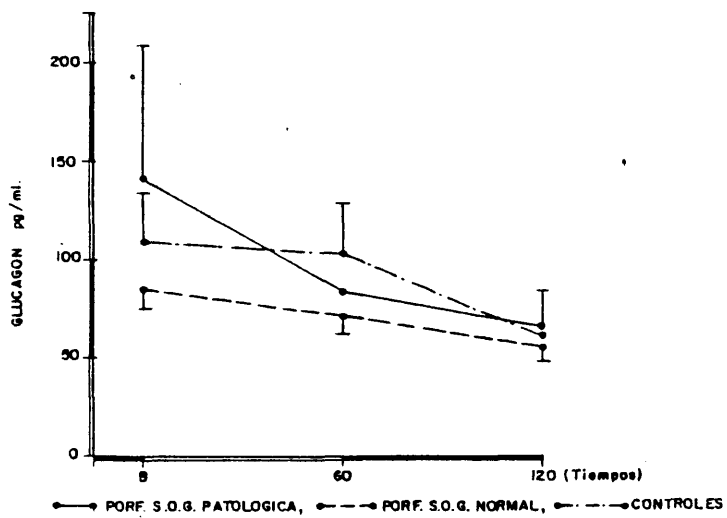
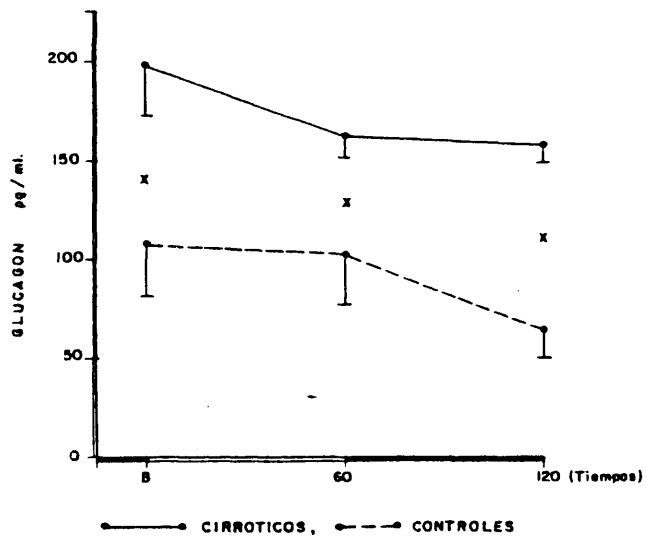


FIGURA 35 S.O.G. - GLUCAGON (III)



A los efectos del presente estudio es pues de importancia señalar que el perfil glucagonémico de la población porfírica estudiada es sustancialmente normal tras la SOG, por lo que es cuestionable que el glucagón juegue algún papel en la génesis de la intolerancia hidrocarbonada observada. Por contra en los cirróticos existe una hiperglucagonemia basal significativa, persistente y sostenida a lo largo de la prueba, y una menor supresibilidad tras la ingesta glucosada.

E.2.-SOBRECARGA INTRAVENOSA DE GLUCOSA.

E.2.a.-PERFIL GLUCEMICO: Se representa en las figuras 36 y 37. En ellas se observa que la retirada periférica de la glucosa presenta un patrón similar en los Porfíricos con SOG normal, Porfíricos con SOG patológica y cirróticos, no existiendo entre ellos diferencias estadísticamente significativas. Los valores basales son significativamente mayores ($p < 0.02$) en los cirróticos que en los Porfíricos con SOG normal.

Al comparar estos tres grupos con la población normal se observan diferencias significativas. Así: los niveles de glucemia son significativamente superiores a los controles en los Porfíricos con SOG normal en los intervalos 1' ($p < 0.01$), 20' ($p < 0.01$), 30' ($p < 0.01$), 40' ($p < 0.01$), 50' ($p < 0.001$) y 60' ($p < 0.001$); también en los Porfíricos con SOG patológica, tanto basalmente ($p < 0.01$) como en el tiempo 5' ($p < 0.02$) y en el resto de la prueba ($p < 0.001$); y asimismo en los cirróticos (basal $p < 0.01$, 5' y 10' $p < 0.02$, 20' $p < 0.01$ y en el resto de la prueba $p < 0.001$).

En concordancia con ello están los valores obtenidos

para el índice K de Conard o índice de utilización periférica de la glucosa. (tablas 28, 43 y 48). En el grupo control es de $2'12 \pm 0'10$; en los Porfíricos con SOG normal de $1'36 \pm 0'15$; en los Porfíricos con SOG patológica de $1'01 \pm 0'09$ y en los cirróticos de $0'89 \pm 0'16$. En estos tres últimos grupos el valor del índice K es significativamente inferior respecto al grupo control ($p < 0'001$), no siendo las diferencias entre ellos estadísticamente significativas.

Hay que resaltar el hecho de que de los 13 porfíricos integrantes del grupo con SOG normal, tan sólo 2 (P19 y 20, tabla 38) presentan índices de utilización periférica normales, teniendo los otros 11 casos índices calificables de "pobre utilización o intermedios". Para nosotros esto es consecuencia de la elevada exigencia que imponen los criterios diagnósticos defendidos en la actualidad para la valoración de la SOG; pues que en este grupo existen ya ciertas, bien que discretas, anomalías lo demuestra el hecho de que en ellos se aprecia ya una hiperinsulinemia significativa al final de la SOG y, asimismo, como inmediatamente veremos, hay indicios de que los niveles de IRI tras la sobrecarga IV son también supranormales. Para algunos ello supone la existencia de un deterioro progresivo en el metabolismo de la glucosa, cuyo primer indicio sería una deficiente utilización periférica de la misma frente a niveles insulinémicos ya discretamente aumentados que evolucionaría a una situación de franca intolerancia, con SOG ya claramente anómala e hiperinsulinemia patente. De hecho, en pacientes cirróticos se han observado anomalías en la prueba de SIV tanto más acusadas y con niveles tanto más elevados de IRI cuanto más grave fuera la enfermedad hepática (265).

FIGURA 36 S.I.V. : GLUCEMIA (I)

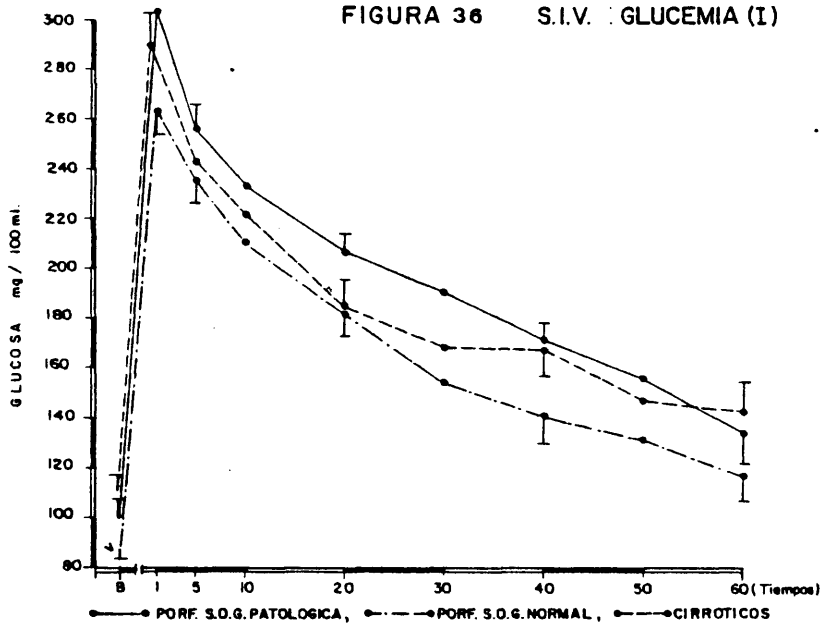


FIGURA 37 S.I.V. : GLUCEMIA (II)

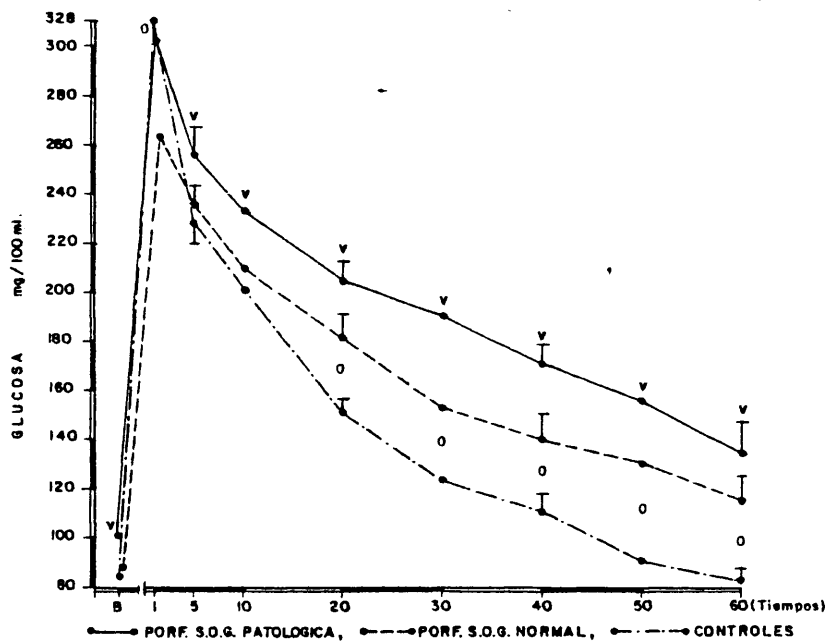


FIGURA 38 S.I.V. : GLUCEMIA (III)

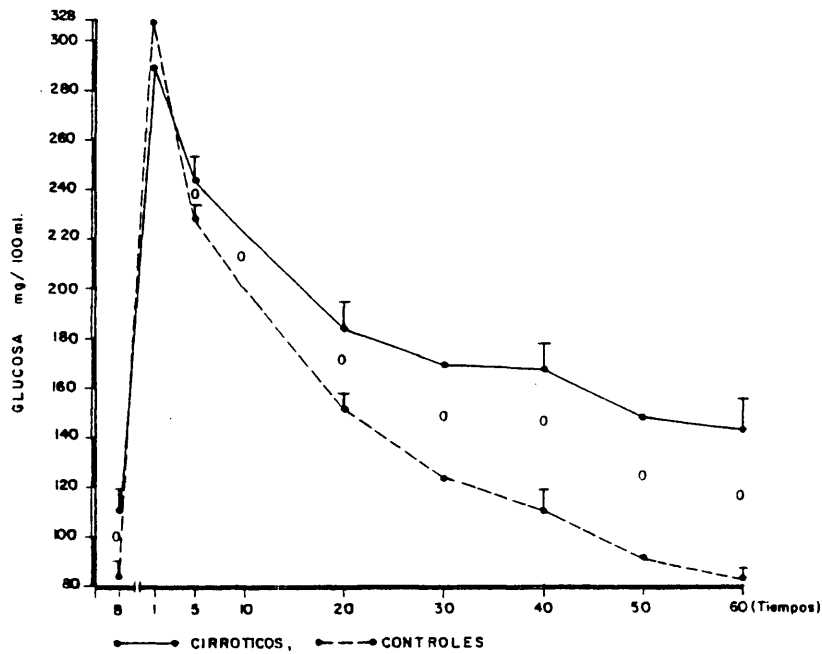
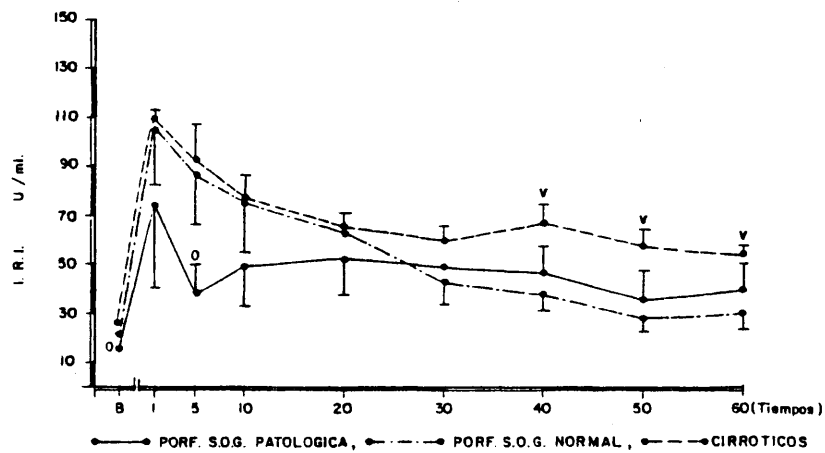


FIGURA 39 S.I.V. : IRI (I)



E.2.b.-PERFIL INSULINEMICO: Hay que notar de entrada que los niveles máximos de IRI alcanzados en esta prueba son inferiores a los obtenidos en la SOG, como cabe esperar por el hecho de que no intervienen aquí los factores intestinales que modifican, incrementándola, la secreción de insulina por la célula beta (269). En la figura 40 se observa como a partir del minuto 20' los niveles de IRI son significativamente superiores en los Porfíricos con SOG patológica respecto al grupo con control ($20'p<0'05$, $30'p<0'05$, $40'p<0'01$, $50'p<0'01$, $60'p<0'01$). Asimismo el grupo de Porfíricos con SOG normal presenta valores más elevados que los controles, si bien éstos solo son significativos en los intervalos 30' ($p<0'05$) y 40' ($p<0'02$).

Por lo que hace a los pacientes cirróticos, éstos presentan una hiperinsulinemia respecto a los controles a lo largo de toda la prueba ($B p<0'001$, $1'p<0'02$, $10'p<0'05$, y del 20' al $60'p<0'001$) (Figura 41). Comparando el grupo de cirróticos con ambos grupos de porfíricos (Figura 39) se observa que los niveles de IRI alcanzados por los Porfíricos con SOG patológica son superponibles a los del grupo cirrótico, salvo en la basal y en el punto 5' en que son significativamente menores ($p<0'01$ y $p<0'05$ respectivamente). Los porfíricos con SOG normal presentan valores significativamente inferiores a los del grupo cirrótico en la segunda mitad de la prueba ($40'p<0'01$, $50'p<0'001$ y $60'p<0'001$). Podemos resumir todo ello diciendo que en cirróticos y Porfíricos con SOG patológica existe una hiperinsulinemia respecto al grupo control, situándose los porfíricos con SOG normal en unos niveles intermedios. Estos resultados son concordantes con los hallados en la SOG no modificando las conclusiones que de ella se derivan.

E.2.c.-HORMONA DE CRECIMIENTO: En la figura 42 donde se representan las medias de los valores obtenidos en los grupos de

FIGURA 40 S.I.V. : IRI (II)

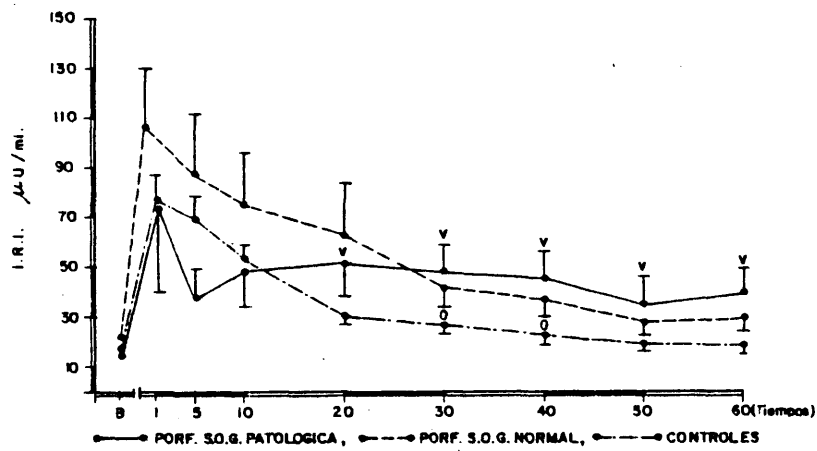
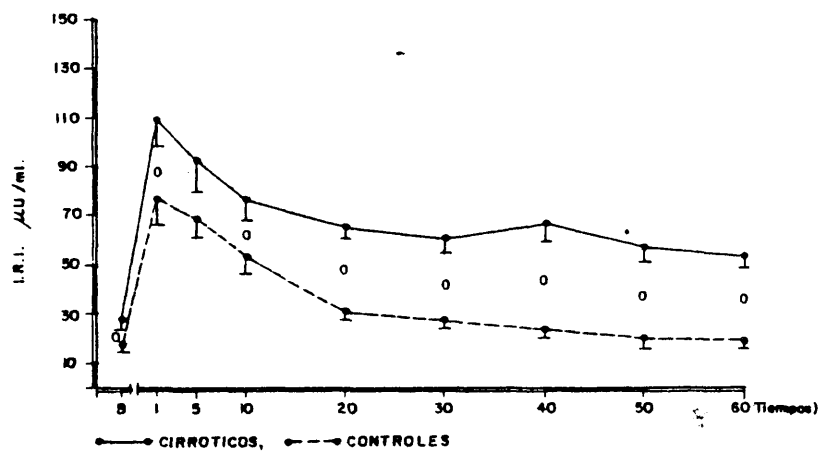


FIGURA 41 S.I.V. : IRI (III)



Porfíricos con SOG normal, con SOG patológica y Cirróticos se observa que no existen entre ellos diferencias significativas, no obstante se aprecia aquí también que los cirróticos tienden a presentar valores basales más elevados.

Debido a los bajos valores obtenidos en esta prueba en los 10 sujetos de la población control estudiados, existen diferencias significativas respecto al grupo de Porfíricos con SOG normal (Figura 43) ($B p < 0.05$, $1' p < 0.05$, $10' p < 0.05$, $20' p < 0.05$ y $40' p < 0.02$), y a los cirróticos (Figura 44) ($B p < 0.001$, $1' p < 0.01$, $5' p < 0.05$, $20' p < 0.01$, $30' p < 0.05$, $40' p < 0.05$ y $50'$ y $60' p < 0.02$). Sin embargo, y aunque los valores medios representados se sitúan a un nivel superior, no hay diferencias estadísticamente significativas entre la población control y el grupo de porfíricos con SOG patológica (Figura 43), lo cual concuerda con lo observado en la prueba de SOG, indicando que el trastorno metabólico hidrocarbonado del porfírico no debe estar influenciado por los niveles de GH.

En cuanto a la existencia de "respuestas paradójicas" al estímulo glicémico, las observamos en el grupo de cirróticos en tres ocasiones (ver tabla 45): casos H1, 7 y 16; en los dos últimos ya se presentaba el mismo patrón de respuesta tras la Sobrecarga oral.

Asimismo las anomalías se repiten en esta prueba para los pacientes porfíricos (ver tabla 45) P5 - que presenta una clara respuesta paradójica elevándose desde una basal de 0.60 ng/ml a 14.8 ng/ml a los $60'$ y P13 que presenta una basal anormalmente alta (10.1 ng/ml) pero que responde con la adecuada supresión.

