

Influencia de los lípidos en la clínica humana

J. J. Barbería Layana* / E. Moncada Lorenzo*

Introducción

El conocimiento de la función que los lípidos plasmáticos desempeñan en la patología humana y, fundamentalmente, en la aterosclerosis, es antiguo. De Langen¹ en 1916, constató que los habitantes de Java tenían niveles de colesterol más bajos que los europeos, observando que la incidencia de complicaciones ateroscleróticas era menor en los primeros que en estos últimos.

Desde entonces, los trabajos que relacionan en mayor o menor medida los lípidos plasmáticos (colesterol y/o triglicéridos) con la aterosclerosis de cualquier localización han sido muchos, debiendo ser citados los realizados por Keys y cols.², Page³ y otros autores^{4,5}. No obstante desde 1967, fecha en que Fredrickson⁶, publica la clasificación de las hiperlipoproteinemias, es cuando el tema adquiere auténtico auge.

A partir de esta fecha se describen alteraciones de los lípidos plasmáticos en la obesidad⁷, siendo la hipertrigliceridemia⁸ y en consecuencia la hiperlipoproteinemia tipo IV⁹, los disturbios lipídicos que con mayor constancia se encuentran en aquellas personas que han sufrido un incremento ponderal.

En la diabetes mellitus también se han objetivado desde antiguo trastornos lipídicos, como es la elevación del colesterol que se aprecia en pacientes diabéticos comparativamente con otros no diabéticos de la misma edad¹⁰. Sin embargo, el hallazgo más frecuente en el diabético es la hipertrigliceridemia^{11,12}. No obstante, en los estudios epidemiológicos realizados, el tipo y la frecuencia de hiperlipoproteinemias no es coincidente en todos los autores ya que, mientras Avogaro¹³ encuentra que las hiperlipoproteinemias más frecuentes son el tipo IIb y IV, Danowsky¹⁴ observa un 33 % de hiperlipoproteinemias tipo IV y en la casuística de Billimoria¹⁵ un 65 % de sus diabéticos exhibían un aumento de las pre-beta-lipoproteínas (hiperlipoproteinemia tipo IV).

El hallazgo de hiperlipoproteinemias en pacientes con complicaciones vasculares ateroscleróticas, es un hecho constatado por muchos autores; así Palmer¹⁶, en pacientes con enfermedad coronaria, observa hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperuricemia. Para Stone y Dick¹⁷, unos 40 % de sus pacientes con coronariopatías presentaban hiperlipoproteinemia. Carlson y Ericsson¹⁸, en los supervivientes de infarto de

miocardio, encuentran una elevación de triglicéridos en el 58 % e hipercolesterolemia en el 41 %. En este capítulo también existen discrepancias ya que, si mientras Epstein¹⁹ refiere que un 10-20 % de la población global con hipercolesterolemia es verosímil pueda padecer una afección coronaria antes de los 65 años, Beaumont²⁰ objetiva hasta un 54 %.

Los esfuerzos para lograr un índice predictivo del riesgo coronario en particular y de las complicaciones vasculares ateroscleróticas en general, van encaminados hacia el estudio y evaluación de las fracciones lipídicas que se encuentran en las diversas lipoproteínas y en concreto de las HDL (lipoproteínas de alta densidad)²¹. Como han demostrado Gordon y cols.²², en sujetos con edades avanzadas, existe una correlación inversa entre la tasa de colesterol de las HDL y la incidencia de cardiopatía coronaria, de tal forma que una tasa baja de colesterol de las HDL es un factor de riesgo a tener en cuenta en el padecimiento de la aterosclerosis coronaria. A similares conclusiones han llegado en nuestro país Carmena y cols.²³.

La relación evidente entre lípidos plasmáticos y aterosclerosis, así como el estudio de los factores de riesgo que van a incidir en el padecimiento de dicha enfermedad, han sido la razón fundamental para realizar importantes estudios al respecto. Cabe indicar por su importancia, el estudio Framingham²⁴, el estudio de los siete países²⁵, los trabajos de Carlson¹⁸, Keys²⁶, Albrink^{27,28}, etc..., existiendo excelentes revisiones sobre estos temas tanto desde el punto de vista clínico^{29,30}, como fisiopatológico³¹.

La lectura de los diversos trabajos realizados en distintas naciones arroja a veces resultados dispares e incluso contradictorios. Factores tales como edad, sexo, hábitos alimenticios, raza, aspectos socioeconómicos y sobre todo metodológicos, hacen en muchos casos difícilmente superponibles o asimilables a nuestro medio, los resultados obtenidos en otros países e incluso en otras regiones españolas; no hay que olvidar, como afirma Kaplan³², que la valoración de todos los factores de riesgo implicados es difícil, a veces, por la falta de uniformidad de los protocolos. Esta ha sido la razón fundamental para realizar el trabajo que se presenta a continuación.

Materiales y métodos

Los pacientes seleccionados para este trabajo tienen distintas procedencias: a) Consulta ambulatoria de la

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

Clínica Universitaria, b) Pacientes en régimen de hospitalización en la Clínica Universitaria, c) Consulta ambulatoria del Hospital Clínico (Pabellón G - Hospital Provincial) y d) Pacientes ingresados en el Hospital Clínico.

Todos estos pacientes tienen una edad oscilante entre los 20 y 70 años, no habiéndose realizado ninguna selección discriminante en cuanto al sexo, condición social ni profesión de los mismos.

Selección de los pacientes

Para una mejor distribución y con objeto de facilitar el estudio y tratamiento de los resultados, todos los pacientes han sido agrupados con arreglo a los criterios que a continuación se especifican:

Grupo Normal (N). Está constituido por personas normales que acuden a la consulta médica para realizarse una revisión general y que después de un estudio clínico-analítico completo, se demuestra que no están enfermos. Dentro de este grupo y en algún momento por necesidades del trabajo, se ha desglosado un subgrupo nominado como N_A (Normales con antecedentes); son personas normales que en sus antecedentes familiares refieren la existencia de obesidad y/o diabetes.

Grupo D. Está constituido por pacientes diabéticos no obesos en cuyo árbol genealógico no existen antecedentes de obesidad ni diabetes.

Grupo D_A. Está constituido por diabéticos no obesos, con antecedentes familiares de obesidad y/o diabetes.

Grupo D_O. Está constituido por diabéticos obesos (más de un 15 % de incremento ponderal sobre el peso teórico normal), sin antecedentes familiares de obesidad ni diabetes.

Grupo D_{O_A}. Constituido por pacientes diabéticos con obesidad, en cuyo árbol genealógico se aprecia la existencia de obesidad y/o diabetes.

Grupo O. Pacientes obesos (más de un 15 % de sobrepeso) no diabéticos, sin antecedentes familiares de obesidad ni diabetes.

Grupo O_A. Pacientes obesos no diabéticos, con antecedentes familiares de obesidad y/o diabetes.

Grupo A. Pacientes que han presentado alguna complicación vascular de etiología aterosclerótica (cerebral, periférica o coronaria) comprobada, sin antecedentes familiares de obesidad ni diabetes.

Grupo A_A. Pacientes del grupo anterior, en cuyo árbol genealógico se constata la existencia de obesidad y/o diabetes. Los pacientes de los grupos A y A_A no son diabéticos y tienen un peso normal.

La separación de los grupos según los antecedentes familiares, se hizo siguiendo una metodología única-anamnésica a través del entrevistado. Para el diagnóstico de la intolerancia hidrocarbonada se efectuó una sobrecarga oral de 100 g de glucosa con extracciones de sangre a los 60, 90 y 120 minutos, siguiendo los criterios de valoración de Fajans, Conn y Meinert³², aun cuando también se cumplían otros criterios internacionalmente establecidos tales como el de Wilkerson³³, el de la OMS³⁴, etc... La valoración de la obesidad se hizo con arreglo al índice de Brocca así como según los índices que presentan las tablas de la Metropolitan Life Insurance, sobre la base de objetivar un sobrepeso superior al 15 % del teórico que le correspondería.

