

DISLIPOPROTEINEMIAS Y CARDIOPATIA ISQUEMICA PREMATURA HALLAZGOS EN 130 CASOS

José G. Jiménez M. *, Roberto Ortiz C. **, Marco A. Vargas P. *,
Zulema Jiménez S. *, Ana G. Arauz H. *, Alvaro Aguilar P. **, Eric Mora M. ***

RESUMEN

La aterosclerosis coronaria es una enfermedad multifactorial y responsable de la mayoría de los casos de cardiopatía isquémica. En este informe se presentan veinte y nueve hombres con cardiopatía esquémica (edad: 51.2 ± 1.5 años; peso: 73.9 ± 1.9 Kg) y se comparan con quince sujetos control (edad: 50.0 ± 1.4 años; peso: 70.8 ± 2.1 Kg). Los factores de riesgo coronario encontrados en los pacientes fueron las dislipoproteinemias, la hipertensión arterial, el fumado y la obesidad. Comparado con los controles, los pacientes tenían concentraciones más bajas de colesterol en las lipoproteínas de alta densidad (31.4 ± 2.6 vs. 46.1 ± 4.2 mg/dl, $p < (0.01)$; concentraciones de triglicéridos mayores (255.5 ± 62.3 vs 94.7 ± 20.4 , $p < (0.05)$ y no había diferencias en la concentración de colesterol total. La relación LDL/HDL fue mayor en los pacientes que en los controles (4.99 ± 0.5 vs 2.9 ± 0.5 , respectivamente ($p < 0.01$). Diez pacientes diabéticos no insulino dependientes tenían anormali-

dades lipídicas aún más severas que los no diabéticos. Doce pacientes participaron en un programa de intervención dietética durante tres meses. Al final de los tres meses se observó una mejoría en las concentraciones de lípidos; sin embargo, no se logró normalizar el perfil de lípidos y lipoproteínas. En conclusión, los pacientes con cardiopatía isquémica presentan variadas alteraciones en el perfil de lípidos y lipoproteínas, especialmente los diabéticos, que persisten a pesar de intervención nutricional adecuada. (Rev. Cost. Cienc. Méd. 1988; 9(1):55-66].

INTRODUCCION

La enfermedad de las arterias coronarias y sus complicaciones son la causa un gran número de las muertes que anualmente ocurren en Costa Rica (19). El Costo que representa la atención de pacientes a causa de un infarto de miocardio y sus complicaciones y las incapacidades que estas enfermedades generan es muy elevado. Los factores asociados al desarrollo de la enfermedad coronaria son múltiples (1, 5, 8, 11, 13, 16, 20, 23, 25, 27, 32), usualmente se presentan juntos en un mismo individuo, y cuando ésto ocurre, tienen un efecto sinérgico (11, 16). La hipercolesterolemia es un factor esencial en el desarrollo

* Unidad de Bioquímica y Nutrición INCIENSA, Apartado 4, Tres Ríos, Cartago, Costa Rica.

** Servicio de Cardiología Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica.

*** Servicio de Endocrinología, Hospital Calderón Guardia, San José, Costa Rica.

de la aterosclerosis, especialmente cuando la elevación del colesterol se debe a aumento en la concentración de las lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL) (11, 16). Por el contrario, el colesterol en las lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL) constituye un factor protector (5, 11), ya que se vincula a estas lipoproteínas en el transporte inverso de colesterol de los diversos tejidos al hígado para su eliminación (5, 11, 12).

Se ha demostrado que es posible reducir la mortalidad producida por la enfermedad coronaria al disminuir los principales factores de riesgo coronario (3, 4, 6, 9, 17, 18, 22, 33). En pacientes con enfermedad de las coronarias que necesitan revascularización de estos vasos, la reobstrucción del puente es independiente de la presencia de factores tales como el fumado, la hipertensión arterial o la diabetes mellitus, pero si está asociado con dislipidemias (7). De tal forma, al considerar las intervenciones terapéuticas del paciente con cardiopatía isquémica, las anomalías en la concentración de lípidos y lipoproteínas representan una variable que se debe tener presente para reducir el riesgo de futuras complicaciones asociadas a ésta enfermedad.

