

Factores de riesgo en la aterosclerosis

J.J. Barbería Layana*/E. Moncada Lorenzo*/J. Martí Colomer*
J. Salvador Rodríguez*

Aterosclerosis y lípidos plasmáticos

Aun cuando se desconoce en la actualidad la etiología de la aterosclerosis, sin embargo, se han identificado diversos factores de riesgo (fig. 1) que pueden predisponer a la aparición de la misma en una de sus localizaciones más frecuentes, isquemia coronaria o infarto

Factores de riesgo

- Edad
- Sexo
- Raza
- Factores genéticos y familiares
- Obesidad
- Hiperglucemia
- Hiperlipemia
- Hipertensión
- Tabaco
- Dieta
- Sedentarismo
- Stress y personalidad
- Hiperuricemia

Fig. 1.—Factores de riesgo.

de miocardio ¹⁴⁷⁻¹⁴⁹. De todos ellos, ha sido quizá la hiperlipoproteinemia el factor más frecuentemente indicado en estudios retrospectivos ¹⁵⁰⁻¹⁵².

Page ¹⁵³ observa que existe correlación directa entre los niveles de colesterol y la incidencia de infarto de miocardio, en la mayoría de los pacientes de EE. UU. Palmer ¹⁵⁴ demuestra en Sydney, que los enfermos que tenían enfermedad coronaria presentaban hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperuricemia. Stone y Dick ¹⁵⁵, observan en Inglaterra que no menos del 40 % de sus pacientes, con enfermedad coronaria, presentaban anomalías lipoprotéicas. También Carlson y Erics-

son ¹⁵⁶ observan en los supervivientes de infarto de miocardio, hipertrigliceridemia en el 58 % e hipercolesterolemia en el 41 %.

Por otra parte, en un estudio realizado recientemente, Beaumont y cols. ¹⁵⁷ (fig. 2) estudian la incidencia de afección isquémica en la hipercolesterolemia familiar (158 hombres y 116 mujeres), llegando a diversas conclusiones: 1. Que no existía diferencia en cuanto a la herencia del rasgo (hipercolesterolemia entre hombres y mujeres); 2. Que las mujeres tenían una menor incidencia de enfermedades coronarias que los hombres, teniendo su comienzo nueve años más tarde;

	Hombres (N = 95)	Mujeres (N = 53)	P
Angina de pecho	28 (29,4 %)	38 (71,7 %)	<0,001
Infarto de miocardio	56 (58,9 %)	12 (22,6 %)	<0,001
Enfermedad vascular periférica	11 (11,5 %)	3 (5,7 %)	N. S.

Fig. 2.—Porcentaje de alteraciones ateroscleróticas en pacientes con hipercolesterolemia familiar (tomado de V. Beaumont, B. Jacotot y J. L. Beaumont. *Atherosclerosis* 24, 441, 1976).

3. Ya que la hipercolesterolemia no se demostró fuera el mayor riesgo, para explicar esta diferencia a favor del hombre, se buscaron otros factores asociados tales como la obesidad, la hipertrigliceridemia, la hipertensión y el tabaco.

Estos hallazgos confirmarían los previamente realizados ¹⁵⁸, en el sentido de que la incidencia de las enfermedades isquémicas son de 4-6 veces más altas en el hombre que en la mujer, y, en esta última, aparece unos diez años más tarde que en el hombre.

En relación con el tipo de hiperlipoproteinemias observadas, se sabe que el tipo II es altamente aterogénico. Se ha objetivado en estudios epidemiológicos realizados previamente, que un 10-20 % de la población global con hipercolesterolemia es verosímil que puedan padecer una enfermedad isquémica antes de los 65 años ^{147,158,159}. El porcentaje del 54 % que aparece en el trabajo de Beaumont ¹⁵⁷, puede deberse a la diferente metodología empleada.

* Departamento de Endocrinología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

No obstante, la alta tasa de infarto de miocardio en el hombre, que por supuesto no es específica de la hiperlipoproteinemia familiar tipo II ^{147,159}, puede ser explicada por la asociación de diversos factores tales como la obesidad, hipertrigliceridemia, hipertensión, etc.

Estos hallazgos de Beaumont ¹⁵⁷, en relación con el sexo, sugieren que el factor genético es responsable para la aparición de lesiones ateroscleróticas en ambos sexos, y que otros factores, que juegan papel importante en la aparición de complicaciones isquémicas, incluidos la hipertensión y el tabaco, pueden explicar la diferencia entre hombres y mujeres.

Sin embargo, hay una fracción lipídica del plasma que aparece ignorada, en relación con la clasificación de las hiperlipoproteinemias o en investigaciones asociadas a la enfermedad aterosclerótica: los fosfolípidos. Las concentraciones de fosfolípidos en el plasma de sujetos sanos no han sido estudiadas hasta hace poco tiempo ^{160,161}, indicando que la lisolecitina estaba más baja en mujeres que en hombres, y que su concentración aumentaba significativamente con la edad en ambos sexos. No obstante, los hallazgos de las concentraciones de fosfolípidos han sido contradictorios, ya que Nothman y Prager ¹⁶² indican que la cefalina en plasma estaría elevada en las mujeres.

Los pacientes con hipercolesterolemia han demostrado tener elevados en plasma todos los fosfolípidos, excepto la lisolecitina ¹⁶³, aunque otro autor ¹⁶⁴ encuentra elevados todos los fosfolípidos, incluyendo la lisolecitina, en un material similar. En un estudio realizado por Kutz y cols. ¹⁶⁵, se describe una significativa elevación de fosfatidiletanolamina y lecitina en pacientes con hiperlipoproteinemia tipo IV. En el terreno de la patología vascular aterosclerótica, se ha observado que existían niveles más bajos de lisolecitina y esfingomielina en pacientes con enfermedad arterial periférica. En estos mismos pacientes, los niveles de lisolecitina estaban significativamente más bajos que en aquellos libres de afectación vascular. Por otra parte, en casos de infarto agudo de miocardio, se ha visto que la lisolecitina estaba comparativamente más baja que en los sujetos normales ¹⁶⁶. Un estudio realizado por Berlín y cols. ¹⁶⁷, demostró, en 22 casos de infarto de miocardio, que los niveles de lisolecitina estaban significativamente disminuidos dentro de los tres días después del infarto. En este aspecto, tiene mucho interés el trabajo realizado por Gillet y cols. ¹⁶⁸ quienes dosifican los fosfolípidos en 77 sujetos sanos y en 76 varones con aterosclerosis, encontrando que las concentraciones de lisolecitina plasmática eran más bajas en los varones que sufrían una enfermedad coronaria crónica y aterosclerosis periférica, cuando se los comparaba con los mismos sujetos sanos de igual edad. Asimismo, constataron que los niveles más bajos de lisolecitina aparecían en pacientes con infarto de miocardio, estudiados dentro de las 48 horas del mismo. Un tercer hallazgo fue, que las concentraciones de lisolecitina de las plaquetas y eritrocitos así como las del plasma, estaban significativamente disminuidas en enfermos que sufrían enfermedad coronaria crónica.

Estos hallazgos, junto con el hecho de que los valores de lisolecitina están disminuidos en mujeres que toman anticonceptivos orales ¹⁶⁹ y tienen tendencia al tromboembolismo, y la observación de que la administración intravenosa de heparina eleva los niveles plasmáticos de lisolecitina, pueden tener importancia profiláctica en el desarrollo de la enfermedad tromboembólica del hombre ^{170,171}.