Estas respuestas - que no se observan en el grupo control - son las responsables de las grandes diferencias intragrupo registradas y su significación no se conoce con exactitud. En el grupo de Porfíricos con SOG patológica no se presentan en ningún caso, aunque si existe un sujeto, P4 (tabla 40), que parte

FIGURA 42 S.I.V. : G.H. (I)

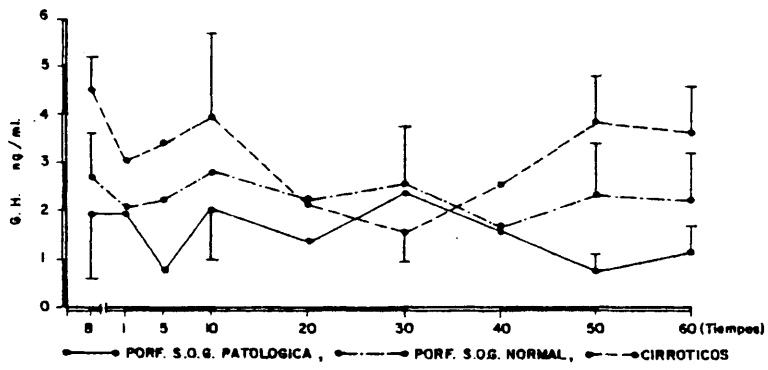
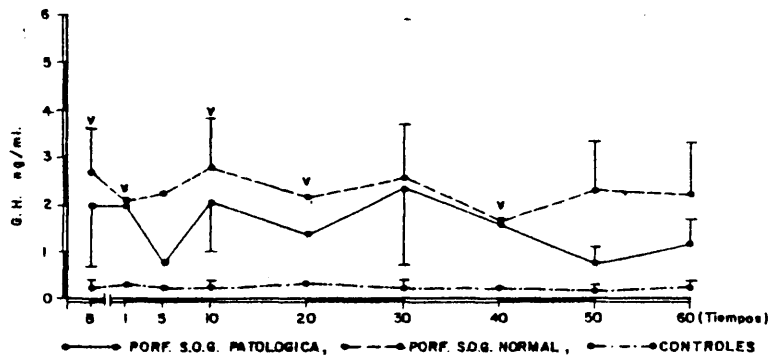


FIGURA 43 S.I.V. : G.H. (II)



parte de valores anormalmente altos, respondiendo luego adecuadamente. La complejidad del mecanismo secretor de la GH y las variaciones observadas de prueba a prueba en algunos de nuestros casos (ver por ejemplo casos P4 en tablas 13 y 40 y C5 en tablas 23 y 50) nos indican que hay que valorar estos hallazgos con cautela. De cualquier modo tratándose de casos aislados no creemos que en el problema que nos ocupa ejerzan un papel significativo.

E.2.d.-ACIDOS GRASOS LIBRES: En la figura 45 se aprecia como el comportamiento de los AGL en los grupos de Porfíricos y en el de cirróticos es bastante similar, existiendo solo un punto aislado (40') donde los cirróticos presentan niveles significativamente superiores a los Porfíricos con SOG patológica ($p < 0.05$). En general se observa en los cirróticos una tendencia a situarse en niveles más elevados que los porfíricos. En las figuras 46 y 47 se observa que los individuos del grupo control parten de niveles basales significativamente inferiores al resto ($p < 0.02$ respecto a los grupos de porfíricos y $p < 0.01$ respecto a los cirróticos), lo que discrepa de lo hallado en la prueba de SOG., asimismo, posteriormente, se asiste en todos los grupos a un aumento de sus niveles en la primera fase de la prueba (hasta los 10'), descendiendo luego en todos ellos por debajo o a nivel de los valores basales. Paradójicamente los sujetos normales se sitúan a niveles superiores que, ocasionalmente son estadísticamente significativos (así en los puntos 20' - $p < 0.05$ - y 30' - $p < 0.02$ - respecto a los cirróticos y en los 10' y 20' - $p < 0.05$ - respecto a los porfíricos con SOG patológica).

Este tipo de respuesta de los AGL, con un brusco incremento al comienzo de la prueba está en desacuerdo a lo observado por otros autores (358), que comunican un descenso paulatino de los niveles de AGL que es máximo a los 60', recuperándose posteriormente los valores basales a los 180'.

FIGURA 44 S.I.V. : G.H. (III)

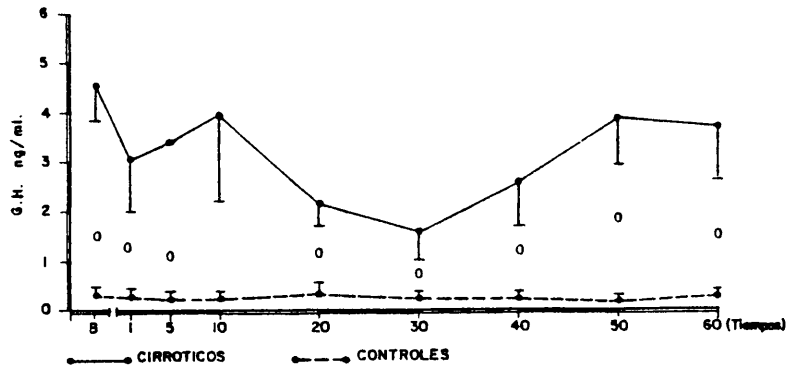


FIGURA 45 S.I.V. : A.G.L. (I)

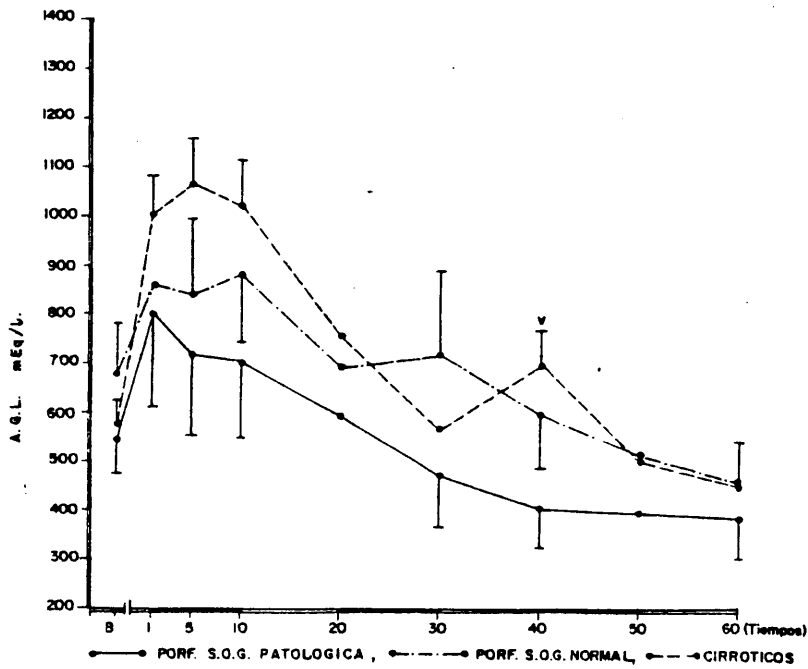


FIGURA 46 S.I.V. : A.G.L. (II)

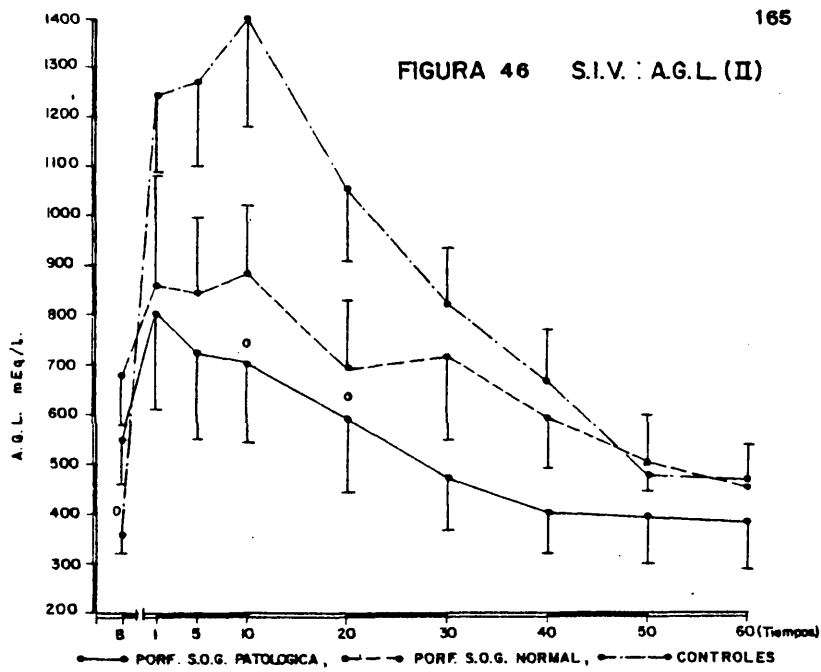
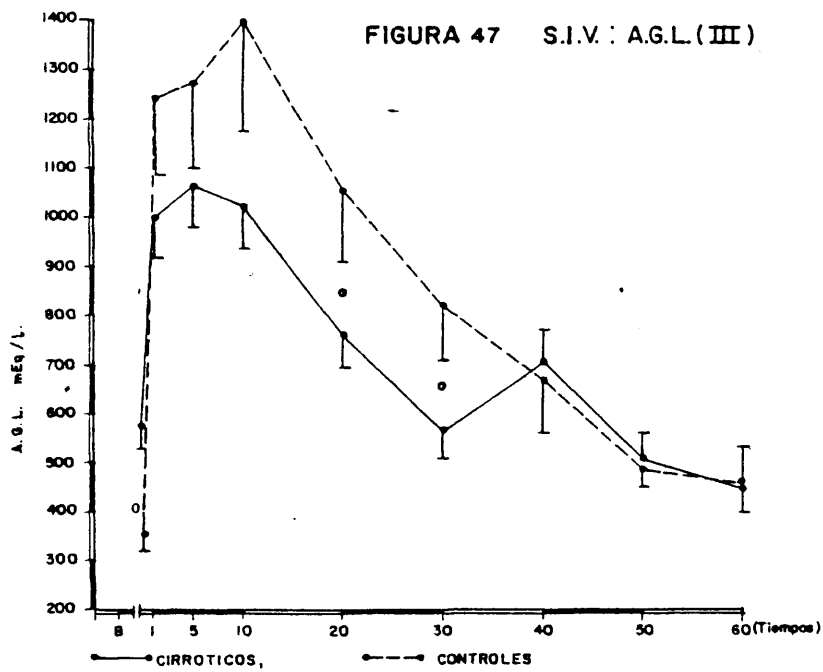


FIGURA 47 S.I.V. : A.G.L. (III)



Realmente la interpretación de los observado por nosotros es difícil por cuanto, desde un punto de vista teórico, debe producirse tal descenso en virtud de la insulino-secreción mediada por el estímulo glucémico (como así ocurre en nuestros casos tras la sobrecarga oral, ver figuras 30-32). El hecho de que el ascenso inicial se produzca constantemente en los 4 grupos analizados parece descartar que se trate de un error ocasional de origen técnico. La única explicación alternativa que podemos aportar es que se haya producido un estímulo lipolítico que supere o antagonice el efecto a este respecto de la insulina. Tal podría ser el caso de las catecolaminas, mediando una situación de stress, debido al hecho de que en esta prueba se procede a dos venopunciones sucesivas con inyección rápida de la glucosa y recogida de muestras de sangre a intervalos muy breves. Aun dejando constancia de este fenómeno a la hora de calcular la correlación con la retirada de la glucosa lo hemos dejado de lado, operando exclusivamente sobre los valores basales, que presentan diferencias significativas entre los grupos, lo que no ocurría en la SOG.

E.2.e.-GLUCAGON: También aquí como sucedía en la SOG se evidencian notables diferencias entre el grupo de cirróticos y los demás grupos por la presencia en aquellos de niveles superiores de glucagón. Así, en la figura 48 se observa que los cirróticos presentan niveles significativamente más elevados que los Porfíricos con SOG patológica ($30' p < 0.001$ y $60' p < 0.01$), que los Porfíricos con SOG normal ($B p < 0.001$, $30' p < 0.001$ y $60' p < 0.01$) y - en la figura 50 - que los controles ($B p < 0.01$, y $30'$ y $60' p < 0.001$). Los porfíricos con SOG patológica se comportan de modo parecido a los controles (figura 49) si bien a niveles discretamente superiores que no alcanzan significación.

FIGURA 48 S.I.V. - GLUCAGON (I)

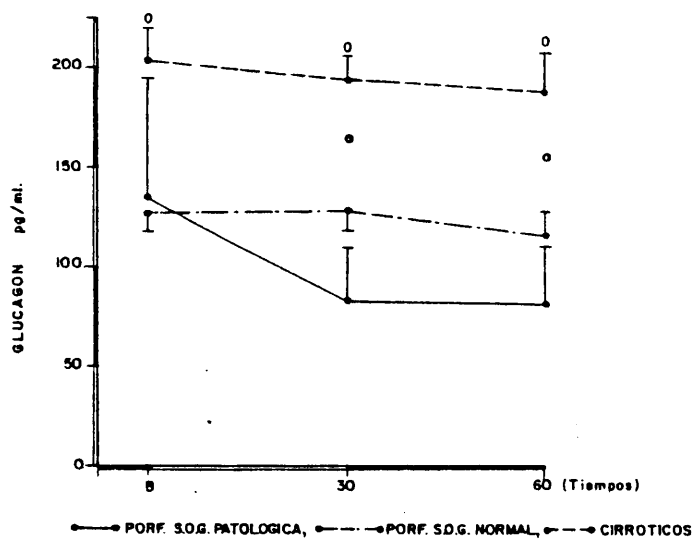


FIGURA 49 S.I.V. - GLUCAGON (II)

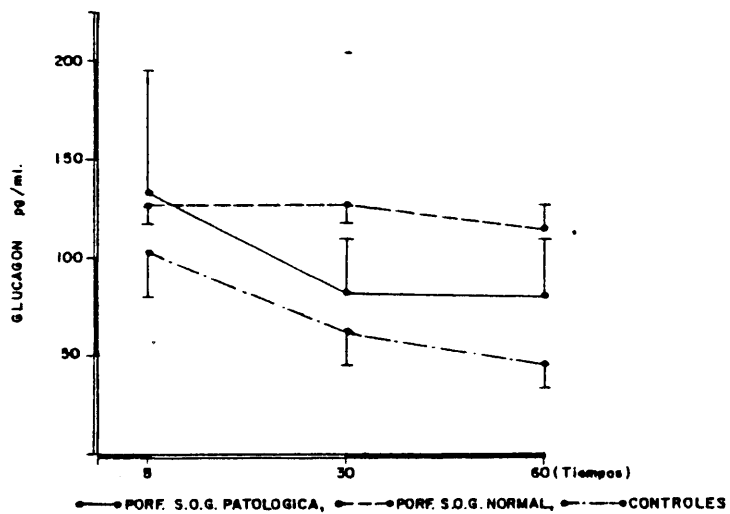
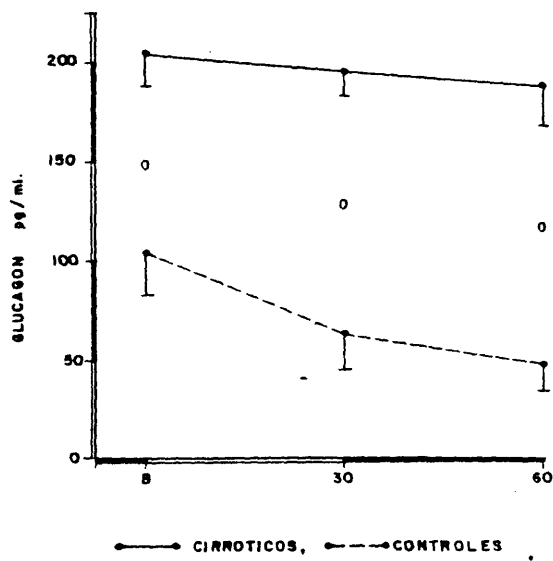


FIGURA 50 S.I.V. - GLUCAGON (III)



Entre ambos grupos de Porfíricos no existen diferencias significativas, si bien se observa que en los Porfíricos con SOG normal los valores se encuentran prácticamente al mismo nivel, no produciéndose la supresión esperada por lo que difieren del grupo control ($30'p < 0'01$ y $60'p < 0'001$). En síntesis podemos decir que las mayores anomalías se presentan, también aquí, en el grupo cirrótico, situándose los porfíricos a un nivel intermedio. Dado que entre los porfíricos con mayor grado de afectación metabólica y los controles no existen diferencias se puede mantener lo que se adelantó al comentar los resultados de la SOG: tampoco el Glucagón parece ser esencial en la génesis del transtorno estudiado.

E.2.f.-CORRELACION ENTRE RETIRADA PERIFERICA DE GLUCOSA Y FACTORES "DIABETOGENOS" ANALIZADOS.

Hemos estudiado la correlación existente entre los niveles basales de las diversas sustancias analizadas y la retirada periférica de la glucosa, cuantificada merced al cálculo del índice K de Conard. El grado de significación preestablecido es $p < 0'05$.

Para este grado de significación, en los porfíricos con SOG patológica no existe correlación significativa entre los valores basales de hormona de crecimiento e índice K ($r = 0'639$); tampoco respecto al Glucagón - índice K ($r = 0'616$, ni AGL - índice K ($r = 0'426$).

En los Porfiricos con SOG normal tampoco hay correlación entre el valor de K y los niveles basales de Glucagón ($r = 0'480$), hormona de crecimiento ($r = 0'148$) y AGL ($r = 0'107$).

En los hepatópatas crónicos en estadio cirrótico tampoco hemos hallado correlación entre el valor de K y el Glucagón ($r = 0'130$), la GH ($r = 0'065$) ni los AGL ($r = 0'158$).

En los pacientes cirróticos otros autores (265) han comunicado la falta de correlación entre la resistencia periférica a la acción de la insulina y los niveles de AGL y GH. Sorprende sin embargo, en vista de los elevados niveles de glucagón encontrados, que no exista correlación demostrable entre éstos y la intolerancia hidrocarbonada. No obstante la actuación como agente "diabetógeno" del glucagón en las hepatopatías crónicas, ha sido puesta en tela de juicio por diversos autores (277,279) en base a que las funciones neoglucogénicas y glucogenolíticas de esta hormona se verían dificultadas en el hígado enfermo. El fenómeno hiperglucagónemico vendría así a ser una consecuencia de la hepatopatía crónica sin excesiva influencia sobre el metabolismo hidrocarbonado.

E.3.- PRUEBA DEL GLUCAGON INTRAVENOSO.

De hecho - y en conexión con lo que se acaba de exponer-, en la población cirrótica estudiada por nosotros el glucagón es, cuando menos, incapaz de promover una hiperglucemia significativa en sujetos en los que la SOG ponía de manifiesto evidentes alteraciones en el metabolismo de los Hdc, aunque no hayamos nosotros encontrado una respuesta al estímulo tan pobre como la referida por otros autores (265,281). En todo caso pensamos que esta prueba no sirve a discriminar entre sujetos diabéticos o intolerantes a la glucosa y la población normal.

Así, en la figura 51 se observa que no existen diferencias significativas en los perfiles glucémicos tras el estímulo con un mg. de Glucagón IV entre la población control y los grupos de porfíricos y cirróticos.

Asimismo, (figura 52), tampoco existen diferencias significativas en la respuesta insulinémica al glucagón entre los tres grupos estudiados y lo mismo ocurre en cuanto a la GH se refiere (figura 53), si bien en este caso, como ocurría en la SIV la población control tiende a situarse a niveles inferiores.