No obstante la alta mortalidad por enfermedad coronaria en Costa Rica (19), por el momento, no se dispone de información completa de los factores de riesgo existentes en los pacientes que presentan cardiopatía isquémica prematura en este país.

En este reporte se analizan los principales factores de riesgo en un grupo de pacientes con cardiopatía isquémica, prematura, y se estudia el impacto de la intervención nutricional sobre la concentración de lípidos y lipoproteí-

nas. El presente estudio no pretende demostrar la prevalencia de los factores de riesgo en sujetos con cardiopatía isquémica, puesto que este grupo representa sólo una pequeña muestra de pacientes con esta enfermedad en Costa Rica; sin embargo, plantea la problemática de su manejo especialmente en relación a las dislipoproteinemias y al efecto que la diabetes mellitus tiene sobre el perfil de lípidos.

MATERIAL Y METODOS

Veinte y nueve varones con cardiopatía isquémica prematura constituyen el grupo de estudio. Los pacientes acudieron a los Servicios de Cardiología del Hospital San Juan de Dios y de Endocrinología del Hospital Calderón Guardia para evaluación por manifestaciones clínicas de angina de pecho, por haber sufrido infarto de miocardio o para control de la diabetes mellitus y fueron referidos a la Unidad de Bioquímica y Nutrición del INCIENSA para el estudio del perfil de lípidos y lipoproteínas. Los pacientes iniciaron las manifestaciones clínicas de cardiopatía isquémica o a 24 meses antes de la evaluación actual, excepto uno que tuvo un infarto de miocardio 15 años antes.

Veinte y dos pacientes eran sobrevivientes de infarto de miocardio, definido según el cuadro clínico y anomalías electrocardiográficas y elevación de enzimas, y los restantes presentaron manifestaciones de angina de pecho y demostración angiográfica de obstrucción coronaria de más del cincuenta por ciento de la luz arterial, y estaban siendo evaluados para revascularización coronaria. En dos casos se había practicado angioplastia coronaria y en siete un puente coronario.

Quince individuos sanos de peso y de edades similares a los pacientes, que estaban libres de enfermedades cardiovasculares, sirvieron como controles. Ninguno de los pacientes o los sujetos control tenía evidencia clínica o de laboratorio de disfunción tiroidea, hepática o renal.

Doce de los pacientes iniciaron control nutricional en la Unidad de Bioquímica y Nutrición del INCIENSA de acuerdo a la metodología establecida en esta unidad (2).

A los pacientes y controles se les realizó una historia clínica y examen físico que incluyó medición de las circunferencias de abdomen (CA), y de la cadera (CC) con una cinta métrica inextensible; la relación CA/CC se tomó como un índice de la distribución del tejido adiposo (31).

Después de 12 horas de ayuno, se tomó una muestra de sangre venosa por venipuntura, empleando tubos al vacío, para determinaciones de lípidos y lipoproteínas. El suero se separó por centrifugación a 2.500 rpm a 4°C en los primeros 20 minutos de extraída la sangre. El suero se mantuvo a 4°C y las determinaciones de colesterol, triglicéridos y de colesterol HDL se realizaron durante las primeras 24 horas de tomada la muestra. En algunos casos, el suero se congeló a -20 °C y las determinaciones de lípidos y lipoproteínas se realizaron ocho días después de obtenida la muestra. Las determinaciones de colesterol y triglicéridos se realizaron empleando métodos enzimáticos, como ha sido descrito previamente (24). La concentración de colesterol LDL se calculó mediante la fórmula de Friedewal, siempre que la concentración de triglicéridos fuera menor de 400 mg/dl (24).

Los doce pacientes que tuvieron la in-

tervención nutricional, recibieron una sesión de instrucción general sobre nutrición, y se les entregó un formulario para obtener un registro de tres días para el análisis de consumo de alimentos. A cada uno de los pacientes se le prescribió una dieta basada en las recomendaciones de la Asociación Americana del Corazón (2, 14, 26) con el fin de reducir el peso y normalizar las concentraciones anormales de lípidos y lipoproteínas. La evaluación posterior se llevó a cabo cada mes, hasta completar tres meses. Durante este período, la adherencia a la dieta se comprobó repetidas evaluaciones nutricionales, y las determinaciones de la concentración de lípidos y lipoproteínas se repitió a los tres meses de iniciada la intervención.