Criterios de exclusión

Han sido excluidos del presente trabajo todos aquellos pacientes que reúnen una o más de las condiciones que se citan a continuación:

- a. Enfermos menores de 20 y mayores de 70 años.
- b. Embarazadas o mujeres en período de lactancia.
- c. Afectación hepática o renal evidenciable, que no sea secundaria a diabetes o aterosclerosis.
- d. Afección tiroidea clínica y bioquímica comprobada.
- e. Etilismo agudo o crónico.
- f. Enfermedades endocrinológicas (Cushing, acromegalia o feocromocitoma).
- g. Pancreopatías agudas o crónicas.
- h. Otras enfermedades que puedan alterar el metabolismo lipídico (disproteinemias, tesarismosis, anorexia nerviosa, porfiria, etc...).
- i. Enfermos en tratamiento con fármacos que modifiquen sustancialmente la lipemia (clofibrato, ácido nicotínico, tiazidas, contraceptivos orales, etc...).
- j. Pacientes que dentro de los 3 meses previos a la consulta, hayan sufrido un infarto de miocardio y/o un accidente cerebro-vascular.
- k. Enfermos diabéticos en precoma o en coma.
- l. Enfermos sometidos a un régimen de adelgazamiento o engorde, o aquellos que por cualquier causa hayan variado de peso dentro del mes previo a la extracción de la muestra.

Recogida de datos

A todos los pacientes se les realizó una anamnesis y exploración física, así como una minuciosa historia familiar. Asimismo, se les practicaron aquellas exploraciones complementarias encaminadas a excluir cualquier afección que pudiera interferir con los objetivos del trabajo (ver criterios de exclusión). Igualmente, en cada paciente se verificaron los niveles de colesterol³⁵ (técnica de Pearson modificada), triglicéridos³⁶ (kit de Laboratorios Boehringer Mannheim - Test UV art. n.º 15.989 TNA), fosfolípidos³⁷ (técnica de Zilversmitt - Davis modificada), ácidos grasos no esterificados³⁸ (kit de Laboratorios Boehringer Mannheim - art. N.º 15.997; metodología de Duncombe modificada). Además, se realizó una cromatografía de lípidos en capa fina (Silicagel)³⁹⁻⁴², así como una electroforesis de lipoproteínas utilizando como soporte acetato de celulosa⁴³⁻⁴⁵ y gel de poliacrilamida⁴⁶.

Durante el período que duró la realización de todas las pruebas y más en concreto la dosificación de lípidos plasmáticos, no se produjeron modificaciones dietéticas ni ponderales que pudieran influir posteriormente en los resultados. De todas las muestras de suero se dejó un excedente en la nevera (0-4º) con objeto de repetir cualquier resultado siempre dentro de la semana siguiente a la fecha de extracción de la sangre.

Para descartar o confirmar la existencia de complicaciones vasculares ateroscleróticas de cualquier localización (coronaria, cerebral o periférica), se practicó un ECG así como una exploración clínica y angiográfica de la región presuntamente afectada.

Con objeto de evaluar de forma global la situación en que se encontraban los lípidos plasmáticos, se introdujo en la metodología el denominado Índice Lipémico:

Colesterol + triglicéridos
Fosfolípidos

Asimismo se confeccionó una clasificación de la intensidad y extensión de las complicaciones ateroscleróticas (Índice Aterosclerótico) lo cual permitió cuantificar el rasgo y en definitiva hizo posible su correlación con cualquier parámetro lipídico. Detalles más concre-

tos sobre estos índices, así como otros pormenores de la metodología seguida, se encuentran descritos en anteriores publicaciones ^{47, 48}.

Para el tratamiento estadístico de los resultados, se ha empleado una computadora Hewlett-Packard (HP-65) totalmente programable. Se han utilizado los siguientes métodos estadísticos: media, desviación estandar, error estandar de la media, análisis de la varianza, t-Student para dos medias, χ^2 y coeficiente de correlación.

Resultados

El número total de pacientes encuestados ha sido de 3.192, de los cuales únicamente han entrado en el estudio 960 después de una rigurosa selección con arreglo a los criterios previamente establecidos (ver criterios de exclusión). La distribución según grupo y sexo se desglosa en la tabla I.

Tabla I. DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES EN LOS DIVERSOS GRUPOS

Grupo	N.º pacientes	Varones	Mujeres
N	142	76	66
N _A	63	46	17
D	60	43	17
D _A	91	57	34
DO	38	23	15
DO _A	130	60	70
O	119	61	58
O _A	226	97	129
A	73	55	18
A _A	18	11	7
Total	960	529	431

Presión arterial

Independientemente del potencial aterogénico que poseen los lípidos plasmáticos, otro factor de riesgo importante a considerar desde ese punto de vista, es la hipertensión arterial ^{49, 50}. Tomando como cifra de presión arterial la de 160/95 ⁵¹ y considerando como hipertenso a todo paciente que tenga una elevación de la presión sistólica, diastólica o de ambas, los porcentajes de hipertensos en cada grupo (separando dentro de cada grupo los que padecen complicaciones ateroscleróticas y los que están libres de ellas), se recogen en la tabla II.

Tabla II. PORCENTAJE DE HIPERTENSION ARTERIAL EN CADA GRUPO

Grupo	Aterosclerosis	No Aterosclerosis
D + D _A	36 %	22 %
DO + DO _A	56 %	47 %
O + O _A	53 %	30 %

Por otra parte, el grado de significación estadística de los resultados obtenidos en relación con el factor hipertensión se pueden ver en la tabla III.

La mayor frecuencia de hipertensión arterial y las cifras de presión arterial más elevadas, inciden en el

grupo de diabetes con obesidad, observándose además en todos los grupos que hay mayor índice de hipertensos entre los pacientes que presentan complicaciones vasculares ateroscleróticas. Esto último tiene su máxima significación en el grupo de pacientes con obesidad, por cuyo motivo la hipertensión arterial deberá ser considerada como un factor de riesgo aterosclerótico importante en el obeso.

Tabla III. GRADO DE SIGNIFICACION ESTADISTICA EN RELACION CON LA PRESION ARTERIAL

	X	P
D - D _A (ateroscler.)	152/83	0,005 (presión sistólica)
D - D _A (no ateroscler.)	138/82	
DO - DO _A (ateroscler.)	160/89	N. S.
DO - DO _A (no ateroscler.)	155/90	
O - O _A (ateroscler.)	161/94	0,005 (presión sistólica y diastólica)
O - O _A (no ateroscler.)	140/86	

Edad y lípidos plasmáticos

En estudios previamente publicados ^{52, 53}, se ha demostrado que los lípidos plasmáticos pueden experimentar un ligero ascenso con la edad en las personas normales. En nuestro país, Corominas y cols. ^{54, 55}, no hallan diferencias. Los resultados obtenidos en nuestra casuística se presentan en la figura 1. Según estos resultados se puede concluir que:

- Si bien se han evidenciado pequeñas variaciones de los lípidos plasmáticos en relación con la edad, tanto en mujeres como en varones, estas modificaciones no son estadísticamente significativas.
- Cuando se comparan globalmente los valores medios de cada una de las fracciones lipídicas en varones y mujeres, únicamente se aprecia una diferencia estadísticamente significativa en los triglicéridos ($p = 0,005$), más elevados en el varón que en la mujer.

Para constatar la influencia que la edad tiene sobre los lípidos plasmáticos, se ha realizado asimismo un estudio similar en el grupo de pacientes obesos (O y O_A), aun a sabiendas de que dicho influjo va a estar enmascarado por el factor obesidad. Las cifras de lípidos plasmáticos en este grupo (O y O_A), están en todas las edades más elevadas que en el grupo normal (N) y se ha observado en algunos de sus parámetros una tendencia ascendente a lo largo de los años, si bien este ascenso ha sido poco significativo. El valor más elevado de la casi totalidad de las fracciones lipídicas se alcanza en las mujeres a una edad (60-70 años) algo más tardía que en los hombres (50-59 años). Por otra parte, cuando se comparan en ambos sexos los lípidos plasmáticos sin tener en cuenta la edad, tanto los lípidos totales como los triglicéridos, presentan unos valores significativamente más elevados ($p = 0,005$) en los varones que en las mujeres.

De los anteriores resultados se puede inferir que la influencia de la edad sobre los lípidos plasmáticos, tanto en el grupo normal (N) como en los pacientes obesos (O y O_A), va a ser escasa si bien algunas fracciones en varones y mujeres tienen tendencia a ascender a lo largo de la vida de forma poco significativa. Por otra parte, lípidos totales y triglicéridos, van a estar más elevados en los varones que en las mujeres.