FIGURA 51 S. GLUCAGON: GLUCEMIA

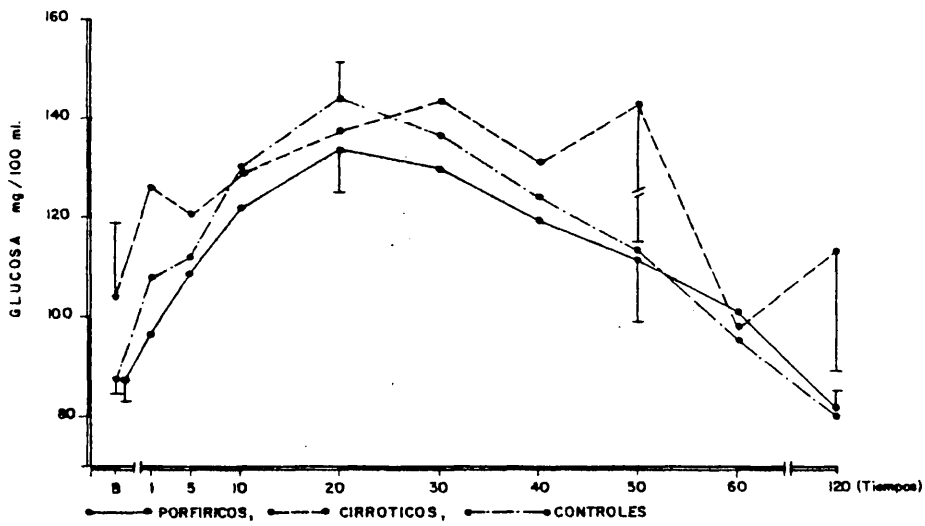
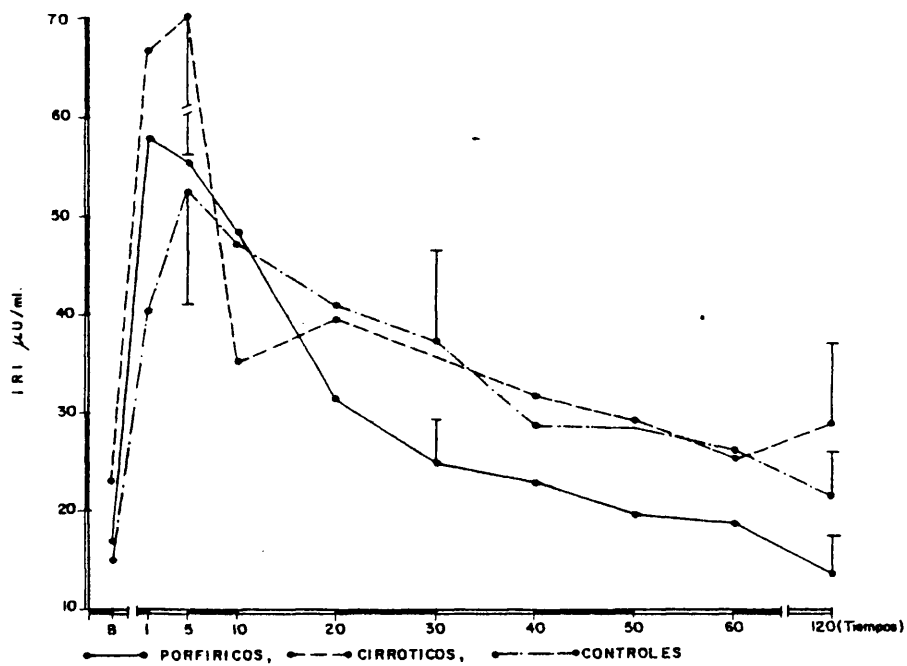


FIGURA 52 S. GLUCAGON: IRI



De nuevo aquí los AGL nos deperan respuestas calificables de sorprendentes. Así en la figura 54 observamos que Cirróticos y Controles presentan un ascenso brusco a niveles que triplican los basales, y sin embargo, en los sujetos porfíricos se da un ascenso mínimo y fugaz para luego mantenerse en valores discretamente inferiores al basal, con un leve ascenso al minuto 120. Salvo en este intervalo temporal final, los valores representados son en los Porfíricos significativamente menores que en los controles (B $p < 0.05$, 1' $p < 0.001$, 5' $p < 0.001$, 10' $p < 0.001$, 20' $p < 0.001$, 30' $p < 0.01$, 40' $p < 0.02$, 50' y 60' $p < 0.01$) y que en los cirróticos (B $p < 0.01$, 1' $p < 0.01$, 5', 10', 20' y 30' $p < 0.001$, 40' $p < 0.02$, 50' $p < 0.001$ y 60' $p < 0.01$).

El por qué la población porfírica no presenta el esperado incremento en los niveles de AGL tras el estímulo lipolítico que el glucagón representa es un hecho que no podemos explicar y que habra de confirmarse en ulteriores observaciones. De todos modos hay que decir que los AGL deparan con frecuencia resultados sorprendentes y ,a menudo, conflictivos, -como ya señalara RUDERMAN (359)-, en virtud de su bien conocida labilidad. Cualquier aseveración que se haga en torno a su posible papel en estos estados ha de asumir este hecho e interpretarse con las debidas reservas.

E.4.-CORTISOL: En el grupo de Porfíricos con SOG patológica se han determinado los niveles basales de cortisol. En todos los casos se han encontrado dentro de los límites normales (ver tabla 53).

A tenor de lo observado respecto a la Hormona de Crecimiento, el Glucagón y el Cortisol, debe descartarse en los porfíricos la existencia de un antagonismo periférico a la acción de la insulina mediado por estas hormonas, tradicionalmente consideradas como "contrinsulares". En el cirrótico, si bien se aprecian cambios más llamativos, su trascendencia metabólica puede ponerse en duda.

FIGURA 53 S. GLUCAGON : G.H.

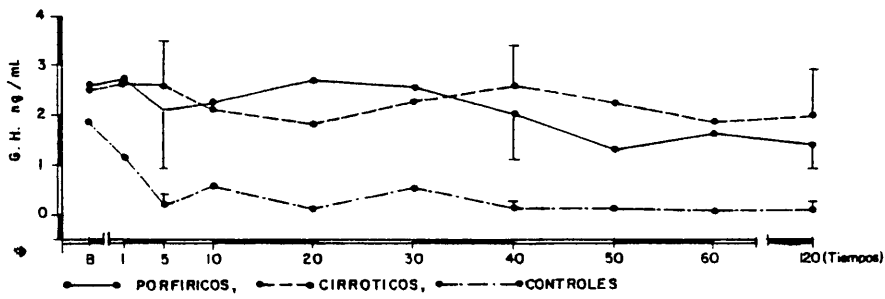
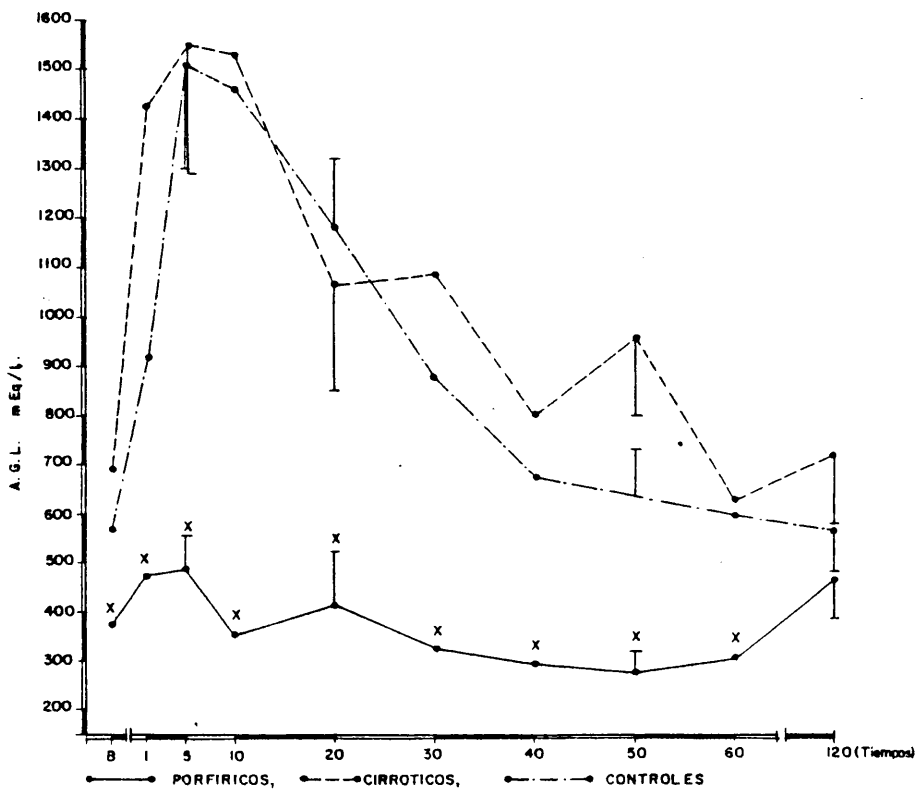


FIGURA 54 S. GLUCAGON : A.G.L.



E.5.- CORRELACION LESION HEPATICA-ALTERACION METABOLICA HIDROCARBONADA EN LA PORFIRIA HEPATOCUTANEA TARDIA.

Hasta aquí hemos venido estudiando las circunstancias capaces de influir en el metabolismo hidrocarbonado del porfírico en estricto paralelismo con lo observado en un grupo de pacientes portadores de una cirrosis hepática alcohólica, existiendo entre ambos grupos una serie de diferencias que se ha glosado en las páginas precedentes. A ello nos ha movido la hipótesis que supone a la hepatopatía porfírica como circunstancia efectora de la asociación Diabetes mellitus- Porfiria Hepatocutánea Tardía. Toca ahora estudiar la correlación entre la lesión hepática existente en nuestro grupo de porfíricos y la alteración del metabolismo hidrocarbonado puesta en ellos de manifiesto.

La tipificación anatomopatológica de la lesión hepática existente en nuestro grupo de porfíricos, tal y como se desprende del estudio de la biopsia hepática, se presenta en la tabla 8, donde se observa que:

-El 35% de los porfíricos presenta una hepatopatía a cambios mínimos (con esteatosis, siderosis, e infiltración y fibrosis portal en combinación y grado variables).

-El 40% presenta cambios que apoyan el diagnóstico de hepatitis crónica (con variables caracteres de agresividad).

-El 25% presenta cambios más acusados en el patrón arquitectural hepático, sugerentes ya de precirrosis o cirrosis.

Junto a ello se observa una esteatosis moderada en el 20% de los casos y leve en el 40%. No existe en ningún caso una esteatosis severa y en el 40% no se descubre indicio alguno de acúmulo lipídico. En cuanto a la siderosis, es moderada en el 40%, leve en el 40%, inexistente en el 20% y tampoco se ha encontrado ningún caso de hepatosiderosis grave. Por tanto en nuestros casos el fenómeno esteato-siderósico es menos frecuente y llamativo que lo descrito por otros autores (98,197).

De acuerdo con nuestros hallazgos se ha clasificado a los porfíricos en tres grados de intensidad lesional hepática: "1":estadio de cambios mínimos, "2":Estadio de hepatitis crónica y "3":Estadio de cirrosis o precirrosis. Posteriormente se ha precisado el grado de trastorno metabólico ("1":SOG normal,"2":Intolerantes o impaired,"3":Diabéticos),existente en cada uno de los componentes de aquellos grupos.La relación entre ambas circunstancias se expresa gráficamente en la figura 55 y en el diagrama tridimensional de dispersión de la figura 56. Se observa que los casos de diabetes mellitus,Intolerancia y normalidad a la SOG,se distribuyen de modo similar entre los componentes de los tres grados de afectación hepática, resultando evidente que no existe correlación entre ambos hechos.Esta evidencia nos ahorra el ajuste de la recta de regresión y el cálculo del coeficiente de correlación que nada aportarían a hecho tan palmario.

En conclusión, podemos afirmar que en la población porfírica objeto del presente estudio,no hay correlación entre la alteración arquitectural hepática y la alteración del metabolismo hidrocarbonado.

La cuestión que inmediatamente se plantea es si este hecho descalifica a la hepatopatía porfírica como presunta responsable del trastorno del metabolismo glucídico en el porfírico. A nuestro entender ello no es así:

La alteración arquitectural supone, en efecto, el grado máximo de lesión hepática y , sin duda también, de disfunción de este órgano. Mas el hígado porfírico pasa por una larga fase previa (199,200) en la que es asiento de un proceso dismetabólico cuya manifestación morfológica es patente en los estudios de microscopía electrónica, demostrándose alteraciones mitocondriales y de otros orgánulos subcelulares, que no se corresponden ne-

FIGURA 55 LESION HEPATICA-ALTERACION METABOLICA

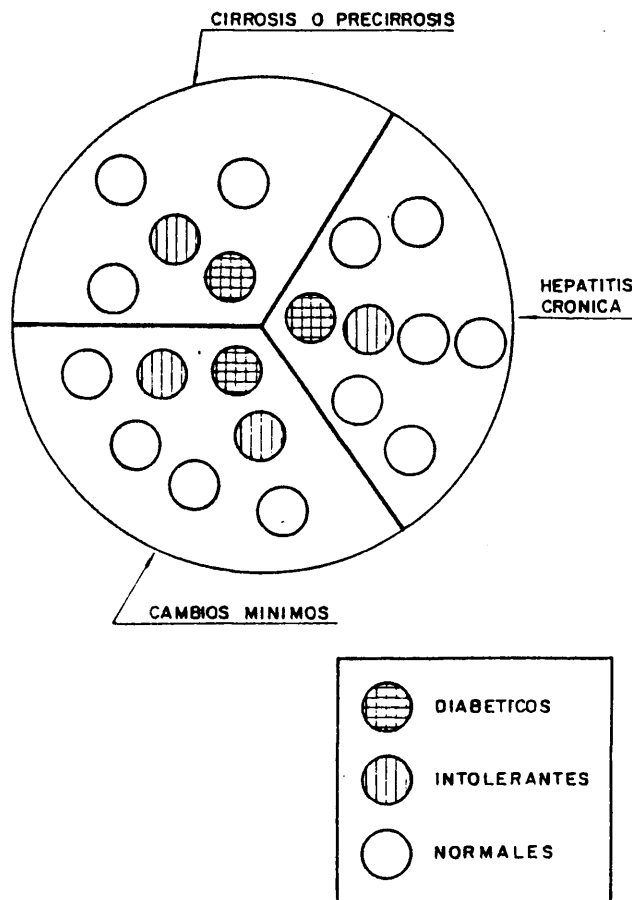
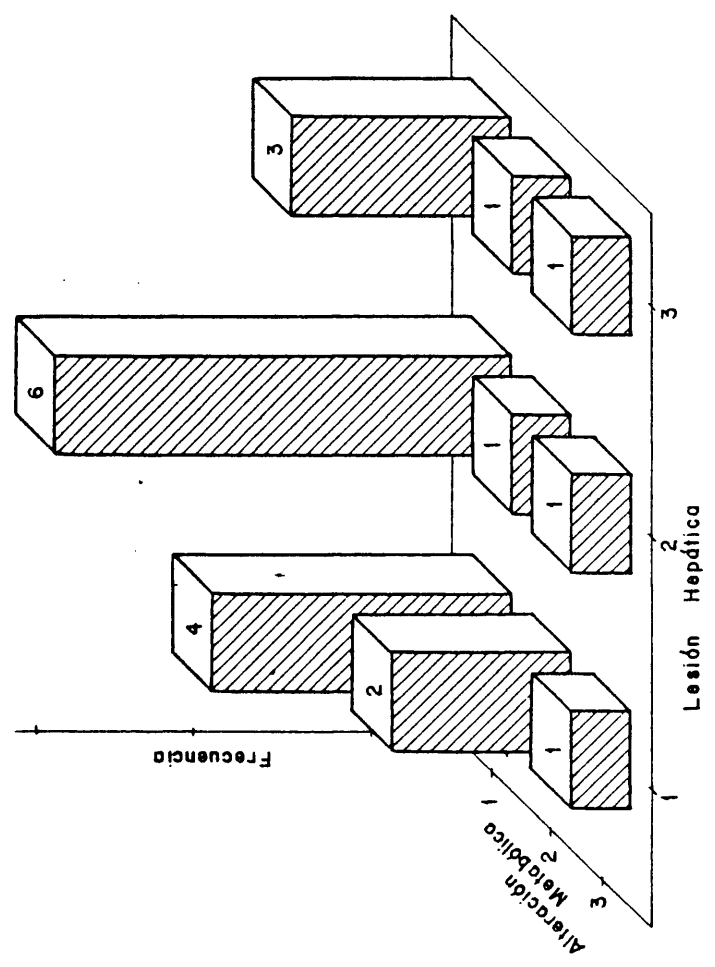


FIGURA 56 LESION HEPATICA - ALTERACION METABOLICA (II)



cesariamente con las lesiones ópticas(165,166,202,203,204).Es posible, y así lo creemos, que durante esta fase se produzcan ya las condiciones precisas para que la intolerancia hidrocarbónica se ponga de manifiesto.

Es muy demostrativo al respecto el ejemplo de la Porfiria Aguda Intermitente, porfiria hepática en la cual no se presenta nunca una alteración estructural importante del hígado, pero que presenta lesiones ultramicroscópicas superponibles a las de la PHCT (166), y en la cual se describe también una elevada frecuencia de presentación de Diabetes Mellitus (314). Es posible por tanto que la alteración que propicia la presentación de ésta no requiera necesariamente un alto grado de distorsión morfológica hepática. Queda sin explicar el por qué en los casos en que esta se produce no se presenta concomitantemente el transtorno metabólico glucídico.

También desconocemos la naturaleza de su mecanismo productor. En los últimos años se asiste a un rápido desarrollo de los conocimientos acerca de los receptores hormonales de membrana, que en algunas entidades clínicas se hacen responsables de los estados de "insulinresistencia" observados(307). No conocemos ninguna referencia acerca del estado de los mismos en la hepatopatía porfírica -tampoco en la cirrosis hepática-, aunque si se ha comunicado su alteración en ciertas hepatitis experimentales(308).. La hiperinsulinemia observada en nuestros casos bien pudiera tener relación con cambios a nivel de los receptores hepáticos de membrana para esta hormona. Ya se ha señalado en el capítulo introductorio como la escuela húngara de SIMON (327,328,329), defiende la existencia en la PHCT de una lesión precoz, estructural, de la membrana celular hepática, que permite el "descarrilamiento" de las porfirinas pro-

ducidas y acumuladas. De confirmarse estas observaciones, quizás pudieran servir de explicación al fenómeno que nos ocupa.

Al cabo, toda alteración de la homeostasis hidrocarbonada o del metabolismo insulínico coexistente con una hepatopatía debe hacer converger sobre el hígado la máxima atención, pues, al margen de su papel glucostático que huelga ponderar, está el hecho de ser órgano fundamental en el catabolismo hormonal, sobre todo en lo que a la insulina se refiere, dado que al menos un 50% de la misma es captado a su primer paso a través del hígado (360,361). Tan es así, que la enfermedad hepática puede enmascarar situaciones de hiposecreción pancreática de insulina, que merced a su baja captación y degradación en el hígado enfermo, aparece aumentada a nivel periférico (267,268). Ya se ha señalado que en los porfíricos con SOG normal aparece ya un cierto grado de hiperinsulinemia.

Desconocemos también la influencia que las porfirinas circulantes puedan ejercer en el metabolismo hidrocarbonado. No hemos encontrado correlación entre la tasa de Uroporfirinuria de nuestros pacientes y la retirada periférica de la glucosa (índice K) ($r=0'458$ en los Porfíricos con SOG patológica y $r=0'666$ en los Porfíricos con SOG normal), pero no nos atrevemos a definirnos sobre esta cuestión pues aquella es sólo un índice grosero de la alteración metabólica porfírica y se ve sometida a fluctuaciones difícilmente previsibles.