Se determinó las diferencias entre los grupos utilizando la prueba de Student no apareada y mediante el análisis de proporciones (Microsoft, Ecosoft, empleando una computadora Kaypro). Las comparaciones entre el mismo grupo se analizaron mediante la prueba de Student apareado. Se consideró que las diferencias eran significativas si $p < 0,05$.

RESULTADOS

El Cuadro 1 ilustra las principales características de los grupos de estudio. Con el fin de definir mejor las características de los sujetos, los datos antropométricos de los pacientes con cardiopatía isquémica prematura, diabéticos y no diabéticos fueron analizados por separado. No existían diferencias en la edad ni en el índice de masa corporal ($IMC = Kg/cm^2$) en los pacientes y controles. Sin embargo, la relación de la circunferencia abdominal, circunferencia de cadera (CA/CC) fue

mayor en los pacientes diabéticos, indicando una distribución predominante

abdominal de la grasa corporal en los diabéticos.

CUADRO 1

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS POR DISLIPOPROTEINEMIAS Y CARDIOPATIA PREMATURA

	CONTROLES (n = 15)	PACIENTES	
		No diabéticos (n= 19)	Diabéticos (n= 10)
EDAD	50,0 + 1,4	51,5 + 1,8	51,6 + 2,6
IMC*	25,7 + 0,7	25,6 + 0,8	26,3 + 1,0
CA/CC**	0,9 + 0,01	0,9 + 0,01	1,0 + 0,01***

Resultados = X + SEM

* = Indice de masa corporal (Kg/m²)

** = Circunferencia abdominal / circunferencia de cadera

*** = P < 0,02

En el Cuadro 2 se muestran algunos de los factores de riesgo en los pacientes al momento del diagnóstico de cardiopatía isquémica y se comparan con los controles. Los principales factores de riesgo coronario más frecuentes fueron hipertensión arterial, tabaquismo y dislipoproteinemias. Como los sujetos control fueron seleccionados de una población normal, desconocían si eran portadores de algún tipo de dislipoproteinemia; al estudiarse en cinco de ellos se encontró anormalida-

des en los lípidos y lipoproteínas, por lo que se incluyeron en este cuadro con fines comparativos. Durante esta evaluación, siete pacientes previamente fumadores habían dejado el hábito. Solo tres pacientes hipertensos que recibían tratamiento antihipertensivo mantenían cifras de presión arterial sobre 140/90. La glicemia estaba dentro de límites normales en los controles y en los pacientes no diabéticos, y varió entre 90 y 180 mg/del en los diabéticos.

CUADRO 2**FACTORES DE RIESGO CORONARIO AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO
EN PACIENTES CON CARDIOPATIAS ISQUEMICAS PREMATURA
Y CONTROLES**

FACTOR DE RIESGO	Pacientes		Controles		P
	N	%	N	%	
Obesidad	20	69	8	53	ns
Diabetes mellitus	10	34	0	0	
Hipertensión arterial	12	41	4	27	< 0,01
Tabaquismo	14	48	2	13	< 0,001
Historia de Dislipoproteinemia	16	55	5	33	< 0,0001

La Figura 1 muestra la concentración promedio de lípidos y lipoproteínas y la relación LDL colesterol/HDL colesterol en los pacientes y controles. La concentración de triglicéridos ($255,5 \pm 62,3$ vs $94,7 \pm 20,4$ mg/dl, $p < 0,023$) y la relación LDL / HDL ($4,99 \pm 0,5$ vs $2,9 \pm 0,5$, $p < 0,01$), eran significativamente mayores en los pacientes que en los controles, y la concentración del colesterol HDL significativamente menor en los pacientes, ($31,4 \pm 2,6$ vs $46,1 \pm 4,2$ mg/dl, $p < 0,01$). Todos los pacientes con cardiopatía isquémica tenían alguna anomalía

en el perfil de lípidos y lipoproteínas. Las anomalías más comúnmente encontradas en los pacientes fueron concentraciones reducidas de colesterol en HDL (55,2%), seguida por elevaciones en la concentración de triglicéridos y de colesterol (37 y 34% de los casos, respectivamente). En los sujetos control, la anomalía más común fue la hipercolesterolemia (33%), mientras que se observó reducciones en la concentración de colesterol HDL sólo en los tres casos en los que también se presentaron elevaciones en los triglicéridos.