Otros factores de riesgo

Tanto la hiperlipemia como otros factores de riesgo, tienen distinta importancia según el país, raza, edad, hábitos alimenticios, etc., en que se consideren. Por este motivo, es conveniente revisar en qué forma alguno de estos aspectos ambientales y raciales, pueden modificar la importancia que los factores de riesgo van a tener en la frecuencia de la enfermedad aterosclerótica:

Estudios epidemiológicos

En 1916, De Langen ¹⁷² publicó una observación según la cual los habitantes de Java tenían niveles de colesterol más bajos que los europeos, observando que la incidencia de aterosclerosis era menor en ellos. Por ello, invocó la necesidad de una dieta pobre en colesterol, con objeto de disminuir la incidencia de aterosclerosis.

Más tarde, el mismo autor ¹⁷³ observa que entre los 500 enfermos encamados en el Hospital de Yakarta, sólo ve un caso de angina de pecho, encontrando que la incidencia de coronariopatías en los chinos es muy baja. Por el contrario, los habitantes de una zona de la estepa de Asia Central, que tienen una dieta con gran contenido en grasas animales, presentan aterosclerosis precoz ¹⁷⁴.

Kimura ¹⁷⁵, en 10.000 autopsias realizadas en el Sur del Japón, observa una menor incidencia de afección coronaria que en los protocolos de EE. UU. Estos hallazgos han sido confirmados después, en el sentido de que la aterosclerosis coronaria es más frecuente en Corea y Taiwan, que en el Sur del Japón ^{176,177}. Por otra parte, cuando los japoneses iban a vivir a California y comían y adquirían costumbres americanas, la incidencia de elevación del colesterol y la aparición de enfermedad coronaria, era similar en los americanos que en los japoneses residentes en América ¹⁷⁸. Esto tira por tierra la posibilidad de que los orientales, tengan una especial predisposición genética que les proteja de la enfermedad coronaria.

Similar es el caso de los Yemenitas que con posterioridad emigran a Israel. Inicialmente presentan un colesterol más bajo, y menor propensión a la enfermedad coronaria que los judíos ¹⁷⁹. Cuando emigran a Israel, donde la grasa de la dieta es mayor, aumenta el colesterol y la incidencia de aterosclerosis coronaria ¹⁸⁰.

En 1946, en 3.000 autopsias de Bantúes en Johannesburgo, sólo se encontraron dos casos de trombosis coronaria ¹⁸¹; esta baja incidencia fue confirmada posteriormente, y estaba asociada de forma significativa con la baja ingesta de colesterol, así como con el nivel disminuido de este parámetro en sangre ¹⁸².

En los indios Navajos, la frecuencia de enfermedad coronaria es baja ¹⁸³. Un año de estudio realizado entre la población esquimal reveló que la aterosclerosis severa era muy común ¹⁸⁴. La tribu de los Masai en Africa, tienen una cifra de colesterol bajo y presentan baja incidencia de enfermedad coronaria ¹⁸⁵. La dieta que realizan es alta en ácidos grasos saturados, pero por mediciones del metabolismo del colesterol, se ha observado que presentan una protección especial que evita el desarrollo de hipercolesterolemia ¹⁸⁶.

Por el contrario, se ha comprobado que poblaciones en las que había una alta incidencia de aterosclerosis coronaria, ésta disminuía considerablemente al dismi-

nuir la ingesta de calorías tal y como ocurrió, por ejemplo, en diversas guerras ¹⁸⁷⁻¹⁸⁹.

Todos estos resultados epidemiológicos confirman la importancia que la ingesta puede tener en la mayor incidencia de aterosclerosis coronaria.

Clase social y trabajo

En unos estudios realizados en Gran Bretaña, se observó que la incidencia de aterosclerosis coronaria, era más elevada en la clase compuesta por profesionales liberales y hombres de negocios, que en los que tenían una profesión con mucho ejercicio físico ^{190,191}.

También se ha visto que la frecuencia de la cardiopatía coronaria es menor en las zonas rurales que en la población urbana ^{192,193}.

Asimismo, está perfectamente documentada la diferente frecuencia de enfermedad coronaria entre los hombres activos y los sedentarios ¹⁹⁴. En estados Unidos también se han confirmado estos resultados ^{195,196}. Por el contrario, en estudios similares realizados en 8.000 varones en Europa, no se ha visto ninguna relación ¹⁹⁴.

Morris y cols. ¹⁹⁷ han visto, que aquellos hombres que diariamente realizaban un ejercicio vigoroso, estaban mejor protegidos contra la enfermedad coronaria, que aquellos que lo realizaban de forma esporádica. No obstante en la actualidad, se recomienda la adopción de un programa de ejercicio físico progresivo, como medida preventiva frente a la cardiopatía coronaria.

Responsabilidad, negocio, stress y personalidad

El papel que los negocios, cargos de responsabilidad, factores emocionales, etc., puedan jugar en el desencadenamiento de la enfermedad coronaria, se ha ilustrado en numerosas publicaciones ¹⁹⁸⁻²⁰², y la valoración objetiva de estos parámetros sigue siendo extremadamente difícil.

También se ha relacionado el tipo de personalidad ^{203,204} del individuo, con la mayor o menor propensión a padecer afecciones coronarias. No obstante, este rasgo, así como los anteriores, son difíciles de cuantificar, y por tanto, de ser valorados objetivamente, aunque no cabe duda que deben jugar cierto papel como un factor de riesgo más a considerar.

Hipertensión arterial y tabaco

Por diversos estudios realizados, se sabe que la hipertensión arterial es un factor de riesgo a considerar, en cuanto a la predisposición a padecer enfermedad coronaria. A la hora de considerar este factor de riesgo, deben tenerse en cuenta tanto la presión diastólica como la sistólica ^{205,206}.

En relación con qué cifra de tensión arterial puede comportar un riesgo, tampoco se está de acuerdo. La Asociación Americana de Cardiología ha señalado una tensión arterial no superior a 160/95 mm Hg ²⁰⁷; otros por el contrario señalan una presión diastólica máxima de 110 ²⁰⁸.

