

TRIGLICÉRIDOS PLASMÁTICOS EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO.

Marynell Torres¹, Mery Guerra-Velásquez², Eduardo Reyna-Villasmil², Nadia Reyna-Villasmil², Jorly Mejía-Montilla², Ina Flores-Montero¹, Duly Torres Cepeda², Isabel Sabatini-Saéz²

Servicio de ¹Medicina Interna y ²Ginecología. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela. Correspondencia a: Hospital Central "Dr. Urquinaona" Final Av. El Milagro. Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela. Teléfono: 0416-2605233. E-mail: sippenbauch@medscape.com

Resumen.

El objetivo de la investigación fue establecer las concentraciones de triglicéridos plasmáticos en pacientes con síndrome coronario agudo. La muestra fue no probabilística de 140 pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo, que fueron hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Central Dr. "Urquinaona". Se escogieron 140 pacientes, asignados como controles, que fueron seleccionados por tener edades similares a los casos. Se determinó las concentraciones de triglicéridos, LDL y HDL. Se encontraron valores significativamente más elevados en los valores de triglicéridos y LDL en los casos comparado con los controles ($p < 0,05$). El valor de HDL fue significativamente menor en los casos que en los controles ($p < 0,05$). Aquellos casos en el grupo de riesgo muy alto de acuerdo a la concentración de triglicéridos eran hombres con hipertensión, diabetes mellitus y un índice de masa corporal alto. El riesgo relativo ajustado a la edad en el grupo de riesgo moderado, alto y muy alto fue de 3,2, 4,5 y 6,8 respectivamente ($p < 0,05$). Se concluye que en los pacientes con síndrome coronario agudo, las concentraciones de triglicéridos plasmáticos se encuentran elevadas en forma significativa y son un factor de riesgo importante para el desarrollo del síndrome.

Palabras claves: Síndrome coronario agudo, triglicéridos, HDL, LDL.

Abstract.

The objective of the research was to establish of plasma triglycerides in patients with diagnosis of acute coronary syndrome. Sample was non-probabilistic of 140 patients with diagnosis of acute coronary syndrome who were admitted at Internal Medicine Service at Hospital Central "Dr. Urquinaona". One hundred forty patients were selected, assigned as controls, chosen by similar age with cases. Total cholesterol triglycerides, LDL and HDL were determined. There were significant higher values of triglycerides and LDL in cases when compared with controls ($p < 0,05$). HDL values were significant lower in cases than controls ($p < 0.05$). Those cases in high risk groups were men with hypertension, diabetes, mellitus and a higher body mass index. Adjusted relative risks to age in moderate, high and very high risk group were 3.2, 4.5 and 6.8, respectively (p for tendency < 0.05). It is concluded that in patients with acute coronary syndrome, plasma triglycerides concentrations are found significantly higher and they are an important risk factor for developing the syndrome.

Keywords: Acute coronary syndrome, triglycerides, HDL, LDL.

INTRODUCCIÓN.

El síndrome coronario agudo, con el dolor torácico como primera manifestación hasta el diagnóstico de

la cardiopatía isquémica, es algo que, independientemente de la mortalidad y de las secuelas que provoca, es muy frecuente (González 1989,

Lozano 1990, Lopes-Virela 1977, Gurevitz 2000). Numerosos estudios han demostrado que la incidencia de síndrome coronario agudo es considerablemente más alta en pacientes con alteraciones del perfil lipídico que en aquellos que tienen perfiles normales (Katsilambros 1996, Vulkov 1997). La prevalencia de síndrome coronario agudo se incrementa después de la aparición de alteraciones en el endotelio y se acentúa de forma paralela al incremento de los triglicéridos, colesterol y lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) (Vulkov 1997).