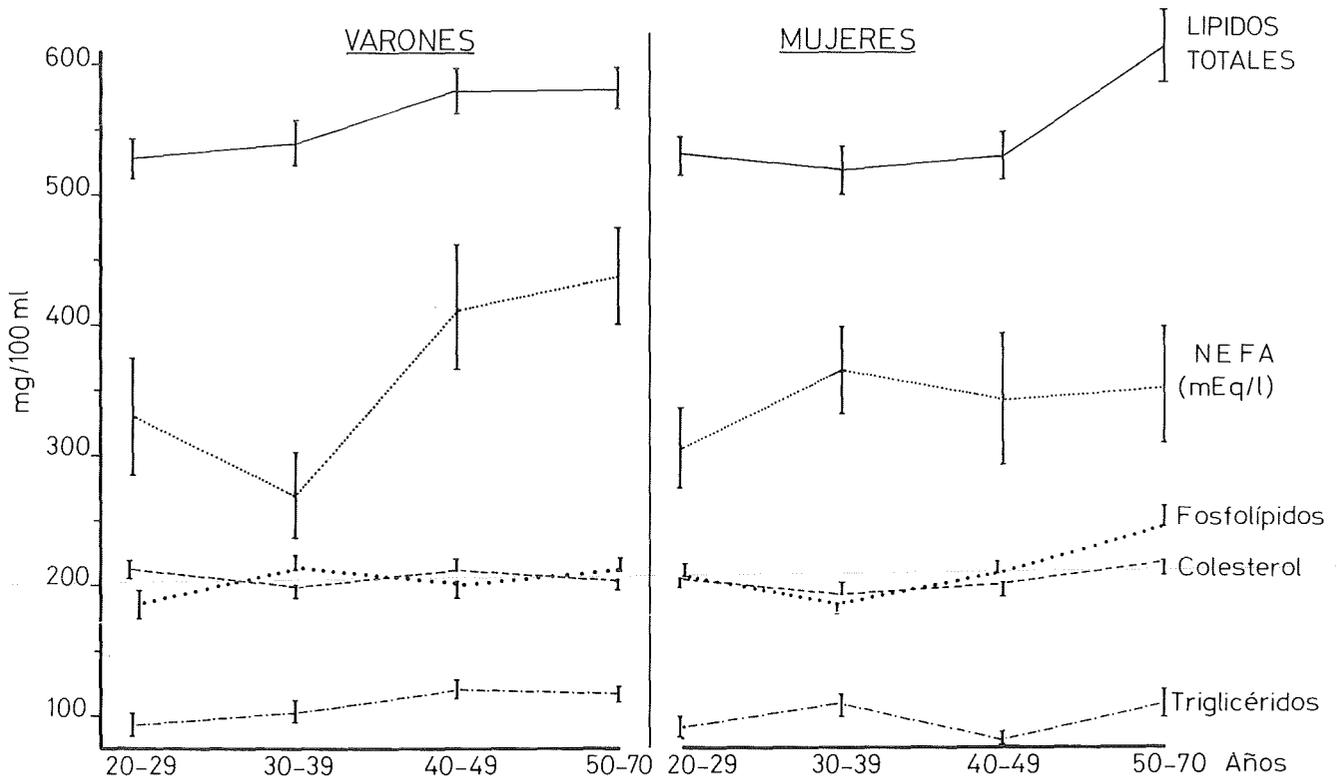


Fig. 1.—Evolución de los lípidos plasmáticos en relación con la edad. (Grupo normal).

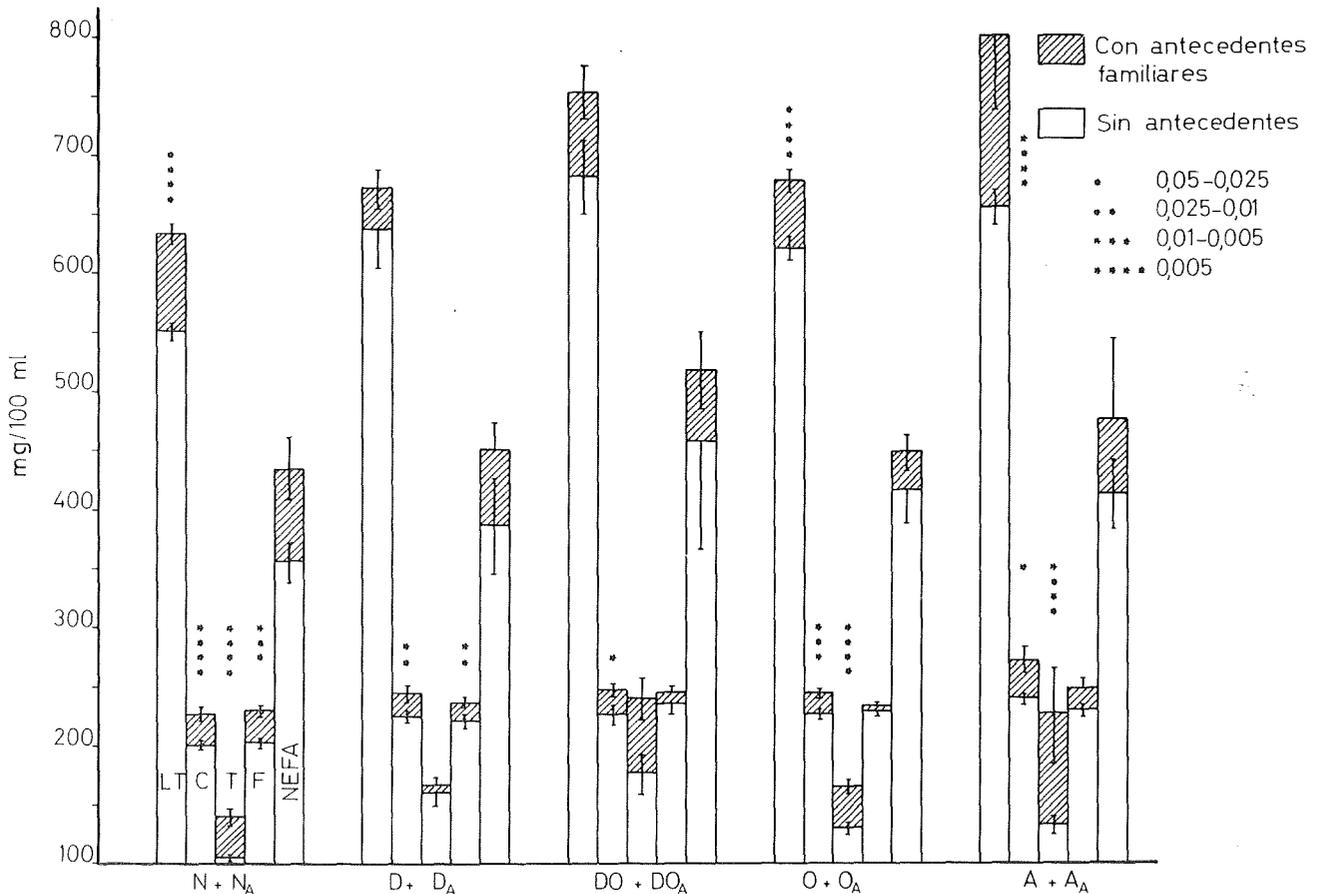


Fig. 2.—Influencia de los antecedentes familiares sobre los lípidos plasmáticos.

Antecedentes familiares y lípidos plasmáticos

La constitución inicial de los grupos de acuerdo con la presencia o no de antecedentes familiares de obesidad y/o diabetes, viene justificada ante la posibilidad de que dichos rasgos puedan influir en mayor o menor cuantía, sobre los lípidos plasmáticos originando a la postre una mayor incidencia de complicaciones vasculares ateroscleróticas. Los datos obtenidos en este estudio se reflejan en las figuras 2 y 3. En relación con la influencia que los antecedentes familiares van a tener sobre los lípidos plasmáticos, se pueden sacar las siguientes conclusiones:

- El único parámetro que se altera de forma significativa en todos los grupos es el colesterol, objetivándose cifras más elevadas en los pacientes con antecedentes familiares.
- Lípidos totales, colesterol y triglicéridos, están significativamente más elevados en los pacientes con antecedentes familiares de obesidad y/o diabetes, de los grupos normal, obesidad y aterosclerosis pura.
- En los grupos con diabetes, tengan o no obesidad, la presencia de antecedentes familiares, no va a ser un factor importante en cuanto a la modificación de los lípidos.

Por otra parte, también se ha realizado un estudio para ver la influencia que los antecedentes familiares van a tener sobre el Índice Lipémico. Este (ver materiales y métodos) pretende ser la expresión global de los lípidos plasmáticos en cada paciente (fig. 3). Según estos resultados, aquellos varones con antecedentes familiares ubicados en los grupos diabetes con obesidad (DO_A), obesidad (O_A) y aterosclerosis pura (A_A), van a tener un índice lipémico significativamente más elevado que sus homónimos sin antecedentes. De igual forma, aquellas mujeres con antecedentes familiares de obesidad y/o

diabetes de los grupos O_A y DO_A , van a presentar un índice lipémico significativamente mayor que las mujeres de esos grupos sin antecedentes.