Figura 1

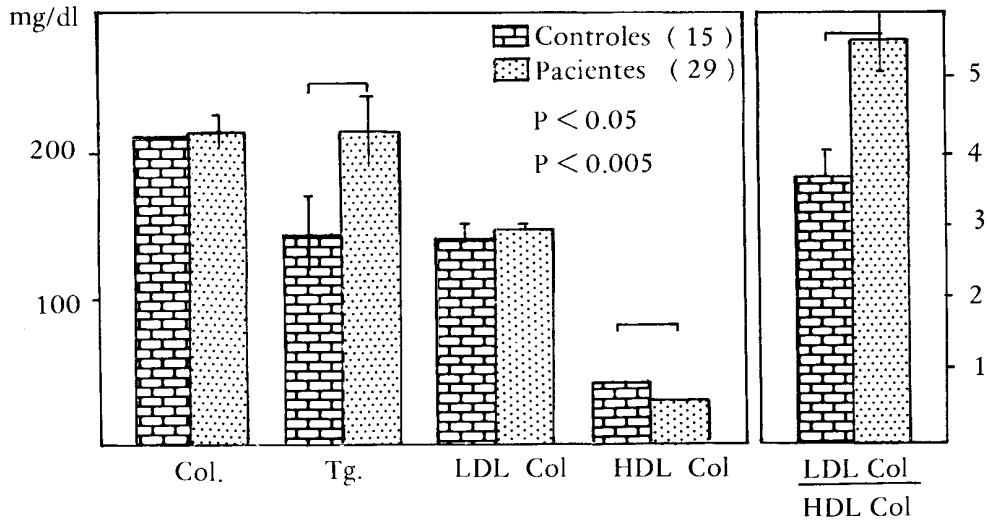


FIG. 1: Concentración de lípidos y lipoproteínas (mg/dl) y la relación LDL/HDL colesterol en pacientes con cardiopatía isquémica prematura y controles.

El Cuadro 3 compara la concentración de lípidos y lipoproteínas en el grupo de pacientes con cardiopatía isquémica prematura no diabéticos, diabéticos y controles (todos los pacientes diabéticos eran no insulino dependientes, sin embargo, cinco requerían insu-

lina para su control metabólico). Los pacientes diabéticos presentaron concentraciones muy bajas de colesterol HDL y que la relación LDL/HDL estaba muy elevada aún cuando se comparó con los pacientes no diabéticos.

CUADRO 3

**CONCENTRACION DE LIPIDOS, LIPOPROTEINAS Y LA RELACION LDL/HDL
HOMBRES CON CARDIOPATIA ISQUEMICA PREMATURA**

	CONTROLES (n= 15)	PACIENTES	
		No diabéticos (n= 19)	Diabéticos (n= 10)
Col Total	194,5 +12,3	209,9 +12,4	221,3 +16,4
Triglicéridos	94,7 +20,4	265,6 + 60,2*	211,3 +23,3
LDL Col	123,2 +14,2	135,9 + 8,5	158,3 +18,7
HDL Col	46,1 + 4,2	31,6 + 2,7*	22,5 + 2,4**o
LDL/HDL	2,9 + 0,5	4,4 + 0,3*	7,2 + 0,9**oo

Resultados = X + SEM

- * P < 0,05 comparado con controles
- ** P < 0,01 comparado con controles
- o P < 0,02 comparado con no diabéticos
- oo P < 0,01 comparado con no diabéticos

Los doce pacientes que participaron en la intervención nutricional durante tres meses redujeron de peso moderadamente de 73,5 ± 2,6 a 70,0 ± 2,5 Kg. (p <0,05) y aquellos con diabetes mantuvieron concentraciones de glicemia similares antes y después de la intervención. Al final de este período, se observó cambios en el perfil de lípidos y lipoproteínas, que se ilustran en la Figura 2. La concentración de colesterol y colesterol LDL varió en la misma dirección, (colesterol: 213,6 ± 13,8 vs 210,1 ±6,2; LDL colesterol 151,2 ±

13,2 vs 143,9 ± 10,0 mg/dl respectivamente), pero estos cambios no fueron significativos. Por el contrario, se observó una reducción en la concentración de triglicéridos del un 20 por ciento (triglicéridos: 251,5 ± 87,2 vs 198,5 ± 33,1 mg/dl). El cambio del colesterol HDL fue muy variado; en cinco sujetos el colesterol HDL subió, en los restantes se mantuvo igual o bajó (colesterol HDL: 31,4 ± 3,6 vs 34,0 ± 3,0 mg/dl). La relación LDL/HDL mostró una disminución en la mayoría de los casos (5,4 ± 0,7 vs 4,9 ± 1,0) como

resultado de los cambios recíprocos en el colesterol LDL y colesterol HDL.