Sin duda los futuros estudios para el esclarecimiento de estos problemas han de pasar por la investigación del estado, -concentración y afinidad-, de los receptores hepáticos de membrana en estas entidades, así como también por el estudio simultáneo de las concentraciones hormonales a nivel porta-suprahepática-periferia, si se quiere definir correctamente el patrón secretor y catabólico de la insulina. Hoy no se está autorizado a hablar de "patrón de secreción de insulina" en base solo a determinaciones en sangre periférica, al menos en presencia de una enfermedad hepática, por leve que esta pueda parecer.

E.6.-OTROS POSIBLES FACTORES PATOGENICOS:

Otra posibilidad que se invoca para explicar la aparición de diabetes mellitus en el curso de la PHCT es la existencia en ella de una pancreopatía, a la que, en teoría, se puede llegar bien a través del trastorno en el metabolismo del hierro (lo que originaría un cuadro similar a la hemocromatosis), bien en virtud del alcoholismo tan frecuente en estos casos (85% de nuestros pacientes son alcohólicos), originándose una pancreopatía inflamatoria crónica que en su evolución dañaría el islote pancreático.

Hay que decir que la aparición en el porfírico de cuadros similares a la hemocromatosis debe considerarse excepcional (167, 168). Muchas veces, incluso, ante hepatosiderosis graves que hacen suponer una similar participación del páncreas, se comprueba necrópticamente la indemnidad de este órgano (362). En nuestra serie, por añadidura, el fenómeno siderósico tiene un matiz francamente moderado (ver tabla 8).

En el porfírico, cuando se ha estudiado la función exocrina pancreática ha resultado ser normal (363). Ninguno de nuestros 20 pacientes presentaba cuadro abdominal doloroso (condición previa para su selección, para evitar confusiones con las formas agudas de porfiria hepática), tampoco esteatorrea, y la radiografía simple de abdomen efectuada en los 7 pacientes con SOG patológica no mostró ningún indicio de calcificación pancreática. Aunque no se puede descartar la existencia de pancreatitis subclínica no parece que la pancreopatía inflamatoria tenga en nuestros casos ninguna relevancia.

Además, en el grupo de porfíricos que presentaron anomalías en la SOG, se ha estudiado una serie de circunstancias con influencia teórica en la insulino secreción, pues se afirma que tanto la Hipokaliemia (312) como la Hipomagnesemia (264) y la Hipocalcemia (250), pueden deprimir la secreción y/o liberación de insulina por la célula beta. Los valores de K, Ca y Mg se mues-

tran en la tabla 53, observándose que en todos los casos se encuentran dentro de límites normales.

TABLA 53

OTROS FACTORES PATOGENICOS

	CORTISOL (ug/dl)	POTASIO (mEq/l)	CALCIO (mg/dl)	MAGNESIO (mEq/l)
P4	15'6	4'3	8'9	1'53
P6	14'7	4'6	9'5	2'37
P10	17'9	4'4	9'9	1'87
P16	18'2	4'4	9'7	1'65
P7	13'4	4'7	9'9	1'85
P9	14'4	4'2	9'0	1'61
P18	15'6	4'3	9'7	1'46

Con todo el escollo más importante para la aceptación de la hipótesis de la pancreopatía -estructural o funcional- como mecanismo patogénico predominante, es la hiperinsulinemia detectada en nuestra serie, pues si bien es verdad, como se ha indicado previamente, que pueden coexistir hiposecreción pancreática e hiperinsulinemia periférica en presencia de una hepatopatía(267,268), es ésta última la que se constituye en protagonista de la situación en cuanto que la resultante es un estado de "insulinresistencia" y no de "insulinopenia".

.....

F.- CONCLUSIONES.

- 1) Merced a la Sobrecarga Oral de Glucosa se ha diagnosticado en un 35 % de los sujetos afectados de una Porfiria Hepatocutánea tardía, una alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono. El 15 % de los pacientes reúne los criterios necesarios para el diagnóstico de diabetes mellitus, y el 20 % presenta una intolerancia a la glucosa-"impaired tolerance"-.
- 2) La prevalencia de dichos trastornos es superior por tanto a la observada en la población normal. Ello sugiere la existencia de un vínculo patogénico entre ambas entidades.
- 3) En la población cirrótica estudiada, cumple los criterios diagnósticos de diabetes mellitus el 60% de los casos y el 10 % se diagnostica una intolerancia a la glucosa -"impaired tolerance"-. La alteración metabólica hidrocarbonata tiene pues en ellos una prevalencia superior a la observada en la PHCT y ,obviamente, a la de la población normal.
- 4) En los Porfíricos con SOG patológica existe una hiperinsulinemia significativa respecto a los controles, tanto basal como al final de la sobrecarga. Esta hiperinsulinemia coexistiendo con niveles glucémicos también significativamente elevados define la existencia en estos pacientes de un estado de "Insulin-resistencia". Tras la sobrecarga IV se aprecian también niveles de insulina significativamente elevados. Lo mismo ocurre en el grupo de cirróticos.
- 5) Los Porfíricos con SOG normal, aunque menos marcada, también presentan hiperinsulinemia; por lo que se puede afirmar que

en la PHCT la alteración en la regulación de los niveles plasmaáticos de insulina precede a la instauración de la intolerancia hidrocarbonada explorada por la SOG.

- 6) Los valores basales de GH en el grupo de porfíricos con SOG patológica y su respuesta al estímulo glucémico(SOG y SIV) son superponibles a lo observado en el grupo control de normales. Solo en un caso ,(5%),del total de sujetos porfíricos se presenta una "respuesta paradójica" de la GH a la sobrecarga con glucosa; en él la SOG es normal. No existe correlación entre los niveles basales de GH y la retirada periférica de la glucosa(Indice K). La GH no ejerce pues influencia alguna en el transtorno metabólico hidrocarbonado del porfírico.
- 7) En el grupo de cirróticos existe una GH basal significativamente elevada respecto a lo observado en el grupo control. Tras la SOG se presenta una "respuesta paradójica" en dos casos(10%); tras la sobrecarga IV a ellos se añade un tercero(15%).En el resto de los casos se produce la adecuada supresión. No existe correlación entre los niveles basales de GH y la retirada periférica de la glucosa tras la SIV (indice K). El papel de la GH en la génesis del transtorno metabólico observado en estos pacientes es cuestionable.
- 8) Los niveles de cortisol analizados en condiciones basales en el grupo de porfíricos con SOG patológica se encuentran dentro de límites normales.
- 9) En el grupo de Porfíricos con SOG patológica los niveles basales de Glucagón y su respuesta a la hiperglucemia provoca

da son similares a lo observado en el grupo control. No existe correlación entre la glucagonemia basal y la retirada periférica de la glucosa tras la SIV. Por lo tanto el glucagón no debe influenciar la alteración metabólica hidrocarbonada del porfírico.

- 10) En el grupo de cirróticos se registra una hiperglucagonemia basal significativa respecto al grupo control y asimismo una falta de supresibilidad tras la sobrecarga de glucosa (oral e IV). Sin embargo no existe correlación entre la glucagonemia basal y el valor del índice K. Asimismo, el glucagón IV se muestra incapaz de explicitar las alteraciones evidenciadas por la administración oral e IV de glucosa. Su papel patogénico en la intolerancia hidrocarbonada del cirrótico es cuestionable.
- 11) La acción lipolítica del glucagón parece estar deprimida en los pacientes porfíricos.
- 12) Los ácidos grasos libres tras el estímulo glucémico (SOG y SIV) presentan un comportamiento similar en el grupo de porfíricos con SOG patológica y en la población control de normales. Ocasionalmente se registran valores de AGL significativamente elevados tanto en pacientes porfíricos como en cirróticos, pero no existe correlación entre estos niveles basales y la retirada periférica de la glucosa tras la SIV, por lo que los AGL no deben jugar un papel significativo en la alteración metabólica estudiada.
- 13) Otros factores teóricamente capaces de influir en la secreción de insulina por la célula beta (kaliemia, calcemia, magnesemia), se han analizado en el grupo de porfíricos con SOG patológica, encontrándose siempre dentro de límites normales.
- 14) No existe correlación entre la alteración arquitectural hepática del porfírico y la alteración del metabolismo glucídico. Ello no descalifica a la hepatopatía porfírica como efectora de la

asociación diabetes mellitus-porfiria hepatocutánea tar-
día.

=====

G.- RESUMEN.

En esta tesis se estudia la existencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la Porfiria Hepatocutánea tardía y se investiga alguno de los factores patogénicos que, teóricamente influyen en la presencia de tales alteraciones. Con este fin se ha seleccionado tres grupos de individuos: Porfíricos (n=20), cirróticos de etiología alcohólica (n=20) y un grupo control de normales (n=20).

En estos grupos se ha efectuado pruebas de sobrecarga con glucosa (Oral e IV) y de estimulación con glucagon IV. Se ha analizado los perfiles de glucemia e insulinemia y asimismo una serie de factores con influencia potencial en el metabolismo hidrocarbonado (GH, Glucagón y AGL). La SOG, base para el diagnóstico de las alteraciones de aquel, se ha evaluado siguiendo los criterios del "National Diabetes Data Group" (USA, Diciembre 1979). En los Porfíricos cuya SOG resultó patológica se ha estudiado los niveles basales de cortisol plasmático y otros factores con influencia teórica sobre la insulinosекреción (K, Ca, Mg).

De los resultados obtenidos se concluye que la prevalencia de los trastornos del metabolismo glucídico es superior en los porfíricos (35%) a lo descrito para la población normal, e inferior a lo observado en el grupo de cirrosis alcohólica (70%). Tanto en Porfíricos como en Cirróticos se detecta un estado de "insulin-resistencia".

En los porfíricos los niveles y el comportamiento de las hormonas GH y Glucagón son superponibles en líneas generales a lo observado en el grupo control. También son normales los valores basales de Cortisol en los casos analizados. Debe pues descartarse la existencia de un antagonismo periférico a la acción de la insulina mediado por las hormonas tradicionalmente consideradas "contra-insulares". Tampoco existen indicios de que en el porfírico los Ácidos grasos libres, aunque ocasionalmente elevados, tengan influen-

cia sobre el trastorno metabólico estudiado. En los porfíricos con SOG patológica los niveles de K,Ca,y Mg se han hallado en límites normales.

En el cirrótico, si bien los niveles de GH y Glucagón se han encontrado basalmente elevados significativamente respecto al grupo control, y especialmente en el caso del segundo se presentan respuestas anómalas al estímulo glucémico, no existe correlación entre sus valores y la retirada periférica de la glucosa tras la sobrecarga IV (expresada como Índice K de Conard); su presencia debe interpretarse como secundaria a la enfermedad hepática, mas con dudosa influencia sobre el desarrollo de la intolerancia a los hidrocarbonados.

No se ha encontrado correlación entre la alteración del patrón arquitectural hepático en la porfiria y el trastorno metabólico hidrocarbonado; no obstante, se argumenta a favor de que en la hepatopatía porfírica radique la base del trastorno investigado.

H.- INDICE DE TABLAS Y FIGURAS.

	<u>PAGINA</u>
Tabla 1 : Caracteres de la porfirias	3
Tabla 2 : Diabetes en cirróticos.....	49
Tabla 3 : Alteraciones metabólicas de los HdC en cirróticos y población general	50
Tabla 4 : Diabetes y Porfiria.....	62
Tabla 5 : Glucagón.-titulación de anticuerpo.....	82
Tabla 6 : Porfíricos .-Datos clínicos.....	99
Tabla 7 : Porfíricos.-Datos analíticos.....	100
Tabla 8 : Porfíricos.-Datos Anatomopatológicos.....	101
Tabla 9 : Cirróticos.-Datos Clínicos.....	103
Tabla 10: Cirróticos.-Datos analíticos.....	104
Tabla 11: SOG.-Glucemia. Porfíricos.....	105
Tabla 12: SOG.-IRI. Porfiricos.....	106
Tabla 13: SOG.-GH. Porfíricos.....	107
Tabla 14: SOG.-AGL. Porfíricos.....	108
Tabla 15: SOG.-Glucagón. Porfíricos.....	109
Tabla 16: SOG.-Glucemia. Cirróticos.....	110
Tabla 17: SOG.-IRI. Cirróticos.....	111
Tabla 18: SOG.-GH. Cirróticos.....	112
Tabla 19: SOG.-AGL. Cirróticos.....	113
Tabla 20: SOG.-Glucagón. Cirróticos.....	114
Tabla 21: SOG.-Glucemia. Controles.....	115
Tabla 22: SOG.-IRI. Controles.....	116
Tabla 23: SOG.-GH. Controles.....	117
Tabla 24: SOG.-AGL. Controles.....	118
Tabla 25: SOG.-Glucagón. Controles.....	119
Tabla 26: S.Glucagón.-Glucemia. Porfiricos.....	120
Tabla 27: S.Glucagón.-IRI. Porfíricos.....	120
Tabla 28: S.Glucagón.-GH. Porfíricos.....	121
Tabla 29: S.Glucagón.-AGL. Porfíricos.....	121
Tabla 30: S.Glucagón.-Glucemia. Cirroticos.....	122
Tabla 31: S.Glucagón.-IRI. Cirróticos.....	122
Tabla 32: S.Glucagón.GH. Cirróticos.....	123

PAGINA

Tabla 33: S.Glucagón.-AGL. Cirróticos.....	123
Tabla 34: S.Glucagón.-Glucemia. Controles.....	124
Tabla 35: S.Glucagón.-IRI. Controles.....	124
Tabla 36: S.Glucagón.-GH. Controles.....	125
Tabla 37: S.Glucagón.-AGL. Controles.....	125
Tabla 38: SIV.-Glucemia. Porfíricos.....	126
Tabla 39: SIV.-IRI. Porfíricos.....	127
Tabla 40: SIV.-GH. Porfíricos.....	128
Tabla 41: SIV.-AGL. Porfíricos.....	129
Tabla 42: SIV.-Glucagón. Porfíricos.....	130
Tabla 43: SIV.-Glucemia. Cirróticos.....	131
Tabla 44: SIV.-IRI. Cirróticos.....	132
Tabla 45: SIV.-GH. Cirróticos.....	133
Tabla 46: SIV.-AGL. Cirróticos.....	134
Tabla 47: SIV.-Glucagón. Cirróticos.....	135
Tabla 48: SIV.-Glucemia. Controles.....	136
Tabla 49: SIV.-IRI. Controles.....	137
Tabla 50: SIV.-GH. Controles.....	138
Tabla 51: SIV.-AGL. Controles.....	138
Tabla 52: SIV.-Glucagón. Controles.....	139
Tabla 53: Otros Factores PATogénicos.....	181

=====

Fig. 1: Porfina, Etloporfinas y Porfirinas naturales...	5
Fig. 2: Síntesis del heme y productos relacionados en su origen.....	8
Fig. 3: Fases extra e intramitocondriales en la síntesis del heme.....	9
Fig. 4: Formación del delta-ALA.....	11
Fig. 5: Síntesis del PBG.....	12
Fig. 6: Síntesis del Uroporfirinógeno.....	14
Fig. 7: Descarboxilaciones sucesivas en la síntesis del heme.....	16
Fig. 8: Patogenia del transtorno metabólico de la PHCT	30

PAGINA

Fig. 9: El déficit de URO-D y sus consecuencias metabólicas	32
Fig.10: Aspectos histológicos de la PHCT.....	40
Fig.11: Aspectos ultraestructurales de la PHCT.....	43
Fig.12: Glucagón:Preparación de muestras.....	78
Fig.13: Glucagón:Marcha del análisis.....	79
Fig.14: Glucagón:Media de 14 curvas.....	81
Fig.15: Glucagón:Titulación del anticuerpo.....	82
Fig.16: Glucagón:Daño de yodación.....	85
Fig.17: Glucagón:Lectura del sobrenadante.....	86
Fig.18: RIA de Insulina.....	88
Fig.19: RIA de GH.....	91
Fig.20: Distribución de porfíricos(min 120,SOG).....	94
Fig.21: SOG.Glucemia(I).....	141
Fig.22: SOG.Glucemia(II).....	141
Fig.23: SOG.Glucemia(III).....	142
Fig.24: SOG.IRI (I).....	142
Fig.25: SOG.IRI (II).....	145
Fig.26: SOG.IRI(III).....	145
Fig.27: SOG.GH (I).....	147
Fig.28: SOG.GH (II).....	147
Fig.29: SOG.GH (III).....	149
Fig.30: SOG.AGL(I).....	149
Fig.31: SOG.AGL(II).....	150
Fig.32: SOG.AGL(III).....	150
Fig.33: SOG.Glucagón(I).....	153
Fig.34: SOG.Glucagón(II).....	153
Fig.35: SOG.Glucagón(III).....	154
Fig.36: SIV.Glucemia(I).....	157
Fig.37: SIV.Glucemia(II).....	157
Fig.38: SIV.Glucemia(III).....	158
Fig.39: SIV.IRI (I).....	158
Fig.40: SIV.IRI (II).....	160

PAGINA

Fig.41: SIV.IRI.(III).....	160
Fig.42: SIV.GH(I).....	162
Fig.43: SIV.GH(II).....	162
Fig.44: SIV.GH (III).....	164
Fig.45: SIV.AGL(I).....	164
Fig.46: SIV.AGL(II).....	165
Fig.47: SIV.AGL(III).....	165
Fig.48: SIV.Glucagón(I).....	167
Fig.49: SIV.Glucagón(II).....	167
Fig.50: SIV.Glucagón(III).....	168
Fig.51: S.GLUCAGON.Glucemia.....	171
Fig.52: S.GLUCAGON.IRI.....	171
Fig.53: S.GLUCAGON.GH.....	173
Fig.54: S.GLUCAGON.AGL.....	173
Fig.55: LESION HEPATICA-ALTERACION METABOLICA(I).....	176
Fig.56: LESION HEPATICA-ALTERACION METABOLICA(II).....	177

=====

i. BIBLIOGRAFIA

- 1) Meyer, U.A.: "Hepatic Porphyririas: New Findings on the Nature of Metabolic Defects" en "Progress in Liver Disease" Vol.5 , Popper H. y Schaffner F. (Ed). Grune and Stratton, New York , 280-293 (1973)
- 2) Gajdos, A.; Gajdos-Torok M.: "The Specific Enzyme Deficiencies in Five of the Six Known Varieties of Porphyrria". Int.J.Biochem. 9(12):917. (1978).
- 3) Gunther, H.: "Die Haematoporphyrria". Dtsch. Arch. Klin. Med. 105: 89 (1911).
- 4) Waldenstrom, J.: "Studien über Porphyrie". Acta Med. Scand. (Supl..) 82:1 (1937).
- 5) Schmid, R.; Schwartz, S. y Watson C.J.: "Porphyrin Content of Bone Marrow and Liver in the Various Forms of Porphyrria". Arch. Intern. Med. 93:167. (1954).
- 6) Heilmeyer, L.; Clotten, R.: "Die Congenitale Erythropoietische Coproporphyrria". Dtsch. Med. Wochenschr. 89: 649. (1964).
- 7) Kosenow, W.; Treibs, A.: "Lichtuberempfindlichkeit und Porphyriamie". Z. Kinderheilkd. 73: 82. (1953).
- 8) Magnus, I.A.; Jarrett, A.; Prankert, T.A.J.; Rilmington, C.: "Eritropoietic Protoporphyrria: A New Porphyrria syndrome with Solar Urticaria Due to Protoporphyrinaemia". Lancet 2: 448 (1961).
- 9) Scholnick, P.; Marver, H.S.; Schmid, R.: "Evidence for Multiple Sites of Excess Protoporphyrin Formation". J. Clin. Invest. 50:203. (1971).
- 10) Cripps, D.J.; Schever, P.J.: "Hepatobiliary changes in Eritropoietic Protoporphyrria". Arch. Path. 8: 500. (1965).
- 11) Perez Peña, F.; Solís Herruzo, J.A.; Sanchez Yus, E.; Renedo, G.: "Protoporfirria Eritropoyética con afectación hepática (A propósito de una observación que cursó además con hemobilia por hamartoma hepático)". Medicina Clínica 63: 560. (1974).
- 12) Watson, C.J.; Schwartz, S.; Schulze, W.; Jacobson, L.O.; Zagaria, R.: "Studies of Coproporphyrin III. Idiopathic coproporphyrinuria a hitherto unrecognized form characterized by lack of symptoms in spite of the excretion of large amounts of copropor-

