

MEDICINA AL DIA

HIPERLIPOPROTEINEMIAS: COLESTEROL Y TRIGLICERIDOS

SEGUNDA PARTE: ENTIDADES CLINICAS

(Primera parte publicada en Acta Médica Dominicana 1989, 11:149-52)

Dr. Douglas R. Bournigal R.

Miembro: ACP, ACC

Profesor de Medicina Interna y Cardiología, Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Santo Domingo, R.D.

Para clasificar las diversas entidades clínicas que conocemos como hiperlipoproteinemias debemos de considerar los siguientes factores:

- Contenido de colesterol y triglicéridos
- Patrón fenotípico electroforético
- Modo genético de penetración
- Defecto bioquímico en el metabolismo
- Manifestaciones clínicas.

Fredrickson clasificó las hiperlipidemias basándose principalmente en los dos primeros enunciados que son realmente datos de laboratorio:

HIPERLIPIDEMIAS CLASIFICACION DE FREDRICKSON

Tipo	Lipoproteína	Lípido Elevado	Incidencia %
I	Quilomicrones	Triglicéridos	< 1%
IIA	LDL	Colesterol	10%
IIB	LDL + VLDL	TG + Colest.	40%
III	IDL	TG + Colest.	< 1%
IV	VLDL	TG (+ -Colest.)	45%
V	VLDL + Quilom.	TG (+ -Colest.)	5%

Esta clasificación continúa teniendo utilidad hoy día como patrón fenotípico de laboratorio pero para llegar a etiquetar al paciente con el diagnóstico de una entidad clínica, necesitamos además otros datos, como lo son la forma hereditaria o genética de transmisión, las enzimas específicas en defecto, el curso y las manifestaciones clínicas.

Es importante considerar desde el inicio que frente a un paciente con elevación de lípidos hay dos preguntas que deben ser satisfechas antes de hacerse el diagnóstico de hiperlipidemia primaria:

- 1) ¿Es correcto el dato de laboratorio?
¿Estaba el paciente en ayunas de por lo menos 12 horas antes de tomarse la muestra?
¿Está en su metabolismo y dieta cotidiana o por lo contrario se encuentra enfermo bajo efecto de stress o infecciones?
¿Se flebotomizó la muestra correctamente y se procesó en un laboratorio estandarizado con control de calidad?

Aún satisfechas esas interrogantes, es mandatorio volver a repetir el perfil de lípidos tomándose una segunda muestra para reconfirmar el problema.

- 2) ¿Existe una enfermedad primaria en el paciente que explique las alteraciones de lípidos?
-La diabetes y el hipotiroidismo elevan la LDL por suprimir la actividad de los receptores hepáticos.
-Las disglobulinemias interfieren rara vez con los receptores por ligadura de las inmunoglobulinas.
-El síndrome nefrótico cursa con síntesis hepática aumentada de lipoproteínas.
-La Anorexia Nerviosa y la Porfiria Intermitente Aguda son dos condiciones raras que elevan el LDL.

Las hiperlipoproteinemias secundarias deben de excluirse antes de hacer un diagnóstico de hiperlipidemia primaria.

En todas estas situaciones el tratamiento está dirigido y es más efectivo al corregir la entidad primaria.

HIPERLIPOPROTEINEMIAS PRIMARIAS

Habiendo excluido etiologías secundarias, la mayoría de los pacientes con lípidos elevados clasifican bajo la categoría de Hiperlipoproteinemias Primarias.

Las entidades clínicas que mencionaremos concuerdan en gran parte con el rasgo fenotípico de laboratorio presentado en los 5 grupos de Fredrickson pero incorporan ade-

más otros hallazgos físicos, de transmisión, fisiopatológicos y pronósticos.

Las entidades clínicas llamadas hiperlipoproteinemias primarias se determinan por sus fenotipos físicos o de laboratorio, el modo de transmisión genético y sus mecanismos fisiopatológicos.