TABACO Y ATEROSCLEROSIS

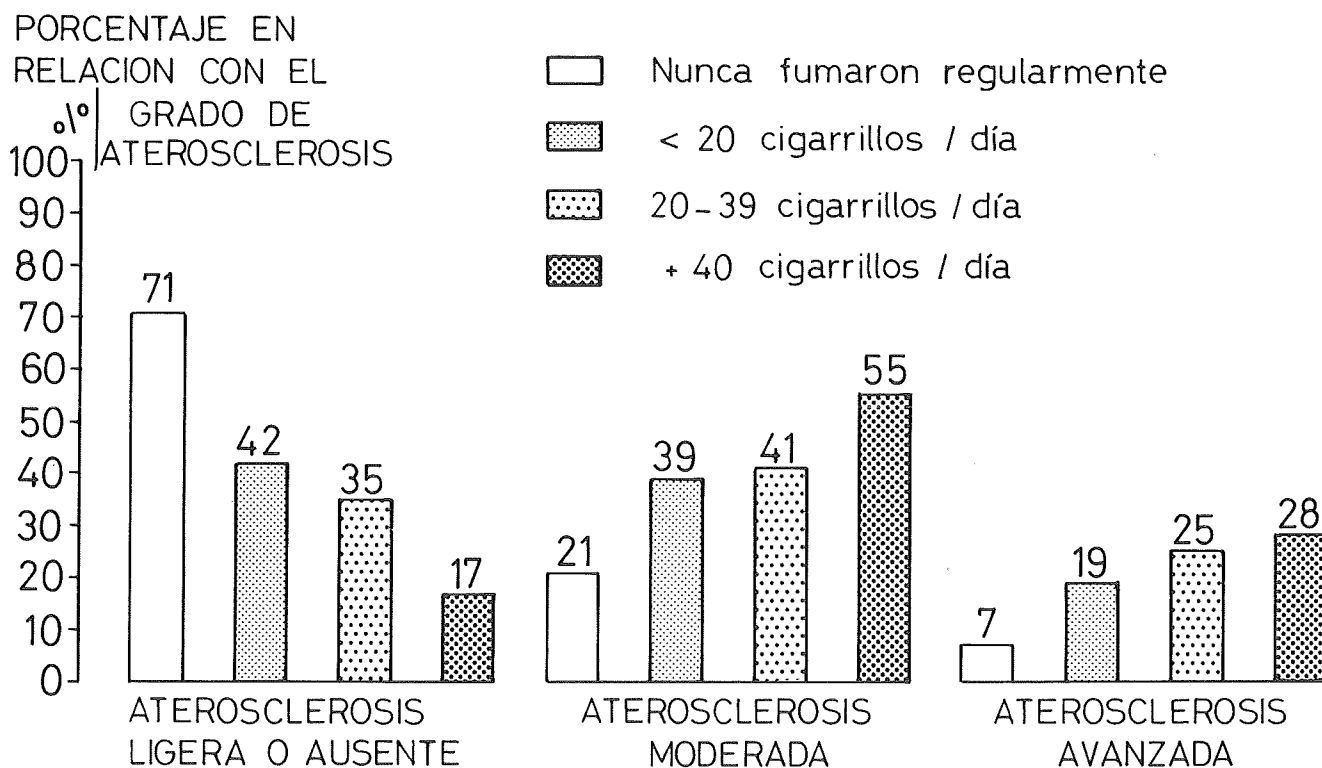


Fig. 3.—Intensidad y grado de aterosclerosis en relación con el consumo de tabaco (tomada de Med Clin of North Amer. 51, 1, 1973).

El problema del tabaco es parecido; no obstante, todo el mundo parece estar de acuerdo en que fumar 30 ó más cigarrillos diarios, supone un alto riesgo, mientras que el riesgo es menor en los no fumadores, o en aquellos que consumen menos de 10 cigarrillos diarios ^{207, 209} (fig. 3).

Estudio multifactorial de los factores de riesgo

Son muchos los estudios realizados en diversas poblaciones de Europa y América, donde se consideran por separado y conjuntamente todos los factores de riesgo ²¹⁰. Asimismo, se han realizado amplios programas epidemiológicos, para el estudio de estos factores, tales como el de Nueva York ²¹¹, Tecumseh (Michigan) ²¹², Georgia ²¹³, "Estudio de siete países" ²¹⁴, etc. Existen excelentes revisiones sobre el tema ²¹⁵ habiendo demostrado la profusa literatura mundial ^{216, 217}, el gran interés que tiene la aceptación del término "factor de riesgo".

Por estos estudios se ha podido concluir en América, por ejemplo, que los varones entre 30-59 años que presentan un colesterol sérico de 250 mg o más, que tienen una presión diastólica superior a 90 mmHg y que fuman cigarrillos en gran cantidad, tienen 8 veces más posibilidades de padecer una enfermedad coronaria, que los no fumadores con colesterol y presión arterial normales ^{148, 215}.

La Sociedad Americana de Cardiología ²⁰⁷ considera que deben ser definidos como factores de riesgo: a) colesterol sérico superior a 260 mg %, b) triglicéridos por encima de 250 mg %, c) presión arterial superior a 160/95 mmHg, d) sobrepeso superior al 30 %, e) intolerancia a la glucosa, f) el consumo habitual de tabaco. Estos factores, que podrían ser válidos en Estados Unidos, no pueden ser igualmente considerados en el resto del mundo, por cuanto ateniéndonos únicamente al colesterol, éste puede tener diversos valores según el país elegido, tal y como se demuestra al ver las estadísticas de Japón (190 mg %), Finlandia (360 mg %), Dalmacia (260 mg %) y Serbia (220 mg %) ²⁰⁹. Este hecho plantea la necesidad de realizar en cada comarca o región, un estudio de los factores de riesgo existentes de acuerdo con una metodología adecuada.

Aterosclerosis periférica

En relación con la aparición de aterosclerosis en extremidades inferiores (enfermedad arterial periférica), cabe decir que la hiperlipoproteinemia ha sido el hallazgo más frecuente, oscilando su frecuencia entre 24-74 % ²¹⁸. Asimismo, se ha demostrado que la elevación de las beta y pre-beta-lipoproteínas, son un factor de riesgo para el padecimiento de enfermedad vascular periférica ^{219, 220}.

Vovan ²²¹, en 200 varones afectos de enfermedad vascular periférica, encuentra 52 casos de hiperlipoproteinemia, de los cuales 30 correspondían al tipo II y 6 al tipo IV; en 30 mujeres, ve 6 hiperlipoproteinemias, de las que 5 corresponden al tipo II.

Vogelberg y cols. ²²² presentan 121 pacientes con enfermedad vascular periférica diagnosticada por angiografía; de ellos, 75 tenían diversos tipos de hiperlipoproteinemias, y 15 eran diabéticos. Los que tenían una hiperlipoproteinemia tipo IIa y IIb con niveles de

colesterol elevados, presentaban mayor afectación de las arterias proximales (vasos pelvianos), mientras que el tipo IV afectaba más a las arterias distales. En este último tipo, predominaban las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (diabetes), exhibiendo los pacientes 2 o más factores de riesgo asociados (hipertensión, obesidad).

El hecho de que en el tipo IV se presente la afectación vascular periférica, con mayor frecuencia que en los tipos IIa y IIb, se debe a que en este tipo de hiperlipoproteinemias se presentan factores de riesgo asociados ^{223, 224}. Cuando estos factores de riesgo asociados no están presentes, el tipo de hiperlipoproteinemia que predomina en enfermos con afectación vascular periférica, es el II sobre el IV ²²².

Bibliografía

1. Kannel WB, Le Bauer E, Dawber TR, Mc Namara PM. *Relation of body weight to development of coronary heart disease*. Circulation 35, 744, 1967.
2. Keys A. *Coronary heart disease. The global picture*. Atherosclerosis 22, 149, 1975.
3. Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. *Fat transport in lipoproteins: an integrated approach to mechanism and disorders*. N Engl J Med. 276, 148, 1967.
4. Blacket RB, Woodhill JM, Leetharthaepin B, Palmer AJ. *Type IV hyperlipidemia and weight-gain after maturity*. Lancet 1, 517, 1975.
5. Harlan WR, Oberman A, Mitchell RE, Graybiel A. *Constitutional and environmental factors related to serum lipid and lipoprotein levels*. Ann Intern Med. 66, 540, 1967.
6. Olsson AG. *Studies in asymptomatic primary hyperlipidemia. II. Clinical findings*. Acta Med Scand. 197, 477, 1975.
7. Carlson LA, Ericsson M. *Quantitative and qualitative serum lipoprotein analysis. Part. I. Studies in healthy men and women*. Atherosclerosis 21, 417, 1975.
8. Carlson LA, Bottingen LE. *Ischaemic heart disease in relation to fasting values of plasma triglycerides and cholesterol*. Stockholm prospective study. Lancet 1, 865, 1972.
9. Goldstein JL, Hazzard WR, Schrott HG, Bierman EL, Motulsky AG. *Hyperlipidemia in coronary heart disease. I. Lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction*. Clin. Invest. 52, 1.533, 1973.
10. Bierembaum ML, Fleishman AI, Raichelson RI, Hayton T, Watson PB. *Ten-years experience of modified-fat diets on younger men with coronary heart disease*. Lancet 11, 1.404, 1973.
11. Salel AF, Riggs K, Mason DT, Zelis R. *The importance of type IV hyperlipoproteinemia as a predisposing factor in coronary artery disease*. Amer J Med. 57, 897, 1974.
12. Lish HJ, Bolzano K, Herbst M, Sailer S, Sandhofer F, Braunssteiner H. *Effect of body weight changes on plasma lipids in patients with primary hyperlipoproteinemia*. Atherosclerosis 19, 477, 1974.
13. Fredrickson DS. *A Physician's guide to hyperlipidemia*. Modern Concepts of Cardiovascular disease 41, 31, 1972.
14. Olefsky J, Reaven GH, Farquhar JW. *Effects of weight reduction on obesity*. J. Clin. Invest. 53, 64, 1974.
15. Leetharthaepin B, Woodhill JM, Palmer AJ, Blacket RB. *Obesity, diet and type II hyperlipidemia*. Lancet 11, 1.217, 1974.
16. Santen RJ, Willis PW, Fajans SS, Arbor A. *Atherosclerosis in diabetes mellitus. Correlations with serum lipids levels, adiposity and serum insulin level*. Arch Intern. Med. 130, 833, 1972.