- phyrin". J.Clin.Invest. 28: 465. (1949).
- 13) Berger, H.; Goldberg, A.: "Hereditary Coproporphyrin". Br. Med. J. 2:85. (1955).
 - 14) Dean, G.; Barnes, H.C.: "The Inheritance of Porphyrin". Br. Med. J. 2:89. (1955).
 - 15) Betancor León, P.; García Ruiz, F.; Font de Mora Turón, A.; López Martínez, J.; Schuller Pérez, A.: "Porfiria Aguda Intermitente versus Porfiria Variegata: Una incertidumbre diagnóstica" Medicina Clínica 74:61. (1980).
 - 16) Elder, G.; Evans, J.O.; Thomas, N.; Cox, R.; Brodie, M.J.; Goldberg, A.; Nicholson, D.C.: "The Primary Defect in Hereditary Coproporphyrin". Lancet. 2: 1217 (1977).
 - 17) Grandchamp, B.; Nordmann, Y.: "Decreased lymphocyte Coproporphyrinogen III Oxidase Activity in Hereditary Coproporphyrin". Biochem. Biophys. Res. Comm. 74: 1089. (1977).
 - 18) Kreimer-Birnbaum, M.; Tomio, J.M.: "Studies on Uroporphyrinogen Synthetase from Human Erythrocytes" en "Porphyrins in Human Diseases". Karger Basel., pp 182 y ss (1975).
 - 19) Kushner, J.P.; Barbuto, A.J.; Lee, G.R.: "An Inherited Enzymatic Defect in Porphyria Cutánea Tarda. Decreased Uroporphyrinogen Decarboxylase Activity". J.Clin. Invest. 58: 1089 (1976).
 - 20) Miyagi, K.; Cardinal, R.; Bossenmeier, I.; Watson, C.J.: "The Serum Porphobilinogen Deaminase in Normal and Porphyric Individuals" J. Lab. Clin. Med. 78:683 (1971).
 - 21) Pierach, C.A.; Petryka, Z.J.: "A New Approach to Porphyrias" en "Diagnosis and Therapy of Porphyrias and Lead Intoxication" Ed. M. Doss. Springer-Verlag. Berlin. pp 46y ss. (1978).
 - 22) Doss, M.: "Hepatic Porphyrias Viewed by a Clinical Biochemist" en "Hepatology (Rapid Literature Review)". VI:IX. Ed. Falk Foundation. Freiburg. (1979).
 - 23) Hoppe-Seyler, F.: "Medizin-Chem. Untersuchungen". Tubingen. (1871).
 - 24) Fischer, H.; Hilmer, H.; Lindner, F.; Puetzer, B.: "Zur Kenntnis der Naturerlichen Porphyrine: Chemische Befunde. Bei Einem Fall von Porphyrinurie (Petry)". Z. Physiol. Chem. 150:44. (1925).

- 25) Enriquez de Salamanca, R.; Arnalich Fernandez, F.; Romero García-Alix, F.; Jimenez Sanchez, J.: "Fisiopatología de la excreción de las porfirinas". Rev.Clin.Esp. 155:7 (1979).
- 26) Rimington, C.: "Patterns of Porphyrin Excretion and Their Interpretation". S.Afr.J.Lab.Clin.Med. 9 :255 (1963).
- 27) Granick, S.; Beale, S.I.: "Hemes, Chlorophylls and Related Compounds: Biosynthesis and Metabolic Regulation." en "Advances in Enzymology"; Alton Meister (Ed.), John Wiley and Sons; N.Y. (1978). pp 33 y ss.
- 28) Granick, S.: "Harvey Lect".; 44:220 (1950).
- 29) Nandi, D.: "Studies on d-Aminolevulinic Acid Synthase of Rhodospseudomonas Spheroides. Reversibility of the Reaction, Kinetic, Spectral and other Studies Related to the Mechanism of Action" J.Biol.Chem 253:8872 (1978).
- 30) Akhtar M.; Abboud, M.M.; Barnard, G.; Jordan, P.; Zaman, Z.: "Mechanism and Stereochemistry of Enzymic reactions Involved in Porphyrin Biosynthesis". Phil.Trans.R.Soc.Lond. B.273: 117 (1976).
- 31) Sano, S.; Granick, S.: "Mitochondrial Coproporphyrinogen Oxidase and Protoporphyrin Formation". J.Biol.Chem. 236:1173 (1961)
- 32) Kikuchi, G.; Kumar, A.; Talmage, P.; Shemin, D.: "The Enzymatic Synthesis of d- Aminolevulinic Acid." J.Bilo.Chem. 223:1214 (1958)
- 33) Marver, H.S.; Collins, A.; Tschudy, D.P.; Rechcigl, M.: "d-Aminolevulinic acid synthase. II. Induction in rat liver" J.Biol.Chem. 241:4323 (1966).
- 34) Granick, S.; Sassa, S.: en "Metabolic Regulation" Vol.V de "Metabolic Pathways" 3a.ED. Vogel, H.J. ed. Acad.Press. N.Y. pp 77 y ss (1971).
- 35) Gibson, K.D.; Laver, W.G.; Neuberger, A.: "Initial Stages in Biosynthesis of Porphyrins. 2. The Formation of d-Aminolaevulinic acid from Glycine and Succinylcoenzyme A by particles from chicken erythrocytes". Biochem.J.: 70:71 (1978).
- 36) Aoki, Y.; Wada, O.; Urata, G.; Takaku, F.: "Purification and some Properties of d-Aminolevulinic Acid (ALA) Synthetase in rabbit reticulocytes". Biochem.Biophys.Res.Comm. 42:568 (1971).

- 37) Bottomley, S.; Smithee, G.A.: "Characterization and Measurement of d-Aminolaevulinate Synthetase in Bone Marrow Cell Mitochondria". *Biochim. Biophys. Acta.* 159:27 (1968).
- 38) Porra, J.R.; Barnes, R.; Jones, O.T.G.: "The Level and Subcellular Distribution of d-Aminolaevulinate Synthase Activity in Semi-anaerobic and Aerobic yeast." *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 353:1365 (1972).
- 39) Whithing, M.J.; Elliot, W.M.: "Purification and Properties of Solubilized mitochondrial d-Aminolevulinic Acid Synthetase and Comparison with the Cytosol Enzyme". *J. Biol. Chem.* 247:6818 (1972).
- 40) Hayashi, N.; Yoda, B.; Kikuchi G.: "Difference in Molecular Sizes of d-Aminolevulinate Synthetase in the Soluble and Mitochondrial Fractions of Rat Liver". *J. Biochem* 67:859 (1970).
- 41) Withing M.J.; Granick, S.: "d-Aminolevulinic Acid Synthase from Chick Embryo Liver Mitochondria. I. Purification and Some Properties". *J. Biol. Chem.* 251:1340 (1976).
- 42) Warnick, G.R.; Burnham, B.F.: "Regulation of Porphyrin Biosynthesis. Purification and Characterization of d-Aminolevulinic Acid Synthase." *J. Biol. Chem.* 246:6880 (1971)
- 43) Sandy, J.D.; Davies, R.C.; Neuberger, A.: "Control of d-Aminolevulinate Synthetase Activity in *Rhodopseudomonas Spheroides*. A role for Trisulphides." *Biochem. J.* 150:245 (1975).
- 44) Nandi, D.; Shemin, D.: "Delta-Aminolevulinic Acid Dehydratase of *Rhodopseudomonas Spheroides*" (Mechanisms of Porphobilinogen synthesis). *J. Biol. Chem.* 243:1236 (1968).
- 45) Wu, H.W.; Shemin, D.; Richards, K.E.; Williams, R.C.: "The Quaternary Structure of d-Aminolevulinic Acid Dehydratase". *Proc. Natl. Acad. Sci (USA)* 71:1767 (1974).
- 46) Nandi, D.L.; Baker-Cohen, K.F.; Shemin, D.: "d-Aminolevulinic Acid Dehydratase of *Rhodopseudomonas Spheroides* (Isolation and Properties). *J. Biol. Chem.* 243:1224 (1968).
- 47) Chen, A.; Neilands, J.B.: "Zinc, an Essential Metal Ion for Beef Liver d-Aminolevulinate Dehydratase". *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 55:1060 (1973).

- 48) Finelli, V.N.; Klauder, D.S.; Karaffa, M.A.; Petering, H.G.: "Interaction of Zinc and lead on d-Aminolevulinic Dehydratase." *Biochem. Biophys. Res. Commun.* Vol 65:303 (1975)
- 49) Higuchi, M.; Bogorad, L.: "The purification and Properties of Uroporphyrinogen I Synthetase and Uroporphyrinogen III Co-synthase : Interactions between the Enzymes". *Ann. N.Y. Acad. Sci* 244:401 (1975).
- 50) Frydman, R.B.; Feinstein, G.: "Estudies on Pophobilinogen Deaminase and Uroporphyrinogen III Cosynthase from Human Erythrocytes". *Biochim. Biophys. Acta.* 350:358 (1974).
- 51) Sasarman, A.; Desrocher, S.: "Uroporphyrinogen III Cosynthase Deficient Mutant of Salmonella Typhimurium LT2". *J. Bacteriol.* 128 :717 (1976).
- 52) Frydman, B.; Frydman, R.B.; Valasinas, A. ; Levy, S.; Feinstein, G.: "The mechanism of Uroporphyrinogen Biosynthesis." *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 244:356 (1975).
- 53) Scott, A.: "Concerning the Biosynthesis of Vitamin B12". *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 244:356 (1975)
- 54) Battersby, A.R.; Johnson, W.; McDonald, E.; Williams, D.C.: "Mechanistic Study of the Enzymic Incorporation of Unrearranged AP-Ap Pyrrolemethane in Urogen III." *J. C. S. Chem. Comm* 117 (1977).
- 55) Cookson, G.H.; Rimington, G.: "Pophobilinogen". *Biochem. J.* 57:476 (1954).
- 56) Mauzerall, D.: "The Condensation of Porphobilinogen to Uroporphyrinogen". *J. Am. Chem. Soc.* 82 :2605 (1960).
- 57) Granick, S.; Mauzerall, D.: "Porphyrin Biosynthesis in Erythrocytes II Enzymes Converting d-Aminolevulinic Acid to Coproporphyrinogen". *J. Biol. Chem.* 232:1119 (1958).
- 58) Jackson, A.H.; Sancovitch, H.A.; Ferramola, A.M.; Evans, N.; Ganes, D.E.; Matlin, S.A., Elder, G.H.; Smith, S.G.: "Macrocyclic Intermediates in the Biosynthesis of Porphyrins". *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* 273:191. (1976).
- 59) Rasmussen, G.L.; Kushner, J.P.: "The Enzymatic Decarboxylation of the Naturally Occurring Isomers of Uroporphyrinogen by human Erythrocytes". *J. Lab. Clin. Med.* 93:54. (1979).

- 60) Conford, P.: "Transformation of porphobilinogen into Porphyrins by preparations from Human Erythrocytes". *Biochem. J.* 91 :64 (1964).
- 61) Garcia, R.C.; San Martin de Viale, L.C.; Tomio, J.M.; Grinstein, M.: "Porphyrin Biosynthesis, X, Porphyrinogen Carboxylase from Avian Erythrocytes. Further Properties.". *Biochim. Biophys Acta* 309 :203 (1973)
- 62) Dowdle, E.; Goldswaine, P.; Spong, N.; Eales, L.: "The pattern of Porphyrin Isomer Accumulation and Excretion in Symptomatic Porphyrria." *Clin. Sci (Oxf)* 32 :147 (1970).
- 63) Granick, S.; Mauzerll, D.: "Enzymes of Porphyrin Synthesis in Red Blood Cells ". *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 75: 115 (1958).
- 64) Cavaleiro, J.A.S.; Kenner, G.W.; Smith, K.M.: "Pirroles and related Compounds. Part XXXII. Biosynthesis of Protoporphyrin IX from Coproporphyrinogen III." *J. Chem. Soc Perkin. Trans, I*: 1188 (1974).
- 65) Kennedy, G.Y.; Jackson, A.M.; Kenner, G.W.; Suckling, C.G.: "Isolation, Structure and Synthesis of a Tricarboxylic Porphyrin from the Harderian Glands of the Rat." *Febs. Lett* 6: 9 (1970)
- 66) Jackson, A.H.; Elder, G.H.; Smith, S.G.: "The Metabolism of Coproporphyrinogen III into Protoporphyrin IX." *Int. J. Biochem.* 9:877 (1978)
- 67) Poulson, R.; Polglase, W.J.: "The Enzymic Conversion of Protoporphyrinogen IX to Protoporphyrin IX. Protoporphyrinogen Oxidase Activity in Mitochondrial extracts of *Saccharomyces Cerevisiae*". *J. Biol. Chem.* 250:1269 (1975)
- 68) Poulson, R.: "The Enzymic Conversion of Protoporphyrinogen IX to Protoporphyrin IX in mammalian Mitochondria." *J. Biol. Chem.* 251:3730 (1976)
- 69) Labbe, R.F.; Hubbard, N.; Caughey, W.S.: "Porphyrin Specificity of Ferroprotoporphyrin Chelatase from Rat Liver." *Biochemistry.* 2:372 (1963)
- 70) Honeybourne, C.L.; Jackson, J.T.; Jones, O.T.G.: "The Interaction of Mitochondrial Ferrochelatase with a Range of Porphyrin Substrates." *Febs Lett.* 98:207 (1978).
- 71) Kassner, R.J.; Walchack, H.: "Heme Formation Fe (II) and Porphyrin in the absence of Ferrochelatase Activity." *Biochim. Bio -*

phys.Acta 304 :294 (1973).

- 72) Jones M.S.; Jones, O.T.G.: "The structural Organization of Heme Synthesis in Rat Liver Mitochondry." *Biochem.J.* 113:507 (1969).
- 73) Gidari, A.S.; Levere, R.D.: "Enzymatic Formation and Cellular Regulation of Heme Synthesis." *Sem.Hematol* 14:145 (1977).
- 74) George, P.: "Thermodynamic Aspects of Porphyrin Synthesis and Biosynthesis." *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 206:84 (1973).
- 75) Hayashi, N.; Yoda, B.; Kikuchi, G.: "Mechanism of Allylisopropyl-acetamide-induced Increase of d-Aminolevulinic Synthetase in Liver Mitochondria.IV.Accumulation of the Enzyme in the Soluble Fraction of Rat Liver." *Arch.Biochem.Biophys.* 131:83 (1969).
- 76) Schimke, R.T.: "Control of Enzyme Levels in Mammalian Tissues" *Adv.Enzymol* 37: 135 (1973).
- 77) Scholnick, P.L.; Hammaker, L.E.; Marver, H.S.: "Soluble d-Amino-levulinic Acid Synthetase of Rat Liver.II.Studies Related to the Mechanism of Enzyme action and Heme Inhibition." *J. Biol.Chem.* 247 :4132 (1972).
- 78) Sinclair, P.R.; Granick, S.: "Heme Control on the Synthesis of d-Aminolevulinic Acid Synthetase in Cultured Chick Embryo Liver Cells." *Ann.N.Y.Acad.Sci* 244:509 (1975)
- 79) Jacob, F.; Monod, J.: "On the Regulation of Gene Activity" en "Cellular Regulatory Mechanism". *Sym.Quant.Biol* 26:193 (1961).
- 80) Sassa, A.; Granick, S.: "Induction of d-Aminolevulinic Acid Synthetase in Chick Embryo Liver Cell in Culture." *Proc.Natl. Acad.Sci.U.S.A.* 67:517 (1970).
- 81) Withing, M.J.: "Synthesis of d-Aminolevulinic Acid Synthase by Liver Postmitochondrial Supernatants." *Proc.Aust.Biochem. Soc.* 9:53 (1976).
- 82) Lamon, J.M.; Fryholm, B.C.; Hess, R.A.; Tschudy, D.P.: "Hematin Therapy for Acute Porphyria." *Medicine(U.S.A.)* 58:252 (1979)
- 83) Withing, M.J.; Granick, S.: "d-Aminolevulinic Acid Synthetase from Chick Embryo Liver Mitochondria.II.Immunochemical correlation Between Synthesis and Activity in Induction and Repression" *J.Biol.Chem.* 251:1347 (1976)

- 84) Sardana, M.K.; Satyanarayana Rao, M.; Padmanaban, G.: "Effect of Allylisopropylacetamide on Nuclear Ribonucleic Acid Synthesis in Rat Liver". *Biochem.J.* 147:185 (1975).
- 85) Schmid R.; Schwartz, S.: "Experimental Porphyria. III. Hepatic Type Produced by Sedormid". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 81:685 (1952)
- 86) Talman, E.L.; Labbe, R.F.; Aldrich, R.A.: "Porphyrin metabolism. IV. Molecular Structure of Acetamide Derivatives Affecting Porphyrin Metabolism". *Arch. Biochem. Biophys.* 66:289 (1957)
- 87) Kappas, A.; Alvarez, A.P.: "How Liver Metabolizes Foreign Substances". *Sci. Am.* 232:22 (1975)
- 88) Guengerich, F.P.: "Separation and Purification of Multiple Forms of Microsomal Cytochrome P450." *J. Biol. Chem.* 253:7931 (1978).
- 89) Druyan, R. Kelly, A.: "The Effect of Exogenous d-Aminolevulinic Acid on Rat Liver Haem and Cytochromes". *Biochem.J.* 129:1095 (1972)
- 90) Correia, M.A.; Meyer, U.A.: "Apocytochrome P450. Reconstitution of Functional Cytochrome with Hemin "in vitro". *Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.)* 72:400 (1975).
- 91) Gidari, A.S.; Lane, S.E.; Levere, R.D.: "Cyproterone Mediated stimulation of d-Aminolevulinic Acid Synthetase in Chick Embryo Liver Cells". *Endocrinology* 99: 130 (1976)
- 92) Gidari, A.S.; Lane, S.E.; Levere, R.D.: "Inhibition of Steroid-Induced Porphyrinogenesis by Inhibitors of Drug Metabolizing Enzymes". *Clin. Res.* 22:711 (1974)
- 93) Hasegawa, E.; Smith, T.H.; Tephly, T.R.: "Induction of Hepatic Mitochondrial Ferrochelatase by Phenobarbital". *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 40:517 (1970)
- 94) Doyle, D.; Schimke, R.T.: "The Genetic and Developmental Regulation of Hepatic d-Aminolevulinic acid-dehydratase in Mice." *J. Biol. Chem.* 244:5449 (1969).
- 95) Sassa, S.; Kappas, A.: "Permissive Effects of Hormone on the Induction of d-Aminolevulinic Acid Synthase in Cultured Chick Embryo Liver Cells." en "Diagnosis and Therapy of Porphyrias and Lead Intoxication". Ed. M. Doss. Springer-Verlag, Berlin, pp 22 y ss. (1978)
- 96) Meyer, U.A.: "The Porphyrias" en "The metabolic basis of Inherited Disease" Stambury, J.B.; Wyngaarden, J.B.; Fredrickson D.

