

## RÉSUMÉ

On étudie l'index de l'endémie goîtreuse, par le pourcentage entre les écoliers, de thyroïdes qui se tâtent et qui peuvent se mesurer. Par cet index on suit l'effet favorable de la prophylaxie avec le sel iodée (20 mg. IK par kg. de sel). Les valeurs d'une gamma de iode dans un litre d'eau de boisson, ne sont pas suffisantes pour éviter l'endémie.

romatosas de la aorta y coronarias, hecho éste que fué puesto de manifiesto por BRAGDON<sup>5</sup> y relacionado con la existencia de niveles lipémicos excesivamente altos que presentan estos animales en esta primera época de su vida, asistiendo a la regresión de las lesiones en tanto por ciento muy elevado de los animales en el transcurso de su vida adulta a partir del destete, y que coincide con el descenso en los valores de su lipemia.

Las moléculas de determinado Sf que fueron descritas por GOFMAN, GRAHAM, etc., y que constituyen lo llamado por estos autores la "banda arteriosclerosa" de los lipoides, estarían formadas por elementos de un Sf de valores comprendidos entre los 10-20 ó los 35-100, conociéndose la particularidad de que estas moléculas faltan en absoluto en los plasmas tomados en ayunas en los sujetos normales, pero aparecen con gran constancia en los sujetos afectos de ateroma coronario y en los que faltarían moléculas de Sf entre 6-10, que serían las que aparecían en los primeros. Estas moléculas de Sf gigante, intentó su identificación RAYNAUD<sup>26</sup> con las de lipoproteínas  $\beta$ -ta. Los estudios de PIERCE<sup>22</sup> sobre el conejo hecho diabético por la aloxana, en el que no se pueden producir lesiones ateromatosas, ponen un punto más de interés al problema. En estos animales parece que se ha perdido el poder de fraccionamiento de las grandes moléculas, y entonces, quedando todas con un Sf superior a 100, pierden su poder aterógeno por el propio exceso de tamaño.

La existencia, pues, de moléculas especiales en la génesis de la ateromatosis va tomando cada vez más puntos de apoyo, y en este momento aparecen los trabajos de SOULIER y ALAGILLE<sup>28</sup>, quienes nos hablan de la posibilidad de un diagnóstico biológico de la arteriosclerosis a expensas del reconocimiento del aumento en el suero de las fracciones globulínicas  $\alpha^2$  y  $\beta$ . Siendo BARR y cols.<sup>2</sup> los que ven que las beta-lipoproteínas serían las más cargadas de colesterol y siendo esto más evidente en los enfermos de ateroma que en los sujetos sanos. Las alteraciones en la fracción beta de las globulinas habrían de ser, según esto, uno de los elementos endógenos más importantes para que se pueda desarrollar el fenómeno de la ateromatosis, si bien habrían de existir otros muchos, tales como los puestos de manifiesto por PICK, STAMLER, RODBARD y KATZ<sup>20</sup> y<sup>21</sup> al estudiar el efecto de los estrógenos sobre la producción de la arteriosclerosis experimental, e incluso los efectos que puede tener esta cura sobre la regresión de las lesiones ya formadas. En un reciente trabajo de BARR<sup>2</sup> se recopilan observaciones interesantes desde este punto de vista al reseñar y hacer resaltar que existen diferencias fundamentales entre el plasma del hombre y el del resto de los mamíferos, pudiendo hacerse una escala en la que el primer té-

## SOBRE LA FISIOPATOLOGIA DE LA HEPARINA

## IV COMUNICACIÓN.

*Relación de la heparina con el espectro proteínico del plasma.*

L. PESCADOR, J. OUTEIRIÑO y B. MARTÍN DE PRADOS.

Dispensario "Virgen de Araceli".  
Instituto Nacional de Cardiología. Madrid.