17. Brunzell JD, Harrard WR, Motulsky AG, Bierman EL. Role of obesity in phenotypic expression of familial combined hyperlipidemia. Clin Res. 22, 462a, 1974.
18. Nestel PJ, Carroll KF, Havenstein N. Plasma triglyceride response to carbohydrates, fats and caloric intake. Metabolism 19, 1, 1969.
19. Olefsky J, Crapo PA, Ginsberg H, Reaven GM. Metabolic effects of increased caloric intake in man. Metabolism 24, 495, 1975.
20. Gordon ES. Metabolic aspects of obesity. Advances in Metabolic Disorders 4, 229, 1970.
21. Birkenhäger JC, Tjabbes T. Turnover rate of plasma FFA and rate of esterification of plasma FFA to plasma triglycerides in obese humans before and after weight reduction. Metabolism 18, 18, 1969.
22. Nestel PJ, Whyte HM. Plasma free fatty acid and triglyceride turnover of obesity. Metabolism 17, 1.122, 1968.
23. Goldrick RB, Mc Loughlin GM. Lipolysis and lipogenesis from glucose in human fat cells of different sizes. Effect of insulin, epinephrine and theophylline. J Clin Invest. 49, 1.213, 1970.
24. Bolzano K, Sandhofer F, Sailer S, Braunsteiner H. The effect of oral administration of sucrose on the turnover rate of plasma free fatty to plasma triglycerides in normal subjects, patients with primary endogenous hypertriglyceridemia and patients with well controlled diabetes mellitus. Hormonal and Metabolic Research 4, 439, 1972.
25. Barter PJ, Nestel PJ. Plasma free fatty acid transport during prolonged glucose consumption and its relationship to plasma triglyceride fatty acids in man. J lipid Res. 13, 483, 1972.
26. Nestel PJ, Matar K. Relationship between resistance to insulin and body weight. Australian Ann. Med. 15, 301, 1966.
27. Havel RJ, Kane JP, Balasse EO, Segel W, Basso LV. Splanchnic metabolism of free fatty acids and production of triglycerides of very low density lipoproteins in normotriglyceridemic and hypertriglyceridemic humans. Clin Invest. 49, 2.017, 1970.
28. Bagdade JD, Porte D, Bierman EL. The interaction of diabetes and obesity on the regulation of fat mobilization in man. Diabetes 18, 759, 1969.
29. Barter PJ, Nestel PJ. Precursors of plasma triglycerides fatty acids in obesity. Metabolism 22, 779, 1973.
30. Maruhami Y, Ohneda A, Tadaki H, Ohtsuki M, Yaube A, Abe R, Yamagata S. Hepatic steatosis and the elevated plasma insulin level in patients with endogenous hypertriglyceridemia. Metabolism 24, 653, 1975.
31. Wolfe BM, Ahuja SP. Mechanism of carbohydrate induction of hyperlipemia. Clin Res. 20, 947, 1972.
32. Felig P, Wahren J, Handler R, Brundin T. Splanchnic glucose and amino-acid metabolism in obesity. J Clin Invest. 53, 582, 1974.
33. Sjöström L. Fatty acids synthesis de novo in adipose tissue from obese subjects on a hypercaloric highcarbohydrate diet. Scand J Clin and Lab Invest. 32, 339, 1973.
34. Perrson B. Lipoprotein lipase activity of human adipose tissue in different types of hyperlipidemia. Acta Med Scand. 193, 447, 1973.
35. Rössner S, Backman L, Hallberg D. The intravenous fat tolerance test in subjects with massive obesity. A study before and after jejuno-ileal shunt operation. Acta Med Scand. 195, 279, 1974.
36. Pykalistö OJ, Smith PH, Brunzell JD. Determinants of human adipose tissue lipoprotein-lipase. Effect of diabetes and obesity on basal and diet induced activity. J Clin Invest. 56, 1.108, 1975.
37. Nestel PJ, Whyte HM, Goodman De WS. Distribution and turnover of cholesterol in humans. J Clin Invest. 48, 982, 1969.
38. Miettinen TA. Cholesterol production in obesity. Circulation 44, 842, 1971.
39. Nestel PJ, Schreiberman PH, Ahrens EH. Cholesterol metabolism in human obesity. J Clin Invest. 52, 2.389, 1973.
40. Schreiberman PH, Dell RB. Human adipocyte cholesterol concentration, localization, synthesis and turnover. J Clin Invest. 55, 986, 1975.
41. Salen G, Ahrens EH, Grundy SM. Regulation of intestinal synthesis of cholesterol in patients with hyperlipidemia. Abstract. J Clin Invest. 49, 48a, 1970.
42. Boberg J, Carlson LA, Freyschuss U, Lassers BW, Wahlguist ML. Splanchnic secretion rates of plasma triglycerides and total and splanchnic turnover of plasma free fatty acids in men with normo and hypertriglyceridemia. European J Clin Invest. 2, 454, 1972.
43. Sodhi HS, Kudchodker BJ. Synthesis of cholesterol in hypercholesterolemia and its relationship to plasma triglycerides. Metabolism 22, 1.311, 1973.
44. Einarsson K, Hellström K, Kallner M. Bile acid kinetics in relation to sex, serum lipids, body weights and gallbladder disease in patients with various types of hyperlipoproteinemia. J Clin Invest. 54, 1.301, 1974.
45. Lin GCK, Schicibman PH, Samuel P, Ahrens EH Jr. New rapid measurement of cholesterol synthesis in man by isotope kinetics of squalen. J Clin Invest. 53, 47a, 1974.
46. Nestel PJ. Cholesterol metabolism in anorexia nervosa and hypercholesterolemia. J Clin Endocr and Metab. 38, 325, 1974.
47. Akunuma Y, Kuzuya T, Hayashi M, Ide T, Kuzuya M. Positive correlation of serum lecithin-cholesterol acyltransferase activity with relative body weight. European J Clin Invest. 3, 136, 1973.
48. Glomset JA, Novum KR. The metabolic role of lecithin-cholesterol acyltransferase perspectives from pathology. Advanced lipid Research 11, 1, 1973.
49. Keys A, Aravanis C, Blackburn H, Van Bucken FSP, Busina R, Djorevic BS, Findanza FF, Karvonen MJ, Menotti A, Puddu V, Taylor HL. Coronary heart disease: overweight and obesity as risk factors. Ann Intern Med. 77, 15, 1972.
50. Gordon T, Kannel WB. The Framingham study 20 years later. En "the community as an epidemiological laboratory: a casebook of community Studies". Editado por Kessler II y Levin ML. Johns Hopkins Press. Baltimore. 1970.
51. Ashley FW jr, Kannel WB. Relation of weight change to changes in atherogenic traits. The Framingham study. J Chronic Dis 27, 103, 1974.
52. Gordon T, Kannel WB. Obesity and cardiovascular disease. Clin Endocr and Metab. 2, 367, 1976.
53. Gordon T, Kannel WB. The effects of overweight on cardiovascular diseases. Geriatrics 28, 80, 1973.
54. Dyer AR, Stamler J, Berkson M, Lindberg HA. Relationship of relative weight and body mass index to 14-years mortality in the Chicago Peoples Gas Company Study. J Chronic Dis. 28, 109, 1975.
55. Mann GV. The influence of obesity on health (2). N Engl J Med. 291, 226, 1974.
56. Marble A, White P, Bradley RF, Krall LP. Joslin's Diabetes Mellitus. 419. Lea and Febiger. Philadelphia. 1971.
57. García MJ, Mc Namara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetes in the Framingham population. Sixteen-years follow-up study. Diabetes 23, 105, 1974.
58. Kaufman RL, Assal J Ph, Soelder JS, Wilmshurst EG, Lemaire JR, Gleason RE, White P. Plasma lipid levels in diabetic children. Effect of diet restricted in cholesterol and saturated fats. Diabetes 24, 672, 1975.