Las hiperlipoproteinemias primarias abundan con mayor frecuencia que las secundarias.

HIPERTRIGLICERIDEMIAS PRIMARIAS (Elevación de triglicéridos)

—DEFICIENCIA DE LIPOPROTEINA LIPASA

Una entidad sumamente rara, de transmisión autosómica recesiva que conlleva a elevación impresionante de quilomicrones medidos en el plasma como triglicéridos a nivel de 3,000 a 7,000 mg%.

Cuando el plasma de estos pacientes se deja sedimentar en la nevera de un día para otro, encontraremos una crema sobrenadante y por debajo, un plasma transparente. Corresponde al tipo I de Fredrickson.

Como su nombre lo sugiere, hay un déficit hereditario en la presencia de la enzima Lipoproteína Lipasa encargada de degradar los triglicéridos exógenos o de la dieta.

La manifestación clínica temida es la pancreatitis aguda. Pueden presentar Xantomas eruptivos al examen físico de la piel.

—HIPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIAR

También hereditaria pero en forma autosómica dominante y por tanto incide en el 1% de la población.

Los niveles de triglicéridos fluctúan entre 300 y 600 mg%.

Los xantomas eruptivos pueden estar presentes.

Cae en el grupo IV y rara vez en el V de Fredrickson por su fenotipo electroforético. La efectividad de la Lipoproteína Lipasa está comprometida en esta entidad.

HIPERCOLESTEROLEMIAS PRIMARIAS (Elevación de colesterol)

—HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR (HiperBetaliipoproteinemia)

Es heredada de forma autosómica dominante y en su estado heterocigoto se expresa en la población con una frecuencia de 1 a 2 por mil habitantes (0.1-0.2%). El estado homocigoto es raro ocurriendo en 1 persona de cada millón.

Esta entidad es debida a una deficiencia de receptores para la lipoproteína LDL a nivel hepático. En el homocigoto sólo el trasplante de hígado es capaz de normalizar los niveles de colesterol LDL. Se manifiesta por obstrucciones ateroscleróticas prematuras con niveles elevados de colesterol total. En el homocigoto fluctúan entre 800 a 1000

mg.%y en el heterocigoto de 300 a 600 mg.%. El colesterol LDL representa la mayor parte de los niveles de colesterol.

En el examen físico hay evidencia de xantomas tanto tuberales como tendinosos y xantelasma así como arco corneal.

El patrón electroforético es IIA o IIB.

—HIPERCOLESTEROLEMIA POLIGENICA

Aquí se ubica un grupo heterogéneo de pacientes que parecen tener predisposición genética para elevar el colesterol LDL cuando se someten a indiscreciones dietéticas. Una dieta saludable muchas veces basta para controlarlos; es bastante frecuente afectando un 5% de la población. Puede presentar Xantomas tuberosos y definitivamente es un factor de riesgo principal en la aterosclerosis prematura. Cae en la clase II de Fredrickson.

HIPERLIPEMIAS COMBINADAS (Triglicéridos + Colesterol)

—DISBETALIPOPROTEINEMIA (Enfermedad Beta-ancha)

Es una entidad rara, afectando a menos de 1:5000. El paciente se presenta con elevación de colesterol y triglicéridos, siendo necesario una electroforesis de lipoproteínas para confirmar que es la lipoproteína de intermedia densidad (IDL) la acumulada. Representa al grupo III de Fredrickson y son pacientes que pueden tener los Xantomas tuberosos, tendinosos y planos en la piel y característicamente en palmas de las manos.

Su riesgo de aterogénesis es sumamente elevado; a la par con la Hipercolesterolemia Familiar.

—HIPERLIPOPROTEINEMIA FAMILIAR COMBINADA

La entidad es autosómica dominante y ocurre en forma heterocigótica en 1% de la población. Una tercera parte de los afectados tendrá hipercolesterolemia, otra tercera hipertrigliceridemia y el tercio restante elevación de ambos triglicéridos y colesterol. Independientemente del predominio de lípido, todos los subgrupos están sujetos a riesgo de enfermedad aterosclerótica. El problema fisiopatológico parece ser la sobreproducción de VLDL y la expresión fenotípica resulta de la capacidad del paciente en excretar IDL o convertirla a LDL.