Finalmente, las drogas que más frecuentemente estaban siendo usadas por los pacientes era los bloqueadores beta, bloqueadores de la entrada de calcio, ácido acetil salicílico y antiplaquetarios. Cinco pacientes diabéticos usaban insulina de acción intermedia y el resto hipoglicemiantes orales y dieta para controlar la glicemia. Ninguno de los pacientes diabéticos estudiados estaba descompensado.

DISCUSION

La cardiopatía isquémica es la primera causa de muerte en la población adulta costarricense. En los últimos diez años la tasa de mortalidad ajustada por edad por enfermedad coronaria mostró un aumento de 24 por ciento (19).

La enfermedad de las arterias coronarias se inicia en los primeros años de la vida, encontrándose depósitos de grasa llamados estrías grasosas, en la superficie de las arterias (25). Estas lesiones incipientes pueden evolucionar, formando las lesiones fibrosas en las que hay depósitos de colesterol, calcio y proliferación de diversas células (25). La evolución de lesiones pequeñas a aquellas que obstruyen más del 60 por ciento de la luz del vaso, depende de la presencia de los diversos factores de riesgo (11,13).

En este informe, se analiza algunos de los factores de riesgo asociados con el desarrollo de la aterosclerosis coronaria en los pacientes que sobreviven a un infarto de miocardio, o a quienes se les practicó procedimientos de revascularización coronaria y se comparan con un grupo de personas sanas. El número de personas estudiadas es limitado, por lo que no es posible obtener conclusiones aplica-

bles al universo de pacientes que presentan la enfermedad isquémica en Costa Rica.

La obesidad y tabaquismo se observaron en el 70 y 50 por ciento de los casos respectivamente y las alteraciones en el perfil de lípidos se observaron en todos los pacientes. Tanto los pacientes como los controles estaban moderadamente obesos; sin embargo, la distribución abdominal del tejido adiposo fue mayor en los diabéticos. La hipertensión arterial se presentó en 12 casos al momento del diagnóstico inicial, pero cuando se realizó este estudio, sólo 3 personas presentaban cifras elevadas de presión arterial.

Las anomalías en el perfil lipoprotéico fueron en gran parte determinadas por las concentraciones bajas de colesterol H DL o hipoalfalipoproteinemia. En la mitad de los pacientes, la concentración del colesterol HDL estaba por debajo del percentil 25 (21). Este hecho es importante de resaltar, puesto que la hipoalfalipoproteinemia representa un factor que confiere riesgo coronario (1,27), que generalmente pasa inadvertido, debido a que sólo se valora la colesterolemia como factor de riesgo coronario (1).

La frecuencia de hipercolesterolemia fue menor que la de hipoalfalipoproteinemia, lo que se podría explicar en parte, por las medidas nutricionales que los pacientes hubiesen hecho previamente a la evaluación actual, capaces de modificar las concentraciones de colesterol LDL. Por lo tanto, es posible que la hipercolesterolemia, en estos pacientes, hubiese sido más frecuente y de mayor magnitud antes de reconocerse la enfermedad, y también explicaría el poco cambio observado en la concentración de esta lipoproteína en aquellos pacientes que fueron seguidos por tres meses (Figura 2).