59. New MI, Roberts TN, Bierman EL, Reads GG. *The significance of blood lipid alterations in diabetes mellitus*. Diabetes 12, 208, 1963.
60. Bortz WM. *The pathogenesis of hypercholesterolemia*. Ann Int Med. 80, 738, 1974.
61. Bagdade JD, Porte D Jr, Bierman EL. *Diabetic lipemia*. N Engl J Med. 276, 427, 1967.
62. Basso LV, Havel RJ. *Hepatic metabolism of free fatty acids in normal and diabetic dogs*. J Clin Invest. 49, 537, 1970.
63. Fraser R. *Metabolic disorders in diabetes*. Brit Med J. 4, 591, 1972.
64. Nikkila EA. *Triglyceride metabolism in diabetes mellitus*. Prog Biochem Pharmacol. 8, 271, 1973.
65. Porte D, Bagdade JD. *Human insulin secretion: an integrated approach*. Annual Rev Medicine 21, 219, 1970.
66. Karane JH, Grodsky GM, Ching RN, Schmidt F, Burrill K, Forsham PM. *"Staircase" glucose stimulation of insulin secretion in obesity. Measure of beta-cell sensitivity and capacity*. Diabetes 23, 763, 1974.
67. Bagdade JD, Bierman EL, Porte D. *The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and non diabetic subjects*. J Clin Invest. 46, 1.549, 1967.
68. Luft R, Cerasi E, Anderson B. *Obesity as an additional factor in the pathogenesis of diabetes*. Acta Endocr 59, 344, 1968.
69. Luft R. *Some considerations on the pathogenesis of diabetes mellitus*. N Engl J Med. 279, 1.086, 1968.
70. Bagdade JD, Porte D, Brunzell JD, Bierman EL. *Basal and stimulated hyperinsulinism: reversible metabolic sequelae of obesity*. J Lab Clin Med 85, 563, 1974.
71. Drenick EJ, Brickman AS, Gold EM. *Dissociation of the obesity-hyperinsulinism relationship following dietary restriction and hyperalimentation*. Amer J Clin Nutr. 25, 746, 1972.
72. Avruch J, Carter JR, Martín DR. *The effect of insulin on the metabolism of adipose tissue*. En "Hand-book of physiology", vol 1. p. 545. Endocrine pancreas. Editado por Steiner DI y Freinkel N. Amer Physiol Soc. Washington DC. 1972.
73. Schnatz JD, Williams RH. *The effect of acute insulin deficiency and plasma lipids*. Diabetes 12, 174, 1963.
74. Eaton RP, Nye WHR. *The relationship between insulin secretion and triglycerides concentration in endogenous lipemia*. J Lab Clin Med. 81, 682, 1973.
75. Salans LB, Reaven GM. *Effect of insulin pretreatment of glucose and lipid metabolism of liver slices from normal rats*. Proc Soc Experimental Biol Med. 122, 1.208, 1966.
76. Vranic M, Monchesky TC, Steiner G. *Effect of glucagon on glucose turnover, insulin and lipolysis in normal and hyperlipemic humans*. Clin Res. 22, 482, 1974.
77. Bernstein RS, Neville G, Kipnis DM. *Hyperinsulinemia and enlarged adipocytes in patients with endogenous hyperlipoproteinemia without obesity or Diabetes Mellitus*. Diabetes 24, 207, 1975.
78. Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. *Fat transport in lipoproteins*. N Engl J Med. 276, 34 y 94, 1967.
79. Heimberg M, Wilcox HG. *The effect of palmitic and oleic acids on the properties and composition of the very low density lipoprotein secreted by the liver*. J Biol Chem. 247, 875, 1972.
80. Steiner G. *Biosynthesis, physiologic role and normal patterns of lipoproteins in normal human plasma*. Acta Diabet Latina 9 (suppl. 2) 3, 1972.
81. Ockner RK, Hughes FB, Isselbacher KJ. *Very low density lipoprotein in intestinal lymph; origin, composition and role in lipid transport in the fasting state*. J Clin Invest. 48, 2.079, 1969.
82. Jones AL, Ockner RK. *An electron microscopic and functional study of very low density lipoproteins in intestinal lymph*. J Lipid Res. 11, 284, 1972.
83. Ruderman NB, Richards KC, Valles de Bourges V, Jones AL. *Regulation of production and release of lipoproteins by perfused rat liver*. J Lipid Res. 9, 613, 1968.
84. Steiner G, Poapst M, Davidson JK. *Production of chylomicron-like lipoproteins from endogenous lipid by the intestine and liver of diabetic dogs*. Diabetes 24, 263, 1975.
85. Berquist N. *Serum lipids in an ambulatory diabetic clientele*. Acta Med Scand. 187, 213, 1970.
86. Wilson DE, Schreibman PH, Arky R. *Hyperlipidemia in an adult diabetic population*. J Chronic Dis. 23, 501, 1970.
87. Schonfeld G, Birge C, Miller JP, Ressler G, Santiago J. *Apolipoprotein B levels and altered lipoprotein composition in diabetes*. Diabetes 23, 827, 1974.
88. Bierman EL, Porte D Jr. *Carbohydrate intolerance and lipemia*. Ann Int Med. 68, 926, 1968.
89. Avogaro P, Capri C, Cazzolato G, Pais M. *Lipids disorders in diabetes mellitus*. Acta diabetologica latina 9, 540, 1972.
90. Eaton RP. *The hypolipemic action of glucagon in experimental endogenous lipemia in the rat*. J Lipid Res. 14, 312, 1973.
91. Mackrell DJ, Sokal JE. *Antagonism between the effects on insulin and glucagon on the isolated liver*. Diabetes 18, 724, 1969.
92. Liljenquist JE, Bomboy JD, Lewis ST, Sinclairsmith BC, Felts PW, Lacy WW, Crofford OB, Liddle. *Effect of glucagon on lipolysis and ketogenesis in normal diabetic man*. J Clin Invest. 53, 190, 1974.
93. Heimberg M, Weinstein I, Kohout M. *The effects of glucagon, dibutyryl cyclic AMP, and the concentrations of free fatty acid on hepatic lipid metabolism*. J Biochem. 244, 5.131, 1969.
94. Schade DS, Eaton RP. *Modulation of fatty acid metabolism by glucagon in man. I. Effects in normal subjects*. Diabetes 24, 502, 1975.
95. Schade DS, Eaton RP. *Modulation of fatty acid metabolism by glucagon in man. II. Effects in insulin-deficient diabetics*. Diabetes 24, 510, 1975.
96. Ambry F, Mercel YL, Davignon J. *Effects of glucagon on plasma lipids in different types of primary hyperlipoproteinemia*. Metabolism 23, 225, 1974.
97. Nikkila EA. *Control of plasma and liver triglyceride kinetics by carbohydrate metabolism and insulin*. Adv Lipid Res. 7, 63, 1969.
98. Nikkila EA, Kekki M. *Plasma triglyceride transport kinetics in diabetes mellitus*. Metabolism 22, 1, 1973.
99. Lewis B, Moncini M, Chait A, Fraser TR. *Plasma triglycerides and fatty acid metabolism in diabetes mellitus Europ*. J Clin Invest. 2, 445, 1972.
100. Eaton RP, Schade DS. *Glucagon resistance as an hormonal basis for endogenous hyperlipidemia*. Lancet 1, 973, 1973.
101. Albrink MJ. *Serum lipids diet and cardiovascular disease*. Postgrad Med. 55, 87, 1974.
102. Bjorntorp P, Berchtold P, Grimby C, Lindholm B, Sanne H, Tibblin A, Wilhelmsen L. *Effects of physical training on glucose tolerance, plasma insulin and lipids on body composition in men after myocardial infarction*. Acta Med Scand. 192, 439, 1972.
103. Albrink MJ. *Dietary and drug treatment of hyperlipidemia in diabetes*. Diabetes 23, 913, 1974.
104. Danowsky TS, Khurana RC, Nolan S. *Serum lipids and lipoproteins in overt diabetes mellitus*. Curr Med Dialog. 40, 311, 1973.

