

11226
2ej
125

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

Instituto Mexicano del Seguro Social

Jefatura de Enseñanza e Investigación



Factores de riesgo en familiares de pacientes con infarto del miocardio: Estudio prospectivo en una población de la Unidad de Medicina Familiar No. 1 del Seguro Social en Puebla, Pue. México

T R A B A J O

Que presenta el Doctor

LUIS ALFREDO IGNACIO HERNANDEZ ALVAREZ

Como Tesis Recepcional para sustentar el título de

ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

México, D. F.

1984





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.

INDICE

	Pags.:
Introducción.....	1
Antecedentes científicos.....	2
- Datos de relación.....	3
Planteamiento del problema.....	4
Material y métodos.....	5
- Selección de la muestra.....	5
- Procesamiento de datos.....	6
--Fase I.....	6
--Fase II.....	8
--Fase III.....	9
Resultados.....	9
- Tabla 1.....	11
- Tabla 2.....	12
- Tabla 3.....	13
- Tabla 4.....	14
Discusión.....	15
Bibliografía.....	18

I N T R O D U C C I O N

En años recientes, ha existido un incremento en el interés por establecer el pronóstico de los pacientes que han sufrido un infarto del miocardio. Existen varias razones para esto. Indudablemente, puede ser importante para el paciente o para sus familiares el tener una idea acertada del desenlace de su padecimiento; para el médico, el conocimiento del pronóstico de un paciente con infarto del miocardio es fundamental para resolver preguntas relacionadas con la estancia necesaria en la unidad de cuidados coronarios, la prontitud con que debe movilizarse, el número de días de permanencia hospitalaria y el si deberán regresar a sus fuentes de trabajo. Para el estudioso de la prevención secundaria, el conocimiento del pronóstico es esencial para decidir tamaños de muestras o para identificar subgrupos con variables pronósticas prospectiva o retrospectivamente; más aún, los recursos estadísticos actuales nos ofrecen mecanismos confiables para detectar riesgos agregados a concentrados de pacientes o, incluso, sus familiares. (1)

Muchos estudios han demostrado que ciertas características se asocian estadísticamente al riesgo de desarrollar enfermedad coronaria (2); esas características se denominan factores de riesgo (3). Para determinar los hechos que constituyen factores de riesgo, se realizan estudios en los pacientes con la enfermedad, en animales de experimentación, así como estudios de distribución geográfica y epidemiológi-

ca (tanto prospectivos como retrospectivos). Por último se -
obtienen demostraciones biológicas a través de pruebas crí-
ticas. Cuando algún hecho cumple con estos criterios, puede-
afirmarse con certidumbre que constituye un factor de ries-
go. (4)

A N T E C E D E N T E S C I E N T I F I C O S

En 1910, Oeler (citado en 5) observó la incidencia fa-
miliar de la angina de pecho e informó su aparición en una -
generación completa. Boas y cols., en 1948 (6), detectaron -
una proporción incrementada de hiperlipidemia en los pacien-
tes coronarios y en sus familiares. Poco después, en 1953, -
Schaefer y cols. (7) informaron de una correlación significa-
tiva entre padre, hijos e hipercolesterolemia. Johnson y ---
cols., en 1965 (8), encontraron hermanos con niveles séri-
cos semejantes. Estos dos últimos eventos han sido corrobora-
dos recientemente (9,10). Además, existe también evidencia -
reciente (9,11) de una relación directa entre la herencia y-
los niveles de triglicéridos, beta, pre-beta y alfa lipoprote-
ínas.

Por otra parte, se ha documentado bien el que la mayo-
ría de los patrones dermatoglíficos se encuentran influen-
ciados por fuerzas genéticas (12), e incluso Mashad y cols., -
en 1973 (13), encontraron una relación estrecha entre cier-
tos tipos de patrones dermatoglíficos y la incidencia de in-
farto del miocardio. El propio autor, en 1978 (14), ha preci-

sado la asociación en virtud de una frecuencia incrementada en espirales verdaderas, bucles dobles y en el recuento digital total y absoluto, y una disminución significativa de bucles cubitales y arcos extendidos en pacientes que han sufrido infarto del miocardio.