En el estado actual de nuestros conocimientos, y como ya resumíamos en un trabajo nuestro anterior<sup>23</sup>, parece ser que las fracciones globulínicas, y especialmente las comprendidas en el grupo de la  $\beta$  y la  $\gamma$ , del espectro proteínico del plasma, serían puentes más que fundamentales en la génesis de determinados procesos de arteriosclerosis cuando no de todos ellos. Ya se conoce, por los estudios de arteriosclerosis experimental llevados a cabo por numerosos investigadores, que la dieta colesterínica precisa de alguna otra condición para poder llegar a la formación de lesiones ateromatosas de los vasos. RODBARD, KATZ y colaboradores<sup>27</sup> ya indican que aun con sobrecarga colesterínica en la alimentación, las lesiones de aterosis no aparecen en el pollo hasta que éste no ha cumplido una edad, por lo menos, de ocho semanas, tope éste que ha sido llevado algo más lejos por POLLAK<sup>25</sup> en trabajos anteriores. Pero sea de una u otra manera, es lo cierto que parece como si la colesterina sola no fuese capaz de producir lesiones ateromatosas vasculares, mientras no se unen determinados factores, posiblemente endógenos, que faciliten su acumulación en las paredes de los vasos. Han sido los trabajos de GRAHAM, GOFMAN y colaboradores<sup>12</sup> y<sup>13</sup> los que han venido a poner un punto de claridad sobre este problema al conseguir demostrar la importancia de las moléculas de determinado tamaño (Sf) en la génesis del cuadro general. Ya se sabía que el conejo que mama es capaz de presentar lesiones ate-

mino estaría formado por el mamífero, seguido por el niño recién nacido, la mujer adulta, la mujer menopáusica, y cuyo escalón final sería el hombre adulto. Las diferencias fundamentales habría que buscarlas en el espectro plasmático y la cuantía de lipoproteínas beta. Los estrógenos tendrían efecto sobre el espectro lípido disminuyendo la fracción beta, en tanto que los andrógenos tenderían a aumentarla.

Un aumento de las lipoproteínas ha sido puesto también de manifiesto por GIBERT-QUERALTO y cols.<sup>9</sup> y <sup>10</sup>, quienes manifiestan la importancia que pueda tener en la génesis de determinados estados de ateromatosis y especialmente de la del sistema coronario, si ha habido algún proceso infartal con anticipación, siendo menos importantes en la enfermedad hipertensiva y de mucho menos interés en la arteriosclerosis senil involutiva.

Los trabajos clínicos encaminados al conocimiento del papel de la heparina sobre el sistema circulatorio vinieron a adquirir importancia poco corriente. No habremos de referirnos aquí al efecto hipotensor (KELLER<sup>17</sup>) ni aun al beneficioso obtenido por el tratamiento heparínico de determinadas formas de aterosis vascular. Nos interesa fundamentalmente el reconocer el que tiene sobre el espectro plasmático y su posible efecto corrector de las anomalías existentes. En tal sentido, BALAGUER VINTRÓ<sup>1</sup> encuentra que la administración de heparina endovenosa, en técnica discontinua y con dosis pequeñas, es capaz de hacer regresar la alteración del lipoidograma y hacer regresar, conjuntamente, el cuadro clínico de angor. Los fracasos apuntados por otros autores son interpretados como debidos a una mala clasificación de los casos elegidos, toda vez que el efecto de la heparina se dejaría sentir casi exclusivamente en aquellos sujetos portadores de trastornos íntimos del metabolismo de los lípidos, en tanto que en los otros casos, el de la enfermedad hipertensiva o el de aterosis involutiva, se dejarían influir poco por tal terapéutica, en atención al escaso o nulo juego que habría de tener la heparina en la génesis total del cuadro.

En la arteriosclerosis experimental del conejo se conocen los efectos favorables de la heparina, puestos de manifiesto por HORLICK y DUFF<sup>15</sup> y <sup>16</sup>, quienes, aun cuando no ven alteración de la fracción globulínica del plasma, asisten a un menor depósito de colesterol en la aorta, o incluso a la desaparición de los ya existentes. En manos de HAHN<sup>14</sup>, la opalinidad del suero disminuye bajo los efectos de la heparina después de comidas grasas. Por los estudios de CHARGAFF, ZIFF y MOORE<sup>6</sup> se conoce que la heparina sería capaz de producir una dispersión de las lipoproteínas que se agrupan en la región de las beta y que esta dispersión sería a causa de la rotura de los enlaces, dando lugar a la formación de complejos de proteína y he-

parina, habiendo de ocurrir tal cosa, cuando menos, en la lipoproteína tromboplástica del pulmón.

El papel que la globulina gamma pueda tener en el mantenimiento de la distribución físico-química de las grasas neutras, fué puesto de manifiesto por WOLDOW, CHAPMAN y EVANS<sup>20</sup> estudiando los efectos de tolerancia para las grasas en los sujetos arteriosclerosos. Normalmente, la comida rica en grasa produce un enturbiamiento del suero que empieza a ceder pasadas cinco horas en el sujeto sano. Si entonces se procede a la inyección de heparina, el aclaramiento del plasma se hace de una manera vertical. En el sujeto arterioscleroso, el enturbiamiento del suero se mantiene durante bastante más tiempo y la inyección de heparina es capaz de hacerlo aproximarse más a las condiciones de normalidad. La concentración de globulina gamma disminuye por efecto de la heparina, a la vez que tiene lugar el aclaramiento lipémico del suero.