Lípidos plasmáticos como factor de riesgo aterosclerótico según el grado de homogeneidad o heterogeneidad de la población

La intensidad de las alteraciones lipídicas puede estar condicionada, tanto por la mayor presencia en una persona de otros factores de riesgo que hagan aumentar la lipemia, como por la selección de una población de pacientes en la que incidan diversos factores de riesgo entremezclados (obesidad, diabetes, hipertensión arterial, etc...). Con objeto de comprobar este aspecto se han realizado dos estudios diferentes:

- En una población heterogénea donde se encuentran entremezclados varios factores de riesgo. Para ello se ha dividido la casuística total de 960 pacientes en 4 grandes grupos:
 - N.** Personas normales con y sin antecedentes de obesidad y/o diabetes.
 - Conjunto sin aterosclerosis (CSA).** Está formado este grupo por pacientes diabéticos no obesos (D y D_A), diabéticos obesos (DO y DO_A) y obesos (O y O_A), libres de complicaciones ateroscleróticas.
 - Conjunto con aterosclerosis (CCA).** Está compuesto por pacientes diabéticos no obesos (D y D_A), diabéticos obesos (DO y DO_A) y obesos (O y O_A), con complicaciones vasculares ateroscleróticas.
 - Aterosclerosis pura (A).** Pacientes con complicaciones vasculares ateroscleróticas sin diabetes ni obesidad acompañantes.
- En una población homogénea, según la distribución inicialmente realizada.

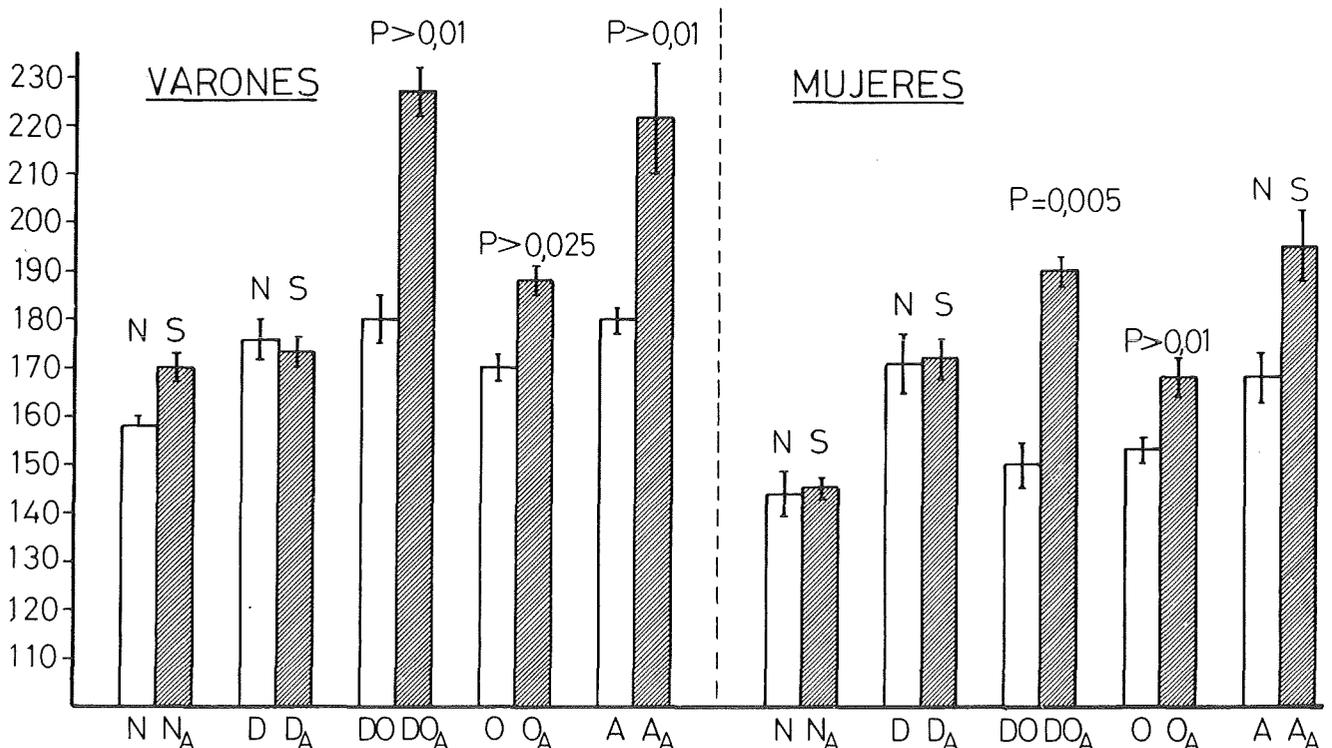


Fig. 3.—Diferencia del índice en relación con los antecedentes familiares.

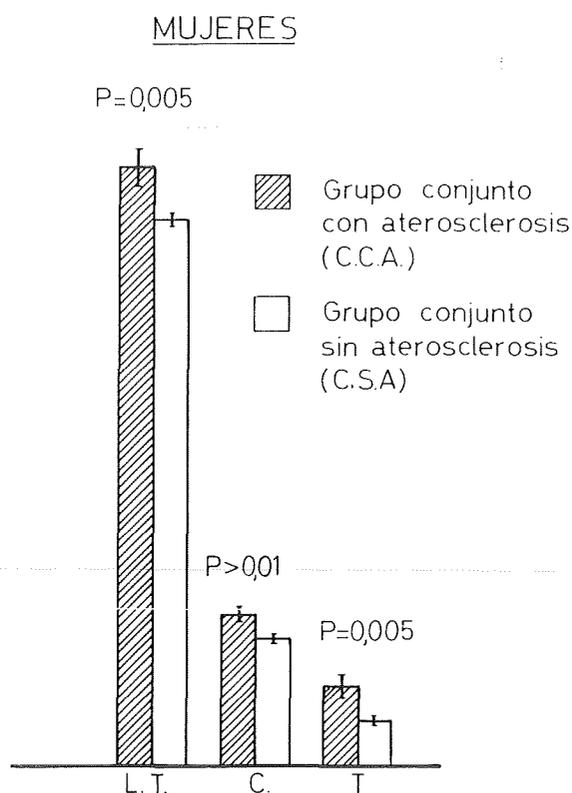
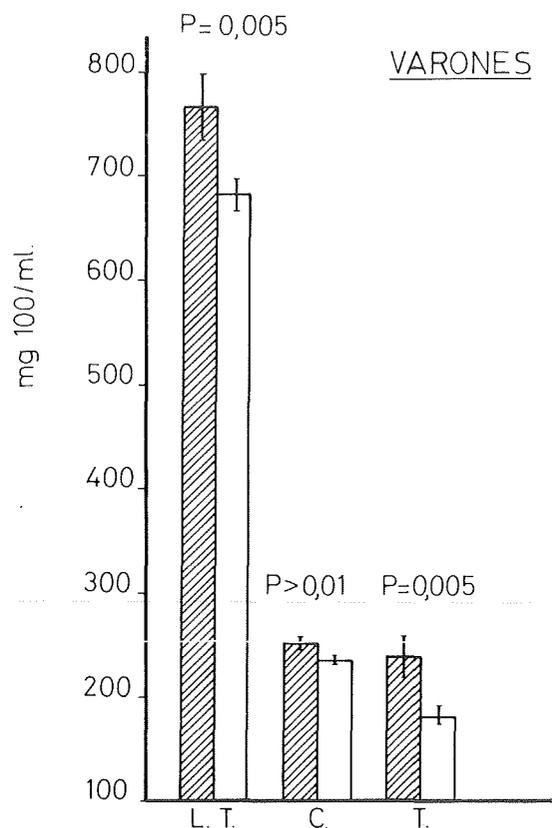


Fig. 4.—Diferencia de los lípidos plasmáticos en el grupo conjunto con y sin aterosclerosis.

Los resultados más importantes obtenidos del estudio realizado en una población heterogénea, se recogen en la fig. 4. De este estudio se puede deducir que cuando la población es heterogénea y está constituida por pacientes que exhiben diferentes factores de riesgo, tanto algunas fracciones lipídicas (lípidos totales, colesterol y triglicéridos) como el índice lipémico (tabla IV), son un buen discriminante, ya que se encuentran más elevados en aquellos pacientes que presentan complicaciones vasculares ateroscleróticas (Grupo CCA).