S.Eds.McGraw-Hill,N.Y. 4^a Ed. pp1179. (1978)

- 97) Schuller, A.; Jelavic, D.: "Porfiria hepatocutanea tardia". Toray Barcelona, pp 29 y ss (1969).
- 98) Schuller, A.; Jelavic, D.; Garcia de la Fuente, A.; Escalona, J.; Valdivieso, L.: "Hepatopatia Porfirica". Boll. Ist. Derm. S. Gallicano VIII:101 (1972).
- 99) Hernandez Guio, C.; Vazquez Lopez, C.; Gil Grande, L.; Ruiz del Arbol L.; Gaya, J.; Castro, A.; Moreno, A.; Oliva, H.: "La porfiria hepatocutanea en nuestro medio; presentacion de 26 casos. I. Aspectos clínicos y bioquímicos". Rev. Clin. Esp. 149:145 (1978)
- 100) Oliva, H.; Moreno, A.; Castro, A.; Gaya, J.; Ruiz del Arbol, L.; Gil Grande, L.; Vazquez Lopez, P.; Hernandez Guio, G.: "La porfiria hepatocutanea en nuestro medio: presentacion de 26 casos. II. Aspectos Morfológicos." Rev. Clin. Esp 149:233 (1978)
- 101) Mascaró, J.M.; Piñol-Aguadé, J.; Bruguera, M.; Galy-Mascaró, C.: "El hígado porfírico, correlaciones entre la histopatología, la clínica y el laboratorio". Actas Dermosifiliográficas. Marzo, Abril (1973) pp177 -202.
- 102) Ortiz Vazquez, J.: "Porfiria cutanea tarda sintomática en las cirrosis hepáticas" en "Cirrosis hepáticas", 17^a Reunion Asociación Enreiquez de Salamanca. Ed. Abelló S.A. Madrid. pp 119 y ss (1974).
- 103) Taddeni, L.; Watson, C.J.: "The Clinical Porphyrias". Semin, Hematol 5:335 (1968)
- 104) Waldenstrom, J.; Haeger-Aronsen, B.: "The Porphyrias: A genetic Problem". Prog. Med. Genet. 5:58 (1967)
- 105) Watson, C.J.: "The Problem of Porphyria: Some Facts and Questions" N. Engl. J. Med 263:1205 (1960)
- 106) Perrot, H.; Thivolet, J.: "Le rôle de l'hérédité dans la porphyrie cutanée tardive, dite acquise" Ann. Dermatol. Syphilligr. (Paris) 97:5 (1970)
- 107) Nurnberger, F.: "Porphyria Cutanea Tarda in drei Aufeinander folgende Generationen". Med. Welt. 21:508 (1970).
- 108) Garcia Perez, A.: Factores genéticos de la porfiria cutanea tarda". Trib. Med. Agosto 1974.
- 109) Topi, G.; D'alexandro Gandolfo, L.: "Inheritance of Porphyria cutanea Tarda. Analysis of 14 cases in 5 Families". Br. j. Dermatol. 79:617 (1977).

- 110) Dehlin, O.; Enerback, L.; Lundvall, O.: "Porphyria Cutanea Tarda - a genetic Disease?: a Biochemical and Fluorescence Microscopical Study in Four Families". *Acta Med. Scand.* 194:265 (1973).
- 111) Prato, V.; Mazza, U.; Battistini, V.; Massaro, A.L.: "S'ereditarietà della porfiria cutanea tarda sintomatica". *Minerva Med* 65: 3599 (1974).
- 112) Benedetto, A.V.; Kushner, J.P.; Taylor, J.S.: "Porphyria Cutanea Tarda in Three Generations of a Single Family". *N. Engl. J. Med.* 298:358 (1978).
- 113) Betancor, P.: "Algunas contribuciones al conocimiento de la hepatopatía porfirica". *Teis Doctoral. Universidad Complutense Madrid* 1976.
- 114) Kushner, J.P.; Lee, G.R.; Nacht S.: "The Role of Iron in the Pathogenesis of Porphyria Cutanea Tarda. An "in vitro" Model". *J. Clin. Invest.* 51:3044 (1972)
- 115) Kushner, J.P.; Steinmuller, D.P.; Lee, G.R.: "The Role of Iron in the Pathogenesis of Porphyria Cutanea Tarda. II. Inhibition of Uroporphyrinogen Decarboxylase". *J. Clin. Invest* 56:661 (1975)
- 116) Shermully, E.; Doss, M.: "Porphyrin Biosynthesis from ALA and PBG by Human Erythrocytes in Porphyrin Disorders. Kinetic Studies of the Isomer Series I and III". *Ann. Clin. Res* 8 (suppl. 17):92 (1976).
- 117) Felsher, B.; Norris, M.; Shih, J.: "Erythrocyte Uroporphyrinogen Decarboxylase Activity in Various Forms of Porphyria". *Clin. Res.* 26:117A (1978).
- 118) Doss, M.: "Suggested Pathobiochemical Development of Chronic Hepatic Porphyrias". *Klin. Wschr* 49:941 (1971)
- 119) Doss, M.; Strohmeier, G.; Look, D.; Henning, H.; Nawrocki, P.; Egbring R.; Schmidt, A.; Korb G.; Luders, C.J.; Krien, E.; Zeitler, G.; Luchmann A.: "Chronic Hepatic Porphyric Type C". *Klin Wschr.* 49:773 (1971)
- 120) Doss, M.; Look, D.; Henning, H.: "Chronic Hepatic Porphyria in Chronic Aggressive Hepatitis". *Klin. Wschr.* 49:52 (1971).
- 121) Blekkenhorst G.R.; Pimstone, N.R.; Webber B.L.; Eales, L.: "Hepatic Haem Metabolism in Porphyria Cutanea Tarda (PCT): Enzymatic studies and Their Relation to Liver Ultrastructure". *Ann. Clin. Res.* 8(17):108 (1976)

- 122) De Verneuil, H.; Aitken, G.; Nordmann, Y.: "Familial and Sporadic Porphyria Cutanea. Two Different Diseases". *Hum. Genet* 44:145 (1978).
- 123) Blekkenhorst, G.; Pimstone, N.R.; Eales, L.: "Porphyria Cutanea Tarda in South Africa. Metabolic Basis of Disordered Haem Biosynthesis" en "Porphyrins in Human Diseases". Karger, Basel pp 299 y ss (1976).
- 124) Elder, G.H.; Path, M.R.; Lee, G.B.; Tovey, J.A.: "Decreased Activity of Hepatic Uroporphyrinogen Decarboxylase in Sporadic Porphyria Cutanea Tarda". *N. Engl. J. Med.* 299:274 (1978).
- 125) San Martín de Viale, L.; Ríos de Molina, M.C.; Wainston de Calmanovici, R.; Tomio, J.M.: "Experimental Porphyria induced in Rats by Exachlorobenzene. Studies on the Stepwise Decarboxilation of Uroporphyrinogen and Porphyrinogen "in vivo" and "in vitro" in Several Tissues". en "Porphyrins in Human Diseases". pp 445 y ss.; Karger Basel. (1976).
- 126) Tornaghi, G.; Vitali, L.: "Le porfirie epatiche". *Minerva Med.* 70:831 (1979).
- 127) Peters, H.A.: "Hexachlorobenzene Potionig in Turkey". *Ted. Proc.* 35:2400 (1976)
- 128) Haberman, H.F.; Roseberg, F.; Menon, I.A.: "Porphyria Cutanea Tarda: Comparison of Cases Precipitated by Alcohol and Strogens". *C.M.A. Journal* 113:653 (1975)
- 129) Taylor, J.S.; Roenigk, H.H.: "Estrogen-Induced Porphyria Cutanea Tarda Symptomática" en "Porphyrins in Human Diseases". Karger Basel 1976. pp. 328 y ss.
- 130) Grossman, M.E.; Bickers, D.R.; Poh-Fitzpatrick, M.B.; Deleo, V.A.; Harber, L.C.: "Porfiria cutanea tarda; caracteres clinicos y datos de laboratorio en 40 pacientes". *Am. J. Med.* 67:277 (1979)
- 131) Schuller, A.; Jelavic, D.: "Porfiria hepatocutánea tardía". *Toray Barcelona*. pp 31-32 (1969)
- 132) Solís Herruzo, J.A.; Enriquez de Salamanca, R.; Arnalich, F.: "Estudio de las porfirinas hepáticas en pacientes con cirrosis hepáticas". *Rev. Clin. Esp.* 144:99 (1977).
- 133) Betancor Leon, P.; Campos Cantero, R.; Rojo Castejon, P.; Solís Herruzo, J.A.; Marin Leon, I.; Schuller Perez, A.: "Porfiria hepática crónica y carcinoma de hígado: aportación de 6 casos". *Gastroenterol. y Hepatol.* 1:166 (1978).

- 134) Tio, Th.; Leijnse, B.; Jarret, A.; Rimington, C.: "Acquired Porphyria from a Liver Tumor". *Clin. Sci.* 16:517 (1957).
- 135) Topi, G.C.; D'alessandro Gandolfo, L.: "Clinical Observation, Diagnostics, and Therapy for Symptomatic and Hereditary Porphyria Cutanea Tarda". en "Diagnosis and Therapy of Porphyrias and Lead Intoxication". Doss M. Ed. Springer-Verlag Berlin pp 107 y ss. (1978).
- 136) Nathc, S.L.; San Martin de Viale, Grinstein, M.: "Human Porphyria Cutanea Tarda. Isolation and Properties of the Urinary Porphyrins". *Clin. Chim. Acta* 27:445 (1970).
- 137) Elder, G.H.: "Porphyrin Metabolism in Porphyria Cutanea Tarda" *Sem. Hematol.* 14:227 (1977)
- 138) ChuTC, Chu E.J.H.: "Porphyrins Patterns in Different Types of Porphyria". *Clin. Chem.* 13:371 (1967).
- 139) Rimington C.; Lockwood, W.H.; Belcher, R.U.: "The Excretor of Porphyrin-peptide Conjugates in Porphyria Variegata". *Clin. Sci.* 35:211 (1968)
- 140) Elder, G.H.; Magnus I.A.; Handa, F.; Doyle, M.: "Faecal "X Porphyrin" in the Hepatic Porphyries". *Enzyme* 17:29 (1974).
- 141) Eales, L.: "Porphyrias as Seen in Cape Town". *S. Afr. J. Clin. Lab. Med* 9:151 (1963)
- 142) Doss, M.; Meinhof, V.; Look, D.: "Porphyrins in liver and Urine in Acute Intermittent and Chronic Hepatic Porphyrias". *S. Afr. J. Lab. Clin. Med.* 17:50 (1971).
- 143) Tschudy, D.P.: "Metabolismo de las porfirinas y porfirias" en "Duncan, enfermedades del metabolismo", Bondy, P.K. y Rosemberg L.E. eds. Salvat. Barcelona. p.844 (1979).
- 144) Strand, L.J.; Swanson, A.L.; Manning, J.; Branch, S.; Marver, H.S.: "Radiochemical microassay of d-Aminolevulinic acid Synthetase in Hepatic and Erithroid Tissues". *Anal. Biochem.* 47:457 (1972)
- 145) Moore, M.R.; Turnbull, A.L.; Barnardo, D.; Beattie, A.D.; Magnus, I.A. Goldberg, A.: "Hepatic d-Aminolaevulinic Acid Synthetase activity in Porphyria Cutanea Tarda". *Lancet* 2:97. (1972)
- 146) Zail, S.S.; Joubert, S.M.: "Hepatic d-Aminolaevulinic Acid Synthetase Activity in symptomatic Porphyria". *Br. J. Haematol.* 15:123 (1968).

- 147) Dowdle, E.B.; Mustard, P.; Eales, L.: "Aminolevulinic Acid Synthetase Activity in Normal and Porphyric Human Livers". S.Afr. Med.J. 41:1093 (1967)
- 148) Tschudy, D.P.: "Metabolismo de las porfirinas y porfirias". en "Duncan. Enfermedades del metabolismo". Bondy, P.K. y Rosenberg M.E. Eds. Salvat, Barcelona, pp 880 (1979)
- 149) Kaufman, L.; Marver, H.S.: "Biochemical Defect in Two Types of Human Hepatic Porphyria". N.Engl.J.Med 283:954 (1970)
- 150) Pimstone, N.R.; Blekkenhorst, G.; Eales, L.: "Enzymatic Defects in Hepatic Porphyria. Preliminary Observations in Patients with Porphyria Cutanea Tarda and Variegata Porphyria". Enzyme 16: 354 (1973)
- 151) Shanley, B.C.; Zail, S.S.; Joubert, S.M.: "Effect of Ethanol on Liver d-Aminolevulinic Synthetase Activity and Urinary Porphyrin Excretion in Symptomatic Porphyria". Br.J.Haematol. 17: 389. (1969).
- 152) Levere, R.D.: "Estilbestrol-induced Porphyria: Increase in hepatic d-aminolevulinic Acid Synthetase" Blood 28:569 (1966).
- 153) Kushner, J.P.; Barbuto, A.J.: "An Inherited Defect in Porphyria Cutanea Tarda (PCT): Decreased Uroporphyrinogen Decarboxylase Activity (URODECARB)" Clin.Res. 23:403A (1975).
- 154) Levin, E.Y.: "Enzymatic Properties of Uroporphyrinogen III Cosynthetase". Biochemistry 10:4669 (1971).
- 155) Mauzerall, D.; Granick, S.: "Porphyrin Biosynthesis in Erythrocytes. III. Uroporphyrinogen and its Decarboxylase" J.Biol. Chem. 232:1141 (1958).
- 156) Romeo, G.; Levin, E.Y.: "Uroporphyrinogen Decarboxylase from mouse spleen" Biochem.Biophys.Acta 230:330 (1971).
- 157) Herbert, F.K.: "Porphyrins excreted in Various Types of Porphyria" Clin.Chim.Acta. 13:19 (1966).
- 158) Sweeney, G.D.: "Patterns of Porphyrin Excretion in South African Porphyric Patients" S.Afr.J.Lab.Clin.Med. 9:182 (1963).
- 159) Eales, L.; Dowdle, E.B.; Saunder, S.J.; Sweeney, G.D.: "Diagnostic importance of faecal Porphyrins in the Differentiation of the Porphyrias. II. Values in The Cutaneous Porphyrias" S.Afr. J.Lab.Clin.Med. 9:126 (1963).

- 160) Elder, G.H.: "Differentiation of Porphyria Cutanea Tarda Symptomatica from other Types of Porphyria by Measurement of Isocoproporphyrin in Faeces." *J.Clin.Path* 28:601 (1975).
- 161) Elder, G.H.: "Identification of a Group of Tetracarboxylate Porphyrins Containing one Acetate and three Propionate B Substituents in Faeces from Patients with Symptomatic Cutaneous Hepatic Porphyria and from Rats with Porphyria Due to Hexachlorobenzene". *Biochem.J.* 126:877 (1972)
- 162) Eales, L.; Grosser, Y.; Sears W.G.: "The Clinical Biochemistry of the Human Hepatocutaneous Porphyrias in the Light of Recent Studies of Newly Identified Intermediates and Porphyrin Derivatives". *Ann.N.Y.Acad.Sci* 244:441 (1975)
- 163) Lundvall, O.; Weinfeld, A.; Lundin, P.: "Iron Storage in Porphyria Cutanea Tarda". *Acta Med.Scand.* 188:37 (1970)
- 164) Turnbull, A.; Baker, H.; Vernon-Roberts, B.; Magnus, I.A.: "Iron Metabolism in Porphyria Cutanea Tarda and in Erythropoietic Protoporphyrin". *Quart.J.Med.* 42:341 (1973)
- 165) Blekkenhorst, G.H.; Pimstone, N.R.; Weeber, B.L.; Eales, L.: "Hepatic Haem Metabolism in Porphyria Cutanea Tarda (PCT). Enzymatic Studies and their relationship to Liver Ultrastructure." *Ann.Clin.Res.* 8 (suppl 17):108 (1976)
- 166) Biempica, L.; Kosower, N.; Marcus, H.M.; Goldfischer, S.: "Hepatic Porphyrias: Citochemical and Ultrastructural Studies of Liver in Acute Intermittent Porphyria and Porphyria Cutanea Tarda". *Arch.Path.* 98:336 (1974)
- 167) Tuffanelli, D.L.: "Porphyria Cutanea Tarda Associated with Hemochromatosis". *U.S. Armed Forces Med. J.* 11:1210 (1960).
- 168) Brugsch, J.: "Hämochromatose und Melanodermieporphyrie als verschiedene Formen der Häm-Sintese-Störung bei Pigmentzirkose und Bronzediabetes". *Z.Ges.Inn.Med.* 13:411 (1958)
- 170) Felsher, B.; Kushner, J.P.: "Hepatic Siderosis and Porphyria Cutanea Tarda: Relation of Iron Excess to the Metabolic defect." *Semin.Hematol.* 14:243 (1977)
- 169) Sauer, G.F.; Fund, D.D.: "Iron Overload in Cutaneous Porphyria". *Arch.Intern.Med.* 124:190 (1969).

- 171) Reizenstein, P.; Hoglund, S.; Landegreen, J.; Carlmark, B.; Forsberg, K.: "Iron Metabolism in Porphyria Cutanea Tarda". *Acta Med. Scand.* 198:95 (1975).
- 172) Welland, F.H.; Carlsen, R.A.: "Porphyria Cutanea Tarda in 8 Years Old boy." *Arch.Dermatol* 99:451 (1969).
- 173) Felsher, B.F.; Redeker, A.G.: "Acquired Porphyria Cutanea Tarda, Primary Refractory Anemia and Hepatic Siderosis". *Arch.Intern. Med.* 118:163 (1966)
- 174) Lundvall, O.; Weinfeld, A.: "Studies of the Clinical and Metabolic Effects of Phlebotomy Treatment in Porphyria Cutanea Tarda". *Acta Med. Scand.* 184:191 (1968).
- 175) Lundvall, O.: "The Effect of replenishment of Iron Stores after Phlebotomy Therapy in Porphyria Cutanea Tarda." *Acta Med. Scand.* 189:51 (1971).
- 176) Wise, R.D.; Malkinson, F.D.: "Ferrous Iron and Porphyria Cutanea Tarda (Carta)." *Arch.Dermatol.* 113:850 (1977).
- 177) Taljaard, J.J.F.; Shanley, B.C.; Deppe, W.M.; Joubert, S.M.: "Porphyrin Metabolism in Experimental Hepatic Siderosis in the Rat. III. Effects of Iron Overload and Hexachlorobenzene on Liver Haem Biosynthesis". *Br.J.Haematol.* 23:587 (1972).
- 178) Taljaard, J.J.F.; Shanley, B.C.; Joubert, S.M.: "Decreased Uroporphyrinogen Decarboxylase Activity in "Experimental" Symptomatic Porphyria". *Life Sciences* 10 (II):887 (1971)
- 179) Kalivos, J.T.; Pathak, M.A.; Fitzpatrick, T.B.: "Phlebotomy, and Iron Overload in Porphyria Cutanea Tarda". *Lancet* I:1184 (1969)
- 180) Sweeney, G.D.; Jones, R.G.; Cole, F.M.; Basford, D.; Kertynski, F.: "Iron Deficiency Prevents Liver Toxicity of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin." *Science* 204:332 (1979)
- 181) Stein, J.A.; Tschudy, D.P.; Corcoran, P.L.; Collins, A.: "d-Aminolevulinic Acid Synthetase. III. Sinergistic Effect of Chelated Iron on Induction." *J.Biol.Chem.* 245:2213 (1970)
- 182) De Matteis, F.; Sparks, R.G.: "Iron Dependent Loss of Liver Cytochrome P-450 Haem in vivo and in vitro". *Febbs.Lett.* 20:141 (1973).
- 183) Shanley, B.C.; Zail, S.S.; Joubert, S.M.: "Porphyrin Metabolism in Experimental Hepatic Siderosis in the Rat". *Br.J.Haematol* 18:79 (1970).