Pueden presentar cualquier tipo de xantomas. Puede clasificarse en los tipos IIA, IIB, IV y rara vez V debido a la expresión fenotípica imperante expresa anteriormente.

HIPO-ALFALIPOPROTEINEMIA

Estudios epidemiológicos han notado la importancia no sólo de un colesterol LDL elevado sino que también un colesterol HDL disminuido constituye un factor independiente de riesgo para enfermedad coronaria.

La disminución de la Lipoproteína de Alta Densidad (HDL) puede ser familiar; pero también ocurre secundariamente en obesidad, vida sedentaria, tabaquismo, diabetes y a trastornos renales. Los tratamientos con diversos medicamentos como lo son andrógenos, agentes progestacionales, muchos beta-bloqueadores y diuréticos también pueden ser la causa de una disminución de los niveles de HDL.

En la tercera y última parte expondremos el estado actual de la terapéutica de la hiperlipoproteinemias con énfasis en la hipercolesterolemia.

REVISIÓN DE TEMA: HIPERLIPOPROTEINEMIAS: COLESTEROL Y TRIGLICERIDOS

TERAPIA ACTUAL DE LAS HIPERLIPEMIAS

Las recomendaciones para el manejo de pacientes con hipercolesterolemia han sido publicadas recientemente por "El Panel del Programa Nacional de Educación para el Colesterol". Además de establecer límites máximos para los lípidos, el panel ha estratificado los pacientes con fines de tratamiento considerando si tiene o no manifestaciones ateroscleróticas obstructivas o alto riesgo de éstas. Recomienda tratamiento agresivo en aquéllos con evidencia de obstrucciones vasculares.

VALORES DE COLESTEROL TOTAL

Para la población en general:

Los niveles de colesterol total:

< 200 mg. % = deseable

200-239 " = Frontera superior

> 240 " = Elevados

Debe fraccionarse el colesterol total y establecerse los valores de LDL en todo aquél con colesterol total > de 200 mg% ya que la decisión de tratamiento se basa en los niveles de LDL colesterol y no en el colesterol total. Este último pasa a ser una prueba preliminar o de cedazo (Screening).

Una dieta adecuada (sin medicamentos) está indicada en un paciente con > 160 mg% de LDL y también para aquéllos con LDL > 130 mg% + enfermedad coronaria o dos o más factores de riesgo.

La adición de fármacos está indicada, cuando a pesar de un tiempo prudente con la dieta, el colesterol LDL permanece > 190 mg% o > 160 mg% en pacientes con riesgo de enfermedad coronaria.

Los niveles mínimos a alcanzar con tratamiento son de 160 mg% en pacientes sin riesgos y de 130 mg% de colesterol LDL en pacientes con riesgo de enfermedad coronaria.

Hay que señalar que las recomendaciones del panel son pautas y no reglas inflexibles y deben de ser modificadas de acuerdo al juicio clínico para cada paciente. Condiciones que modifican las metas en algunos pacientes serían: edad

avanzada, intolerancia medicamentosa, embarazo u otras enfermedades concomitantes.

Las recomendaciones actuales son pautas y no reglas fijas; deben individualizarse los tratamientos siendo más agresivos en aquellos con factores de riesgos coronarios.

La elevación de VLDL resulta en hipertrigliceridemia que a la vez resulta en ligera hipercolesterolemia. La mayoría de los estudios indican que la elevación aislada de VLDL no es un factor de riesgo coronario independiente, esta condición no requiere necesariamente de tratamiento. Es de notar sin embargo que los pacientes con hipertrigliceridemia moderada son los mismos que tienen otros factores de riesgos coronarios independientes como lo son la obesidad, hipertensión e intolerancia a la glucosa. La atención principal por tanto debe dirigirse a esos factores.