El alto riesgo de síndrome coronario agudo que se observa en los pacientes después de la elevación de los lípidos ha evidenciado que el aumento de los triglicéridos juega un papel importante en la aterogénesis. Además los cambios hormonales que se observan en grupos de pacientes (como por ejemplo, las mujeres) en distintas etapas de la vida explica el incremento de la relación entre la concentración de los triglicéridos y el síndrome coronario agudo (Katsilambros, 1996). Aún no se ha aclarado si los triglicéridos plasmáticos tienen un valor independiente en la predicción del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria. Un consenso del Instituto Nacional de Salud de EE.UU. concluyó que los datos que apoyan el juicio son "mixtos" en la relación causal entre las concentraciones elevadas de triglicéridos y síndrome coronario agudo (Hodis 1999, Wingard 2000, Garber 2000).

La determinación de cualquier efecto de los triglicéridos sobre el riesgo de síndrome coronario agudo es complicada por varios aspectos metodológicos. Primero, existe una considerable variabilidad en los sujetos en la medición de las concentraciones de triglicéridos. Segundo, se ha comprobado sobre fuertes bases matemáticas que la distribución de las concentraciones de triglicéridos en la población es diferente a la distribución estadística normal (Assman 2001). Tercero, los triglicéridos se correlacionan fuertemente con otros parámetros lipídicos. Cuarto, agregado a esta complejidad, algunos individuos con concentraciones muy elevadas de triglicéridos, como aquellos con el fenotipo I o V de las hiperlipoproteinemias, parecen no tener aumento en el riesgo de síndrome coronario agudo (Schoenfeld 1995, Garber 2000, Wingard 2000).

El objetivo de la investigación fue establecer las concentraciones de triglicéridos plasmáticos en pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo.

METODOLOGÍA.

La muestra fue no probabilística intencionada de 140 pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo, que fueron hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Central Dr. "Urquinaona". Igualmente se escogieron 140 pacientes, asignados como controles entre 18 y 75 años en los que se obtuvo el perfil lipídico, que presentaron patologías diferentes pero que fueron seleccionados por tener edades similares a los casos. Se excluyeron pacientes con antecedentes de alcoholismo, enfermedad hepática crónica o renal preexistente, que para el momento del examen estuviesen consumiendo medicamentos que pudiesen alterar el metabolismo lipídico (por ejemplo, estatinas).

Posterior al diagnóstico clínico y para-clínico (laboratorio y electrocardiografía) del síndrome coronario agudo y de realizar todos los procedimientos de emergencia se obtuvo una muestra de 6 ml de sangre venosa de la región antecubital de los pacientes luego de 6 horas de ayuno. A todos los pacientes se les pesó y talló y se determinó la presión arterial después de 10 minutos en posición supina usando un tensiómetro digital. La muestra de sangre se almacenó en un tubo limpio y se obtuvo el suero posterior a baja centrifugación a 4 °C por una hora, se procesó el mismo día para determinar triglicéridos, LDL-C y lipoproteínas de alta densidad (HDL-C).

Los triglicéridos se determinaron con el autoanализador ABA-VP, usando el método de hidrolización enzimática con peridocromo, con estándares y controles en cada prueba. El coeficiente de variación para la concentración de triglicéridos fue de 4%. La HDL-C se determinó por precipitación con sulfato de dextran. Las concentraciones de LDL-C se calculó con la siguiente fórmula: $LDL-C = \text{colesterol total} - HDL-C$ (triglicéridos / 5) (Friedewal 1972).

El análisis de los datos se realizó utilizando la prueba t de Student para los datos cuantitativos y la prueba exacta de Fischer para los datos cualitativos. El análisis de regresión logística múltiple se usó para estimar el riesgo relativo controlando en forma simultánea todos los factores de riesgo de síndrome coronario agudo utilizados en el estudio. Las pruebas de tendencia se realizaron usando la regresión logística. Debido a la amplia variabilidad de la distribución de los triglicéridos, los datos se normalizaron transformándolos en datos logísticos. El riesgo relativo fue calculado para aquellos casos en el grupo de riesgo moderado, alto y muy alto de acuerdo a las concentraciones de triglicéridos. El valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS.

Las características de los casos se muestran en la tabla 1.