Las más concretas observaciones de LEVER<sup>18</sup> estudiando el efecto de la heparina en la xantomatosis y en la hiperlipemia idiopática dieron como consecuencia la observación de que en seis casos sobre ocho estudiados de xantomatosis la heparina produce un descenso de la fracción  $\beta^1$  compensada por el aumento de la  $\alpha^2$  y no se producen variaciones en los fosfolípidos.

En la hiperlipemia idiopática ve cómo la heparina es capaz de producir una disminución de la turbidez del suero, a la vez que un descenso en las cifras de colesterolina y fosfolípidos.

Indudablemente, si la heparina tiene un efecto fraccionador sobre las moléculas con  $S_f$  superior a 20, cabría pensar en que el déficit de heparina facilitaría la existencia de estas moléculas y, por ende, la ateromatosis. Cabría también pensar en la posible relación entre las cifras de colesterolina y las de globulinas beta o gamma, e incluso relacionar éstas con las de heparina.

En el grupo de enfermos estudiados por nosotros, hemos hecho las determinaciones de colesterolina con el método de Soll; las fracciones globulínicas del plasma, con el método químico de fraccionamiento y lectura con el espectrofotómetro, y la determinación de la actividad heparínica, con el azul de toluidina, según el proceder propuesto por uno de nosotros<sup>19</sup>.

Se han practicado un total de 43 determinaciones.

Resulta ante todo evidente que en la gran mayoría de los enfermos estudiados se hace sentir el aumento notable en que se encuentran los valores de globulina beta y gamma, hecho éste que ya representa algún valor con respecto al papel que les pueda corresponder en la génesis de la ateromatosis, y que ha sido ya resaltado por los autores antes citados. A pri-

mera vista, las cifras heparínicas tienen bastante relación con la existencia de dicho aumento en las globulinas. La figura 1 nos pone de manifiesto, en un sistema de ordenadas, la relación que pudiera haber entre unas y otras, viéndose que los valores de aumento de la glo-

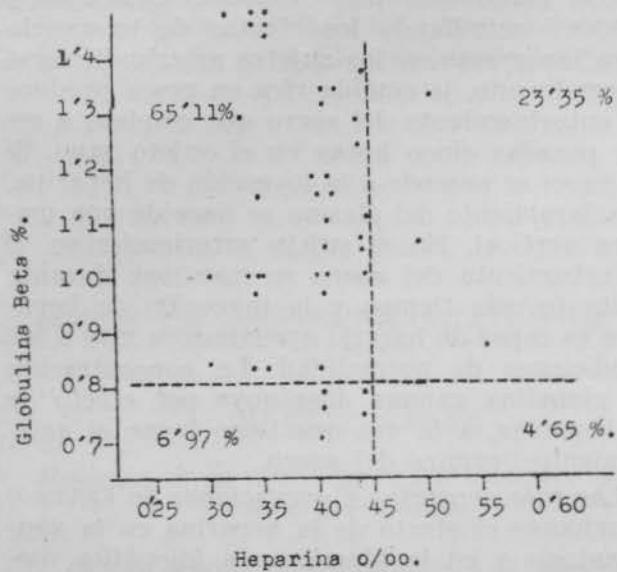


Fig. 1.

bulina beta corresponden en el 65,11 por 100 a enfermos portadores de cifras heparínicas de escasa cuantía, existiendo solamente diez determinaciones en las que se obtienen valores elevados de globulina beta junto con cifras normales o elevadas—algunas en gran cuantía—de la actividad heparínica del plasma. Este grupo viene a constituir un 23,35 por 100, existiendo normalidad globulínica con cifras bajas de heparina en un 6,97 por 100 de los casos y normalidad globulínica con cifras altas de heparina en un 4,65 por 100. Las cifras son lo suficientemente elocuentes para ahorrar todo comentario, pero resulta interesante el observar el elevado número de sujetos en los que se obtienen valores elevados de globulina beta, a la vez que las cifras de heparina son normales o ligeramente altas.

Si nosotros relacionamos las cifras de betaglobulina con las de heparina, obtendremos un cociente con valores normales en las proximidades de 1,66. El estudio de este cociente en nuestros casos nos ha demostrado que aun cuando los valores absolutos puedan coincidir con cifras de normalidad, los relativos ofrecen verdaderas cifras anormales.

