



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**



CIUDAD DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION

INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
UNIDAD DEPARTAMENTAL DE POSGRADO
CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA

COMPARACION DEL EFECTO HIPOLIPEMIANTE DE LA
FLUVASTATINA CON EL DE LAS NUECES EN PACIENTES
CON DIABETES MELLITUS NO INSULINODEPENDIENTE E
HIPERCOLESTEROLEMIA.

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

P R E S E N T A D O P O R :

DR. GUILLERMO DAVID HERNANDEZ LOPEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS: DR. ALBERTO FRANCISCO RUBIO GUERRA

FEBRERO 1999.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Asesorado por el Comité de Asesoría de la UNAM y el Comité de Asesoría de la UNAM en el contenido de los programas de especialización
NOMBRE: Guillermo David Hernández López
FECHA: 07/10/6
FIRMA: [Signature]



Vo.Bo.
Dr. José Juan Lozano Navarro
Profesor Titular del Curso
Especialización en Medicina Interna

Vo.Bo.
Dra. Cecilia García Barrios

[Signature]

Directora de Enseñanza e Investigación



DIRECCION DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION
INSTITUTO DE SERVICIOS DE
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

INDICE

Resumen	4
Summary	6
Antecedentes	8
Introducción	10
Planteamiento del problema	26
Objetivos	27
Hipótesis	28
Justificación	29
Material y Método	30
Resultados	34
Discusión	36
Conclusiones	39
Anexos	41
Bibliografía	50

RESUMEN

En un estudio prospectivo, longitudinal y controlado, se comparó el efecto hipolipemiante de la fluvastatina con el de las nueces en pacientes con Diabetes Mellitus No Insulino dependiente (DMNID) e hipercolesterolemia (colesterol sérico mayor de 250mg/dl). En un estudio previo demostramos que las nueces agregadas al alimento de los sujetos con hipercolesterolemia mejoran significativamente su perfil de lípidos. Se incluyeron 40 pacientes (33 mujeres y 7 hombres), los cuales fueron divididos en dos grupos de manera aleatoria; los pacientes del grupo A recibieron 100gramos de nueces "cáscara de papel" 3 veces a la semana (42% del peso de este tipo de nuez es grasa monoinsaturada y 18% grasa poliinsaturada); el grupo B recibió 20mg de fluvastatina cada 24 Horas. Todos los pacientes recibieron además dieta hipolipemiante. Ambos grupos se siguieron con determinaciones de colesterol y triglicéridos cada mes durante tres meses. La prueba estadística empleada fue la T de Student y ANOVA. En el grupo A se observó reducción del colesterol de 277.05 mg/dl a 207.23 mg/dl [$p < 0.005$]; en el grupo B se observó una reducción del colesterol de 296.82 mg/dl a 270.03 mg/dl [$p < 0.01$]. Al comparar ambos grupos se obtuvo una $p < 0.05$ a favor de las nueces. Respecto a los niveles séricos de triglicéridos se observó en el grupo A una reducción no significativa en 7 sujetos y, en tres pacientes, se observó aumento de los niveles séricos de triglicéridos. En el grupo B se observó reducción de los niveles de triglicéridos de 206.29 a 152.11 mg/dl [$p < 0.05$], 4 pacientes no acudieron para su última determinación. Al hacer el análisis estadístico se observó una $p < 0.05$ a favor de la fluvastatina. Nuestros resultados muestran un claro efecto benéfico de este tipo de alimentos sobre el perfil de lípidos del paciente con dislipidemia, observándose que son más eficaces que la fluvastatina para el tratamiento de la dislipidemia en pacientes

diabéticos no insulino dependientes, reforzando el que su manejo se base en modificaciones en la dieta más que en el uso de fármacos hipocolesterolemiantes. Una ventaja adicional de esta variedad de nuez es su alto contenido en L-arginina, aminoácido precursor del óxido nítrico, el cual ha demostrado en animales hipercolesterolémicos un marcado efecto antiaterogénico. Se concluye que las nueces son más eficaces que la fluvastatina para el manejo de la hipercolesterolemia en pacientes con DMNID, sin embargo tienen un efecto paradójico sobre los triglicéridos.

Palabras clave : colesterol, triglicéridos, fluvastatina, nueces.

SUMMARY

In this clinical trial we compare the effect of nuts vs fluvastatin on serum cholesterol levels in hypercholesterolemic non insulin dependent diabetic patients. 40 patients were included (33 women and 7 men). They were divided into two groups, in both a hypercholesterolemic diet was added. Group A received 100 gr of nuts paper peel three times per week during three months, group B received 20 mg of fluvastatin once a day during three months too. In both cholesterol and trygliceride serum levels were measured every month during three months. In the group B, 4 patients didn't return. The statistic tests used were Student T test and ANOVA. All the patients in the group A showed a satisfactory response in the reduction of cholesterol serum levels (initial 277.05mg/dl, final 207.23mg/dl $p < 0.005$), in this group 7 patients didn't show a significative reduction of triglyceride serum levels, and 3 patients showed increase of these. The group B showed reduction of both, cholesterol (initial 296.82mg/dl, final 270.03mg/dl $p < 0.05$) and triglyceride (initial 206.29mg/dl, final 152.11mg/dl $p < 0.05$) serum levels, but when we compare both groups we founded a major decreasing effect on cholesterol serum levels in group A, this difference was statistically significant. Our results shown a benefit effect of this type of nourishment on the lipids profile in hypercholesterolemic non insulin dependent diabetic patients, and their major efficacy compared with fluvastatin effect, supporting the management of these patients with diet modification as a first step treatment. An additional advantage of this nuts variety is their high content of L-arginine, E vitamin, copper and magnesium wich has shown an antiaterogenic effect in hypercholesterolemic animals. We concluded that the nuts are more effectiveness than fluvastatin in the management of hyperlipidemia in patients with NIDDM.

Nevertheless, have a paradoxical effect on triglyceride serum levels.

Key words: cholesterol, triglyceride, nuts, fluvastatin.

ANTECEDENTES

La existencia de una relación entre las concentraciones sanguíneas de colesterol y la gravedad de la aterosclerosis fue postulada por primera vez hace más de 100 años. Desde entonces, los resultados de diversos estudios epidemiológicos y ensayos clínicos han apoyado la existencia de una relación de causa y efecto entre el colesterol sanguíneo, la aterosclerosis y las coronariopatías.

Las coronariopatías son la causa más común de muerte y discapacidad en 31 de los 35 países miembros de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). En efecto a ellas se atribuyen anualmente más defunciones que a cualquier otra enfermedad, incluidas todas las formas de cáncer en conjunto, y esta tendencia parece estar aumentando. Muchas personas jóvenes y económicamente productivas padecen cardiopatía coronaria sintomática, y en otras ésta no ha sido diagnosticada.

Además de que este padecimiento es discapacitante, costoso y a menudo doloroso para el individuo afectado, ocasiona a los países grandes pérdidas económicas directas e indirectas. Por desgracia, a medida que la población envejezca y se concentre más en las ciudades, cabe prever que las personas se hallarán más expuestas al riesgo de padecer coronariopatías. En consecuencia, el pronóstico de las coronariopatías como problema de salud pública no es bueno y es urgente aplicar medidas preventivas^{1 2}.