DIETA

Las restricciones dietéticas continúan siendo la línea inicial y fundamental de tratamiento. Son efectivas en individuos con elevaciones leves a moderadas y capaces de disminuir el colesterol total en un 10 a 20%.

Las modificaciones dietéticas siguen siendo esenciales en el manejo de las hiperlipoproteinemias.

Las recomendaciones dietéticas se basan en 3 principios:

1) El colesterol y los ácidos grasos saturados suprimen la actividad de los receptores hepáticos para LDL retardando así la desaparición de este colesterol del plasma y teniendo la oportunidad de depositarse en el lecho vascular.

Los excesos en la dieta tendientes a elevar el colesterol son debidos a ingesta indiscriminada tanto de ácidos grasos saturados como de colesterol.

2) Las calorías provenientes de ácidos grasos saturados deben de sustituirse por mono-saturados o poli-insaturados o por carbohidratos si no hay problema de sobrepeso.

El uso de poli-insaturados a pesar de independientemente disminuir la LDL también puede disminuir desproporcionalmente la HDL.

Los carbohidratos por su parte pueden resultar en un aumento exagerado de los triglicéridos.

3) La obesidad y el exceso de calorías tienden a disminuir el colesterol HDL. También pueden aumentar la secreción de VLDL y por tanto la transformación a LDL.

Las medidas generales e iniciales en la dieta tienden a llevar al paciente a su peso ideal y a limitar la ingesta de colesterol a menos de 300 mg/día. Las grasas no deben de aportar más del 30% de las calorías y específicamente las saturadas no más de un 10% de las calorías de la dieta.

Para reducir las grasas saturadas se debe limitar la ingesta de leche, crema y sus derivados, grasa animal, vísceras y aceites vegetales del tipo coco, cocoa o chocolate y palma.

Por otra parte, la ingesta de colesterol se limita disminuyendo el uso de yemas de huevo y de grasa animal. No existen fuentes vegetales de colesterol ya que éste es propio

de las células animales formando parte de todas las membranas celulares. Los vegetales inciden sobre el colesterol en el hombre por vía de las grasas saturadas que contengan.

Para los pacientes que ameriten de una dieta más vigorosa la ingesta de colesterol a menos de 200 mg% y la de grasa saturada menor al 7% de las calorías dietéticas es recomendado.

La ayuda de una dietista es de mucho valor en la educación, cooperación y entusiasmo del paciente.

La asistencia de una dietista es fundamental para conseguir una respuesta positiva en la dieta y la educación nutricional.

Los resultados de una dieta a veces no son evidentes hasta unos 6 meses de practicada y es entonces cuando si es necesario se considera la adición de fármacos. En pacientes con niveles de colesterol sumamente elevados y factores de riesgos es recomendable empezar con dieta y fármacos desde el inicio.

FARMACOTERAPIA

Los principales medicamentos usados para la disminución de las hiperlipidemias pueden categorizarse en 4 grupos de acuerdo a su mecanismo de acción:

- A) Aumentan la excreción de LDL por mediaciones de receptores hepáticos:
 - Lovastatin
 - Secuestradores de sales biliares (Colestiramina y Colestipol)
- B) Disminuyen la síntesis de VLDL (el precursor de LDL)
 - Acido nicotínico (Nicotinamida)
- C) Aceleran la excreción de VLDL
 - Derivados del ácido fíbrico:
 - Clofibrato
 - Gemfibrozil
 - Fenofibrato
 - Benzafibrato.
- D) Aumentan la excreción de LDL independientemente de receptores hepáticos:
 - Probucol

De los mencionados sólo las resinas secuestradores, el ácido nicotínico y los fíbricos han demostrado su papel en disminuir la enfermedad coronaria y sólo el ácido nicotínico ha demostrado una disminución en la mortalidad en general. Esto no quiere decir que medicamentos nuevos como el Lovastatin no sean beneficiosos sino que necesitan