105. Kuzuya F, Kitagawa M, Yoshimura N. *Diurnal changes of serum triglycerides in diabetic patients.* Nagoya J Med Sc. 35, 53, 1973.
106. Reimer F, Kremer GI, Muller D. *Incidence of hyperlipoproteinemia in patients with chemical and clinical diabetes.* Klin Wschr. 19, 973, 1973.
107. Mueller G, Schubert S, Schubert J y cols. *Hyperlipoproteinemia in diabetes mellitus.* Z Ges Inn Med. 11, 73, 1975.
108. Watanabe I. *The lipoprotein pattern of hyperlipidemic patients with glucose intolerance and their change during treatment.* J Jap Diabet Soc. 18, 234, 1975.
109. Streda M, Kucerova L, Stork A. *Serum lipoproteins in diabetes mellitus.* Rev Czech Med. 19, 72, 1973.
110. Hancu N, Tecuceanu R. *Serum triglyceride variations in diabetes mellitus (pathogenic and diagnostic significance).* Med. Interna (Bucarest) 25, 167, 1972.
111. Billimoria JD, Isaacs AJ, Melki K. *A lipid and lipoprotein profile of treated and untreated diabetics.* Ann Clin Biochem. 13, 315, 1976.
112. Zorrilla E, Hernández A, Serrano PA. *Characteristics of hyperlipemia in diabetes mellitus.* Diabetes 10 (suppl. 1) 406, 1970.
113. Schonfeld G, Kudzma DJ. *Type IV hyperlipoproteinemia: a critical appraisal.* Arch Intern Med. 132, 55, 1973.
114. Brunzell JD, Hazzard WR, Motulsky AG, Bierman EL. *Evidence for diabetes mellitus and genetic forms of hypertriglyceridemia as independent entities.* Metabolism 24, 1.115, 1975.
115. Reid DD, Brett GZ, Hamilton PJS, Jarret RJ, Keen H, Rose G. *Cardiorespiratory disease and diabetes among middle-aged male civil servants.* Lancet 1, 469, 1974.
116. Soler NG, Pentecost BL, Bennet MA, Fitzgerald MG, Lamb P, Malins JM. *Coronary care for myocardial infarction in diabetics.* Lancet 1, 475, 1974.
117. Harrower ADB, Clarke BF. *Experience of coronary care in diabetes.* Brit Med J. 1, 126, 1976.
118. Krolewsky AS, Janeczko D, Kobrynt A, Princewicz B. *Hospital mortality from myocardial infarction among diabetics (Polish).* Kardiol Pol. 19, 15, 1976.
119. Herrlein A, Reimer EE, Tiso B. *Myocardial infarction and diabetic metabolic disturbance.* Munch Med Wschr. 25, 1.161, 1973.
120. Schenk KE, Quabbe HJ, Schroder R. *Insulin secretion and disturbances of carbohydrate metabolism in patients with coronary heart disease.* Verh Dtsch Ges Inn Med. 78, 1.184, 1972.
121. Euger SC, Ritland S. *Glucose tolerance, insulin release and lipoprotein pattern in patients after myocardial infarction.* Acta Med Scand. 194, 97, 1973.
122. Kelly MW. *Diabetes in American Indians and other native populations of the New World.* Diabetes 23, 841, 1974.
123. Torzecka W, Mroszczyk M. *Deaths of diabetics due to cardiovascular diseases.* Zdrow Publ. 84, 115, 1973.
124. Chukweneke AC, Fulton WFM, N'ngola EN. *Ischaemic heart disease among African diabetics in Nairobi.* E Afr Med J. 49, 854, 1972.
125. Sasaki A. *Cause of death in Japanese diabetics. A comparative study.* J Jap Diabet Soc. 18, 506, 1975.
126. Osuntokun BO. *Angiopathic vascular diseases in Nigerian diabetics.* W Afr Med J. 23, 131, 1975.
127. Otosky RE, Luckner RD y cols. *Coronary artery disease in diabetics with and without diabetic glomerulosclerosis.* Circulation (suppl. III) 708, 188, 1970.
128. Villegas CA, Alimurung BN. *Coronary heart disease and diabetics.* S Tomas J Med. 25, 1, 1970.
129. Ryan JR, Balodimos MC, Chazan BI. *Quarter century victory medal for diabetes: a follow up of patients one to 20 years later.* Metabolism 19, 493, 1970.
130. Sloan JM, Mackay JS, Sheridan K. *Glucose tolerance and insulin response in atherosclerosis.* Brit Med J. 4, 586, 1970.
131. Geser CA, Ziegertv F, Hess H, Mehnert H. *Carbohydrate and fat metabolism in diabetic and non diabetic arteriosclerotic subjects.* Med Klin. 65, 664, 1970.
132. Mayrhofer E, Klicher M. *The incidence of diabetics in patients with atherosclerotic occlusive disease of the lower limbs.* Wien Klin Wschr. 84, 843, 1972.
133. Tandon DL, Wahi PL, Rastogi GK. *Peripheral vascular disease in diabetes mellitus.* Indian J Med Res. 61, 1.197, 1973.
134. Ecker ML, Jacobs BS. *Lower extremity amputation in diabetic patients.* Diabetes 19, 189, 1970.
135. Kahn O, Wagner W, Bessman AN. *Mortality of diabetic patients treated surgically for lower limb infection and/or gangrene.* Diabetes 23, 287, 1974.
136. Lowenstein I. *Diabetes and cerebrovascular accidents.* Israel J. Med. Sc. 6, 598, 1970.
137. University group diabetes program. *A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. Part I. Design, methods and baseline characteristic. Part II Mortality results.* Diabetes 19 (Suppl. 2), 747, 1970.
138. University group diabetes program. *Effect of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. III Clinical implications of UGDP results.* JAMA 218, 1.400 (nov. 29), 1971.
139. Drury MI, Timoney FJ. *Oral hypoglycemic agents and cardiovascular deaths in diabetes.* Acta Diabet Latina 9, 645, 1972.
140. Mainhuma Y, Ohneda A, Fukuhara N y cols. *A statistical observation of long term oral antidiabetic therapy with special reference to its effects on vascular complications.* J Jap Diabet Soc. 14, 154, 1972.
141. Sudhof H, Reinke H, Rein E. *Myocardial infarction and retinopathy in a Hospital series of cases in relation to antecedent therapy.* Med Welt. 23, 1.953, 1972.
142. Gray RH. *The influence of diagnostic erythema on the mortality findings in the university group diabetes program; study of diabetic therapy.* Med J Aust. 12, 594, 1973.
143. Hirata Y, Mihara T, Sakasegawa K y cols. *Statistical studies of 1885 cases of death from diabetes in Japan. The relation between causes of death and therapeutic methods for diabetes (Japanese).* J Jap Diabet Soc. 16, 290, 1973.
144. Bjorntorp P, de Jounge K, Krotkiewski M, Sullivan L, Sjöström L, Stenberg I. *Physical training in human obesity. III. Effects of long-term physical training on body composition.* Metabolism 22, 1.467, 1973.
145. Martin FIR, Warne GL. *Factors influencing the prognosis of vascular disease in insulindeficient diabetics of long duration: a seven-year follow-up.* Metabolism 24, 1, 1975.
146. Kaplan MH, Feinstein AR. *A critique of methods in reported studies of long-term vascular complication in patients with diabetes mellitus.* Diabetes 22, 160, 1973.
147. Keys A. *Coronary heart disease in seven countries.* Circulation 41 suppl. 1, 1970.
148. Inter. Society commission for Heart Disease Ressources. *Atherosclerosis study group and epidemiology study group. Primary prevention of the atherosclerotic disease.* Circulation 42, 1, 1970.
149. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. *Serum cholesterol, lipoprotein and the risk of coronary diseases. The Framingham study.* Ann Inter Med. 74, 1, 1971.