Desde hace mucho tiempo existe controversia acerca de si las personas sanas deben reducir deliberadamente la ingestión de grasas y colesterol como una forma de prevenir las coronariopatías. En 1979, el Director Federal de Sanidad de los Estados Unidos de América publicó un informe sobre fomento de la salud y prevención de enfermedades, titulado

Healthy People en el cual se recomienda “evitar el consumo excesivo de grasas, grasas saturadas y colesterol”. En 1984 los Institutos Nacionales de Salud convocaron una conferencia de expertos con el fin de alcanzar el consenso sobre el tema de la reducción del colesterol sanguíneo. Los participantes concluyeron que “el colesterol sanguíneo elevado es una causa importante de coronariopatías” y que “no hay duda de que los cambios apropiados en nuestra alimentación reducirán dichas concentraciones”³.

Por otra parte, en 1982 el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre Prevención de las Coronariopatías recomendó que, en los países donde la incidencia de coronariopatías es elevada, hay que reducir las concentraciones sanguíneas de colesterol mediante modificaciones progresivas en las pautas alimentarias. Para ello, se debe consumir menos de 300 mg diarios de colesterol, las grasas deben aportar cuando mucho 30% de las calorías totales y las grasas saturadas deben proveer menos de 10% del ingreso calórico total.

En enero de 1984, el Instituto Nacional para el Estudio de las Enfermedades del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NHLBI) dio a conocer los resultados de un estudio clínico de 7 a 10 años de duración que patrocinó, conocido como el Ensayo de Prevención Primaria de las Coronariopatías de la Clínica de Investigación de Lípidos (LRC-CPPT). Dicho estudio mostró que por cada 1% de disminución del colesterol plasmático se reduce 2% el riesgo de coronariopatía y que a lo largo de un período de 6 años, por cada reducción de 1 mg/dl del colesterol sérico se producía una baja de 1% en la mortalidad por coronariopatías⁴.

INTRODUCCION

DEFINICION Y CLASIFICACION

En personas mayores, la habilidad del nivel total de colesterol para predecir enfermedad coronaria ha sido cuestionada de manera repetida y el valor de la disminución del nivel de colesterol en la prevención primaria de enfermedad coronaria se ha puesto en tela de juicio.

Una de las mayores diferencias entre las poblaciones de mediana edad y las mayores es el incremento en la frecuencia de malas condiciones de salud, que es a menudo el resultado de enfermedades concurrentes o comorbilidad⁵.

Desde que aparecen las lesiones iniciales de la aterosclerosis, hasta que se presentan los primeros signos o síntomas de la enfermedad, pueden pasar muchos años, por lo que es de gran importancia la búsqueda sistemática de factores de riesgo y otros elementos de sospecha de la enfermedad.

Las recomendaciones más recientes sobre el tratamiento del colesterol sanguíneo elevado en los adultos se publicaron en 1988 como parte de un informe del National Cholesterol Education Program (NCEP). En el informe del citado grupo no se establecen diferencias por sexo ni por grupos de edad. Sencillamente, sobre la base de la concentración de colesterol sanguíneo y lipoproteínas de baja densidad (LDL) en personas de 20 años y mayores, se establecen estas dos categorías⁶:

Clasificación inicial basada en el colesterol total

<200 mg/dl	Nivel aconsejable
200 a 239 mg/dl	Nivel elevado fronterizo
> o = 240mg/dl	Nivel francamente elevado

Clasificación basada en el colesterol-LDL

<130 mg/dl	Nivel aconsejable
130 a 159 mg/dl	Nivel elevado fronterizo, alto riesgo
> o = 160mg/dl	Nivel francamente elevado, alto riesgo

Se debe dedicar todo el tiempo que sea necesario en la elaboración de una historia clínica adecuada, ya que a pesar de que el riesgo absoluto de enfermedad coronaria es mayor conforme avanza la edad, la elevación sérica del colesterol causa un incremento mayor en el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular, por lo que los beneficios de la intervención preventiva serán mayores si se inicia en etapas tempranas de la vida.

Dada la naturaleza silenciosa de las dislipidemias, en muchos casos es imperativo disponer de un mínimo de estudios que permitan, a un bajo costo, identificar a los pacientes que no den señales manifiestas del padecimiento⁷.

En el presente estudio la variable hipercolesterolemia fue manejada con base en los criterios establecidos por el NCEP.

DIAGNOSTICO

Las pruebas diagnósticas más empleadas incluyen las determinaciones séricas de colesterol total (CT), triglicéridos (TG), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL), apolipoproteína A (APO A), apolipoproteína B (APO B) y electroforesis de lipoproteínas. Con los resultados que pueden calcular el índice CT/HDL y el propuesto por Hostmark, $(CT-HDL) / (APO B) / (HDL) (APO A)$. Sin embargo, no se requieren todas las pruebas en todos los pacientes⁸.

El grupo de Expertos del NCEP propone iniciar el estudio con CT y HDL. Si el CT es mayor o igual de 240 mg/dl o HDL es menor de 35 mg/dl deberá hacerse también la determinación de LDL y triglicéridos. El colesterol de las lipoproteínas de baja densidad se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$LDL = CT - (HDL + TG/5)$$

Cuando los TG son mayores o iguales de 300 mg/dl conviene determinar APO A y APO B, debido a que en estos casos el cálculo de LDL tiene un amplio margen de error. También conviene emplear el índice APO A y APO B y el de Hostmark. Cuando los TG sean mayores o iguales de 500 mg/dl es útil realizar electroforesis de lipoproteínas, para investigar la presencia de quilomicrones, además de observar el suero o plasma dejado en reposo en el refrigerador durante una noche⁹.

FISIOPATOLOGIA

La Diabetes Mellitus (DM) es un trastorno metabólico caracterizado por hiperglucemia y alteraciones del metabolismo de las grasas y las proteínas, así como por la presencia de un conjunto específico de complicaciones microvasculares y neurológicas a largo plazo¹⁰.

Los pacientes con niveles modestos de intolerancia a la glucosa que no se asocian con complicaciones a largo plazo específicas de la diabetes se clasifican como con tolerancia alterada a la glucosa. Por otro lado, los pacientes con la hiperglucemia más marcada asociada con retinopatía se categorizan como portadores de diabetes. Así, la definición que actualmente se acepta de la DM reconoce tácitamente la relación entre la hiperglucemia y las complicaciones diabéticas. A pesar que la asociación fenomenológica estrecha de la hiperglucemia con las complicaciones ha dado lugar a la "hipótesis de la glucosa", no se ha establecido el mecanismo causante de las complicaciones de la diabetes¹¹.

La hipótesis de la glucosa propuso que la hiperglucemia estaba relacionada directa o indirectamente al desarrollo o la progresión, o ambas, de complicaciones específicas de la diabetes, incluyendo retinopatía, nefropatía y neuropatía. El consenso de diversos estudios epidemiológicos fue que la hiperglucemia era un elemento necesario, aunque insuficiente, en la patogenia de las complicaciones y que las intervenciones para reducir los niveles glucémicos mejorarían las complicaciones. El advenimiento de ensayos de proteínas glucosiladas y de mediciones cuantitativas de las complicaciones tardías condujo a estudios epidemiológicos más confiables y a más evidencia que apoyara la relación entre los niveles de glucosa y la retinopatía^{12 13}.