En algunos casos, no obstante, las desviaciones se habían realizado a expensas de la gamma-globulina, y así vemos elevaciones del cociente gamma-globulina/heparina con normalidad del anterior. Con esta globulina podemos hacer consideraciones análogas a las hechas con la beta, toda vez que si alguna vez aparecen en contradicción los valores de ésta y los de heparina, la relación entre ambos adquiere fácilmente caracteres patológicos. Normalmen-

te, el cociente gamma-globulina/heparina tiene valores que oscilan sobre el 1,33, cifra ésta que es sobre pasada, con mucho, en los enfermos afectos de ateroma vascular, indicándonos así la anormalidad existente. En la figura 2 aparecen relacionados los valores de gamma-globulina y heparina, pudiendo verse de manera clara cómo el 58 por 100 de ellos se encuentran encuadrados en el sector superior-izquierdo, en donde habrán de coincidir los valores anormales de ambos factores. Queda, de todas suertes, un 23,35 por 100, en los que aparecen grandes cifras de gamma-globulina junto con valores normales o elevados de heparina. Pero cuando estudiamos la relación entre ambas, podremos ver que el valor de normabilidad es sobre pasado en todos los casos salvo en nueve, en los que habrá de coincidir precisamente con desviaciones del cociente beta-globulina/heparina, pareciendo como si las cifras de una y otra globulina tuviesen un cierto estado de equilibrio en la totalidad de las globulinas existentes y que la alteración de una de ellas, cuando menos, habría de condicionar la aparición de un espectro ateromatoso. En el cuadro adjunto aparecen los valores obtenidos por nosotros en los enfermos estudiados.

Los valores mínimos de heparina corresponden a los núms. 29, 41 y 42. En el primero de ellos aparecen notablemente aumentadas las fracciones globulinas beta y gamma, no ocurriendo así en los dos restantes, en los que aparecen valores que pueden corresponder muy bien a la

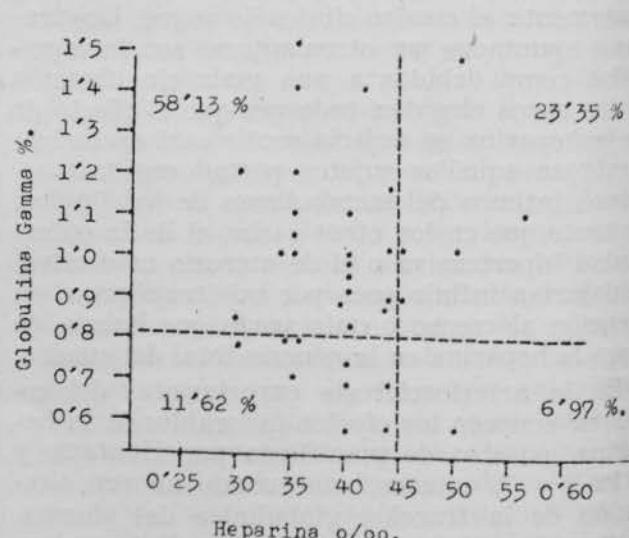


Fig. 2.

normalidad; pero cuando vemos las cifras obtenidas en las fracciones  $\beta/H$  y  $\gamma/H$ , podremos apreciar que sobre pasan, con mucho, los límites asignados a la normalidad. Parece ser, según esto, que no serían tan interesantes los valores absolutos de beta y gamma-globulina como sus valores relativos a la actividad heparínica del plasma, y que tan anormal puede ser un