150. Chiang BN, Perlman LV, Fulton M, Ostrander LD, Epstein FH. *Predisposing factors in sudden cardiac deaths in Tecumseh (Michigan). A prospective study.* Circulation 41, 31, 1970.
151. Gray T, Callos AR, Mc Murray MT, Richards ML, Strong JP. *Serum cholesterol and triglyceride levels in two humans populations.* Circulation (suppl. VI) 15, 1968.
152. Patterson D, Slack J. *Lipid abnormalities in male and female survivors of myocardial infarction and their first relatives.* Lancet 1, 393, 1972.
153. Page IH, Berrotoni IN, Butkus A, Sones FM. *Prediction of coronary heart diseases based on clinical suspicions, age, total cholesterol and triglyceride.* Circulation 42, 625, 1970.
154. Palmer AJ, Blacket RB, Lellarthaepin B. *Hyperlipidemia in a group of coronary subjects in Sydney.* Med. Australia 2 special suppl. 19, 1973.
155. Stone MC, Dick TBS. *Prevalence of hyperlipidemia in random sample of men in patients with ischaemic heart disease.* Brit. Heart J. 35, 954, 1973.
156. Carlson LA, Ericsson M. *Quantitative and qualitative serum lipoprotein analysis. Part II (Studies in male survivors of myocardial infarction).* Atherosclerosis 21, 435, 1975.
157. Beaumont V, Jacotot B, Beaumont JL. *Ischaemic disease in men and women with familial hypercholesterolaemia and xanthomatosis.* Atherosclerosis 24, 441, 1976.
158. Epstein FH. *Coronary heart disease epidemiology revisited; clinical and community aspects.* Circulation 48, 185, 1973.
159. Lenègre J. *Maladies organiques des artères coronaires. Cardiopathies ischémiques.* En "Maladies de l'Appareil Cardiovasculaire". p. 959. Flammarion. Paris. 1968.
160. Berlin R, Oldfelt CO, Vikrot O. *Lipid changes after incubation of normal plasma.* Acta Med Scand. 185, 427, 1969.
161. Böttiger LE. *Serum total phospholipids, lecithin and Lysolecithin. Normal values in various age groups.* Acta Med Scand. 193, 49, 1973.
162. Nothman MM, Proger S. *Cephalins in the blood.* J Amer Med Ass. 179, 138, 1962.
163. Christian JS, Jakovic S, Yi-Yung Hsia D. *Thin layer chromatographic analysis of plasma phospholipids in essential hyperlipidemia.* J Lab Clin Med. 64, 756, 1964.
164. Vikrot O. *Individual plasma phospholipids.* Acta Med Scand. 178, 435, 1965.
165. Kuntz F, Matt G, Hackl H. *Plasma phospholipids in type IV hyperlipoproteinemia.* Atherosclerosis 11, 265, 1970.
166. Marinetti GV, Albrecht M, Ford T, Stotz E. *Analysis of human plasma phosphatides by paper chromatography.* Bioch Biophys Acta 36, 4, 1959.
167. Berlin R, Oldfelt CO, Vikrot O. *Acute myocardial infarction and plasma phospholipids levels.* Acta Med Scand. 185, 439, 1969.
168. Gillet MPT, Basterman EMM. *Plasma concentrations of lysolecithin and other phospholipids in the healthy population and in men suffering from atherosclerotic diseases.* Atherosclerosis 22, 111, 1975.
169. Svanborg AI. *Influence of sex hormones on phospholipids in plasma and liver mitochondria.* En: "The turnover of lipids and lipoproteins". Editado por L. Estrich y PD Wood. p. 161. Proceedings Dual Conference on lipids. 21-24 february 1968 Carmel. California.
170. Williams HT. *Prevention of post-operative deep vein thrombosis with pre-operative subcutaneous heparin.* Lancet 2, 950, 1971.
171. Karkar VV, Field ES, Nicolaides AN, Flute PT, Wesler S, Yin ET. *Low dose heparin in prevention of deep vein thrombosis.* Lancet 2, 669, 1971.
172. De Langen CD. *Geneesk. T Ned Ind.* 56, 1, 1916.
173. De Langen CD. *Significance of geografic pathology in race problems in medicine.* Geneesk. T Ned Ind. 73, 1.026, 1933.
174. Kuczynski B. *Pathologisch-geographische Untersuchungen in der Kirghizdzungarischen Steppe.* Klin Wschr. 4, 59, 1925.
175. Kimura N. *Analysis of 10.000 post-mortem examinations in Japan.* En "Cardiovascular epidemiology". Editado por A. Keys y P. White. p. 22. Hoeber-Harper. New York. 1956.
176. Yano K, Ueda S. *Coronary heart diseases in Hiroshima Japan.* J Biol Med. 35, 504, 1963.
177. Lee KT. *Geographic pathology of myocardial infarction. Part 1 (Myocardial infarction orientals and whites in United States), Part. 2 (Myocardial infarction in orientals in Korea and Japan).* Amer J Cardiol. 13, 30, 1964.
178. Keys A, Kimura N, Kusukawa A, Bronte-Stewart B, Lersen NP, Keys MH. *Lessons from serum cholesterol studies in Japan, Hawaii and Los Angeles.* Ann Intern Med. 48, 83, 1958.
179. Dreyfus F. *The incidence of myocardial infarction in various communities in Israel.* Amer Heart J. 45, 749, 1953.
180. Toor M, Katchalsky A, Agmon J, Allalong D. *Atherosclerosis and related factors in immigrants in Israel.* Circulation 22, 265, 1960.
181. Becker BJP. *Cardiovascular disease in Bantu and coloured races of South Africa.* S Africa J Med Sc. 11, 97, 1946.
182. Higginson J, Pepler WJ. *Fat intake, serum cholesterol concentration and atherosclerosis in the South African Bantu, Part. 2 (Atherosclerosis and coronary heart disease).* J Clin Invest. 2, 1.366, 1954.
183. Page IH, Lewis LA, Gilbert J. *Plasma lipids and proteins and their relationship to coronary disease among Navajo Indians.* Circulation 13, 675, 1956.
184. Ehrström MC. *Medical studies in North Greenland 1948-49, Part. 6 (Blood pressure, hypertension and atherosclerosis in relation to food and mode of living).* Acta Med Scand. 140, 416, 1951.
185. Mann GV, Schaffer RD, Anderson RS, Sandstead HH. *Cardiovascular disease in the Masai.* J Atheroscler Res. 4, 289, 1964.
186. Biss K, Ho J, Mikkelsen B, Lewis LA, Taylor CB. *Some unique biologic characteristics of the Masai of East Africa.* N Engl J Med. 284, 694, 1971.
187. Vartiainen I. *Wartime and the mortality of certain diseases in Finland.* Ann Med Intern Fenn. 35, 234, 1946.
188. Vartiainen I, Kanerva K. *Atherosclerosis and Wartime.* Ann Med Intern Fenn. 36, 748, 1947.
189. Strom A, Jensen RA. *Mortality from circulatory disorders in Norway.* Lancet 1, 126, 1951.
190. Logan MPO. *Mortality from coronary and myocardial disease in different social classes.* Lancet 1, 758, 1952.
191. Howell RW. *Social class and biological test.* Lancet 1, 1.343, 1970.
192. Jervell A, Meyer K, Westlund K. *Coronary heart disease and serum cholesterol in males in different parts of Norway.* Acta Med Scand. 177, 13, 1965.
193. Ramirez EA, García Pont PH. *Relationship of serum cholesterol to socioeconomic and dietary factors in Puerto Ricau veterans.* Dis Chest. 55, 197, 1969.
194. Taylor HL, Blackburn H, Keys A, Parlin RW, Vázquez C, Puchner T. *Five-year follow-up of employees of selected USA railroad companies.* En "Coronary heart diseases in seven countries". Editado por A. Keys. Amer Heart Ass Monogr. n.º 29, 20, 1970.