Figura 2

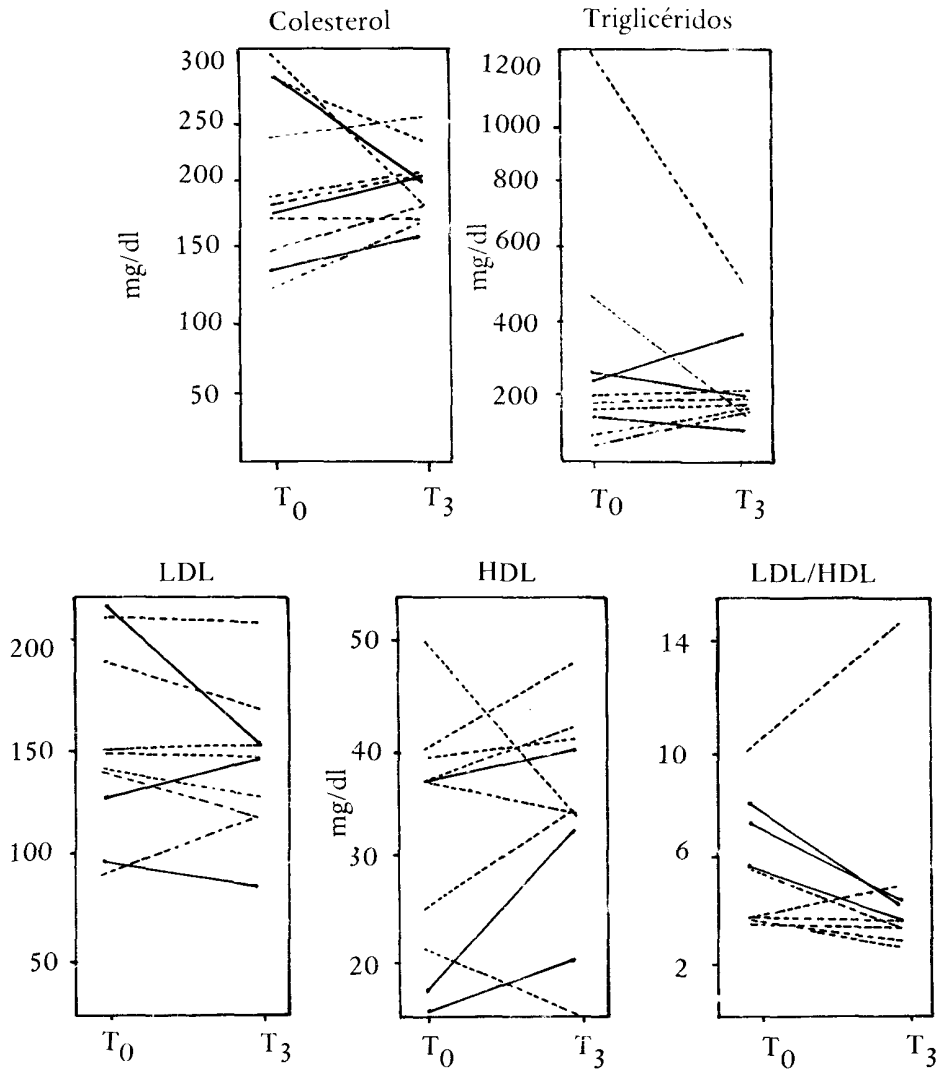


FIG. 2: Cambios en el perfil de lípidos, lipoproteínas y la relación LDL/HDL colesterol en 9 pacientes con cardiopatía isquémica prematura no diabéticos (-----) y en 3 diabéticos (—). Cuando la concentración de triglicéridos fue mayor de 400 mg/dl, la estimación de la concentración de LDL colesterol no se realizó (24).

La diabetes mellitus confiere un elevado riesgo para el desarrollo de aterosclerosis severa y prematura (15, 31). Los mecanismos por los que ocurre esto son múltiples e incluyen a las alteraciones en la concentración de diversas lipoproteínas, factores plaquetarios, hiperinsulinemia, glucosilación de proteínas, entre otros (8, 15, 31). En el presente informe se destaca la reducida concentración de colesterol HDL en los diabéticos. Como se observa en el Cuadro 3, los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica presentaron niveles de colesterol HDL más bajo que aquellos no diabéticos. Es frecuente observar que a pesar de que el paciente diabético mantenga un control metabólico aceptable, se presentan elevaciones en las concentraciones de triglicéridos y reducciones en las lipoproteínas de alta densidad (15).

Es por esto que debe destacarse la importancia de reconocer las dislipoproteinemias en los pacientes diabéticos, y tratarlas adecuadamente. Las investigaciones de corta duración empleando agentes hipocolesterolemia, han permitido demostrar que es posible normalizar el perfil anormal de colesterol en estos pacientes (10). No se conoce, sin embargo, si esta intervención farmacológica reduce la morbimortalidad por cardiopatía isquémica en diabéticos.