- 184) Isselbacher, K.J.: "Metabolic and Hepatic Effects of Alcohol" *The N.Engl.J.Med.* 296:612 (1977).
- 185) Charlton, R.W.; Jacobs, P.; Seftel, H.: "Effect of Alcohol on Iron Absorption" *Br.Med.J.* 2: 1427 (1964).
- 186) Gajdos, A.; Gajdos-Thoroc, M.: "Porphyrins et Porphyrines" Masson ed, Paris 1969. pp 27 y ss.
- 187) Sutherland, D.A.; Watson, C.J.: "Studies of Coproporphyrin IV: The Effect of Alcohol on the per diem Excretion and Isomer Distribution of the Urinary Porphyrins". *J.Lab.Clin.Med.* 37: 29 (1951).
- 188) Campbell, J.A.H.: "The Pathology of South African Genetic Porphyria". *S.Afr.Lab Clin.Med.* 9:197 (1963)
- 189) Roth I.; Goretzky, L.; Wittman, I.: "Photolaparoscopy and Liver Biopsy in Acute Porphyria". *Lancet* 1:860 (1962)
- 190) Schuller, A.; Jelavic, D.: "Porfiria Cutanea Tardia". Toray, Barcelona (1969). pp 122 y ss.
- 191) Toppi, G.C.; D'alessandro Gandolfo, L.: "Liver in Porphyria Cutanea Tarda". en "Porphyrins in Human Diseases". Karger Basel (1976). pp 312 y ss.
- 192) Mirouze, J.; Orsetti, A.; Collard, P.; Piperno, M.; Monnier L.: "Anomalies de la glycorregulation et de l'insulinosecretion au cours de porphyries hepaticues". *Le Diabete* 22:177 (1974).
- 193) Taddeini, L.; Watson, C.L.: "The Clinical Porphyrias". *Semin.Hematol.* 5:335 (1968).
- 194) Solis Herruzo, J.A.: "Atlas de diagnostico diferencial Laparoscópico". Paz Montalvo. Madrid (1975) pp 129.
- 195) Solis Herruzo, J.A.; Muñoz Yague, M.T.; Enriquez de Salamanca, R.; "Algunas Investigaciones sobre la significacion de la imagen laparoscópica del hígado en la porfiria hepatica crónica". *Gastroenterol. y Hepatol.* 1:155 (1978).
- 196) Beck, K.: "Atlas laparoscópico" Ed. Cientifico Medica. Barcelona, 1969. pp 76.
- 197) Di Marco, G.; Manenti, F.; Ventura, E.: "Il fegato nella porfiria cutanea tarda". *Fegato* 21(4):549 (1975)
- 198) Nozickova, M.: "Alcohol and Liver in Porphyria Cutanea Tarda" *Sb.Ved.Pr.Lek.Fak.Kal.Univ.Hradci.Kralove* 19(5) 475 (1976).

- 199) Schuller, A.; Jelavic, D.: "Porfiria hepatocutánea tardía". Toray Barcelona. (1969) pp 44 y ss
- 200) Pozzo, G.: "Porfiria cutanea tarda. Correlazione tre quadri istologici epatici ed alterazioni bioenzimatiche." *Giorn. Clin. Med.* 52 :573 (1971)
- 201) Solis Herruzo, J.A.: "porfirias". *M.I.R.* Vol 1, n° 1 (1979).
- 202) Picardi, R.: "Aspetti morfologici del fegato nelle porfiria cutanea tarda: osservazioni ultrastrutturali". *Boll. Ist. Dermat. S. Gallicano VII*:83 (1971)
- 203) Timme, A.H.: "The Ultrastructure of the Liver in Human Symptomatic porphyria. A Preliminary Communication". *S.Afr.J.Lab.Clin. Med* 17:58 (1971)
- 204) Timme, A.H.; Dowdle, E.B.; Eales, L.: "Symptomatic Porphyria. Part I. The Pathology of the Liver in Human Symptomatic Porphyria". *S.Afr. Med. J.* 48:1803 (1974)
- 205) Perlroth, M.P.; Tschudy D.P.; Marver, H.S.: "Acute Intermittent Porphyria: New Morphologic and Biochemical Findings." *Am.J. Med* 41:149 (1966)
- 206) Marcus H.Ma.; Biempica, L.: "The Normal Human Liver Cell: Cytochemical and Ultrastructural Studies." *Am.J.Pathol.* 62:353 (1971).
- 207) Sternlieb, I.; Berger, J.E.: "Optical diffraction studies of Crystalline inclusions in Mitochondria of Human Hepatocytes". *J. Cell. Biol* 43:448 (1969)
- 208) Waldo, E.D.; Tobias, H.: "Needle-Like cytoplasmic Inclusions in the Liver in Porphyria Cutanea Tarda". *Arch. Path* 96:368 (1973)
- 209) Leiber, C.S.: "Pathogenesis an Early Diagnosis of Alcoholic Liver Injury". *N.Eng.J. Med* 298:888 (1978)
- 210) Sorrell, M.F.; Tuma, D.J.: "Effects of Alcohol on Hepatic Metabolism: Selected Aspects" *Clin. Sci.* 57:481 (1979)
- 211) Marks, V.: "Alcohol and Carbohydrate Metabolism". *Clinics in Endocrinol. Metab.* 7:333 (1978)
- 212) Marks, V.: "Alcohol and Changes in Body Constituents". *Proc. Roy. Soc. Med.* 68:377 (1975).
- 213) Janus, E.D.; Lewis, B.: "Alcohol and Abnormalities of Lipid Metabolism". *Clinics in Endocrinol. Metab.* 7:321 (1978).

- 214) Thurman, R.G.; Ley, H.J.; Scholz, R.: "Hepatic Microsomal Ethanol Oxidation. Hydrogen Peroxide Formation and the Role of Catalase". *European Journal of Biochemistry* 25:420 (1972)
- 215) Lieber, C.S.; De Carli L.M.: "Hepatic Microsomal Ethanol-Oxidizing System: "in vitro" Characterization and Adaptive Properties "in Vivo". *J. Biol. Chem* 245:2505 (1970).
- 216) Videla, L. Bernstein, J.; Israel Y.: "Metabolic Alteration Produced in the Liver by Chronic Ethanol Administration: Changes Related to Energetic Parameters of the Cell". *Biochem. J.* 134:515 (1973).
- 217) Israel, I.; Videla, L.; Bernstein, J.: "Liver Hipermetabolic State after Chronic Ethanol Consumption: Hormonal Interrelations and Pathogenic Implications" *Fed. Proc.* 34:2052 (1975).
- 218) Baraona, E.; Leo, M.A.; Borowsky, S.A.: "Alcoholic Hepatomegaly: Accumulations of Protein in the Liver". *Science* 190:794 (1975).
- 219) Baraona, E.; Leo, M.A.; Borowsky, S.A.: "Pathogenesis of Alcohol Induced Accumulation of Protein in the Liver". *J. Clin. Invest.* 60: 546 (1977)
- 220) Sorrell, M.F.; Leevy, C.M.: "Lymphocyte Transformation and Alcoholic Liver Injury". *Gastroenterology* 63:1020 (1972)
- 221) Paronetto, F.; Lieber, C.S.: "Cytotoxicity of Lymphocytes in Experimental Alcoholic Liver Injury in the Baboon". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 153:495 (1976).
- 222) Leevy, C.M.; Chen, T.; Zetterman, R.: "Alcoholic Hepatitis, cirrhosis and Immunologic Reactivity". *Ann. N.Y. Acad. Sci* 252:106 (1975)
- 223) Rubin, E.; Lieber, C.S.: "Fatty Liver, Alcoholic Hepatitis and Cirrhosis Produced by Alcohol in Primats". *N. Engl. J. Med.* 290: 128 (1974)
- 224) Roj kind, M.; Martinez-Palomo, A.: "Increase in Type I and Type III Collagens in Human Alcoholic Liver Cirrhosis". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73: 539 (1976)
- 225) Powell L.W.: "Normal Human Iron Storage and Its Relation to Ethanol Consumption". *Aust. Ann. Med.* 15:110 (1966)
- 226) Lundvall O.; Weinfeld A.; Lundin, P.: "Iron Stores in Alcohol Abusers. I. Liver Iron." *Acta Med. Scand.* 185:259 (1965)

- 227) Murray, J.; Stein, N.: "Effect of Ethanol on Absorption of Iron in Rats." *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 120:816. (1965).
- 228) McDonald R.A.: "Iron Metabolism defect and Hepatic Accumulation in Patients with Porphyria Cutanea Tarda." *Lancet* 1:727 (1963)
- 229) Hiyeda, K.: "The Cause of Kashin-Beck's Disease". *Jap. J. Med. Sci.* 4:91 (1939).
- 230) Bothwell, T.H.; Charlton, R.W. Seftel H.C.: "Oral Iron Overload". *S. Afr. Med. J.* 39:892 (1965).
- 231) Grace, N.D.; Powell, L.W.: "Iron Storage Disorders of the Liver" *Gastroenterology* 64:1257 (1974).
- 232) Sabesin, S.M.; Thomas, L.B.: "Parenchymal Siderosis in Patients with Preexisting Portal Cirrhosis. A Pathologic Entity Simulating Idiopathic and Transfusional Hemochromatosis". *Gastroenterology* 43:477 (1964).
- 233) Pollicove, M.: "Hemochromatosis" en "The Metabolic Basis of Inherited Disease." Stambury J.B. pp 1145 y ss. Wyngaarden J.B. Fredrickson D.S. Ed. McGraw-Hill, N.Y. 1978.
- 234) Solis Herruzo, J.A.; Perez Peña, F.: "Protoporfiría eritropoyética. II. Patogenia, fisiopatología y tratamiento." *Rev. Clin Esp.* 129:1 (1973)
- 235) Schuller, A.: "Naturaleza y dinámica lesional de la hepatopatía porfírica" en "Cirrosis hepáticas" 17^a Reunión Asociación Enriquez de Salamanca. pp 111 y ss. Abelló, Madrid 1974.
- 236) Barriere, H.; Stadler, J.F.; Queudet, P.Y.: "Le devenir clinique des porphyries cutanéés tardives." *Sem. Hop. Paris.* 55(1-2):30 (1979)
- 237) Naunyn, B.: "Der Diabetes Mellitus" en "Nothnagels Handbuch Spez. Path. Ther" Bd VII.1 Aufl. Wien. (1898)
- 238) Naunyn, B.: "Der Diabetes Mellitus". Wien (1906)
- 239) Soskin S; Mirsky, I.A.: "The Influence of Progressive Toxic Liver Damage Upon the Dextrose Tolerance Curve." *Amer. J. Physiol.* 112:649 (1935)
- 240) Alcalá, R.; Rubio, P.; Navarro, V.: "Hiperglucemias en los cirróticos" *Rev. Clin. Esp.* 97:277 (1965)
- 241) Hernandez Guio, C.; Gomez de la Concha E.: "La diabetes de los cirróticos". *Rev. Clin. Esp.* 119:327 (1970).

- 242) Cerdan Vallejo, A.; Santiago Corchado, M.; Ortiz Vavquez, J.: "Cirrosis hepática (no Hemocromatósica), diabetes Mellitus. I. Incidencia de diabetes clínica manifiesta en una serie de 650 cirróticos". *Rev. Clin. Esp.* 134:265 (1974)
- 243) Hed. R.: "Clinical Studies in Chronic Alcoholism. I. Incidence of Diabetes Mellitus in Portal Cirrhosis". *Acta Med. Scand* 162: 189 (1958).
- 244) Mot, J.C.: "Diabetes et cirrhose de l'adulte" en "Dehors de l'emocromatose" These-Paris 1961.
- 245) Justin-Besancon, H.; Pagnignot, M.; Etienne J.P.; Devic, R.; Petite, J.P.: "Les diabetes des cirrhotiques". *Sem Hop* 42:2595 (1960)
- 246) Megyesi, C.; Sanols, E.; Marks, V.: "Glucose Tolerance and Diabetes in Chronic Liver Disease". *Lancet* 2:1051 (1967)
- 247) Conn, H.O.; Schreiber W.; Elkington, S.G.; Johnson, T.R.: "Cirrhosis and Diabetes. I. Increased Incidence of Diabetes in Patients with Leanne's Cirrhosis". *Am. J. Dig. Dis.* 14:837 (1969)
- 248) Magnenat P.: "Troubles de la regulation des hydrates de carbone dans les lesions hepatiques". *Hel. Med. Acta.* 35:351. 1969/70.
- 249) Creutzfeldt, W.; Frerichs, H.; Sickinger, K.: "Liver Diseases and Diabetes Mellitus" en "Progress in Liver Diseases". Vol III pp. 371 y ss. Popper H. y Schaffner F.W. Ed Heinemann Md. Books. London 1970.
- 250) Schuller, A.: "Diabetes hepatógena" en "Diabetología". Ed. Instituto Llorente. Madrid 1976. pp187 y ss.
- 251) Williams, R.H.; Porter, R.: "The Pancreas" en "Textbook of Endocrinology" Williams R.H. ed. Saunders. Philadelphia 1974. pp 558.
- 252) Rodriguez Miñon, J.L.; Gaonad, T.; Poveda, P.: "Epidemiología de la diabetes". *Rev. Clin. Esp.* 115:473 (1969).
- 253) Hernandez, A. Zorrilla, E.; Geshberg, H.: "Decreased Production elevated Growth Hormone Levels and Glucose intolerance in Liver Diseases. *J. Lab. Clin. Med.* 73:25 (1969).
- 254) Collins, J.R.; Crofford, O.B.: "Glucose Tolerance and Insulin Resistance in Patients with Liver Disease". *Arch. Intern. Med.* 124:142 (1969).
- 255) De Moura, M.C.; Cruz, A.G.: "Carbohydrate Metabolism Studies in Cirrhosis of the Liver". *Am. J. Dig. Dis.* 13:891 (1968).

- 256) Saaman, N.A.; Stone, D.B.; Eckhardt, R.D.: "Serum Glucose Insulin and Growth Hormone in Chronic Hepatic Cirrhosis". *Arch. Intern. Med.* 124:149 (1969)
- 257) Gutsche, H.: "Diabetes Screening Campaign in West Berlin". en "Diabetes Epidemiology in Europe". Gutsche, H. Holler, H.D. Eds. Georg Thieme Publishers, Stuttgart 1975 pp 11 y ss.
- 258) Skrabalo, Z.: "Diabetes Surveys in Yugoslavia". en "Diabetes Epidemiology in Europe" 1963-77. Georg Thieme Publishers. Stuttgart 1975 pp. 27 y ss.
- 259) Walker, J.B.: "Ten year Follow-up of Diabetes in an English Community" en "Diabetes Epidemiology in Europe". Gutsche, H. Holler, H.D. Eds. Georg Thieme Publishers, Stuttgart 1975 pp 2 y ss.
- 260) Teuscher, A.; Auckenthaler, R.; Gasser, M.: "On the Frequency of Latent Diabetes in Switzerland (Berne). Investigations on a Group of Males aged 20 years". en "Diabetes Epidemiology in Europe". Gutsche, H. Holler, H.D. Eds. Georg Thieme Publishers. Stuttgart 1975 pp 32 y ss.
- 261) Itoh, S.; Tsukada Y.; Motomura, Y.; Ichinor, A.: "Five Patients with nonalcoholic Diabetic Cirrhosis". *Acta Hepatogastroenterol.* 26: 90 (1979).
- 262) Mucci, A.; Zanomeneghi, R.; Mezzelani, P.: "L'attività similinsulinica del siero in corso di cirrosi epatica" *Acta. Diab. Latina* 4:397(1967).
- 263) Sestoft, L.; Rehfeld, J.F.: "Insulin and Glucose Metabolism in Liver Cirrhosis and in Liver Failure". *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 7:133(1970).
- 264) Collins, J.R.; Lacy, W.W.; Stiel, J.N.; Crofford, O.B.: "Glucose tolerance and Insulin Resistance in Patients with Liver Disease. II. A Study of etiologic factors and evaluation of Insulin Actions". *Arch. Intern. Med.* 126:608(1970).
- 265) Yeung, R.T.T.; Wang, C.C.L.: "A Study of Carbohydrate Metabolism in Postnecrotic Cirrhosis of the Liver". *Gut* 15:907(1974)
- 266) Greco, A.V.; Ghirlanda, G.; Patrono, C.; Fedeli, G.; Manna, R.: "Behavior of Pancreatic Glucagon Insulin and HGH in Liver Cirrhosis after Arginine and IV Glucose". *Acta Diabet. Latina* 11:330(1974)

- 267) Greco, A.V.; Crucitti, F.; Ghirlanda, G.; Manna, R.; Altomonte, L.; Rebuzzi, A.G.; Bertoli, A.: "Insulin and glucagon concentrations in Portal and Peripheral Veins in Patients with Hepatic Cirrhosis". *Diabetologia* 17:23 (1979)
- 268) Johnston D.G.; Alberti, K.G.M.M.; Faber, O.K.; Binder, C.; Wright, R.: "Hyperinsulinism of Hepatic Cirrhosis: Diminished Degradation of Hypersecretion?". *Lancet* 1:10 (1977).
- 269) Unger, R.H.; Dobbs, R.E.; Orci, L.: "Insulin, Glucagon and Somatostatin Secretion in the Regulation of the Metabolism". *Ann. Rev. Physiol.* 40:307 (1978)
- 270) Cherrington A.D.; Exton, J.H.: "Studies on the Role of cAMP Dependent Protein-Kinase in the Actions of Glucagon and Catecholamines on Liver Glycogen Metabolism". *Metabolism Suppl.* 25:1351 (1976).
- 271) Pilkis, S.J.; Claus, T.H.; Riou, J.P.; Park, C.R.: "Possible Role of Pyruvate Kinase in the Hormonal Control of Dihydroxyacetone Gluconeogenesis in Isolated Hepatocytes". *Metabolism Suppl.* 25:1355 (1976).
- 272) Brockman, R.P.; Bergman, E.N.; Joo, P.K.; Manns, J.G.: "Effects of Glucagon and Insulin on Net Hepatic Metabolism of Glucose Precursors in Sheep." *Am. J. Physiol* 229:1344 (1975)
- 273) Chiasson, J.L.; Liljenquist, J.E.; Sinclair-Smith, B.C.; Lacy, W.W.: "Gluconeogenesis from Alanine in Normal Postabsorptive man intrahepatic stimulatory effect of Glucagon". *Diabetes* 24:574 (1975).
- 274) McGarry, J.D.; Foster, D.W.: "Hormonal Control of Ketogenesis". *Adv. Exp. Med. Biol.* 111:79 (1979)
- 275) Lefebvre, P.; Fischer, V.; Jutzi, E.; Hommel, H.; Luyckx A.S.: "Role du foie dans la captation du glucagon endogene chez le chien anesthésié". *Ann. Endocrinol. (Paris)* 39:347 (1978)
- 276) Sherwin, R.S.; Bastl, C.; Finkelstein, F.O.; Fisher, M.; Black, H.; Hendler R.; Felig, P.: "Influence of Uremic and Hemodialysis on the Turnover and Metabolic Effects of Glucagon." *J. Clin. Invest.* 57:722 (1976).
- 277) Marco, J.; Diego, J.; Villanueva, J.; Diaz-Fierros, M.; Valverde, I.; Segovia, J.M.: "Elevated Plasma Glucagon Levels in Cirrhosis of the Liver". *N. Engl. J. Med* 188: 128 (1973).