USO DE AGENTES HIPOLIPEMIANTES

FARMACO	DOSIS	EFEECTO	PROBLEMA	INDICACION
Colestiramina y Colestipol	↓ 16-32 G/d ↑ 20-40 G/d	↑ LDL, ↓ HDL	Constipación, náuseas Dolor abdominal	LDL ↑
Lovastatin	29-80 mg/d	↓ LDL	Hepatitis, Miositis, Teratogénica	LDL ↑
Acido Nicotínico	1-3 G/d	↓ LDL, ↓ VLDL, ↑ HDL	Hepatitis Gota Úlcera Pép.	LDL ↑ VLDL ↑ HDL ↓
Clofibrato y Gemfibrozil	1 G/BID 600 mg BID	↓ VLDL ↑ HDL, ↓ LDL	Colelitiasis Hepatitis, Líbido	HDL ↓ VLDL ↑ LDL ↑
Probucol	500 mg BID	↓ LDL, ↓ HDL	HDL ↓ Diarrea	Homozigoto con Hipercolest. Famil.

probarse con el tiempo a través de estudios prospectivos bien diseñados.

SECUESTRADORES DE SALES BILIARES

La colestiramina y el colestipol son polvos insolubles que interrumpen la circulación entero-hepática de los ácidos biliares al unirse con la bilis en el intestino; esto hace que los hepatocitos aumenten la producción de bilis la cual contiene colesterol; la carga intracelular de colesterol tiende a disminuir y los receptores hepáticos de colesterol se activan para captar más colesterol LDL del plasma.

La colestiramina en dosis de 20-24 G/día puede disminuir el colesterol LDL en un 30% como máximo.

Estas resinas en polvo no son absorbibles y por tanto carecen de efectos sistémicos. La constipación es el efecto indeseable frecuente con un 29% de incidencia; el uso concomitante de un ablandador fecal y dieta rica en fibras puede prevenir este fenómeno. Además debe iniciarse la terapia con dosis bajas de 4 G/día y aumentarla gradualmente para a la vez prevenir otras intolerancias gastrointestinales.

La producción hepática de VLDL puede aumentarse y resultar en hipertrigliceridemia especialmente en pacientes con fenotipo IV. En estos casos el uso de un agente que disminuya los triglicéridos es recomendado.

El colesterol HDL puede beneficiarse levemente con estas resinas.

LOVASTATIN

Es el único representante aprobado por la FDA para uso clínico en el grupo de los inhibidores de la enzima "3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A Reductasa". Es el fármaco más efectivo; la 3 HGM Co A reductasa es la controladora de la producción o síntesis intrahepatocítica de colesterol: si es bloqueada ocurre una disminución intracelular de colesterol en el hepatocito lo que conlleva entonces a una activación compensatoria de los receptores para el colesterol LDL para aumentar la captación plasmática de éste.

Es de esperar de un 20-40% en la disminución del LDL; y un aumento del HDL ligero. Esta droga es bien tolerada pero no está libre de algunos efectos indeseables raros como son la posibilidad de cataratas y elevación de las enzimas hepáticas. Miositis aguda ocurre en el 0.5% de los casos y aumenta con el uso concomitante de Gemfibrozil (5%).

Los efectos colaterales más frecuentes son: flatulencia, diarreas y problemas del sueño. Está contraindicada en el embarazo por eventual teratogenicidad.

El tratamiento inicial es con 20mg con la comida principal y puede aumentarse gradualmente hasta 80mg si es necesario.

A pesar de ser la droga más efectiva actualmente, no es

medicamento de primera elección por necesitar la confirmación del tiempo y de estudios epidemiológicos a largo plazo que muestren su efecto en mortalidad en cuanto a aterosclerosis se refiere.