	CASOS (n = 140)	CONTROLES (n = 140)	p
Edad (años)	57,7 +/- 9,6	57,7 +/- 9,7	ns
Sexo masculino, n (%)	108 (77,1)	104 (74,3)	.ns
Antecedente de hipertensión, n (%)	56 (40,0)	41 (29,3)	ns
Antecedentes de diabetes, n (%)	29 (20,7)	17 (12,1)	ns
Antecedentes de obesidad, n (%)	40 (28,6)	47 (33,6)	ns
Antecedentes hábito tabáquico, n (%)	21 (15,0)	27 (19,3)	ns
IMC, kg/m ²	29,9 +/- 2,5	29,0 +/- 2,1	ns
Triglicéridos, mg/dl	184,27 +/- 36,7	131,5 +/- 22,3	< 0,05
HDL, mg/dl	37,3 +/- 8,3	50,8 +/- 12,1	< 0,05
LDL, mg/dl	224,5 +/- 28,8	175,3 +/- 21,3	< 0,05

Al comparar los casos con los controles se encontraron valores significativamente mas elevados en los valores de triglicéridos (184,27 +/- 36,7 mg/dl comparado con 131,5 +/- 22,3 mg/dl; $p < 0,05$) y LDL-C (37,3 +/- 8,3 mg/dl comparado con 50,8 +/- 12,1 mg/dl; $p < 0,05$). El valor de HDL-C fue significativamente menor en los casos que en los controles (37,3 +/- 8,3 mg/dl comparado con 50,8 +/- 12,1 mg/dl, $p < 0,05$).

Los factores de riesgo coronario (sexo masculino, antecedentes de hipertensión, diabetes mellitus, obesidad y hábito tabáquico e índice de masa corporal) por cada cuartil del valor de triglicéridos fueron asignados por grupo de riesgo (bajo, moderado, alto y muy alto) que se muestran en la tabla 2. Aquellos casos en el grupo de riesgo muy alto de acuerdo a la concentración de triglicéridos eran hombres con hipertensión, diabetes mellitus y un índice de masa corporal alto. Las concentraciones de los parámetros lipídicos ajustados por grupo de riesgo con relación a las concentraciones de triglicéridos entre los casos se muestran en la tabla 2.

El riesgo relativo de síndrome coronario agudo entre los casos del grupo de riesgo muy alto comparado con el grupo de riesgo bajo se muestra en la tabla 3. El riesgo relativo ajustado a la edad fue en el grupo de

riesgo moderado de 3,2, en el grupo de riesgo alto 4,5 y en el grupo de riesgo muy alto de 6,8 (p para la tendencia $< 0,001$). El ajuste para los factores de riesgo disponibles no alteró los resultados.

DISCUSIÓN.

Los datos de esta investigación apoyan reportes previos sobre la fuerte asociación que existe entre las concentraciones elevadas de triglicéridos y el síndrome coronario agudo. Las concentraciones elevadas de triglicéridos demostraron estar asociadas con antecedentes de hipertensión y diabetes mellitus y con el sexo masculino pero los ajustes de estos factores de riesgo no alteraron el estimado total.

El papel de los triglicéridos en el síndrome coronario agudo ha sido controversial (Austin 1996, Garber 2000). Sin embargo, se conoce que las características estadísticas de la distribución de las concentraciones de triglicéridos, la variabilidad de las mediciones y las relaciones estadísticas - metabólicas entre estos y otros factores de riesgo (en particular el HDL-C) pueden disminuir la capacidad de detectar una asociación entre los triglicéridos y el riesgo de aparición del síndrome en los análisis multivariantes estándares (Schonfeld 1995, Hein 1998, Baiton 1997, Hein 2001, Assman 2001, Hokanson 2001, Mack 2001).

Para compensar estos problemas, en esta investigación se utilizó la transformación categórica y se dividió a la población en estudio, estratificando a los diferentes grupos de riesgo en base a las concentraciones de triglicéridos. Esto puede explicar porque en la presente investigación se logró identificar a la hipertrigliceridemia como un factor de riesgo para el síndrome coronario agudo.