Los mecanismos patogénicos implicados con el desarrollo de algunas, si no es que todas, las complicaciones específicas de la diabetes son el modelo de la aldosa reductasa-sorbitol y el modelo de la glucosilación. Los inhibidores de la aldosa reductasa han estado disponibles por más de dos décadas y han sido probados en modelos animales y en la diabetes humana. Los inhibidores de la glucosilación, tales como la aminoguanidina, se han probado en modelos animales y actualmente se están efectuando estudios en humanos.

Por más de 30 años se ha reconocido el papel de la aldosa reductasa como catalizador de la acumulación de alcoholes de azúcares, como el sorbitol, en los tejidos que desarrollan complicaciones. La acumulación de sorbitol en el cristalino del ojo, los pericitos y el tejido neural tiene muchos efectos, incluyendo cambios en gradientes osmóticos, disminución de las concentraciones de mioinositol y perturbación del metabolismo energético. A pesar del entusiasmo inicial por la hipótesis del sorbitol como explicación de las complicaciones tardías de la diabetes, los resultados en estudios de diabetes humana con inhibidores de la aldosa reductasa no han sido convincentes^{14 15}.

La glucosilación fue reconocida mediante la identificación de fracciones menores de hemoglobina que podían ser separados de la hemoglobina sobre la base de su carga. Estas fracciones menores de hemoglobina estaban aumentadas en pacientes diabéticos y eventualmente se les identificó como productos de glucosilación no enzimática. La principal utilidad clínica de los productos de la glucosilación ha sido en la vigilancia de la glucemia crónica; las mediciones de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) reflejan el nivel integrado promedio del control de la glucosa durante los 2 a 3 meses anteriores y se usan ampliamente en la práctica clínica¹⁶.

La diabetes y la dislipidemia son, independientemente, factores de riesgo mayores para enfermedad macrovascular. Cuando estas condiciones ocurren en combinación, el riesgo se incrementa significativamente. Esto es particularmente cierto para individuos con diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), en quienes los cambios en las lipoproteínas han mostrado estar específicamente relacionados a enfermedad cardiovascular. En la diabetes mellitus insulino dependiente (DMID), la terapia con insulina usualmente corrige la dislipidemia¹⁷.

Solo unos pocos estudios han sido realizados para evaluar la frecuencia de dislipidemias en pacientes diabéticos insulino dependientes. Winocour et al. reportaron en sujetos adultos con DMID hipercolesterolemia en el 27% e hipertrigliceridemia en 31% de dichos pacientes¹⁸.

Comparada con la DMID, la prevalencia de la dislipidemia es mucho más común en la DMNID. Laakso y Rönnema reportaron hipercolesterolemia en el 56% de sus pacientes e hipertrigliceridemia en el 19%. Los reportes del National Health and Nutrition Examination Survey indican que el 70% de individuos con diabetes diagnosticada y el 77% de individuos con diabetes no diagnosticada presentan niveles de colesterol altos o en límites normales altos¹⁹.

En pacientes con DMNID, los niveles plasmáticos totales de triglicéridos y lipoproteínas de muy a baja densidad (VLDL) están usualmente elevados. Los niveles plasmáticos de triglicéridos y VLDL tienden a estar elevados ya desde la intolerancia a la glucosa (IGT), un estadio precursor de la DMNID. Así, la hipertrigliceridemia en la DMNID aparece por estar asociada con algunas anormalidades metabólicas fundamentales. La producción hepática de triglicéridos y VLDL es conocida por estar aumentada en la DMNID, pero la alteración de la depuración de VLDL debida a la disminución de la actividad de la lipoproteínlipasa puede también contribuir al desarrollo de hipertrigliceridemia. La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, aparentemente son al menos en parte responsables del incremento en la producción hepática de triglicéridos y VLDL^{20 21}. La obesidad, otra característica inherente de la intolerancia a la glucosa y la DMNID, y su distribución abdominal pueden también contribuir al desarrollo de hipertrigliceridemia. En realidad, la obesidad tiene efectos adversos más serios sobre los lípidos y las lipoproteínas en la DMNID que en la DMID.

Los resultados de estudios sobre niveles plasmáticos de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LDL) en pacientes con DMNID han mostrado controversia, ya que algunos reportan niveles elevados y otros niveles normales en pacientes con DMNID de reciente diagnóstico o previamente diagnosticada comparados con sujetos controles no diabéticos²².

Los niveles plasmáticos de colesterol total y LDL han sido encontrados por mostrar correlaciones positivas con los niveles sanguíneos de glucosa y hemoglobina glucosilada; en pacientes con DMNID que mejoran su control glucémico se ha observado disminución de los niveles plasmáticos de colesterol total y LDL.

Cambios en la composición de partículas LDL ocurren en la DMNID. El más importante de éstos es el predominio de pequeñas y densas partículas de LDL, que han sido asociados con aumento en el riesgo para coronariopatía²³. Existen dos subclases de LDL, A y B, la subclase A se caracteriza por predominio de partículas largas, ricas en LDL, en cambio la subclase B se caracteriza por el predominio de partículas pequeñas y densas de LDL. Selby y colaboradores mostró que el fenotipo B de LDL se incrementa con la edad, obesidad, así como en la obesidad central. La subclase B de esta lipoproteína se ha asociado fuertemente con todos los componentes del síndrome de resistencia a la insulina así como con la DMNID en diversos estudios²⁴.

La mayoría de los estudios han reportado una disminución en los niveles plasmáticos de colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad) en pacientes con DMNID, la disminución de la subfracción HDL2 es la responsable de la disminución de los niveles séricos de esta lipoproteína.

En pacientes con DMNID la correlación entre el control glucémico y los niveles plasmáticos de colesterol HDL ha sido encontrada baja o ausente. Sin embargo, en algunos estudios se ha encontrado que el tratamiento dietético que resulta en disminución de peso causa un incremento de los niveles plasmáticos de colesterol HDL²⁵.

Diversos estudios realizados en pacientes con DMNID , comparados con sujetos controles, no han encontrado diferencias en las concentraciones de Lp(a) entre ambos grupos. De igual manera en el San Antonio Heart Study, no se encontraron diferencias en las concentraciones de Lp(a) al comparar pacientes normoglucémicos con pacientes portadores de DMNID, por lo que se ha considerado que la DMNID no se asocia con elevación de los niveles de Lp(a)²⁶.

La frecuencia de los fenotipos de la ApoE en pacientes con DMNID se ha observado que es similar a la de sujetos controles no diabéticos. Se ha demostrado en pacientes japoneses con DMNID portadores del alelo E2, mayor susceptibilidad para el desarrollo de hipertrigliceridemia . Sin embargo, el efecto de los fenotipos ApoE sobre los lípidos y lipoproteínas no difiere entre pacientes diabéticos y sujetos no diabéticos²⁷.

TRATAMIENTO

Las acciones preventivas para evitar la aterosclerosis deben iniciarse desde la infancia e idealmente dirigirse a toda la población, con el objeto de modificar el estilo de vida, particularmente, los hábitos alimentarios. Se debe infundir el concepto de "vida sana" que incluye una alimentación nutritiva y balanceada, fomento del ejercicio físico y la prevención o corrección de los factores de riesgo.

La cardiopatía coronaria permanece como primera causa de muerte en México. El 15% de quienes desarrollan coronariopatía muere, por lo que las medidas de prevención son imperativas. Diversos estudios han señalado que la disminución de los niveles séricos de colesterol puede reducir la progresión de la aterosclerosis y llevar a la regresión de las placas de ateroma y con ello evitar el desarrollo de coronariopatía²⁸.