Tabla IV. DIFERENCIAS DEL INDICE LIPÉMICO ENTRE LOS GRUPOS CCA Y CSA

Grupo	Varones				Mujeres			
	X	Sx	Sx	P	X	Sx	Sx	P
CSA	1,89	0,52	0,03	0,005	1,67	0,43	0,03	0,005
CCA	2,09	0,76	0,08		1,87	0,48	0,06	

Por el contrario, cuando este mismo estudio se realiza en una población más homogénea, con grupos mejor definidos, los lípidos plasmáticos no son un discriminante tan fiel como en el caso anterior. Los hallazgos más relevantes de este segundo estudio se recogen en las figuras 5 y 6, pudiendo concluirse que conforme se va seleccionando más el rasgo a considerar, realizándose el estudio en grupos más homogéneos, las diferencias de los lípidos plasmáticos en relación con las complicaciones ateroscleróticas son cada vez menos expresivas,

	LIPIDOS TOTALES	COLESTEROL	TRIGLICE- RIDOS	FOSFOLI- PIDOS	NEFA
D + D ₂ (ATEROSCL)			178 ± 20 *		0,50 ± 59 *
D + D ₂ (NO ATER)			136 ± 8		0,36 ± 27
DO + DO ₂ (ATEROSCL)		272 ± 10 *			
DO + DO ₂ (NO ATER)		244 ± 7			
O + O ₂ (ATEROSCL)			221 ± 30 *		
O + O ₂ (NO ATER)			168 ± 5 *		

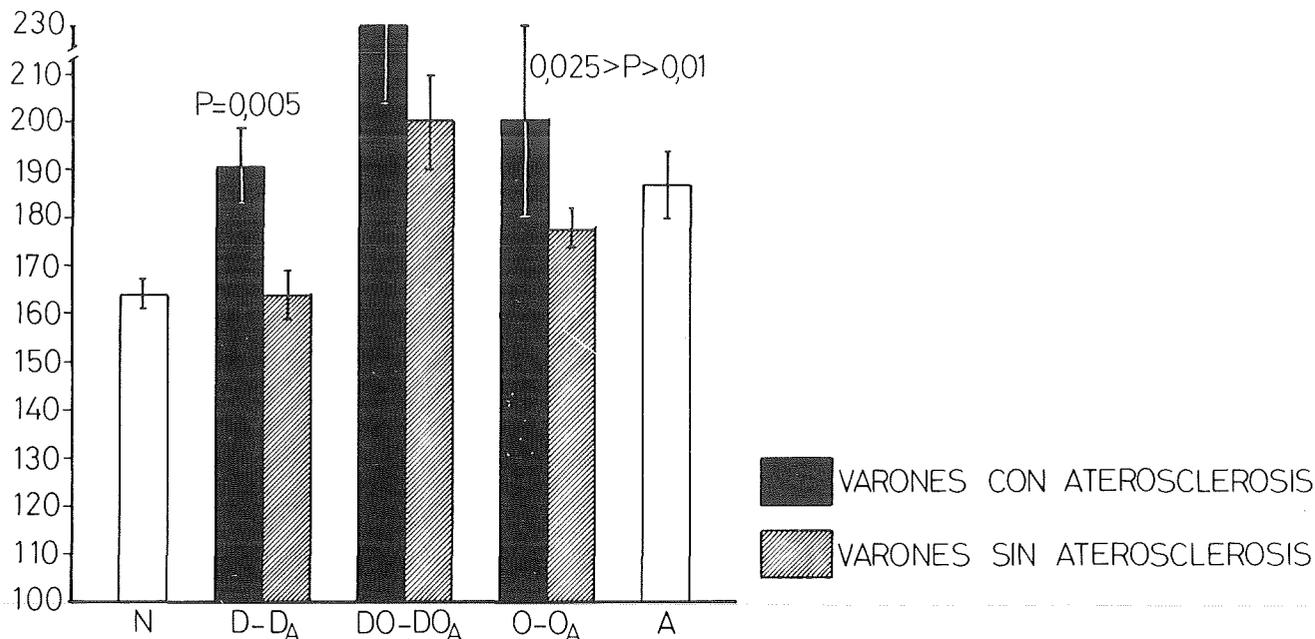
0,05-0,025 * | 0,01-0,005 ***
0,025-0,01 ** | 0,005 ****

Fig. 5.—Diferencias de los lípidos plasmáticos en los diversos grupos (D, DO y O) según la existencia o no de complicaciones vasculares.

de tal forma que se aprecian únicamente en algunas fracciones de ciertos grupos y de forma distinta según el sexo (en las mujeres prácticamente no existen diferencias). Lo que sí debe ser señalado de forma inequívoca es que la lipemia más elevada se encuentra en el grupo de diabetes con obesidad.

Tipo de tratamiento de la diabetes mellitus y complicaciones vasculares ateroscleróticas

La relación del tipo de tratamiento seguido por la población diabética y la mayor o menor incidencia de complicaciones vasculares, es un aspecto que ha sido



CON ATEROSCLEROSIS (T.-Student)

	D-DA	DO-DOA	O-OA	A
N	P=0,005	P=0,005	P=0,005	P=0,005
D-DA		0,025 > P > 0,01		
DO-DOA				P=0,005
O-OA				

SIN ATEROSCLEROSIS (T.-Student)

	D-DA	DO-DOA	O-OA	A
N		P=0,005	P=0,005	P=0,005
D-DA		P=0,005	0,05 > P > 0,025	0,01 > P > 0,005
DO-DOA			0,01 > P > 0,005	
O-OA				

Fig. 6.—Índice lipémico en varones con diabetes + obesidad y obesidad con y sin complicaciones ateroscleróticas.

estudiado por diferentes autores con resultados dispares. Algún autor⁵⁶ confirma los resultados del UGDP^{57,58}, en el sentido de que aquellos pacientes en tratamiento antidiabético oral serían más proclives a padecer complicaciones vasculares ateroscleróticas. Sudhof y cols.⁵⁹ ven menor número de complicaciones en los insulín dependientes y un tercer grupo de autores^{60,61} obtiene porcentajes que no varían con los distintos tratamientos observados (dieta, insulínoterapia o antidiabéticos orales).

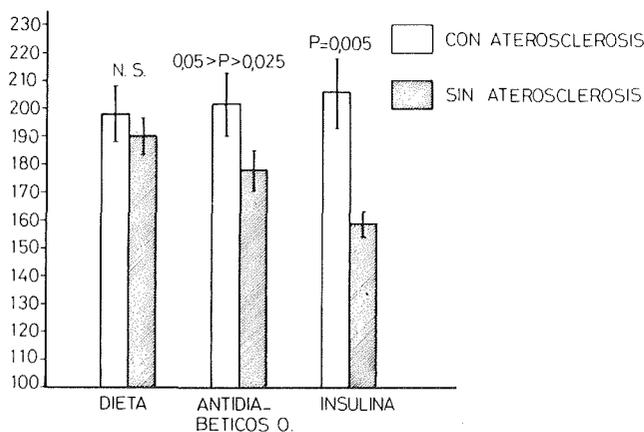


Fig. 7.—Índice lipémico y tipo de tratamiento en pacientes diabéticos.

En nuestra casuística tampoco hemos observado diferencias significativas en cuanto a la mayor incidencia de complicaciones vasculares según el tipo de tratamiento seguido por el diabético. En lo que sí hemos observado diferencias (fig. 7) ha sido entre el tratamiento seguido por el diabético y los niveles de lipemia (índice lipémico) en el período previo al establecimiento de complicaciones vasculares, ya que aquellos diabéticos insulín dependientes sin complicaciones vasculares ateroscleróticas presentan un índice lipémico significativamente menor que los tratados con dieta o antidiabéticos orales.

Frecuencia y distribución de hiperlipoproteinemias

Del total de la población encuestada (n = 960) se han objetivado 329 (34,27 %) hiperlipoproteinemias de las cuales 105 (10,94 %) son del tipo IIa, 115 (11,98 %) del tipo IIb, 101 (10,52 %) del tipo IV y 8 (0,83 %) del tipo V. Un aspecto a considerar ha sido el hallazgo de hiperlipoproteinemias (17 pacientes = 1,8 %) en aquellos pacientes presumiblemente normales, pero que en todos ellos se da una condición común: la presencia en su árbol genealógico de antecedentes familiares de obesidad y/o diabetes.