Núm.	Heparina	$\beta$ -globulina	$\gamma$ -globulina	$\beta/H.$	$\gamma/H.$
1	0,35	1,55	0,95	3,28	2,71
2	0,35	1,60	0,80	4,57	2,78
3	0,45	1,20	0,50	2,66	1,11
4	0,50	1,40	0,55	2,80	1,11
5	0,35	1,60	0,80	4,57	2,78
6	0,40	0,95	0,85	3,27	2,12
7	0,35	1,50	1,20	4,28	3,42
8	0,40	1,00	1,00	2,50	2,50
9	0,45	1,05	0,90	2,34	2,00
10	0,35	0,95	1,00	2,71	2,87
11	0,50	1,35	1,05	2,70	2,10
12	0,40	0,60	2,20	1,50	5,50
13	0,40	0,75	1,70	1,87	4,25
14	0,40	0,70	1,85	1,75	1,85
15	0,40	1,10	1,35	2,75	3,37
16	0,35	0,80	1,60	2,28	4,58
17	0,45	1,10	1,20	2,44	2,66
18	0,45	1,30	0,91	2,88	2,02
19	0,40	0,80	1,10	2,00	2,75
20	0,40	1,30	0,75	3,25	1,87
21	0,40	1,00	1,00	2,50	2,50
22	0,40	1,05	0,90	2,62	2,20
23	0,40	1,15	0,85	2,87	2,12
24	0,35	1,00	0,75	2,85	2,14
25	0,35	1,00	1,10	2,85	3,14
26	0,35	0,80	1,45	2,28	4,14
27	0,35	1,15	0,90	3,28	2,57
28	0,45	1,15	0,95	2,55	2,11
29	0,30	1,70	1,20	5,66	4,00
30	0,35	1,55	1,65	4,42	4,71
31	0,40	1,20	0,55	3,00	1,37
32	0,55	0,85	1,10	1,54	3,14
33	0,50	1,05	1,45	2,10	2,90
34	0,45	0,65	3,31	1,44	7,35
35	0,45	0,75	1,00	1,66	2,22
36	0,40	0,75	1,55	1,87	3,87
37	0,45	1,45	0,95	3,22	2,11
38	0,45	1,10	0,70	2,44	1,55
39	0,35	0,95	1,35	2,71	3,85
40	0,40	1,35	0,70	3,37	1,75
41	0,30	1,00	0,80	3,33	2,66
42	0,30	0,85	0,85	2,83	2,83
43	0,40	1,20	0,95	3,00	2,37

valor de 0,85 para cada una de las fracciones como los valores de 1,70 y 1,20, estando todo esto en relación con la heparina libre de que disponga el organismo.

Cabe pensar, a la vista de esto, que la heparina actuaria, en referencia a las fracciones globulínicas, no como un mero cercenador, sino más bien como un protector de las paredes vasculares o, en otro caso, evitando el transporte de las grandes moléculas que habrían de realizar las globulinas, y especialmente las del grupo beta. A este respecto merecen compararse los valores de beta-globulina y colesterina obtenidos en los diferentes enfermos y observaremos que en el 83,33 por 100 de los casos de ateroma vascular se encuentran los puntos en zona totalmente anormal, tanto en los valores que se refieren a la colesterina como en los que lo hacen a la beta-globulina, conforme aparece en la figura 3, hecho éste que nos hace pensar en la pequeñez relativa de los valores heparínicos encontrados y razón también por

la cual hemos procedido al tratamiento con heparina aun en aquellos sujetos en los que los valores de actividad heparínica del plasma nos habían arrojado cifras normales o hipernormales y hemos podido asistir a la mejoría subjetiva del síndrome dolor en los afectados de ate-

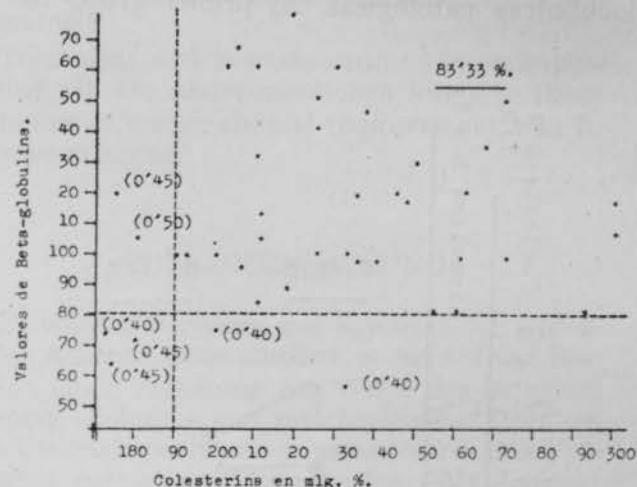


Fig. 3.—Los valores encerrados entre paréntesis corresponden a los de la actividad heparínica del plasma.

roma coronario. Análogas consideraciones podríamos hacer en lo referente a la relación entre gamma-globulina y colesterina, que aparecen explicadas en la figura 4. Resulta, pues, con todo esto que en el juego de cuantía de las diversas fracciones globulínicas, de colesterina y de actividad heparínica de la sangre, existe una correlación cuya rotura condiciona la aparición de posibilidad de ateromatosis y que la heparina vendría a constituir un elemento que, segregado por la pared vascular, sería piedra fun-