El National Cholesterol Education Program (NCEP) recomienda que las personas con dislipidemia -niveles plasmáticos de colesterol superiores a 6.20 mmoles- deben ser tratadas en forma inicial con una dieta baja en grasas, y que el tratamiento farmacológico puede ser iniciado sólo si la dieta fracasa o es insuficiente para reducir los niveles séricos de colesterol²⁹.

El objetivo del tratamiento dietético es lograr y mantener cifras de colesterol, lipoproteínas y triglicéridos en los niveles recomendables o lo más cercanamente posible a éstos. Se recomienda usar la tabla del Índice Aterogénico de los Alimentos de Madrigal y cols., que permite asignar un valor numérico (potencial aterogénico) a la alimentación de un paciente y efectuar las modificaciones respectivas para disminuir dicho índice, buscando la

normalización de los lípidos sanguíneos. Esto no excluye la necesidad de modificaciones específicas en subgrupos especiales de pacientes.

Otro abordaje dietético es modificar las cantidades y proporciones de los diferentes nutrientes para disminuir el consumo de grasas, especialmente las de tipo saturado³⁰. La grasa de origen animal es más colesterolémica y aterogénica que las grasas vegetales. Wergensberg y cols. sugieren que el contenido de lisina de una proteína puede ser un determinante de su aterogenicidad. Moore encontró una correlación significativa entre el contenido de lisina de la dieta y la tendencia al incremento de la severidad de la coronariopatía. La adición de lisina a las proteínas vegetales, suficiente para modificar su proporción normal de lisina/arginina (1.0) incrementó en forma significativa su aterogenicidad. Por otra parte, la adición de arginina a las proteínas de origen animal disminuyó su proporción de lisina/arginina y con ello su aterogenicidad³¹.

La ingestión de grasa insaturada se sabe incrementa la proporción de ácidos grasos insaturados de las lipoproteínas séricas y esto origina alteraciones en la distribución posicional de los grupos acil en los glicerofosfolípidos y triglicéridos séricos, lo cual conlleva a una reducción en las concentraciones de colesterol total y triglicéridos séricos³².

La composición nutricional de las nueces (CUADRO 1) tiene el potencial de influir de manera favorable en los lípidos séricos y quizá otros factores de riesgo que afectan la trombosis y el proceso aterógeno. El contenido total de grasa de las nueces es muy elevado; sin embargo, es altamente insaturado. Su contenido de fibra varía de 6 a 11% por peso. Desde hace tiempo se conocen las propiedades reductoras del colesterol de la fibra dietética soluble y de la grasa poliinsaturada³³.

De los grupos de alimentos vegetales, las nueces son muy ricas en proteínas (14 a 26% por peso). El perfil de aminoácidos muestra niveles elevados de arginina y niveles reducidos de lisina. En varios estudios con animales se ha encontrado una relación de esta proporción de aminoácidos dietéticos con los niveles de colesterol sérico³⁴.

La arginina es el precursor del óxido nítrico (ON), vasodilatador endógeno potente. Este factor relajante derivado del endotelio induce relajación del músculo liso vascular; además, contiene otras propiedades potencialmente antiaterogénicas, inhibiendo la agregación plaquetaria, la adhesión de monocitos y quimiotaxis, así como la proliferación de las células del músculo liso vascular^{35 36}.

En un estudio previo realizado en pacientes diabéticos no insulino dependientes portadores de dislipidemia, quienes fueron tratados con nueces, se observó una disminución estadísticamente significativa de los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos en el 100% de los casos, lo cual puede atribuirse a la composición nutricional de las nueces, en la cual destaca la arginina, precursor de ON; este último detiene el proceso de aterosclerosis al

actuar sobre los radicales libres así como sobre la peroxidación lipídica³⁷. Además su alto contenido en grasas insaturadas disminuye los niveles séricos de lipoproteínas de baja densidad (LDL), la cual tiene un comprobado efecto aterogénico y, aunado a su rico contenido en arginina y bajo en lisina, tienden a disminuir en forma significativa el proceso de aterogénesis. Por otra parte, las nueces por su alto contenido en fibra, así como en vitamina E pueden favorecer aún más la disminución de los niveles de colesterol al prevenir la oxidación de ácidos grasos en los tejidos^{38 39}.

La intervención farmacológica potencialmente puede frenar y producir regresión de las complicaciones aterosclerosas. Los medicamentos están indicados cuando la dieta y otras medidas no farmacológicas no han producido el resultado deseado, al mismo tiempo que se han descartado las causas secundarias de dislipidemia.

El empleo de fármacos está determinado por la magnitud de la dislipidemia y la presencia de dos o más factores de riesgo coronarios, o de enfermedad vascular establecida⁴⁰.

Durante las décadas de 1950 y 1960, se describieron y fueron introducidos al uso clínico distintos agentes hipolipemiantes, entre ellos los siguientes: ácido nicotínico, colestiramina, clofibrato, neomicina, probucol, esteroides vegetales, triparanol, D-tiroxina y estrógenos.

En México se dispone de varios medicamentos hipolipemiantes que pertenecen a cinco categorías diferentes:

Secuestradores de ácidos biliares

Acido nicotínico, ACIPIMOX

Inhibidores de la Hidroximetil Coenzima A Reductasa (HMGC_oA)

Fibratos

Probucol

Los secuestradores de ácidos biliares reducen los valores de colesterol total y LDL, pero pueden aumentar los valores de triglicéridos. Son bien tolerados a largo plazo, si bien a veces los pacientes abandonan el tratamiento porque su forma de administración no es cómoda y producen molestias gastrointestinales. La colestiramina fue el medicamento empleado para reducir LDL. Los secuestradores de ácidos biliares también han formado parte de los esquemas terapéuticos con los que se ha demostrado regresión de la aterosclerosis⁴¹.

El ácido nicotínico no se encuentra disponible en México en preparaciones apropiadas para tratar las dislipidemias. No es bien tolerado y suele inducir trastornos vasomotores, intolerancia a la glucosa, Diabetes Mellitus e hiperuricemia. Sin embargo, ha demostrado capacidad para disminuir la incidencia de eventos coronarios. Actualmente se dispone de uno de sus derivados, Acipimox, que reduce principalmente los valores de triglicéridos, aumenta los de HDL y parece ser mejor tolerado.

El probucol no tiene efecto sobre los triglicéridos pero reduce moderadamente todos los tipos de colesterol y es bien tolerado. Los fibratos reducen principalmente los triglicéridos y aumentan las HDL⁴².

Dado que ninguno de los fármacos disponibles antes de los años de 1970 podía ser considerado como un agente ideal para el control de la hipercolesterolemia, se prosiguió con la búsqueda de nuevos compuestos. Se tenía la certeza de que se podrían encontrar fármacos efectivos en el tratamiento de las hiperlipidemias, sobre todo si éstos produjeran inhibición de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMGCoA)⁴³ (CUADRO 2).

Los inhibidores de la HMGCoA, la enzima limitante de la síntesis de colesterol, han probado ser los más eficaces para disminuir los valores de colesterol total y LDL; también producen disminución moderada de los triglicéridos y aumento de HDL⁴⁴. Por su desarrollo reciente, los datos sobre seguridad a largo plazo se han venido acumulando sólo durante los últimos años, pero en general se ha visto que son bien tolerados y su uso se asocia con una tasa baja de efectos colaterales. Se pueden usar en combinación con otros hipolipemiantes, aunque no se recomienda su administración conjunta con fibratos, por la posibilidad de producir miositis⁴⁵.