Algunos datos sugieren que existe una compleja interrelación metabólica entre las lipoproteínas ricas en colesterol y triglicéridos (Manninen 1997). La relación entre la concentración de triglicéridos con los otros parámetros lipídicos parece ser metabólica en su naturaleza. Las concentraciones de triglicéridos están elevadas en presencia de una disminución de la actividad de la lipasa de lipoproteínas (Mack 2001). Esto lleva a cambios pro-aterogénicos con concentraciones mas altas de remanentes de quilomicrones o lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C) y disminución de las concentraciones de HDL-C (lo cual promueve la aterogénesis).

Se ha descrito que las concentraciones de colesterol total atenúa la relación triglicéridos B síndrome coronario agudo hasta convertirla en no significativa, pero esto ha sido descrito en solo algunos estudios (Siedel 1991, Criqui 1998). Un porcentaje del

Tabla 2. Factores de riesgo coronarios por grupo de riesgo de acuerdo con las concentraciones de triglicéridos entre los casos.

	Grupo de riesgo bajo (n = 17)	Grupo de riesgo moderado (n = 29)	Grupo de riesgo alto (n = 39)	Grupo de riesgo muy alto (n = 55)
Edad (años)	52,3 +/- 3,6	50,1 +/- 2,9	54,6 +/- 4,9	58,3 +/- 4,9
Sexo masculino, n (%)	11 (64,7)	19 (65,5)	30 (76,9)	48 (87,3)
Antecedente de hipertensión, n (%)	7 (41,2)	(17,2)	15 (38,5)	29 (52,7)
Antecedentes de diabetes, n (%)	1 (5,9)	3 (10,3)	4 (10,3)	21 (38,2)
Antecedentes de obesidad, n (%)	0	5 (17,2)	6 (15,4)	29 (52,7)
Antecedentes hábito tabáquico, n (%)	0	2 (6,9)	6 (15,4)	13 (23,6)
IMC, kg/m ²	26,9 +/- 0,5	29,1 +/- 0,6	32,9 +/- 0,9	35,5 +/- 0,7
Triglicéridos, mg/dl	70,1 +/- 26,5	108,5 +/- 26,1	138,7 +/- 19,7	278,9 +/- 131,0*
HDL, mg/dl	51,6 +/- 12,0	47,5 +/- 10,0	41,5 +/- 11,3	27,1 +/- 10,7*
LDL, mg/dl	127,9 +/- 34,2	156,5 +/- 32,5	197,0 +/- 33,2	240,6 +/- 39,2*

* p < 0,05 comparado con el resto de los grupos.

más densas produciendo en un metabolismo anormal de los triglicéridos (Mack 2001).

Tabla 3. Riesgo relativo de síndrome coronario agudo por grupo de riesgo.

	Grupo de riesgo moderado	Grupo de riesgo alto	Grupo de riesgo muy alto
Riesgo relativo ajustado por la edad (n = 140) (IC 95%)	3,2 (1,7 - 5,8)	4,5 (2,5 - 8,1)	6,8 (3,8 - 12,1)
Factor de riesgo ajustado (n = 140) (IC 95%)	2,9 (1,5 - 5,5)	4,2 (2,2 - 7,8)	6,5 (3,5 - 11,1)

Además del efecto aterogénico directo de la VLDL-C y LDL-C, las altas concentraciones de triglicéridos

parecen ser el marcador de una serie de potenciales cambios aterogénicos y protrombóticos. (Hokanson, 2001; Hein, 2002) Las elevadas concentraciones tienen

colesterol plasmático total es transportado en la circulación por la VLDL-C (rica en triglicéridos), por lo que el uso del colesterol total para el cálculo de riesgo de síndrome coronario agudo puede representar un factor de confusión (Baiton 1997).