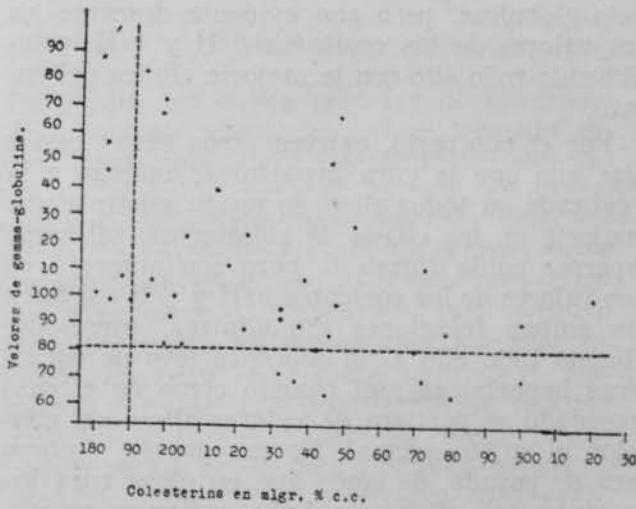


Fig. 4.

damental en la protección de la misma, en parte por su poder de fraccionador y en parte también por la mera acción protectora directa. En apoyo de tales ideas estaría el curso seguido por los enfermos tratados solamente con heparina y en los que, de una manera pareja con

la mejoría clínica, se ve la tendencia a la normalización de los valores patológicos que tenían en los otros factores. Por el contrario, en aquellos enfermos en los que la evolución se hace de una manera desfavorable, no se asiste jamás a dicha normalización, e incluso en algunos de ellos se ven aumentar las fracciones globulínicas patológicas. Al primer grupo co-

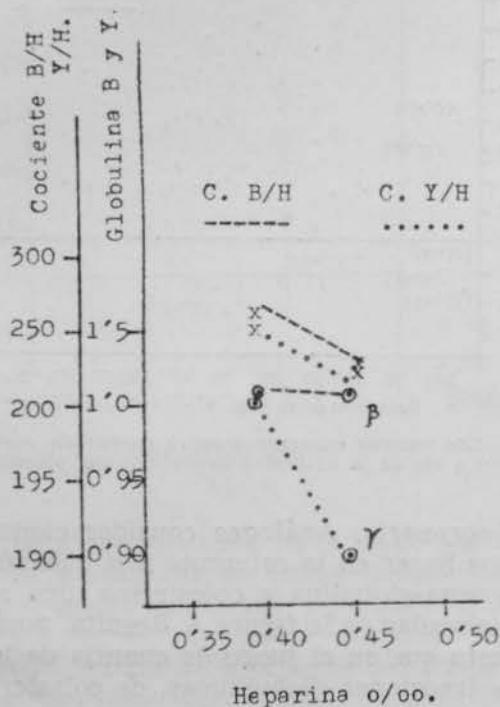


Fig. 5.

rrponde la gráfica de la figura 5, en la que se asiste al descenso en los valores de gamma-globulina con permanencia en las cifras de la beta-globulina, pero con evidente descenso en los valores de los cocientes  $\beta/H$  y  $\gamma/H$ , coincidiendo todo ello con la mejoría clínica del sujeto.

Por el contrario, existen otros casos en los que aun con la cura heparínica, análoga a la realizada en todos ellos, se puede asistir a una mejoría en las cifras de colesterolina, tal como aparece en la figura 6, pero con aumento en los valores de los cocientes  $\beta/H$  y  $\gamma/H$  así como de ambas fracciones globulínicas, correspondiendo todo ello a un descenso leve de las cifras heparínicas aun cuando como en el caso reseñado se partiera de valores altos con relación al sujeto normal. Merece citarse, siquiera sea de pasada, de cómo aun en plena cura heparínica los valores de dicha sustancia en sangre se han hecho menores que los existentes en las cifras de partida. El hecho, que vemos repetirse con gran frecuencia, nos hace pensar en la realidad de nuestra observación de que no sería tan interesante el valor absoluto de las cifras heparínicas como la de aquel otro de su relación con las diversas fracciones globulínicas del plasma.

## CONCLUSIONES.

1.<sup>a</sup> En los sujetos portadores de ateromatosis vascular es frecuente encontrar alteraciones evidentes del reparto globulínico en el plasma con notorios aumentos de las fracciones beta y gamma.

2.<sup>a</sup> La relación entre los valores de beta-globulina o gamma-globulina y las cifras halladas en colesterolina demuestra cómo en un tanto por ciento elevado de los casos aparece situada en el cuadrante totalmente patológico del sistema de ordenadas.

3.<sup>a</sup> Los valores heparínicos del plasma, en un tanto por ciento muy elevado, aparecen notablemente disminuidos. En aquellos casos en que las cifras absolutas muestran una normalidad aparente, la relación de las cifras de globulinas con las de heparina muestra la fuerte hipo-heparinemia existente.