La Fluvastatina es un nuevo inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA), que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la hipercolesterolemia en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente⁴⁶.

La Fluvastatina está indicada en el tratamiento de la hipercolesterolemia en pacientes quienes no han tenido respuesta adecuada a la restricción dietética de grasas saturadas así como en quienes otras medidas no farmacológicas han sido inadecuadas. En investigaciones clínicas, se ha observado disminución dosis-dependiente de los niveles séricos de colesterol-LDL que van del 15 al 24% con dosis de 5 a 40 miligramos al día. En pacientes con hipercolesterolemia leve a moderada puede iniciarse manejo con fluvastatina a dosis de 20mg/día. La fluvastatina ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de la dislipidemia en pacientes con DMNID; en estudios previos se ha observado notable mejoría en el perfil de lípidos de dichos pacientes. Reducciones en el colesterol-LDL de 19 a 22% han sido reportados con la administración de 20mg de fluvastatina al día. Elevaciones pequeñas pero estadísticamente significativas en las HDL y disminución en los TG han sido reportadas durante el tratamiento de la hipercolesterolemia en pacientes diabéticos no insulino-dependientes, observándose mejoría de las alteraciones en los TG, Colesterol-LDL, Colesterol-VLDL, y Colesterol-HDL asociados con la DMNID⁴⁷.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Ante la necesidad de nuevos enfoques terapéuticos para el manejo de las dislipidemias en pacientes con Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente (DMNID), que sean de bajo costo y sin efectos colaterales, se propone la realización de un estudio para evaluar la eficacia terapéutica de la ingesta de nueces comparada con el empleo de fluvastatina en el manejo de la dislipidemia en pacientes con DMNID.

OBJETIVOS

1) Objetivo general:

Conocer la eficacia terapéutica de las nueces, comparado con la de fluvastatina en el manejo de la hipercolesterolemia en pacientes con DMNID.

2)Objetivos secundarios:

a.- Conocer los efectos sobre el perfil de lípidos con la administración de nueces o fluvastatina en pacientes diabéticos no insulino dependientes con hipercolesterolemia.

b.- Identificar que efectos colaterales se presentan al agregar nueces o fluvastatina a los pacientes con hipercolesterolemia portadores de DMNID.

HIPOTESIS

a) HIPOTESIS NULA

El agregar nueces a la dieta es tan eficaz como la administración de fluvastatina en el tratamiento de la hipercolesterolemia en pacientes con DMNID.

b) HIPOTESIS ALTERNA

El agregar nueces a la dieta es más eficaz que la administración de fluvastatina en el tratamiento de la hipercolesterolemia en pacientes con DMNID.

JUSTIFICACION

La cardiopatía coronaria (CPC) permanece como primera causa de muerte en México y, entre las primeras cinco causas de mortalidad en nuestro país se encuentran la Diabetes Mellitus, Cardiopatía isquémica, Hipertensión Arterial Sistémica, Tabaquismo e Intolerancia a los Carbohidratos. En pacientes con DMNID la dislipidemia es una complicación común, hasta en un 56 % de estos, la cual ha demostrado tener relación directa con enfermedad coronaria y mortalidad por todas las causas; ante los buenos resultados obtenidos en un estudio previo al agregar nueces a la dieta del paciente hipercolesterolémico con DMNID, nos proponemos evaluar la eficacia de las nueces comparada con el de la fluvastatina en el tratamiento de la hipercolesterolemia en pacientes con DMNID.

MATERIAL Y METODO

Se trata de un estudio clínico controlado, prospectivo, longitudinal, con asignación aleatoria.

Se estudiaron 40 pacientes con diagnóstico de DMNID e hipercolesterolemia detectados en la Consulta Externa del Servicio de Medicina Interna en el Hospital General de Ticomán ISSDDF (Ver Tabla 1 y 2).

Los criterios de inclusión fueron:

- a) Pacientes diabéticos no insulino dependientes de ambos sexos
- b) Edad de 30 a 75 años
- c) Hipercolesterolémicos (colesterol sérico > 250 mg/dl)

Los criterios de no inclusión fueron:

- a) Pacientes con DMID
- b) Pacientes con hipercolesterolemia primaria
- c) Pacientes con tratamiento hipocolesterolemizante en los últimos tres meses

Los criterios de exclusión fueron:

- a) Pacientes que no aceptaran el tratamiento
- b) Pacientes que no toleraran los medicamentos empleados
- c) Pacientes descompensados que requirieran manejo con insulina

ASIGNACION DEL TRATAMIENTO

Se utilizó una tabla de números aleatorios y sobres cerrados no visibles a contraluz para asignar tratamiento inmediatamente después de evaluar a cada paciente que cumpliera con los criterios de inclusión, formándose dos grupos: A y B de 20 pacientes cada uno.

TRATAMIENTOS

Todos los pacientes recibieron dieta hipolipemiente.

Grupo A: Además de la dieta hipolipemiente recibieron 100 grs de nueces “cáscara de papel” tres veces a la semana.

Grupo B: Además de la dieta hipolipemiente recibieron 20 mg de fluvastatina cada 24 horas.

EVALUACION CLINICA

Cada paciente fue evaluado por un periodo de tres meses, con determinaciones mensuales de sus niveles séricos de colesterol y triglicéridos.

EXAMENES DE LABORATORIO

A todos los pacientes se les realizó determinaciones de colesterol y triglicéridos cada mes durante tres meses. Todas las determinaciones se realizaron con el analizador Merk Selekra Dienen Holanda (CHOD-PAP y Enzymatic Triglyceride - PAP Method).

METODO ESTADISTICO

Para la evaluación de los resultados se utilizaron los métodos estadísticos T de Student y ANOVA, estableciendo el nivel de significancia en 0.05.

En todos los pacientes se solicitó la autorización por escrito para su inclusión en el estudio. El estudio fue aprobado por el comité de investigación del hospital y se realizó de acuerdo con la declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Se evaluaron 40 pacientes de la Consulta Externa de Medicina Interna en el Hospital General de Ticomán ISSDDF durante un lapso de tres meses. Fueron divididos en dos grupos de manera aleatoria. El grupo A quedó constituido por 20 pacientes [19 mujeres (95 %) y 1 hombre (5%)]; en este grupo se observó en el 100 % de los pacientes una reducción estadísticamente significativa del colesterol (inicial 277.05 mg/dl, final 207.23 mg/dl) [$p < 0.005$] (Ver Tabla 3 y 5).

En el grupo B fueron excluidos 4 pacientes por no acudir a su última determinación; se evaluaron 16 pacientes [10 mujeres (50 %) y 6 hombres (30%)]. El grupo B presentó una reducción de los niveles séricos de colesterol del 16.88 %, de 296.82 mg/dl –inicial- a 270.03 mg/dl –final- [$p < 0.01$] (Ver Tabla 4 y 6).

Cuatro pacientes no acudieron a la evaluación final.

Al realizar la comparación estadística de ambos grupos se observó una $p < 0.05$ a favor de las nueces (Ver Tabla 7).

Respecto a los niveles séricos de triglicéridos, en el grupo A se observó una reducción no significativa en 7 sujetos (inicial 296.82 mg/dl, final 270.03 mg/dl). En tres pacientes los niveles de triglicéridos aumentaron.