DERIVADOS DEL ACIDO FIBRICO

Los más conocidos son el clofibrato y el gemfibrozil (Lopid). Su mecanismo de acción es aumentar la extracción de VLDL del plasma; además eleva la excreción de colesterol a la bilis tornándola más litogénica con riesgo a colelitiasis.

Son de elección para tratar la clase fenotípica III de Fredrickson.

El clofibrato se asoció a mortalidad aumentada de tipo no cardiovascular en un estudio realizado por la Organización Mundial de la Salud y desde entonces su uso es muy limitado.

El "Estudio del Corazón de Helsinki" usando Gemfibrozil resultó en una reducción de un 11% para el colesterol LDL y en un aumento de 1% para el HDL; la mortalidad cardiovascular y los infartos del miocardio se redujeron en un 34%.

En pacientes con triglicéridos elevados el uso de los fibrícos puede resultar en aumento del colesterol LDL sin elevar el colesterol total; por tanto se debe fraccionar las lipoproteínas en estos casos cuando se someten al medicamento.

Los efectos indeseables incluyen náusea, dolor abdominal, disminución de la libido, miositis, arritmias ventriculares y somnolencia. La dosis de Gemfibrozil es de 600mg. dos veces al día; debe ajustarse en insuficiencia renal.

ACIDO NICOTINICO (NIACINA)

Es un medicamento efectivo pero con el problema de causar vasodilatación y rubor cutáneo en casi todos los pacientes. En dosis máxima puede disminuir el LDL en un 20-40% y aumentar el HDL en un 25-50%. Los triglicéridos disminuyen en un 20-60%.

Su mecanismo de acción no está claro pero posiblemente actúa inhibiendo la lipólisis en adipocitos y la producción de triglicéridos en el hígado.

El rubor cutáneo es mediado por prostaglandina y por tanto puede ser bloqueado con aspirina administrada 15 minutos antes de la ingestión de ácido nicotínico. Empezando con baja dosis inicial (150mg) divididas 3 veces al día con las comidas se minimiza este efecto indeseable. Al cabo de varias semanas con aumento gradual de la dosis se puede administrar hasta 3 G por día. Los preparados de liberación lenta acentúan los efectos indeseables y son menos efectivos.

El ácido nicotínico está contraindicado en pacientes con úlcera péptica y enfermedad hepática activa. Puede

elevar el ácido úrico y causar intolerancia a la glucosa. La acantosis nigricans y las arritmias auriculares son efectos indeseables raros.

Este medicamento prescrito con las precauciones mencionadas es de gran eficacia y bajo costo y debe ser utilizado más frecuentemente en preferencia a otros menos efectivos aunque más popularizados.

PROBUCOL

Farmacológicamente es un bis-fenol; actúa modificando la molécula de LDL y estimulando así la captación de ésta por mecanismos no ligados a los receptores hepáticos. Este mecanismo la hace la droga de elección en pacientes homocigotos con Hipercolesterolemia Familiar.

Es efectiva para bajar el LDL pero también disminuye el HDL, lo cual puede que anule el beneficio de bajar el colesterol de baja densidad.

Diarreas, flatulencia y malestar abdominal ocurre en el 10% de los tratados. La prolongación del intervalo QT del electrocardiograma sólo se ha observado en animales.

El medicamento se almacena en los adipocitos hasta por 6 meses, por tanto debe ser discontinuado mucho antes si hay posibilidad de embarazo.

ACEITES DE PESCADO

Los aceites somáticos de pescado ricos en ácidos grasos 3-Omega pueden disminuir la VLDL si se dan en grandes cantidades. A esas dosis también aumentan el LDL y a veces hasta disminuyen el HDL. Es por esto que no tienen indicación en hipercolesterolemia a base de aumento de LDL.

El aceite de pescado en dosis adecuadas es efectivo en el tratamiento de las hipertrigliceridemias; no debe usarse para las hipercolesterolemias.