4.<sup>a</sup> El conjunto de las relaciones colesterolina/heparina, beta-globulina/heparina y gamma-globulina/heparina, vendría a formar una constelación cuya rotura y desequilibrio habría de ser una de las bases para la aparición de la ateromatosis.

5.<sup>a</sup> La cura con heparina es capaz de hacer regresar, a límites próximos a la normalidad,

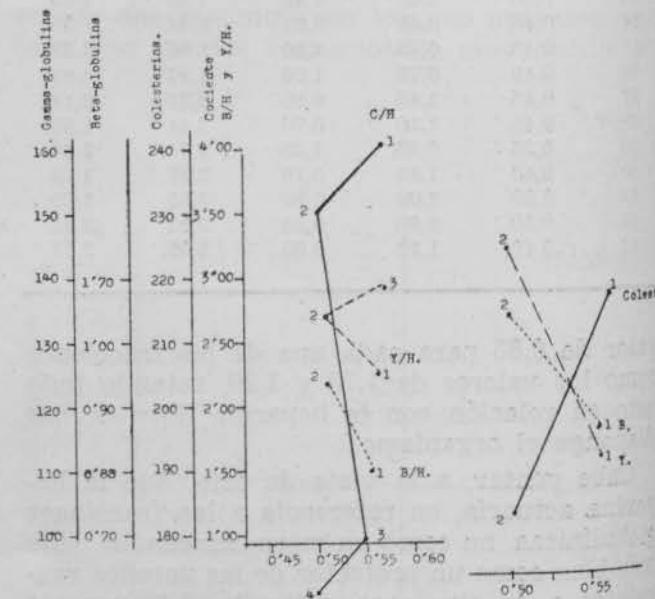


Fig. 6.

aquellos valores que estuviesen alterados, ocurriendo esto en los sujetos en que se asiste a la mejoría clínica.

## RESUMEN.

Se estudian sujetos portadores de síndrome de ateromatosis vascular, en los que se demuestra la existencia de un aumento de los valores de globulina beta y gamma, a la vez que se pro-

duce un descenso en las cifras de heparina del plasma. La relación entre las cifras de globulina, en sus dos fracciones, con las de heparina, hace que aparezcan como anormales aquellos sujetos en quienes en un principio se habían obtenido cifras de numeración normal. La hipoheparinemia relativa aparece aquí bien manifiesta y se puede pensar en que la relación de la beta-globulina/heparina, gamma-globulina/heparina o colesterina/heparina, representaría una constelación de relaciones que al romperse daría lugar a la aparición de condiciones para el desarrollo de la ateromatosis. La cura hepárinica en estos individuos muestra la mejoría de los datos numéricos en aquellos sujetos en que se alcanza la misma mejoría clínica.