La distribución de estas hiperlipoproteinemias se recoge en la fig. 8 y de la misma se pueden extraer las siguientes conclusiones:

II-A		II-B		IV		V	
A	19,78%	DO	20,24%	DO	19,05%	DO	3,57%
D	14,57%	A	16,48%	D	13,25%	A	1,10%
O	12,75%	O	14,20%	A	12,09%	D	0,66%
N _A	12,70%	D	9,27%	N _A	9,52%	O	0,29%
DO	7,74%	N _A	4,76%	O	8,99%		

Fig. 8.—Distribución de las hiperlipoproteínas en todos los grupos.

1. Mayor frecuencia de hiperlipoproteinemias IIB, IV y V en el grupo de diabetes con obesidad.
2. La hiperlipoproteinemia tipo IIa se presenta con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con aterosclerosis pura (pacientes con complicaciones vasculares que no son portadores de obesidad ni diabetes).
3. Existen diversos tipos de hiperlipoproteinemias en pacientes considerados normales, cuyo único rasgo patológico reside en la existencia de antecedentes familiares de obesidad y/o diabetes.

Frecuencia de complicaciones vasculares ateroscleróticas en todos los grupos

La frecuencia y distribución de las complicaciones vasculares se recogen en la figura 9. De estos resultados caben señalarse algunos aspectos de interés:

- a. De todas las localizaciones, la coronaria es la que se presenta con mayor frecuencia, siendo el grupo de diabetes con obesidad el que arroja mayor porcentaje de necrosis miocárdica (7,1 %).
- b. El grupo que por definición presenta mayor porcentaje de complicaciones vasculares es el de aterosclerosis pura (A).
- c. El grupo que presenta menor porcentaje de complicaciones vasculares es el de obesidad sin antecedentes (O).
- d. Dentro de la población diabética, las complicaciones vasculares de localización coronaria inciden con mayor frecuencia en el grupo de diabetes con obesidad. Por el contrario, las complicaciones vasculares de localización cerebral y en menor cuantía periférica, se observan preferentemente en aquellos diabéticos no obesos.

GRUPO	CORONARIA	CEREBRAL	PERIFERICA
D	20%	15%	13,3%
D _A	24,1%	18,6%	15,3%
DO	26,3%	5,2%	13,1%
DO _A	33,8%	4,6%	12,3%
O	9,2%		
O _A	12,8%	0,4%	13%
A	58,9%	43,8%	23,2%
A _A	72%	33,3%	22,2%
TOTAL	24,37%	9,67%	8,87%

Fig. 9.—Frecuencia de aterosclerosis en todos los grupos (%).

Discusión

En relación con la frecuencia de hipertensión arterial objetivada en nuestra casuística, cabe señalar que el mayor porcentaje de hipertensos asienta en el grupo de diabetes con obesidad (DO y DO_A), no existiendo en dicho grupo diferencias significativas entre aquellos pacientes que presentan complicaciones vasculares ateroscleróticas y los que se encuentran libres de ellas. Por el contrario, el grupo con menor porcentaje de hipertensión arterial es el de obesidad (O y O_A), si bien en este grupo los pacientes que presentan complicaciones vasculares ateroscleróticas exhibían una presión arterial sistólica y diastólica significativamente más elevada que los obesos sin complicaciones vasculares. El hallazgo de hipertensión arterial en el obeso tiene un aspecto pronóstico y otro práctico: es un factor de riesgo de mayor importancia que otros (hiperlipemia, hiperuricemia, etc...) y, por otra parte, obliga a iniciar un tratamiento médico corrector del desequilibrio ponderal, que a su vez va a servir para normalizar dicha hipertensión. Estas observaciones no hacen sino confirmar anteriores hallazgos⁶² que ponían en tela de juicio la importancia de ciertos factores de riesgo en relación con la obesidad y a la vez apoya la teoría de otros autores⁶³, según los cuales, la disminución de la mortalidad paralela al descenso ponderal, sería debido a la desaparición fundamentalmente de la hipertensión arterial y, en menor medida, de otros factores de riesgo.

La influencia de la edad y del sexo sobre los lípidos plasmáticos es mínima. Los lípidos totales y los triglicéridos tienden a elevarse con la edad, si bien de forma poco significativa. Los fosfolípidos en las mujeres tienden asimismo a aumentar con la edad; y salvo en el caso de los triglicéridos, significativamente más elevados en el varón que en la mujer, no existe influencia del sexo sobre el resto de las fracciones lipídicas. Estos resultados son superponibles a los obtenidos por otros autores españoles, mereciendo ser destacados los trabajos de Corominas y cols.^{54,55,68,69,70}, Molina Sánchez⁶⁴, Rojas Hidalgo y cols.⁶⁵, Carmena⁶⁶ y Fernández Cruz (Jr.)⁶⁷. Casi todas las casuísticas consultadas al respecto manifiestan una gran uniformidad de resultados y las pequeñas discrepancias se deben a la diferente metodología empleada.

La existencia de antecedentes familiares de obesidad y/o diabetes va a influir sobre los lípidos plasmáticos en casi todos los grupos con excepción de la población diabética encuestada; el papel que juegan los antecedentes familiares es más importante en el varón que en la mujer y afecta a grupos y parámetros distintos según el sexo. Estos resultados se repiten tanto cuanto se estudian las diversas fracciones lipídicas por separado, como cuando el estudio se realiza de forma global (índice lipémico).

Los resultados obtenidos al estudiar los lípidos plasmáticos en dos poblaciones distintas (heterogénea y homogénea), son claros en cuanto a la importancia o valor pronóstico que adquiere el hallazgo de una hiperlipemia en ambos grupos de población. Mientras en la población considerada heterogénea (varios factores de riesgo entremezclados) el hallazgo de una lipemia elevada es más frecuente en pacientes que padecen complicaciones vasculares ateroscleróticas (Grupo CCA), en la población homogénea no ocurre así y son muy pocas las diferencias dentro de cada uno de los grupos, entre pacientes con complicaciones vasculares y los que están libres de ellas, en cuanto a los lípidos plasmáticos se refiere.

En relación con la problemática surgida acerca del papel favorecedor que algún tipo de tratamiento anti-diabético (dieta, insulino-terapia o anti-diabéticos orales) pueda tener con las complicaciones vasculares ateroscleróticas, existe abundante literatura ^{56,61} al respecto y las conclusiones son contradictorias. El hallazgo electrocardiográfico que con mayor frecuencia se encuentra dentro de la población diabética, es la isquemia subepicárpica, pero no hemos objetivado ninguna diferencia entre los tratados con dieta, insulino-terapia o anti-diabéticos orales. Únicamente los insulino-dependientes sin complicaciones vasculares ateroscleróticas presentan una lipemia y un índice lipémico significativamente más bajos que los diabéticos, igualmente sin complicaciones vasculares, tratados con dieta o anti-diabéticos orales. Nuestros resultados concuerdan plenamente con los de Drury ⁶⁰ y Mainhuma ⁶¹, en el sentido de no haber observado diferente incidencia de complicaciones vasculares según el tratamiento seguido.

La frecuencia de hiperlipoproteinemias observada en este trabajo es en algunas ocasiones coincidente mientras que en otras difiere de las halladas por otros autores; lo cual debe ser achacable fundamentalmente a la diferente metodología seguida. Es digno de mención el hallazgo de 17 hiperlipoproteinemias en el grupo N_A, lo cual supone un 26 % de hiperlipoproteinemias dentro de los grupos N y N_A (n = 63). Este porcentaje coincide con el 26 % observado por Molina Sánchez y cols. ⁶⁴ y con el 24,6 % de Carmena ⁶⁶ y revela la existencia de hiperlipoproteinemias en una población considerada normal, que como único rasgo patológico presenta la existencia de antecedentes familiares de obesidad y/o diabetes.

En el grupo de obesidad (O y O_A) se han objetivado un total de 36,2 % de hiperlipoproteinemias, algo inferior al 48,9 % de Carmena y cols. ⁶⁶, lo cual se explica por que en dicha casuística no están descartados aquellos pacientes con sobrepeso y tolerancia hidrocarbonada anormal. Asimismo, nuestros datos coinciden prácticamente con los de Carmena (14,4 %) al haber objetivado un 14,2 % de hiperlipoproteinemias tipo IIb. Este tipo de hiperlipoproteinemia aparece con mayor frecuencia en los obesos portadores de complicaciones vasculares (44,1 %) que en los libres de ellas (35 %), por lo que se puede llegar a la conclusión, junto con Loepler ⁷¹, de que es un tipo de hiperlipoproteinemia aterogénica.