En el grupo B se observó una reducción de triglicéridos de 206.29 mg/dl inicial a 152.11 mg/dl final [$p < 0.05$].

Al realizar la comparación estadística entre ambos grupos se observó una $p < 0.05$ a favor de la fluvastatina.

No se reportaron efectos colaterales en ninguno de los dos grupos durante el período de estudio.

DISCUSION

La aterosclerosis es un problema de Salud Pública. Además, se conocen otros factores secundarios, entre los que destacan la obesidad y el sedentarismo. La dislipidemia es una complicación que suele presentarse en más del 50% de los pacientes con DMNID. La reducción de los niveles de colesterol puede detener o revertir la aterosclerosis en todos los lechos vasculares y puede reducir significativamente la morbimortalidad que se asocian con la aterosclerosis⁴⁸. Sin embargo aún está en controversia lo que se debe hacer acerca del colesterol. El National Cholesterol Education Program (NCEP) ha publicado recientemente lineamientos revisados para detectar y tratar la hipercolesterolemia en adultos. Entre estos lineamientos está la recomendación de que todos los adultos de más de 20 años de edad conozcan sus niveles de colesterol. Sin embargo, bajo los lineamientos del NCEP, el conocimiento de los niveles de colesterol no conduce automáticamente al tratamiento farmacológico, incluso si los niveles están elevados; por otra parte, bajo estos lineamientos, no se excluye automáticamente de tratamiento a los adultos solamente sobre la base de su edad o sexo⁴⁹.

La aterosclerosis es una enfermedad común de comienzo en edades tempranas, quizá desde el primer año de vida, con la formación de estrías grasas en las paredes arteriales, acelerándose el proceso de aterosclerosis por la hipercolesterolemia, por lo que las acciones permitidas para evitar la aterosclerosis deben iniciarse desde la infancia e idealmente dirigirse a toda la población, con el objeto de modificar el estilo de vida, particularmente

los hábitos alimentarios; esta modificación también constituye el primer paso terapéutico en sujetos con dislipidemia ⁴³.

El tratamiento de la dislipidemia puede frenar y producir regresión de las complicaciones aterosclerosas; el objetivo del tratamiento no farmacológico es lograr y mantener las cifras de colesterol en los niveles recomendables o lo más cercanamente posible a éstos. El tratamiento no farmacológico incluye además las modificaciones de otros factores de riesgo. Propuestas que incluyen una disminución en la ingesta de grasas saturadas o incremento en la ingestión de ácidos grasos poliinsaturados, o ambos, para disminuir los niveles de colesterol han sido objeto de diversas investigaciones. Diversos estudios sobre el tratamiento farmacológico para la hipercolesterolemia han reportado efectos adversos que han sido comunes y consistentes. Esto, aunado a los altos costos de la medicación, constituyen argumentos que justifican el no uso de drogas en la prevención primaria de la CPC⁵⁰.

Como se observó en nuestros resultados, el incluir una dieta enriquecida en nueces modifica favorablemente el perfil de lípidos en pacientes diabéticos no insulino dependientes con dislipidemia. En nuestro estudio se observó una disminución estadísticamente significativa de los niveles plasmáticos de colesterol en el 100% de los pacientes, se observó también disminución de las cifras de triglicéridos en el 75% de los casos así como una respuesta paradójica en el 15% restante, quienes presentaron elevación de los niveles plasmáticos de triglicéridos.

En el grupo tratado con fluvastatina se observó también disminución de los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos en el 100% de los casos, sin embargo al hacer la comparación entre ambos grupos, se encontró una diferencia estadística significativa a favor de las nueces.

La disminución de los niveles plasmáticos de colesterol puede ser atribuido a la composición nutricional de las nueces, en la cual destaca la arginina, precursor del óxido nítrico (ON); este último detiene el proceso de aterosclerosis al actuar sobre los radicales libres, posee además otras propiedades potencialmente antiaterogénicas al inhibir la agregación plaquetaria, la adhesión de monocitos, así como la proliferación de las células del músculo liso vascular^{35 36}.

Además, las nueces por su alto contenido en grasas insaturadas disminuye los niveles de LDL, la cual tiene un comprobado efecto aterogénico y, aunado a su rico contenido en arginina y bajo en lisina, tienden a disminuir en forma significativa el proceso de aterogénesis, pues se ha demostrado que la proporción de lisina/arginina es un factor que determina el desarrollo de aterosclerosis. Por otra parte, la disminución de los niveles de colesterol por la ingestión de nueces puede ser favorecida también por su alto contenido en fibra, vitamina E, así como de cobre y magnesio, que desempeñan un papel fundamental en la prevención de la aterogénesis⁵¹.

CONCLUSIONES

Los estudios realizados hasta la fecha parecen indicar que las nueces tienen un efecto reductor del colesterol, en parte por su alto contenido en grasa poliinsaturada. Así pues, el efecto protector del consumo frecuente de nueces sobre la cardiopatía coronaria (CPC) puede ser mediado, al menos en parte, por las modificaciones en el perfil de lípidos séricos.

Nuestros resultados muestran un claro beneficio del uso de este tipo de alimento sobre el perfil de lípidos del paciente diabético no insulino dependiente con hipercolesterolemia, observándose que es más eficaz y económico que el empleo de fluvastatina para el manejo de la hipercolesterolemia, reforzando el que su manejo, en primera instancia, se base en modificaciones en la dieta más que en el uso de drogas hipocolesterolemiantes.

Con los resultados obtenidos en esta investigación, podemos concluir primeramente que las nueces pueden ser utilizadas en el tratamiento de la hipercolesterolemia en pacientes con DMNID, ya que son más eficaces que la fluvastatina en el tratamiento de la dislipidemia, además de ofrecer otras ventajas adicionales como lo son:

- 1)Facilidad de administración
- 2)Los pacientes presentan mayor apego al tratamiento
- 3)Se encuentran libres de efectos adversos
- 4)Son de bajo costo, comparado con el tratamiento farmacológico

Es importante señalar el efecto paradójico de las nueces sobre los triglicéridos observado en el 15% de los pacientes estudiados, lo cual debe ser motivo de investigaciones futuras.

ANEXOS

Cuadro 1. Componentes nutricionales de los diferentes tipos de nuez*

	Total (g)	S (g)	Grasa M(g)	Grasa P(g)	Proporción U/S	Proteína (g)	Arginina (g)	Lisina/Arg (g)	Cu (mg)	Mg (mg)
Nuez de Acajú	46	9	27	8	3.9	15	1.7	0.5	2.2	260
Nueces tipo avellana	74	12	60	1	5.4	8	0.8	0.4	0.3	116
Nuez Lisa	68	5	42	17	10.9	8	1.1	0.3	1.2	128
Nuez de Nogal	62	6	14	39	9.6	14	2.1	0.2	1.4	169

*Cifras por 100g de alimento comestible. Datos tomados del United States Department of Agriculture Handbook.