Más aún, la baja actividad de la lipasa de lipoproteínas puede prolongar el tiempo de circulación de la VLDL-C, lo cual puede resultar en un aumento de la densidad de estas partículas. Los patrones de las subclases de LDL-C pueden ser dependientes en parte de la densidad de la VLDL-C (Manninen, 1997). Un predominio de las partículas de LDL-C más pequeñas y densas (patrón B de la subclase de LDL-C), el cual parece ser más aterogénico, está fuertemente asociado con un aumento en las concentraciones de triglicéridos y disminución de las concentraciones de HDL-C. La reducción del diámetro de las partículas de LDL-C puede resultar de partículas precursoras de VLDL-C

efectos sobre el inhibidor-1 del activador del plasminógeno y también están asociados con alteraciones de la fibrinólisis (Hamstem 1990, Metha 1993, Lahdenpera 1993). Estas altas concentraciones también están asociadas con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia (Agner 1990, Fontone 1994, Hodis 1999, Mack 2001). Aunque el papel independiente de la insulina en la patogénesis del síndrome cardiaco agudo es controversial, en el Estudio Cardiovascular de Quebec se identificó que una alta concentración de insulina en ayunas es un factor de riesgo independiente para la aparición de esta patología (Wingard 2000). Además, existe suficiente evidencia biológica para sustentar la asociación reportada en esta investigación entre las concentraciones elevadas de triglicéridos y el síndrome coronario agudo.

El uso del valor de HDL-C en el ajuste del riesgo atenúa substancialmente la asociación de los triglicéridos con el riesgo de síndrome coronario agudo, similar a lo reportado en otras investigaciones

(Hein 1998, Criqui 1998, Hokanson 2001, Hein 2002). Además, la relación triglicéridos / HDL-C puede ser un valioso marcador de anormalidad en el metabolismo de los triglicéridos y puede suministrar información adicional importante sobre el potencial aterogénico del perfil lipídico (Wingard 2000). Aunque pueden existir algunas diferencias cuantitativas relacionadas al sexo en relación con los triglicéridos y el HDL-C con el riesgo de síndrome coronario agudo, aparentemente no existen diferencias entre los sexos en la relación entre los triglicéridos/HDL-C y el riesgo de síndrome coronario agudo (Mack 2001, Hein 2002).

Hasta el momento, no se conoce ningún estudio de prevención primaria que haya sido diseñado específicamente para evaluar la disminución de los triglicéridos en relación con el síndrome coronario agudo (Sheperd 2000). Sin embargo, existen evidencias que algunos estudios para disminución de colesterol en sujetos con hipertrigliceridemia se beneficiarían del tratamiento. En el Estudio del Corazón Helsinki, la mayoría del riesgo del síndrome coronario agudo y casi todos los beneficios del tratamiento médico fue observado en las personas con altas concentraciones de triglicéridos (Hokanson 2001).

Una de las posibles limitaciones de la investigación es que esta basada en una sola medición de lípidos séricos. Las considerables variaciones entre individuos de la medición de triglicéridos resultarían en un factor de alteración potencial de la estimación de riesgo y se tendería a subestimar cualquier asociación verdadera entre la elevación de los triglicéridos y el síndrome coronario agudo. Otra posible limitación es que en el momento de la toma de la muestra en el grupo de pacientes de esta serie las concentraciones plasmáticas de triglicéridos pueden verse afectadas debido a que es reconocido que las modificaciones fisiológicas y fisiopatológicas del síndrome coronario agudo afecta el metabolismo lipídico, pero a su vez puede ser un factor óptimo debido a que no se modifican por el tratamiento utilizado en el tratamiento del síndrome.

CONCLUSIÓN.

En los pacientes con síndrome coronario agudo, las concentraciones de triglicéridos plasmáticos se encuentran elevadas en forma significativa comparada con pacientes controles y son un factor de riesgo importante para el desarrollo del síndrome.

REFERENCIAS.

Agner E. 1990. Some cardiovascular risk markers are also important in old age. *Acta Med Scand.* 696: 3-50.

Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. 2001. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol.* 77: 1179-1184.

Austin M. 1996. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb.* 11: 2-14.

Bainton D, Miller N, Bolton C et al. 1997. Plasma triglyceride and high density lipoprotein cholesterol as predictors of ischaemic heart disease in British men: the Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Br Heart J.* 68: 60-66.