El efecto de las modificaciones nutricionales en un subgrupo de estos pacientes que fueron intervenidos se caracterizó por cambios moderados en la concentración de LDL colesterol, reducciones significativas en la concentración de triglicéridos y elevaciones moderadas en la concentración de colesterol HDL en algunos de los pacientes. La relación LDL/HDL colesterol en

consecuencia disminuyó en forma importante en la mayoría de los casos. Los cambios en el perfil de lípidos y lipoproteínas observados fueron en la dirección esperada, e indican que la intervención nutricional es muy importante para reducir el riesgo coronario, pero también demuestran que existe una variabilidad importante, en la respuesta del colesterol HDL. Debe destacarse que a los tres meses de iniciada la intervención nutricional, el perfil de lípidos y lipoproteínas siguió siendo anormal en todos los casos. Como el seguimiento de estos pacientes fue sólo de tres meses, podría ser que se requiera un período más prolongado de observación para obtener cambios de mayor magnitud de estas variables de riesgo coronario. Sin embargo, en pacientes en los que existe riesgo de que las lesiones ateroscleróticas evolucionan, no sería prudente ni ético esperar períodos prolongados de tiempo para estudiar los efectos de la intervención nutricional por más de 4 a 6 meses, sino que estaría indicado el empleo de agentes que reduzcan aún más el colesterol LDL y eleven el colesterol HDL, esperando reducir el progreso de las lesiones ateroscleróticas y quizás revertir las establecidas.

AGRADECIMIENTO

Se agradece a la señora Lissette Durán Incera y al señor Marco Tulio Rojas Núñez la asistencia técnica en el análisis de los datos. Se reconoce la colaboración de los señores Jorge Astúa Vega y Minor Mata Muñoz en las determinaciones de laboratorio ya la señora Anayancy Naranjo Conejo, la confección de los gráficos de este documento.

ABSTRACT

Coronary atherosclerosis is a multifactorial condition associated with a number of risk factors, and it is the mayor cause of ischemic heart disease. In this report twenty fine males with ischemic heart disease (age: $51,2 \pm 1,5$ years; weight: $73,9 \pm 1,9$ Kg) were compared with fifteen control subjects (age: $50,0 \pm 1,4$ years; weight: $70,8 \pm 2,1$ Kg). The coronary risk factors found in the patients were dislipoproteinemias, hypertension, smoking and obesity. As compared with the controls, the patients had lower high density lipoprotein cholesterol concentrations ($31,4 \pm 2,6$ vs $46,1 \pm 4,2$ mg/dl, $p < 0,01$); higher triglyceride concentrations ($255,5 \pm 62,3$ VS $94,7 \pm 20,4$ p $< 0,05$), but no differences in total cholesterol concentrations. The LDL/HDL ratio was higher in the patients than patients than in the control group ($4,99 \pm 0,5$ vs $2,9 \pm 0,5$ p $< 0,01$). Ten non-insulin dependent diabetic patients had more severe lipid anomalies than the non-diabetic subjects. Twelve patients participated in a dietary intervention program during three months. At the end of the this period, an improvement in lipid concentrations was observed, however, a normalization of the lipid profile was not achieved. In summary, patients with ischemic heart disease display abnormal lipid and lipoprotein concentrations, specially those with diabetes, and these abnormalities are not fully restored after three months of nutritional intervention.