Lisina/Arginina = Índice entre los aminoácidos lisina y arginina

M = Monoinsaturada

P = Poliinsaturada

S = Saturada

U/S = Grasa Insaturada/Saturada

Cuadro 2

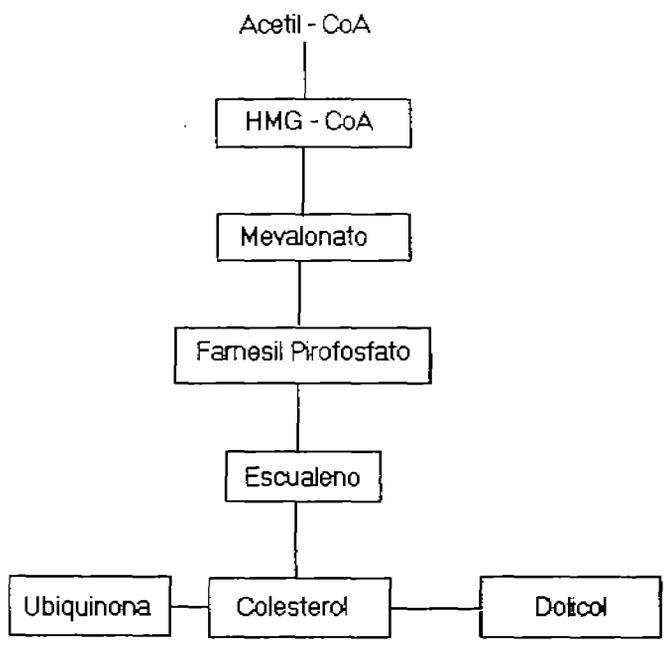


TABLA 1 EXAMENES DE LABORATORIO BASALES GRUPO A

NUECES

Paciente	Colesterol (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)
1	259	176.8
2	253	258
3	252	430
4	263	236.5
5	366	196
6	297	171
7	251	660
8	268	168
9	251	224
10	256	303
11	287.5	844.3
12	252	160.6
13	257	169
14	360	198
15	273	178
16	250.5	165.3
17	268	353
18	273	320
19	332	517
20	272	208

Fuente : Expediente Clínico

TABLA 2 EXAMENES DE LABORATORIO BASALES GRUPO B

FLUVASTATINA

Paciente	Colesterol (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)
1	268	113
2	252	147
3	340	287
4	253.1	357.8
5	271	194
6	278	331.5
7	271	260
8	244.2	163.4
9	256	137
10	279	205
11	258	156
12	269	179
13	264	184
14	259	194
15	272	210
16	261	182

Fuente : Expediente Clínico

TABLA 3 EXAMENES DE LABORATORIO FINALES GRUPO A

NUECES

Paciente	Colesterol (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)
1	218	151
2	211	238
3	201	342
4	157.8	254.4
5	215	181
6	186.4	462.4
7	114	471
8	248	146
9	216.5	213.7
10	192	196
11	215	842
12	220	166
13	230.3	152.9
14	233	187
15	221	113
16	195.5	150
17	177	196
18	204	283.2
19	252.1	355
20	237	306

Fuente : Expediente Clínico

TABLA 4 EXAMENES DE LABORATORIO FINALES GRUPO B

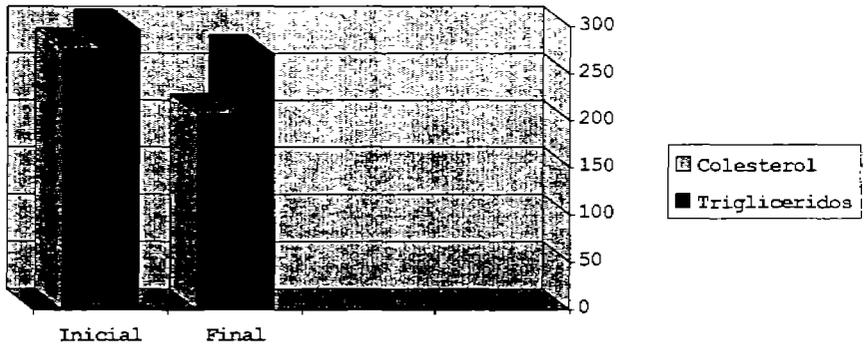
FLUVASTATINA

Paciente	Colesterol (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)
1	192	107
2	178	105
3	253	117
4	209	157
5	259.4	160.9
6	236	372
7	236	99
8	175	30
9	207	110
10	296	182
11	200	148
12	241	165
13	200	180
14	228	170
15	218	180
16	242	151

Fuente : Expediente Clínico

TABLA 5. GRUPO A

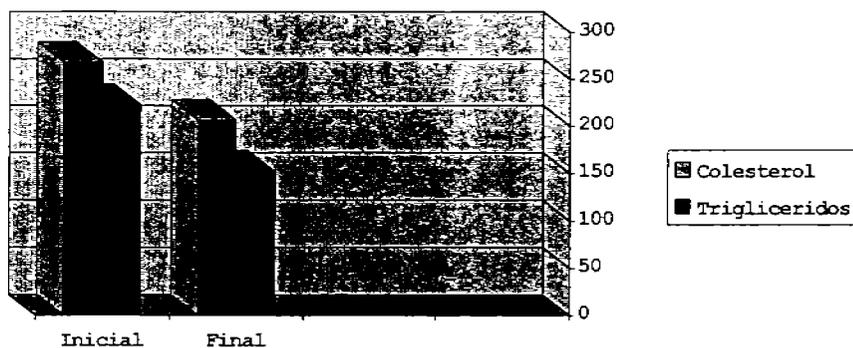
PACIENTES TRATADOS CON NUECES



Fuente : Expediente Clínico

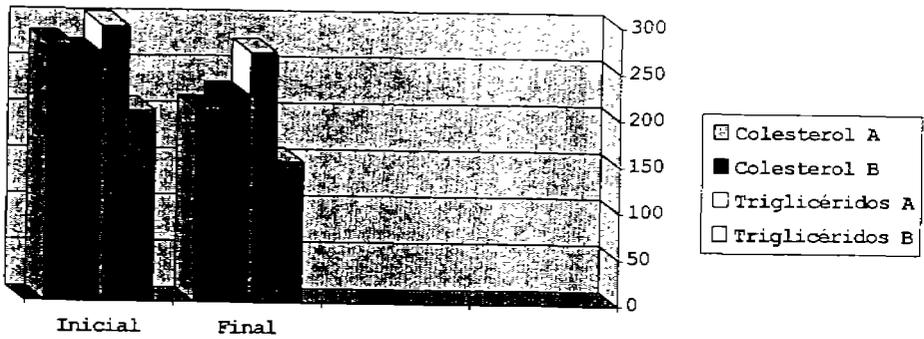
TABLA 6. GRUPO B

PACIENTES TRATADOS CON FLUVASTATINA



Fuente : Expediente Clínico

TABLA 7. COMPARACION DE AMBOS GRUPOS



Fuente : Expediente Clinico

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Grundy SM. Cholesterol and coronary heart disease. A new era. *JAMA* 1986; 256(20):2849-2858.
- ² Gotto AM, Bierman EL, Connor WE, et al. Recommendations for treatment of hyperlipidemia in adults. A joint statement of the Nutrition Committee and the Council on Atherosclerosis. *Circulation* 1984;69(5):1065A-1090A.
- ³ Consensus Panel for Lowering Blood Cholesterol to Prevent Heart Disease. Consensus Development Conference Statement (Vol 5, No 7). Bethesda, MD, National Institutes of Health, Office of Medical Applications of Research, 1984.
- ⁴ Lipid Research Clinic Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention to Trial Results: I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351-364.
- ⁵ Hulley SB, Newman TB. Cholesterol in the elderly. Is it important?. *JAMA* 1994;272:1372-1374.
- ⁶ Kathleen NF, Oberman A. Barriers to following National Cholesterol Educational Program Guidelines. *Arch Intern Med* 1992;152:2385-2387.
- ⁷ Garber AM, Sox HC, Littenberg B. Screening asymptomatic adults for cardiac risk factors: the serum cholesterol level. *Ann Intern Med* 1989;110:622-639.
- ⁸ Hostmark A, Simonson S, Levorstad K. Lipoprotein-related coronary risk factors in patients with angiographically defined coronary artery disease. *J Intern Med* 1990;228:317-321.
- ⁹ The Expert Panel, Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 1993;269:3015-3023.
- ¹⁰ National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-1057.
- ¹¹ Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400

patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978;1:168-88.