En el grupo de diabetes con obesidad (DO y DO_A) hemos objetivado un 50-60 % de hiperlipoproteinemias, cifra que se reparte entre los tipos IIb, IV y V. Estas hiperlipoproteinemias asientan con mayor frecuencia en pacientes con complicaciones vasculares (68 %) que en los diabéticos obesos libres de ellas (32 %). Nuestros datos, tanto en cuanto a la frecuencia ^{72,73} como en cuanto al tipo de hiperlipoproteinemias ^{13,74,75}, concuerdan con los aportados por estos autores.

La hiperlipoproteinemia que con mayor frecuencia se observa en el grupo de aterosclerosis pura (A y A_A) es el tipo IIa (19,78 %), porcentaje superponible al de otros autores ^{19,76}, que señalan entre el 10-20 %. El hecho de que en este grupo aparezca la hipercolesterolemia de forma aislada como dislipemia predominante, obedece a que en dicho grupo no están incluidos otros factores de riesgo (obesidad o diabetes) que de forma inequívoca serían los responsables de la elevación simultánea de los triglicéridos.

Después de todo lo expuesto con anterioridad, se puede sacar la conclusión de que existe una evidente relación entre los lípidos plasmáticos con los antecedentes familiares, entre los lípidos plasmáticos y otros factores

de riesgo (obesidad, diabetes, hipertensión arterial, etc...), entre los lípidos plasmáticos y las complicaciones vasculares ateroscleróticas. No obstante, la valoración de la influencia real de los mismos debe ser realizada con cautela, pues no hay que olvidar el hecho de que varios factores de riesgo puedan estar ejerciendo su acción simultáneamente. Por otra parte, se debe pensar que la valoración plasmática de colesterol y/o triglicéridos, no deja de ser un efecto burdo de los intercambios y transferencias lipídicas que acontecen a nivel molecular entre las diversas familias lipoprotéicas.

Los esfuerzos para lograr un índice predictivo del riesgo coronario en particular y de la aterosclerosis en general, van encaminados hacia el estudio y evaluación de las fracciones lipídicas de las diversas lipoproteínas y en concreto de la HDL ^{22,23}, así como al conocimiento mediante técnicas más sofisticadas, del metabolismo lipoprotéico, con objeto de perfeccionar un índice de riesgo pronóstico mejor de los que poseemos en la actualidad.

Hay que tener en cuenta que el efecto final de las complicaciones vasculares ateroscleróticas en las situaciones previamente consideradas, va a ser el mismo (fig. 10), pero dada la probable herencia multifactorial

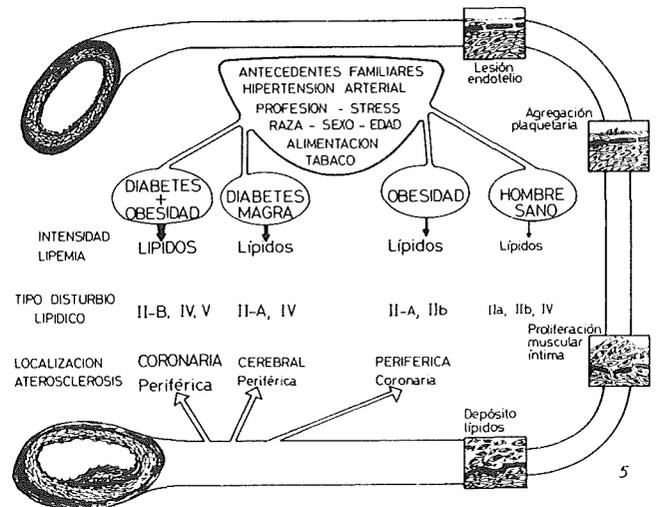


Fig. 10.

de la aterosclerosis y la diferente penetración del gen, el camino que debe recorrer la pared arterial hasta su transformación patológica, va a ser distinto en todas las personas, y vendrá modulado por la existencia de un mayor o menor número de factores de riesgo (presión arterial, antecedentes familiares, sexo, lipemia, obesidad, diabetes, stress, etc...), los cuales no sólo van a influir sobre la intensidad y el tipo de disturbio lipídico, sino incluso van a conformar la localización y proporción del fenómeno aterosclerótico.

Bibliografía

1. De Langen CD. Geneesk T Ned Ind. 56, 1, 1916.
2. 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.
3. Page IH, Lewis LA, Gilbert J. *Plasma lipids and proteins and their relationship to coronary disease among Navajo Indians.* Circulation 13, 675, 1956.