Criqui M, Heiss G, Cohn R et al. 1998. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med.* 328: 1220-1225.

Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F et al. 1994. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes: results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia.* 32: 300-304.

Friedewal W, Levy R, Fredricksson S. 1972. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 18:499-502.

Garber A, Avins A. 2000. Triglyceride concentration and coronary heart disease. *BMJ.* 309: 2-3.

González V, García A, Sánchez C. 1989. Isquemia miocárdica silenciosa: un problema de diagnóstico y tratamiento. *Arch Inst Rev Cardiol Méx.* 59: 567-571.

Gurevitz O, Jonas M, Boyco V. 2000. Clinical profile and long-term prognosis of women < 50 years of age referred for coronary angiography for evaluation of chest pain. *Am J Cardio.*; 85: 806.

Hamsten A, Wiman B, Defaire U et al. 1990. Increased plasma level of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 313: 1557-1563.

Hein H, Suadicani P, Gyntelberg F. 2001. Alcohol consumption, serum low density lipoprotein cholesterol, and risk of ischaemic heart disease: six year follow up in the Copenhagen Male Study. *BMJ.* 312: 736 -741.

Hein H, Sørensen H, Suadicani P et al. 1998. Alcohol consumption, Lewis phenotypes, and risk of ischaemic heart disease. *Lancet.* 341: 392-396.

Hodis H, Mack W, Azen S et al. 1999. Triglyceride- and cholesterol-rich lipoproteins have a differential effect on mild/moderate and severe lesion progression as assessed by quantitative coronary angiography in a controlled trial of lovastatin. *Circulation.* 90: 42- 49.

Hokanson J, Austin M. 2001. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based

prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 3: 213-219.

Katsilambros N, Tsapogas P, Arvanitis M et al. 1996. Risk factors for lower extremity arterial disease in non-insulindependent diabetic persons. *Diabet Med*. 13: 243-246.

Lahdenpera S, Tilly-Kiesi M, Vuorinen-Markkola H et al. 1993. Effects of gemfibrozil on low-density lipoprotein particle size, density distribution, and composition in patients with type II diabetes. *Diabetes Care*. 16: 584 -592.

Lopes-Virella M, Stone P, Ellis S et al. 1977. Cholesterol determination in high-density lipoproteins separated by three different methods. *Clin Chem*. 23: 882-884.

Lozano-Ascencio R, Escamilla-Cejudo J, Escobedo-de la Peña J et al. 1990. Tendencia de la mortalidad por cardiopatía isquémica en México, de 1950 a 1985. *Sal Pub Mex*. 32: 405-415.

Mack W, Krauss R, Hodis H. 2001. Lipoprotein subclasses in the Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS): treatment effects and relation to coronary angiographic progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 16: 697-704.

Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P et al. 1997. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart

Study: implications for treatment. *Circulation*. 85: 37-45.

Metha J, Mehta P, Lawson D et al. T. 1993. Plasma tissue plasminogen activator inhibitor levels in coronary heart disease: correlation with age and serum triglyceride concentrations. *J Am Coll Cardiol*. 9: 263-268.

Schonfeld G. 1995. Inherited disorders of lipid transport. *Endocrinol Metab Clin North Am*.19: 229-257.

Shepherd J, Cobbe S, Ford I et al., for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. 2000. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 333:1310-317.

Siedel J, Klose S, Ziegenhorn J et al. 1991. Improved reagent for the determination of serum cholesterol. *J Clin Chem Biochem*. 19:838-839.

Vulkov I. 1997. Percentile reference values of lipid risk factors of ischaemic heart disease: Cholesterol, LDL-cholesterol, HDLcholesterol and triglycerides in individuals aged 20 to 60 years in Plovdiv region. *Folia Med*. 39: 37-45.

Wingard D, Barrett-Connor E, Ferrara A. 2000. Is insulin really a heart disease risk factor? *Diabetes Care*. 18:1299-1304.

Recibido: 13 jun 2006.

Aceptado: 10 dic 2006