¹² Knowles HC. The problem of the relation of the control of diabetes to the development of vascular disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1964;76:142-147.

¹³ Nathan DM, Singer DE, Goodson JD. The clinical information value of the glycosilated hemoglobin assay. *N Engl J Med* 1984;310:341-346.

¹⁴ Frank RN. The aldose reductase controversy. *Diabetes* 1994;43:169-172.

¹⁵ Gabbay KH. The sorbitol pathway and the complications of diabetes. *N Engl J Med* 1973;288:831-836.

¹⁶ Cerami A, Vlassara H, Brownlee M. Role of advanced glycosylation products in complications of diabetes. *Diabetes Care* 1988;11(Suppl 1):73-79.

¹⁷ Bierman EL. Atherogenesis in diabetes. *Arterioscler Thromb* 1992;12:647-656.

¹⁸ Winocour PH, Durrington PN, Ishola M, Hillier VF. The prevalence of hyperlipidemia and related clinical features in insulin-dependent mellitus. *Q J Med* 1989;70:265-276.

¹⁹ Laakso M, Rönönnema T, Puukka P, Penttilä I. Atherosclerotic vascular disease and its risk factors in non-insulin-dependent diabetic and nondiabetic subjects in Finland. *Diabetes Care* 1988;11:449-463.

²⁰ Mykkänen L, Laakso M, Penttilä I, Pyörälä K. Asymptomatic hyperglycemia and cardiovascular risk factors in relatives of subjects with non-insulin-dependent diabetes. *Arterioscler Thromb* 1992;12:657-663.

²¹ Reaven GM, Greenfield MS. Diabetic hypertriglyceridemia: evidence for three clinical syndromes. *Diabetes* 1981;30(Suppl 2):66-75.

²² Taskinen MR, Nikkilä EA, Kuusi T, Harno K. Lipoprotein lipase activity and serum lipoproteins in untreated type 2 diabetes associated with obesity. *Diabetologia* 1982;22:46-50.

²³ Stewart MW, Laker MF, Dyer RG, Game F, Winocour PH. Lipoprotein compositional abnormalities and insulin resistance in type II diabetic with mild hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1046-1053.

²⁴ Selby JV, Austin MA, Newman B, Krauss RM. LDL subclass phenotypes and the insulin resistance syndrome in women. *Circulation* 1993;88:381-387.

²⁵ Barrett Connor E, Witztum JL, Holdbrook M. A community study of high density

lipoprotein in adult noninsulin-dependent diabetics. *Am J Epidemiol* 1983;117:186-192.

²⁶ Heller FR, Jamart J, Honore P, Hondekiju JC, Buyschaert M. Serum lipoprotein (a) in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16:819-833.

²⁷ Shriver MD, Boenwinkle E, Hewett-Emmett D, Hanis CL. Frequency and effects of apolipoprotein E polymorphism in Mexican-American NIDDM subjects. *Diabetes* 1991;40:334-337.

²⁸ Friedman RB, Holzer SS et al. Epidemiology and drug development (1). *Regulatory Affairs Journal* 1993;8:641-645.

²⁹ Friedman RB, Holzer SS et al. Epidemiology and drug development (2). *Regulatory Affairs Journal* 1993;8:641-645.

³⁰ Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality 30 years of follow up from the Framingham study. *JAMA* 1987;257(16):2176-2180.

³¹ Kritchevsky D. Atherogenicity of animal and vegetable protein. *Atherosclerosis* 1982;41:429-431.

³² Bragdon JH, Karmen A. Effect of ingested fat on fatty acid composition of serum lipoproteins. *Atherosclerosis* 1982;41:221-239.

³³ Mattson FH, Grundy SM. Comparison of effects of saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoprotein in man. *J Lipid Res* 1985;26:194-202.

³⁴ Sugano M, Ishiwaki N, Nakashima K. Dietary protein dependent modification of serum cholesterol level in rats. Significance of the lysine/arginine ratio. *Ann Nutr Metab* 1984;28:192-199.

³⁵ Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988;33:664-666.

³⁶ Garg VC, Hassid A. Nitric oxide generating vasculators and 8-bromocyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989;83:1774-1777.

³⁷ Hernández GD, Lozano JJ, Rodríguez L, Torres A, Vargas G, Rubio AF. Modificaciones en el perfil de lípidos inducidos al agregar nueces a la dieta del paciente hipercolesterolémico. *Medicina Interna de México* 1997 Vol 13 No 5:214-217.

-
- ³⁸ Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993;328:1444-1449.
- ³⁹ Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Eng J Med* 1993;328:1450-1456.
- ⁴⁰ The Expert Panel, Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Intern Med* 1988;148:36-69.
- ⁴¹ Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Bisson BB, Fitzpatrick UF. Regretion of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoproteinemia B. *N Engl J Med* 1990;323:1289-1298.
- ⁴² Bagdade JD, Kaufman D, Ritter C, Subbain PV. Probucol treatment in hypercholesterolemic patients. Effects on lipoprotein composition, HDL particle size and cholestery ester transfer. *Atherosclerosis* 1990;84:145-154.
- ⁴³ Díaz Zagoya JC, Torres-Jiménez MJ. La búsqueda de nuevos hipocolesterolemiantes en el último cuarto de siglo. *Rev Fac Med UNAM* 1996;39:91-97.
- ⁴⁴ Salas R.A, Villalpando J, Durán E, Vázquez O, Luengas ME. Comparación entre la acción hipolipemiente de bezafibrato y pravastatina. *Rev Mex Cardiol* 1992;3:26-30.
- ⁴⁵ Marcelino JJ, Feingold KR. Inadequate treatment with HMG-CoA reductasa inhibitors by health care providers. *Am J Med* 1996;100(6):605-610.
- ⁴⁶ Knopp RH, Frohlich J, Jokubaitis LA, Gómez-Coronado D. Efficacy and safety of fluvastatin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hyperlipidemia. *Am J Med* 1994;96(6A):69S-78S.
- ⁴⁷ Knopp RH, Frohlich J. Efficacy and safety of fluvastatin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hyperlipidemia : preliminary report. *Am J Cardiol* 1994;73(14):39D-41D.
- ⁴⁸ Dueñas GC, Briseño RH, Ceuva LM y Col. Actualidades sobre dislipidemia y aterosclerosis. *Rev Asoc Med de Jalisco* 1994;7:81-89.

⁴⁹ Garber AM, Browner WS, Hulley SB. Cholesterol screening in asymptomatic adults. *Ann Intern Med* 1996;124:518-531.

⁵⁰ Grundy SM. Primary prevention of coronary heart disease with drug therapy. *Arch Intern Med* 1992;152:1369-1371.

⁵¹ Schechter M, Hod H, Mark Net et al. Beneficial effect of magnesium sulfate in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;66:271-274.