195. Paul O, Lepper MH, Phelan WH, Dupertuis GW, Mc Millan A, Mc Kean H, Park H. *A longitudinal study of coronary heart disease*. Circulation 28, 20, 1963.
196. Chapman JM, Massey FJ. *The interrelationship of serum cholesterol hypertension, body weight and risk of coronary heart disease. Results of the first ten years follow-up in the Los Angeles Heart Study*. J Chronic Dis. 17, 933, 1964.
197. Morris JN, Chave SWP, Adam C, Sirey C, Epstein L, Sheehan DJ. *Vigorous exercise in leisure time and the influence on coronary heart disease*. Lancet 1, 333, 1973.
198. Hinkle Jr LE, Witney LH, Lehman EW. *Occupation, education and coronary heart disease*. Science 161, 238, 1968.
199. Syme SL, Reeder LC. *Social stress and cardiovascular disease*. Milbank Mem Fund Q. 23, 41, 1967.
200. Jenkins CD. *Psychologic and social precursors of coronary disease*. N Engl J Med. 28, 244, 1971.
201. Theorell T. *Psychosocial factors and myocardial infarction-Why and how?* Advance Cardiol. 8, 117, 1973.
202. Somerville W. *Emotions, catecholamins and coronary heart disease*. Advance Cardiol. 8, 162, 1973.
203. Friedman M. *The role of behavior pattern in the pathogenesis of coronary heart disease*. En "Early phases of coronary heart disease. The possibility of prediction", p. 149. Editado por J Waldenström, T Lavsson and N Ljungstedt. Nordiska Bokhandels. Forlag. Stockholm. 1973.
204. Friedman M, Rosenman RH. *Type A behavior pattern. Its association with coronary heart disease*. Ann Clin Res. 3, 300, 1971.
205. Kannel WB, Gordon T, Schwartz KJ. *Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham study*. Amer J Cardiol. 27, 335, 1971.
206. Keys A. *Predicting the risk of coronary disease*. Proc Amer Life Convention Med Sect May 29, 15, 1972.
207. Blackburn H. *Coronary risk factors and prevention*. En "Recent advances in aerospace medicine", p. 55. Editado por DE Busby. Reidel Dordrecht. Holland. 1970.
208. Veterans administration cooperative study group on antihypertensive agents. *Effects of treatment on morbidity in hypertension. Part II (Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 Hg.)* J Amer Med Ass. 213, 1.143, 1970.
209. Keys A, Aravanis C, Blackburn HN y cols. *Epidemiological studies related to coronary heart disease. Characteristics of men aged 40-59 in seven countries*. Acta Med Scand. 460, 92, 1967.
210. Keys A, Taylor HL, Blackburn H, Brozet J, Anderson JT. *Mortality and coronary heart disease among men studied for twenty-three years*. Arch Intern Med. 128, 201, 1971.
211. Doyle JT. *Risk factors in coronary heart disease*. N Y J Med. 63, 1.317, 1963.
212. Epstein FH, Ostrander Jr LD, Johnson BC, Payne MW, Hayner NS, Keller JB, Francis Jr T. *Epidemiological studies of cardiovascular disease in a total community-Tecumseh, Michigan*. Ann Intern Med. 62, 1.170, 1965.
213. Cassel JC. *Summary of major findings of the Evans County cardiovascular studies*. Arch Intern Med. 128, 887, 1971.
214. Keys A, Aravanis C, Blackburn H y cols. *The probability of middle-aged men developing coronary heart disease in five years*. Circulation 45, 815, 1972.
215. Stamler J. *Epidemiology of coronary heart disease*. Med Clin N Amer. 57, 5, 1973.
216. Fejfar Z. *"Risk factors" in ischaemic heart disease*. Acta Cardiol. (Brux) Suppl. 15, 7, 1972.
217. Dick TB, Stone MC. *Prevalence of three cardinal risk factors in a random sample of men and in patients with ischaemic heart disease*. Brit Heart J. 35, 381, 1973.
218. Kremer EJ, Niemczyk H, Poegslan W, Nicolassen RF. *Hyperlipoproteinämien bei peripheren arteriellen Verschluss-Krankheiten*. Münch Med Wochenschr. 115, 662, 1973.
219. Greenhalgh RM, Rosengarten DS, Mervart I, Lewis B, Calnan JS, Martin P. *Serum lipids and lipoproteins in peripheral vascular disease*. Lancet 11, 947, 1971.
220. Farid NR, Dickinson RH, Mc Neal IF, Anderson J. *Hyperlipoproteinemia in peripheral arterial disease in the north of England*. J Cardiovasc Surg. 15, 366, 1974.
221. Vovan L, Lena D, Colombiani V, Magnet C. *Frecuency and distribution of hyperlipoproteinemias in arteriopathy, diabetes and gout*. Ann Biol Clin. 31/2, 151, 1973.
222. Vogelberg KH, Berchtold P, Berger H, Gries FA, Klinger H, Kübler W, Stolze Th. *Primary hyperlipoproteinemias in risk factors in peripheral artery disease documented by arteriography*. Atherosclerosis 22, 271, 1975.
223. Righetti AJ, Scherrer R, Micheli H, Pometta D. *Etude clinique des relations entre la diabète, les hyperlipoprotéinémies et l'athéromatose*. Schw Med Wochenschr. 103, 668, 1973.
224. Blankenhorn DH, Brandt R, Crawford DW, Selzer RH, Beckenbac ES. *Prevalence and distribution of femoral atheromas in human hyperlipoproteinemia, types II and IV*. 3rd. International Symposium of Atherosclerosis. Berlin. Octubre 1973.