## BIBLIOGRAFIA

1. BALAGUER VINTRO.—II Cong. Nac. de Geriat. Valencia, 1954.
2. BARR, D. P.—Circulation, nov. 1953.
3. BEIGBLOCK, K. W., K. SICKEL y R. CLOTTEN.—Münch. Med. Wschr., 416 y 454, 1952.
4. BINDER, J. M., G. M. KALMASON, E. J. DRENICK y L. ROSE.—Jour. Am. Med. Ass., 151, 987, 1953.
5. BRAGDON, J. H.—Circulation, 5, 641, 1952.
6. CHARGAFF, E., M. ZIFF y D. H. MOORE.—J. Biol. Schem., 139, 383, 1941.
7. ENGELBERG, H.—Amer. J. Med. Sci., 224, 487, 1952.
8. ENGELBERG, H. y T. B. MASSELL.—Amer. J. Med. Sci., 225, 14, 1953.
9. GIBERT-QUERALTO, J., BALAGUER-VINTRO y GRAU-CODINA.—II Cong. Mundial de Cardiol. Washington, 1954.
10. GIBERT-QUERALTO, J., BALAGUER-VINTRO y GRAU-CODINA.—Med. Clin., 24, 18, 1955.
11. GOFMAN, J. W., H. B. JONES, F. T. LINDGREEN, H. A. ELLIOT y B. STRINOVER.—Circulation, 2, 151, 1950.
12. GOFMAN, J. W., F. T. LINDGREEN, H. A. ELLIOT, W. MANTZ, J. HERWITZ, B. STRINOVER, V. HERRING y T. P. LYON.—Science, 111, 166, 1950.
13. GRAHAM, D. M., T. P. LYON, J. W. GOFMAN, H. B. JONES, A. YANKLEY, J. SIMONTON y S. WHITE.—Circulation, 4, 666, 1951.
14. HAHN, P. F.—Science, 98, 19, 1943.
15. HORLICK, L. y G. L. DUFF.—Arch. Path., 57, 417, 1954.
16. HORLICK, L. y G. L. DUFF.—Arch. Path., 57, 495, 1954.
17. KELLER, R.—Praxis, 12, 1953.
18. LEVER, W. F.—Science, 27, nov. 1953.
19. OUTEIRINO, J. y OUTEIRINO HERNÁN, J.—Diag. Biol., 1, 447, 1952.
20. PICK, R., J. STAMLER, S. RODBARD y K. N. KATZ.—Circulation, 6, 267, 1952.
21. PICK, R., J. STAMLER, S. RODBARD y K. N. KATZ.—Circulation, 6, 267, 1952.
22. PIERCE.—Circulation, 5, 401, 1952.
23. PISCADOR, L., J. OUTEIRINO, B. MARTÍN DE PRADOS y V. SAINZ.—Rev. Clin. Esp., 55, 348, 1954; 56, 15, 1955 y 56, 94, 1955.
24. POLLAK, O. J.—Arch. Path., 43, 387, 1947.
25. POLLAK, O. J.—Circulation, 7, 702, 1953.
26. RAYNAUD, R. y cols.—Presse Méd., 1, 215, 1952.
27. RODBARD, S., L. N. KATZ, C. BOLENE, R. PICK, M. D. LOWENTHAL y G. GROSS.—Circulation, 3, 867, 1951.
28. SOULIER, J. P. y ALAGILLE, D.—Sem. Hop. Paris, 29, 63, 1953.
29. WOLDOW, A., J. E. CHAPMAN y J. M. EVANS.—Amer. Heart J., 47, 568, 1954.

## SUMMARY

Some patients suffering from the vascular ateromatosis syndrome were studied. They were found to exhibit an increase in the levels of beta- and gamma-globulin together with a decrease in the plasma heparin levels. The relationship between levels of globulin—the two fractions given above—and those of heparin is responsible for the fact that those subjects in

whom normal values are found may subsequently appear as abnormal. Relative hypoheparinemia was manifest in the patients studied; there is reason to think that the beta-globulin/heparin, gamma-globulin/heparin and cholesterol/heparin ratios represent a system of related values whose lack of balance would result in the occurrence of conditions favouring atherosclerosis.

Treatment with heparin resulted in an improvement in the above-mentioned levels in those patients in whom clinical improvement was likewise attained.

## ZUSAMMENFASSUNG

Es werden Personen mit Syndrom der vaskulären Ateromatose studiert, wobei auf das Bestehen einer Erhöhung der Werte des beta und gamma Globulins und gleichzeitigem Absinken des Plasmaheparins hingewiesen wird. Das Verhältnis der Werte dieser beiden Globulinfraktionen zu den Heparinwerten zeigt jene Personen als abnormal auf, welche im Anfang Zahlen normaler Werte ergaben. Die relative Hypoheparinämie tritt hier ganz augenscheinlich auf, und es ist denkbar, dass die Beziehung zwischen Globulin beta-Heparin, Globulin gamma-Heparin, oder Cholesterin-Heparin eine Konstellation bildet, deren Störung einen Zustand hervorruft, welcher zur Entwicklung der Ateromatose führt.

Das Heilverfahren mit Heparin erzielt eine Verbesserung der Werte bei jenen Personen die auch eine klinische Besserung aufweisen.

## RÉSUMÉ

On étudie des sujets porteurs de syndrome d'athéromatose vasculaire, chez lesquels on prouve l'existence d'une augmentation des valeurs de globuline beta et gamma, en même temps qu'il se produit une descente dans les chiffres d'héparine du plasma. Le rapport entre les chiffres de globuline, dans ses deux fractions, avec ceux de l'héparine, fait paraître comme anormaux les sujets chez lesquels, en principe, on avait obtenu des chiffres de numération normale. L'hypohéparinémie relative se présente ici très manifeste, et l'on peut penser que le rapport de la beta globuline/héparine, gamma globuline/héparine ou cholestérol/héparine, représenterait une constellation de rapports qui, en se brisant, donnerait lieu à l'apparition de conditions pour le développement de l'athéromatose.

La cure héparinique chez ces individus, montre l'amélioration des données numériques, chez les sujets où on obtient aussi amélioration clinique.