BIBLIOGRAFIA

1. Abbott RD, Wilson PWF., Kannel WB., Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol screening and myocardial infarction. *Arteriosclerosis* 1988; 8:207-211.
2. Arauz, A.; Jiménez, Z.; Jiménez, J. Intervención nutricional en pacientes con hiperlipoproteinemia. *Rev. Cost. Cienc. Med.* (en prensa).
3. Arntzenius, A.C.; Kronhout, D.; Basrth, J. D. Diet lipoproteins and the progression of coronary atherosclerosis. The Leiden Intervention Trial. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312:805-811.
4. Barndt, R.; Blankenhorn, D.H.; Crawford, D.W.; Brooks, S.H. Regression and progression of early atherosclerosis in treated hyperlipoproteinemic patients. *Ann Intern Med.* 1977; 86:139-146.
5. Berchtold, P.; Bergeer, M.; Jørgens, V. Cardiovascular risk factors and HDL-cholesterol levels in obesity. *Int. J. Obesity* 1981; 5:1- 10.
6. Blackburn, H. Epidemiologic evidence for the causes and prevention of atherosclerosis. En: *Hypercholesterolemia and Atherosclerosis*. Steinberg and Olefsky. 1987; 3:33-98.
7. Campeau, L.; Enjalber, M.; Lesperance, J.; Bourassa, M.G. The relation of risk factors to the development of atherosclerosis in saphenous-vein bypass grafts and the progression of disease in the native circulation: a study 10 years after aortocoronary bypass surgery. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311:1329-1332.
8. Christlieb, A.R.; Krolewski, A.S.; Warram, J.H.; Soeldner, J.S. Is insulin the link between hypertension and obesity *Hypertension* 1985; 7 (Suppl II): 54-57.

9. Feinleib, M. The magnitude and nature of the decrease in coronary heart disease mortality rate. *Am. J. Cardiol* 1984; 54:2c-6c.
10. Gar, GA.; Grundy S. Lovastatin for lowering cholesterol levels in non-insulin dependent diabetes mellitus. *N. Eng. J. Med.* 1988; 318:81-86.
11. Gordon, T.; Castelli, W.P.; Hjortland, M.C.; Kannel, W.B. and Dawber. T.R. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am. J. Med.* 1977; 62:707-714.
12. Glomset J.A. The plasma Lecithin: Cholesterol acyltransferase reaction. *J. Lipid. Res.* 1968; 9:155-167.
13. Grundy, S.M. Cholesterol and coronary heart disease. A new era. *JAMA* 1986; 256:2849-2858.
14. Grundy, S.M.; Gotto, Jr. A.M.; Bierman, E.L. American Heart Association's Recommendations for Treatment of Hyperlipidemia in Adults. *Circulation* 1984; 69:1067A-1090A.
15. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J. Lipid Research* 1987; 28:613-628.
16. Hubert, H.B.; Feinleib, M.; McNamara, P.; Castelli, W. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67:968-977.
17. Hjermann, I.; Holme, I.; Leren, P. Oslo study diet and antismoking trial. *Am. J. Med.* 1986; 80 (suppl 2A):7-11.
18. Hermann, I. Primary prevention of coronary heart disease. *Acta Med. Scand.* 1985; 218:1-4.
19. Jiménez, J.G. Análisis del cambio de las enfermedades cardiovasculares en Costa Rica. *Rev. Cost. Cienc. Med.* 1987; 8(4): en prensa.
20. Laakso M., Voutilainen E., Pyöröla, K.; Sarkund H. Association of low HDL and HDL2 cholesterol with coronary heart disease in noninsulin - dependent diabetics. *Arteriosclerosis* 1985; 5:653-658.
21. Lipid Research Clinics. Population Studies data book. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. NIH Publication, 1980; 80:15-27.
22. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Primary Prevention Trial Results. II The Relation of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984; 251:365-374.
23. Miller, G.J. and Miller N.E. Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischemic heart disease. *Lancet* 1975; 1:16-19.
24. Naito, H.K. Reliability of lipid and lipoprotein testing *Am. J. Cardiol* 1985; 56:6j-9j.
25. Newman, W.P.; Freedman, D.S.; Woors, A.W. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. Bogalusa Heart Study. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314:138-144.
26. NIH Consensus Panel on lowering blood cholesterol. *JAMA* 1985; 253:2080-2086.
27. Ordovas JM., Schaeffer EJ., Ward RH., Glueck CJ., Vergani C., Wilson P., Karathanasis S. Apolipoprotein A-I gene polymorphism associated with premature coronary artery disease and familial hypoalphalipoproteinemia. *N. Engl. J. Med.* 1986; 341:671-677.
28. Samuel, P.; McNamara, D.J.; Shapiro, J. The role of diet in the etiology and treatment of atherosclerosis. *Ann Rev. Med.* 1983; 34:179-194.
29. Simons, LA. Interrelations of lipids and lipoproteins with coronary artery disease mortality in 19 countries. *Am. J. Cardiol.* 1986; 57:56-106.