Las hipertrigliceridemias se tratan a base de dieta que elimine los ácidos grasos saturados y el exceso de calorías y alcohol. En la hipertrigliceridemia primaria tipo I es fundamental evitar ácidos grasos saturados y de cadenas largas, el uso de cadenas medianas y grasas simples debe aportar un 20-30% de las calorías como grasas. Los medicamentos que disminuyen el VLDL como lo son el ácido nicotínico y los fibratos pueden ser usados en pacientes fenotípicos V de Fredrickson.

CONCLUSION

Los resultados de estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado que el control del colesterol LDL resulta en una disminución del riesgo de la enfermedad coronaria; también existe una creciente pero más débil evidencia que el elevar el colesterol HDL es beneficioso.

El estudio de lípidos a través de su porción proteica o apoproteína avanzará los mecanismos fisiopatológicos

y diagnósticos y abrirá brechas a las interrogantes de hoy día. Por su parte, en el futuro cercano, los laboratorios podrán medir con mayor certeza los niveles de lipoproteínas a través de su porción proteica, eliminando así la variabilidad existente hoy día con los métodos convencionales.

El entendimiento físico y patológico de los lípidos es fundamental para entender su efecto en la aterosclerosis; los médicos deben estar actualizados para el reconocimiento de los pacientes hiperlipémicos los cuales están a la vez siendo alarmados y concientizados por la prensa de la salud de hoy día.

Hemos expuesto el problema de las hiperlipidemias desde su fisiología, enfoque bioquímico, de laboratorio, clínico y de tratamiento. Con dietas adecuadas y regímenes farmacológicos se puede normalizar los lípidos en casi todos los afectados. La aplicación de estos conceptos promete mejorar o prolongar la vida para muchos pacientes.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results, I: Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*. 1984; 251:351-364.
- Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-1245.
- The Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA*. 1975; 231: 360-381.
- Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62: 707-714.
- Morganroth J, Levy RI, Fredrickson DS. The biochemical, clinical, and genetic features of type III hyperlipoproteinemia. *Ann Intern Med*. 1975; 82: 158-174.
- Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, Brand RJ. Epidemiology as a guide to clinical decisions: The association between triglyceride and coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1980; 302: 1383-1389.
- Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 5th ed. New York, NY: McGraw-Hill International Book Co; 1983: 672-712.
- LaRosa J. Secondary hyperlipoproteinemia. In: Rifkind BM, Levy RI, eds. *Hyperlipidemia: Diagnosis and Therapy*. New York, NY: Grune & Stratton; 1977: 205-261.
- Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, et al. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease: The Cooperative Lipoprotein Phenotyping Study. *Circulation*. 1977; 55:767-772.
- Ordoas JM, Schaefer EJ, Salem D, et al. Apolipoprotein A-I gene polymorphism associated with premature coronary heart disease and familial hypobetalipoproteinemia. *N Engl J Med*. 1986; 314: 671-677.

- Laboratory Standardization Panel of the National Cholesterol Education Program. Current status of blood cholesterol measurement in clinical laboratories in the United States: a report from the Laboratory Standardization Panel of the National Cholesterol Education Program. *Clin Chem.* 1988; 34: 193-201.
- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Arch Intern Med.* 1988; 148: 36-39.
- Grundy SM. Comparison of monounsaturated fatty acids and carbohydrates for lowering plasma cholesterol. *N Engl J Med.* 1986; 314: 745-748.
- Brown MS, Goldstein JL. Drugs used in treatment of hyperlipoproteinemias. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. *Goodman and Gilman's the Pharmacologic Basis of Therapeutics.* New York, NY: MacMillan Publishing Co Inc.; 1985; 827-845.
- Phillipson BE, Rothrock DW, Connor WE, Harris WS, Illingworth DR. Reduction of plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 1985; 312: 1210-1216.
- Malloy MJ, Kane JP, Kunitake ST, Tun P. Complementarity of colestipol, niacin, and lovastatin in treatment of severe familial hypercholesterolemia. *Ann Intern Med.* 1987; 107: 616-623.