4. Ehrstrom MC. *Medical studies in North Greenland 1948-1949*. Part. 6 (Blood pressure, hypertension and atherosclerosis in relation to food and mode of living). *Acta Med Scand.* 140, 416, 1951.
5. Mann GV, Schaffer RD, Anderson RS, Sandstead HH. *Cardiovascular disease in the Masai*. *J Atheroscler Res.* 289, 1964.
6. Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. *Fat transport in lipoproteins: an integrated approach to mechanism and disorders*. *N Engl J Med.* 276, 148, 1967.
7. Keys A. *Coronary heart disease: the global picture*. *Atherosclerosis* 22, 149, 1975.
8. Harlan WR, Oberman A, Mitchell RE, Graybiel A. *Constitutional and environmental factors related to serum lipid and lipoproteins levels*. *Ann Intern Med.* 66, 540, 1967.
9. Blacket RB, Woodhill JM, Leeharthaepin B, Palmer AJ. *Type IV hyperlipidemia and weight-gain after maturity*. *Lancet* 1, 517, 1975.
10. New MI, Roberts TN, Bierman EL, Reads GG. *The significance of blood lipid alterations in diabetes mellitus*. *Diabetes* 12, 208, 1963.
11. Bagdade JD, Porte D Jr., Bierman EL. *Diabetic lipemia*. *N Engl J Med.* 276, 427, 1967.
12. Fraser R. *Metabolic disorders in diabetes*. *Brit Med J.* 4, 591, 1972.
13. Avogaro P, Capri C, Cazzolato G, Pais M. *Lipids disorders in diabetes mellitus*. *Acta diabetológica latina* 9, 540, 1972.
14. Danowsky TS, Khurana RC, Nolan S y cols. *Serum lipid and lipoproteins in overt diabetes mellitus*. *Curr Med Dialog.* 40, 4, 311, 1973.
15. Billimoria JD, Isaacs AJ, Melki K. *A lipid and lipoprotein profile of treated and untreated diabetics*. *Ann Clin Biochem.* 13, 1, 315, 1976.
16. Palmer AJ, Blacket RB, Leharthaepin B. *Hyperlipidemia in a group of coronary subjects in Sydney*. *Med J Australia* -2- (special suppl) 19, 1973.
17. Stone MC, Dick TBS. *Prevalence of hyperlipoproteinemia in a random sample of men in patients with ischaemic heart disease*. *Brit Heart J.* 35, 954, 1973.
18. Carlson LA, Ericsson M. *Quantitative and qualitative serum lipoproteins analysis*. Part 2 (Studies in male survivors of myocardial infarction). *Atherosclerosis* 21, 435, 1975.
19. Epstein FH. *Coronary heart disease epidemiology revisited; clinical and community aspects*. *Circulation* 48, 185, 1973.
20. Beaumont V, Jacotot B, Beaumont JL. *Ischaemic disease in men and women with familial hypercholesterolaemia and xanthomatosis*. *Atherosclerosis* 24, 411, 1976.
21. Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, Kagan A. *HDL cholesterol levels (HDLc) in coronary heart disease (CHD): a cooperative lipoprotein phenotyping study*. *Circulation* 52, II - 97, 1975.
22. Gordon T, Castelli WP, Marthana CH, Kannel WB, Dawber T. *Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y riesgo de cardiopatía coronaria: el estudio Framingham*. *Am J Med.* (Ed. española) 5, 527, 1977.
23. Carmena R, Ascaso J, Tebar J, Serrano S, Soriano J, Madrid J. *Aterosclerosis, obesidad y diabetes: alteraciones de las lipoproteínas de alta densidad en estos procesos*. III Congreso Nacional de Endocrinología. *Rev Med Univ Navarra (Actas)* p. 37-43 junio 1978.
24. Gordon T, Kannel WB. *The Framingham study 20 years later. In the community as an Epidemiological Laboratory: a casebook of community studies*. Editado por Kessler II y Levin ML. Johns Hopkins Press. Baltimore, 1970.
25. Keys A, Aravanis G, Blackburn H y cols. *The probability of middle-aged men developing coronary heart disease in five years*. *Circulation* 45, 815, 1972.
26. Keys A. *Coronary heart disease. The global picture*. *Atherosclerosis* 22, 149, 1975.
27. Albrink MJ. *Serum lipids diet and cardiovascular disease*. *Postgrad Med.* 55, 87, 1974.
28. Albrink MJ. *Dietary and drug treatment of hyperlipidemia in diabetes*. *Diabetes* 23, 913, 1974.
29. Stamler J. *Epidemiology of coronary heart disease*. *Med Clin N Amer.* 57, 5, 1973.
30. Havel RJ. *Clasificación de the hyperlipidemias*. *Ann Rev Med.* 28, 195, 1977.
31. Goldstein JL, Brown MS. *Atherosclerosis: the low-density lipoprotein receptor hypothesis*. *Metabolism* 26, 1.257, 1977.
32. Meinert CL. *Standardization of the oral glucose tolerance test*. *Diabetes* 21, 1.197, 1972.
33. Wilkerson HLC. *Diagnosis oral glucose tolerance test*. En "Diabetes mellitus: diagnosis and treatment". p. 31 American Diabetes Association. New York. 1964.
34. Rapport del comité de expertos de la OMS. 1.º Vol. OMS. Ser Rapp Tech. 130, 1965.
35. Pearson S, Sterns R, Mc Gavack TH. *A rapid determination of serum cholesterol*. *J Clin Endocr.* 12, 1.245, 1952.
36. Eggstein M, Kreutz FH. *Eine neue Bestimmung der Neutralifette in Blutserum und Gewe*. *Klin Wschr.* 44, 262, 1966.
37. Zilversmitt DB, Davis AK. *Microdetermination of phospholipids by trichloroacetic acid precipitation*. *J Lab Clin Med.* 35, 155, 1950.
38. Duncombe WG. *The colorimetric microdetermination of non esterified fatty acids plasma*. *Clin Chim Acta* 9, 122, 1964.
39. Zoellner N. *Klin Wschr.* 40, 1.098, 1962.
40. Zoellner N. *Dtsch Med Wschr.* 89, 731, 1964.
41. Pilz H, Frick E. *Klin Wschr.* 44, 780, 1966.
42. Dienstel S, Kunz F, Maizar HA. *Klin Wschr.* 44, 967, 1966.
43. Chin HP, Blackehorn DH. *Separation and quantitative analysis of serum lipoproteins by means of electrophoresis on cellulose acetate*. *Clin Chim. Acta* 20, 305, 1968.
44. Chin HP, Blackehorn DH. *On the precision of lipoprotein electrophoresis on cellulose acetate and its use in the diagnosis of hyperlipoproteinemia*. *Clin Chem Acta* 23, 239, 1969.
45. Kohn J. *A lipoprotein staining method for zone electrophoresis*. *Nature* 189, 312, 1961.
46. *Electroforesis en gel de poliacrilamida. Metodología y técnica de Redi-disc*. AMES.
47. Barbería Layana JJ. *El espectro lipoideo como índice de riesgo ateroesclerótico en la diabetes mellitus y obesidad* (tesis doctoral). Pamplona. 29 de noviembre 1977.
48. Barbería Layana JJ. *Lípidos plasmáticos como índice de riesgo ateroesclerótico en la diabetes y obesidad: implicaciones en la clínica humana*. *Actas del III Congreso Nacional de Endocrinología. Rev Med Univ Navarra (Actas)* p. 30-36. Junio 1978.
49. Kannel WB, Gordon T, Achwartz MJ. *Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham study*. *Am J Cardiol.* 27, 335, 1971.
50. Keys A. *Predicting the risk of coronary disease*. *Proc. Amer. Life Convention. Med. Sect.* May 29-31, pp. 15-43, 1972.
51. Blackburn H. *Coronary risk factors and prevention*. En: "Recent advances in aerospace medicine". Editado por Busby DE. Reidel. Dordercht. Holland p. 55. 1970.
52. Dyeberg J, Hjerne N. *Plasma lipid and lipoprotein levels in a danishpopulation*. *Acta Med Scand.* 191, 413, 1972.

53. Leren P, Haabrekke O. *The lipid pattern in normals and atherosclerotics*. Acta Med Scand. 189, 495, 1971.
54. Pascual MC, Corominas VA, Riera AJM. *Lípidos y lipoproteínas séricos en adultos sanos II- Colesterol total*. Medicina Clínica 65, 16, 1975.
55. Pascual MC, Corominas VA. *Lípidos y lipoproteínas séricos en adultos sanos VI- Glicerol y ácidos grasos libres*. Medicina Clínica 65, 292, 1975.
56. Hirata I, Mirata T, Sakasegawa K y cols. *Statistical studies of 1.885 cases of death from diabetes in Japan. The relation between causes of death and therapeutic methods for diabetes (Japanese)*. J Jap Diabet Soc. 16, 4, 290, 1973.
57. 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.
58. 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.
59. Sudhof H, Reinke H, Rhein E. *Myocardial infarction and retinopathy in a Hospital series of cases in relation to antecedent therapy*. Med Welt. 23, 52, 1.953, 1972.
60. Drury MI, Timoney FJ. *Oral hypoglycemic agents and cardiovascular deaths in diabetes*. Acta diabetológica latina 9, 645, 1972.
61. Mainhuma I, Ohneda A, Fukuhara N y cols. *A statistical observation of longterm oral antidiabetic therapy with special reference to its effects on vascular complications*. J Jap Diabet Soc. 15, 3, 154, 1972.
62. Gordon T, Kannel WB. *The effects of overweight on cardiovascular diseases*. Geriatrics 28, 80, 1973.
63. Dyar AR, Stamler J, Berkson, Lindberg HA. *Relationship of relative weight and body mass index to 14-years mortality in the Chicago Peoples Gas Company Study*. Journal of Chronic Diseases 28, 109, 1975.
64. Molina Sánchez C, Astorga Jiménez R, Serrera Contreras JL. *Perfil lipídico de una población sana y homogénea*. Rev Clin Esp. 132, 105, 1974.
65. Criado M, Guardiola J, Gea T, Rojas Hidalgo E. *Lípidos en patología humana*. Rev Clin Esp. 130, 203, 1973.
66. Carmena R, Sanchís J, González Bayo E, Ascaso J. *Valores de lípidos séricos y electroforesis de lipoproteínas obtenidas en una población clínicamente normal*. Rev Clin Esp. 138, 125, 1975.
67. Fernández Cruz A (Jr.), López Quijada C, Fernández Cruz A. *Modificación del espectro lipídico del suero tras la privación de insulina e hipoglucemiantes secretagogos en diabéticos tratados*. Rev Clin Esp. 126, 133, 1972.
68. Pascual Mostaza C, Corominas Villardell A. *Glicéridos del suero II: estudio de valores normales en adultos por el método de Eggstein*. Rev Clin Esp. 122, 429, 1971.
69. Pascual Mostaza C, Corominas Villardell A, Rivera Anguera JM. *Lípidos y lipoproteínas en adultos sanos. Fosfolípidos*. Med Clin. 65, 192, 1975.
70. Pascual Mostaza C, Corominas Villardell A. *Lípidos y lipoproteínas en adultos sanos VI: Glicerol y ácidos grasos libres*. Med Clin. 65, 292, 1975.
71. Loepler J, Rouffy J. *Contribution à l'étude des hyperlipidémies mixtes avec surcharge distincte en lipoproteines beta y pre-beta (a propos de 78 observations)*. Press Med. 79, 797, 1971.
72. Berquist N. *Serum lipids in an ambulatory diabetic clientele*. Act Med Scand. 187, 213, 1970.
73. Wilson DE, Schreiberman PH, Arky R. *Hyperlipidemia in an adult diabetic population*. J Chronic Dis. 23, 501, 1970.
74. Carmena R, Sanchís J. *Contribución al estudio de las hiperlipidemias mixtas (tipo IIB o IV). A propósito de 81 observaciones*. Rev Cli Esp. 135, 117, 1974.
75. Yañez Polo MA. *Estudios sobre las hiperlipidemias primitivas*. Rev Clin Esp. 125, 331, 1972.
76. Lenegre J. *Maladies organiques des artères coronaires; cardiopathies ischémiques*. En "Maladies de l'Appareil Cardiovasculaire". Vol 1. p. 959. Flammarion. Paris, 1968.