- 278) Conn, H.O.; Schreiber, W.; Elkington, S.G.: "Cirrhosis and Diabetes. II. Association of Impaired Glucose Tolerance with Portal-Systemic Shunting in Laennec's Cirrhosis." *Am. J. Dig. Dis.* 16:227 (1971)
- 279) Sherwin, R.; Joshi, P.; Hendler, R.; Felig, P.; Conn, H.O.: "Hyperglucagonemia in Laennec's Cirrhosis" "The Role of Portal-Systemic Shunting" *N. Engl. J. Med.* 290 :239 (1974)
- 280) Sherwin, R.S.; Bastl, C.; Finkelstein, F.O.; Fisher, M.; Black, H.; Hendler, R.; Felig, P.: "Hyperglucagonemia in Cirrhosis: Altered Secretion and Sensitivity to Glucagon" *Gastroenterology* 74:1224 (1978)
- 281) Danowski, T.S.; Gillaspie, H.K.; Fergus, E.B.: "Significance of Blood Sugar and Serum Electrolyte Changes in Cirrhosis Following Glucose Insulin, Glucagon, Epinephrine" *Yale J. Biol. Med.* 29:361 (1956)
- 282) Johnston, D.G.; Alberti, K.G.M.M.: "Carbohydrate Metabolism in Liver Disease" *Clin. Endocrinol. Metab.* 5 :675 (1976)
- 283) Houssay, B.A.: "Advancement of Knowledge of the Role of the Hypophysis in Carbohydrate Metabolism—during the last Twenty-Five Years." *Endocrinology.* 30:884 (1942)
- 284) Schade, D.S.; Eaton, R.P.; Peake, G.T.: "The Regulation of Plasma Ketone Body Concentration by Counter Regulatory Hormones in Man. II. Effects of Growth Hormone in Diabetic Man." *Diabetes*, 27:916 (1978).
- 285) De Pablo Davila, F.; Corrales Hernandez, J.J.; Garcia Diez, L.G.; De Castro del Pozo, J.M.; Miralles Garcia.: "Dinamica de la hormona del crecimiento en pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono" *Rev. Clin. Esp.* 153: 441 (1979).
- 286) Huchzermeyer, H.; Schuremberg, B.A.; Geisthovel, W.; Jacobitz, K.; Mitzar, H.J.; "Wachstumshormon: Diabetogener faktor bei Lebercirrose" en "Tagung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin" *Wiesbaden abstract* 168 (1979)
- 287) Taylor, A.L.; Lipman, R.L.; Salam, A.; Mintz, D.H.: "Hepatic Clearance of Human Growth Hormone" *J. Clin. Endocr.* 34:395 (1972).
- 288) Schwartz, E.; Echemendia, E.; Schiffer, M.: "Peripheral Metabolic Antagonism of Strogen and Human Growth Hormone." *J. Clin. Invest.* 46:1115 (1967).
- 289) Wiedemann, E.; Schwartz, E.: "Suppression of Growth Hormone-Dependent Human Serum Sulfation Factor by Oestrogen." *J. Clin. Endocr. Metab.* 34:51 (1972).
- 290) Abrams, R.L.; Grumbach, M.; Kaplan, S.L.: "The Effect of Administra-

tion of Human Growth Hormone on the Plasma Growth Hormone, cortisol, Glucose and Free Fatty Acid Response to Insulin: Evidence for Growth Hormone Autorregulation in Man". *J.Clin. Invest* 50:940 (1971)

- 291) Wu, A.; Grant, D.B.; Hambley, J.; Levi, A.J.: "Reduced Serum Somatomedin Activity in Patients with Chronic Liver Disease". *Clin.Sci. Molec.Med.* 47:359 (1974)
- 292) Schalch D.S.; Heinrich, U.E.; Draznin, B.; Johnson, C.; Miller, L.L.: "Role of the Liver in Regulation Somatomedin Activity: Hormonal Effects on the Synthesis and Release of Insulin-Like Growth Factor and Its Carrier Protein by the Isolated Perfused Rat Liver." *Endocrinology*; Vol 104(4) 1143 (1979)
- 293) Daughaday, W.H.; Hall, K.; Raben, M.S.; Salmon, W.D.; Van der Bunde, J. L.; Van Wyk, J.J.: "Somatomedin: a Proposed Designation for the "Sulfation Factor". *Nature* 235:107 (1972)
- 295) Tucci, J.R.; Albacete, R.A.; Martin, M.M.: "Effect of Liver Disease Upon Steroid Circadian Rythms". *Gastroenterology* 50:367(1966)
- 294) Peterson, R.E.: "Adrenocortical Steroid Metabolism and Adrenal Cortical Function in Liver Disease". *J.Clin.Invest.* 320:331(1960)
- 296) Aznar Reig, A.; Zamora Madaria, E.; Herrera Justiniano, E.; Rubio Rubio J.M.; Gomez San Millan, M.; Diaz Galvez, M.: "Protagonismo del hígado normal y cirrótico en el metabolismo de las hormonas esteroideas "cortisol" ". -en "Cirrosis hepáticas" 17 Reunion Asociacion Enriquez de Salamanca. Abello. Madrid. 1974, pp97 y ss.
- 297) Gordon, G.G.; Olivo, J.; Raf, F.; Southrem A.L.: "Conversion of Androgen to oestrogens in Cirrhosis of the Liver". *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 40:1018 (1974)
- 298) Randle, P.J.; Garland, P.B.; Hales, C.N.; Newsholme, E.A.: "The glucose and Fatty Acid Cycle. Its Role in Insulin Sensitivity and the Metabolic Disturbance of Diabetes Mellitus" *Lancet* I:785 (1963)
- 299) Madison, L.L.; Mebane, D.; Unger, R.H.; Lochner, A. (1964) .: "The hypoglycemic Action of Kelones. II. Evidence for a Stimulatory Feed-Back of Kelones on the Pancreatic Beta-cells". *J.Clin.Invest.* 43:408 (1964).
- 300) Jenkins, D.: "Modern Concepts of Free Fatty Acid Blood Glucose Homeostasis in Diseases Involving Altered Lipid Metabolism". *Lancet* II:341 (1967)

- 301) Newsholme, E.A.: "Carbohydrate Metabolism in vivo. Regulation of Blood Glucose Levels. Clin. Endocrinol. Metab. 5:543 (1976).
- 302) Felber, J.P.; Magnenat, P.; Vanotti, A.: "Tolerance au glucose diminuee et reponse insulinique elevee dans la cirrhose". Schwen. Med. Wochenschr 97:1537 (1967)
- 303) Berkowitz, D.: "Glucose Tolerance Free Fatty Acids and Serum Insulin Responses in Patients with Cirrhosis". Amer. J. Dig. Dis. 14:691 (1969)
- 304) Chlouverakis, G.; Harris, P.: "Non esterified Fatty Acids and Lipoprotein Lipase Activity in Patients with Cirrhosis of the Liver". Gut. 2:233 (1961).
- 305) Sullivan, J.F.; Swartz, M.; Robertson, P.R.: "Hyperlipemia in Sae-nec's Cirrhosis" Am. J. Med. Sci. 246:451 (1963)
- 306) Cuatrecasas P. "Membrane Receptors" Ann. Rev. Biochem 43:169 (1974)
- 307) Bar, R.S.; Harrison, L.C.; Muggeo, M.; Gorden, P.; Kahn, R.; Roth, J.: "Regulation of Insulin Receptors in Normal and Abnormal Physiology in Humans" en "Advances in Internal Medicine". Stollerman G, H. Ed. Vol 24:23 (1979).
- 308) Bachmann, W.; Bottger, I.; Halsbeck, M.: "The Mechanism of Insulin Resistance in Liver Disease: Studies in D-Galactosamine-Hepatitis and in Partial Hepatectomy in Rats". Abstract Book of the 10th Congress of the international Diabetes Federation. Excerpta Medica. Amsterdam p.14 (1979)
- 309) Gavin, J.R.; Roth, J.; Neville, D.M.: "Insulin Dependent Regulation of Insulin Receptor Concentrations. A Direct Demonstration in Cell Culture". Proc. Natl. Acad. Sci. USA 71:84 (1974)
- 310) Desburquois, B.; Postel-Vinay, M.C.: "Receptor Mediated Internalization of Insulin Glucagon and Growth Hormone in Rat Liver: an in vivo demonstration". Abstract Book of the 10th Congress of International Diabetes Federation. Excerpta Medica. Amsterdam. Pag. 52 (1979)
- 311) Lesniak M.A.; Roth, J.: "Regulation of Receptor Concentration by Homologous Hormone: Effect of Human Growth Hormone on its Receptor in IM9 Lymphocytes". J. Biol. Chem. 251:3730 (1976)
- 312) Conn, H.O.: "Cirrhosis and Diabetes. IV. Effect of Potassium Chloride Administration on Glucose and Insulin Metabolism". Am. J. Med. Sci. 259:394 (1970)
- 313) Hed, R.; Nygren, A.; Rørdam, L.; Sundblad, L.; Wiechel, K.D.: "Insulin

- in Portal, Hepatic, and Peripheral Venous Blood after Glucose, Tolbutamide and Glipizide Stimulation." *Acta Med.Scand.* 205:221 (1979).
- 314) Sterling, K.Silver, M.; Ricketts, H.T.: "Development of Porphyria in Diabetes Mellitus, Report of Three Cases". *Arch.Intern.Med.* 84:965 (1949).
- 315) Freedman, A.L.: "Observations on a case of mixed Porphyria with Special reference to Pathogenesis and Treatment". *Ann.Intern. Med.* 44:391 (1956)
- 316) Brunsting, L.A.: "Observations on Porphyria Cutanea Tarda". *Ama. Arch.Dermat Syph.* 70:551 (1954)
- 317) Rook, A.; Champion, M.B.: "Porphyria Cutanea Tarda and Diabetes". *Brit.Med.J.* 1:860 (1960)
- 318) Burnham, T.K.; Fosnaugh, R.P.: "Porphyria, Diabetes and their Relationship". *Arch.Dermatol.* 83:55 (1961).
- 319) Boulet, P.; Mirouze, J.; Barjon, P.; Mauden, J.L.; Corbiere, J.C.; Duntze, T.: "Porphyrie cutanee de l'adulte et diabete sucre evolutif" ♦ *Bull.Sac.Med Hop.Paris.* 75:653 (1959)
- 320) Berman, J.: "Porphyrie und Zuckerkrankheit: aufsuchen der Porphyrie bei Zuckerkranken". *Z.Ges.Inn.Med.* 11:186 (1956)
- 321) Haeger-Aronsen: Confernce Discussion: "The Relationship between Diabetes and Porphyria". *S.Afr.Lab.Clin.Med.* 9:304 (1963)
- 322) Mirouze, J.; Orsetti, A.; Collard, P.; Piperno, M.; Monnier, L.: "Anomalies de la glycoregulation et de l'insulinosecretion au cours de porphyries hépatiques". *Le Diabete*, 22:177 (1974).
- 323) Franks, Ag; Pulini, M.; Bickers, D.R.; Rayfield, E.J.; Harber, L.C.: "Carbohydrate Metabolism in Porphyria Cutanea Tarda". *Am.J.Med. Sci.*: Vol 277:163 (1979)
- 324) Latotzki, H.: "Zum Vorkommen von Porphyrie bei Diabetes Mellitus" *Z.Ges.Inn.Med.* 14:785 (1959)
- 325) Malina L; Chlumsky, J.: "The Problem of Possible Etiological Factors in the Origin and Development of P.C.T." en "Diagnosis and Therapy of Prphyria and Lead Intoxication". Ed.Manfred Doss. Springer-Verlag (Berlin) pp 117 y ss (1978).
- 326) Binazzi, M.; Lisi, P.; Calandra, P.: "Studies on the Association Between Skin Disorders and Diabetes". *Ann.It.Der.Clin. Sper.* 32: 211(1978)

- 327) Simon, N.; Siklosi, S.C.; Koszo, F.F. The Role of Damages in Cellular Membrane Structures in the Development of Porphyria Cutanea Tarda." en "Porphyrins in Human Diseases". Karger Basel. p 432 (1976)
- 328) Siklosi, C.S.; Simon, N.: "Lipoid Malabsorption in Porphyria Cutanea Tarda" en "Porphyrins in Human Diseases" Karger Basel p 336 (1976).
- 329) Koszo, F.; Siklosi, C.S.; Simon, N.: "Liposome model Experiment for the Study of Assumed Membrane Damage in Porphyria Cutanea Tarda". Biochim, Biophys Acta. 363/2 :182 (1974)
- 330) Jendrassi, K.L.; Grof, P.: "Automation in Analytical Chemistry". Technicon Symposia 1964.
- 331) Karmen, A.: J. Clin. Invest. 34 (131) (1955)
- 332) Wroblewski, F.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med 91 :569 (1956)
- 333) Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie. Z. Klin. Chem. Klin. Biochem 8:658 (1970)
- 334) Hontoria, J.: Com. Pers.
- 335) National Diabetes Data Group : "Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance" Diabetes. Vol. 28:1039 (1979)
- 336) Conard, V.: "Mesure de l'assimilation du glucose: bases théoriques et applications cliniques". Acta Gastro Ent. Bel 188:656 (1955)
- 337) Unger, R.H.; Madison, L.L.: "Intravenous Glucagon Test" en "Diagnosis and Treatment of Diabetes Mellitus". Danowski, T.S. ed. A.D. Ass., N.Y. (1964)
- 338) Berson, S.A.; Yalow, R.S.: "General Principles of R.I.A.". Clin Chim. Acta 22:51 (1968)
- 339) Berson, S.A.; Yalow, R.S.: "Introduction to the Symposium on RIA General Principles". Proc. Seventh International Congress of Clin. Chemistry. Geneva 1969.
- 340) Heding, L.G.: "Radioimmunological Determination of Pancreatic and Gut Glucagon in Plasma" Diabetologia. 7:10 (1971)
- 341) Hunter, W.M.; Greenwood, F.: "Preparation of Iodine 131 Labelled Human growth Hormone of High Specific Activity". Nature 194:495 (1962).

- 342) Jorgensen, K.H.; Larsen, U.D.: "Purification of 125 I Glucagon by Anion Exchange Chromatography". *Horm. Metab. Res.* 4:223 (1972)
- 343) Mirsky, A.; Perisutti, G.; Davis, N.C.: "The Destruction of Glucagon by the Blood Plasma from Various Species". *Endocrinology*. 64:992 (1959)
- 344) Unger, R.H.; Eisentraut, A.M.; Madison, L.L.: "The effects of total Starvation upon the Levels of Circulating Glucagon and Insulin in man". *J. Clin. Invest.* 42:1031 (1963)
- 345) Eisentraut, A.M.; Whissen, N.; Unger, R.H.: "Incubation Damage in the Radioimmunoassay for Human Plasma Glucagon and Its Prevention with Trasylol". *Amer. J. Med. Sci.* 225:137 (1968)
- 346) Valverde I; Villanueva M.L.; Lozano, I.; Marco, J.: "Presence of Glucagon Immunoreactivity in the Globulin Fraction of Human Plasma". *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 39:1090 (1974)
- 347) Muller, W.A.; Berger, M.; Cupper, H.J.; Berchtold, P.; Strohmeyer, G.; Renold, A.E.; Jofstetter; Gonvers J.J.: "Plasma Glucagon in Diabetes of Haemochromatosis: Too low or too High?". *Gut*. 20:200 (1979)
- 348) Hendriks, T.; Lutterman, J.A.; Benraad, T.J.: "The heterogeneity of Plasma Glucagon and the Removal of the High Molecular Weight Component Prior to Assay" en "Abstracts Book of the 10th Congress of International Diabetes Federation" (1979). *Excerpta Medica. Amsterdam*. p. 89.
- 349) Catt, K.J.; Tregear, G.W.: "Solid -phase RIA." *International Symposium on Protein and Peptide Hormones*. Ed. M. Margoulies. *Excerpta Medica. Amsterdam*. p. 45 (1969).
- 350) Ceska, M.; Gassmuller, F.; Lundkvist, U.: "Solid-phase RIA of Insulin" *Acta Endocrinologica*. 64:111 (1970)
- 351) Niall, H.D.; Tregear, G.W.; Burger, H.G.: "Disc method for solid phase RIA for Human G.H.". *J. Lab. Clin. Med.* 70:820 (1967)
- 352) Miles, L.E.M.; Hales, C.N.: "Labelled antibodies and Immunological Assay Systems" *Nature* 219:186 (1968)
- 353) Mattingly D.: *J. Clin. Path* 15:374 (1962)
- 354) Gitelman, H.J.: "An Improved Automated Procedure for Determination of Calcium in Biological Specimen". *Ann. Biochem.* 18:521 1967.

- 355) Conn, H.O., Daughaday, W.H.: "Cirrhosis and Diabetes. V. Serum Human Growth Hormone Levels in Laennec's Cirrhosis". J. Lab. Clin. Med. 76:678 (1970).
- 356) Duncombe, W.G. Clin. Chim. Acta. 9:122(1964).
- 357) Sokal, J.E.; Ezzdinli, E.Z.: "Basal Plasma Glucagon in man". J. Clin. Invest. 46:778(1967).
- 358) Prando, R.; Cordera, R.; De Micheli, A.; Maiello, M.; Odetti, P.; Viviani, G.; Corsi, L.; Adezati, L.: "IV Glucose Tolerance test. Correlation between F.F.A., Glucose and IRI in normal, obese and diabetic subjects" Acta Diabet. Lat. 15:259 (1978)
- 359) Ruderman, N.B.; Toews, C.J.; Shafrir, E.: "Role of free fatty acids in glucose homeostasis". Arch. Intern. Med. 123:299(1969).
- 360) Kaplan, N.; Madison, L.: "Effect of Endogenous Insulin Secretion on the Magnitude of Hepatic Binding of Labelled Insulin During a Single Transhepatic Circulation in Human Subjects". Clin. Res. 7:248(1959).
- 361) Rödjmark, S.; Bloom, G.; Chou, M.C.Y.; Field, J.B.: "Hepatic Extraction of Exogenous Insulin and Glucagon in the Dog". Endocrinology 102:806 (1978).
- 362) Schüller, A.; Jelavic, D. "Porfíria Hepatocutánea Tarda". Ed. Toray, Barcelona, pag 111.(1969).
- 363) Dehlin, O.; Hallgren, B.; Lundvall, O.: "Studies on Pancreatic Functionalism in Porphyria Cutánea Tarda". Acta Med. Scand. 188:549. (1970).
-