Datos de la relación.-

Existe una demostración clara y casi sin controversia - respecto a las relaciones entre cardiopatía isquémica (CI) y alteraciones de las lipoproteínas del plasma. Entre los muchos estudios de casos controlados, dos llevados a cabo con un protocolo común y con cifras considerables, han confirmado los niveles medios considerablemente más elevados de colesterol - LMBD y LBD total y niveles inferiores de colesterol - LAD en pacientes con CI. Encuestas prospectivas también atestiguan la relación predictiva de niveles elevados de LBD-colesterol y niveles bajos de LAD-colesterol con el riesgo de CI. Se trata de relaciones graduadas continuas, si bien no lineales; por tanto, la relación de estos factores de riesgo con CI muestra características de dosis-respuesta, según debe esperarse en una relación causal.

Pueden obtenerse datos adicionales de la comparación de poblaciones que difieren mucho en cuanto a la mortalidad por CI. En uno de estos estudios, que incluyó muestras de población normal cuidadosamente estructuradas (en Londres, Uppsala, Ginebra y Nápoles, mencionados en orden decreciente de mortalidad nacional por CI), los niveles plasmáticos de LBD-colesterol y LMBD-triglicéridos fueron más elevados, en to-

das las edades, en Londres y en Uppsala e inferiores en Nápples. Sin embargo, estas muestras de población tuvieron casi las mismas frecuencias de distribución y promedios de concentración de LAD-colesterol. Los factores ambientales que afectan el riesgo de CI y los niveles determinados de LMBD y LBD no tuvieron efecto en las LAD, cuya concentración pareció -- ser independiente de estas variables. Esto no es en forma alguna incompatible con la existencia de una relación inversa entre el nivel de LAD-colesterol y el riesgo de CI, obtenido en estudios prospectivos y de casos controlados en poblaciones; esto indica que la referida variación regional en la -- mortalidad por CI no puede tomarse en cuenta para el riesgo--mediado por las LAD (únicamente) (15).

P L A N T E A M I E N T O D E L P R O B L E M A

El concepto de "agregación familiar" involucra la interacción de factores genéticos y ambientales; los miembros de una familia comparten tantos factores genéticos (los filiales) como factores ambientales (9). Al intentar separar los efectos de la genética y del ambiente, deben considerarse -- los miembros familiares emparentados y los no emparentados-- (5) y posteriormente determinar si existen diferencias significativas en sus lípidos séricos siempre que la variable -- " ambiente" se conserve constante y nos libre de un sesgo de importante influencia.

Si la contribución genética al riesgo de adquirir infarto del miocardio ha sido estimada por algunos en un 50% (9) -- y por otros en un 60% (5) basados en los niveles séricos de

lípidos, no es pecaminoso el observar ciertos patrones dermatoglíficos constantes en los individuos portadores del riesgo.

Es el propósito del presente trabajo el determinar el riesgo al que se encuentran sujetos los familiares en primer grado de pacientes con infarto del miocardio, tomando en cuenta los niveles séricos de lípidos, los dermatoglifos, la edad y el sexo; y considerando que hasta el momento actual no contamos en nuestro medio con casuística al respecto.

Finalmente, los resultados obtenidos así, pueden contribuir al desarrollo de una prevención específica orientada y servir de apoyo en la asesoría del médico de primer contacto.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

a).- Selección de la muestra.-

Se seleccionaron 11 pacientes con diagnóstico elaborado de cardiopatía isquémica con episodio previo de infarto del miocardio detectado clínica y electrocardiográficamente, en control subsecuente en la consulta externa de la Unidad de Medicina Familiar No. 1 del I.M.S.S. en Puebla, Pue., México, y se tomaron como fuente del grupo en estudio.

Se elaboraron árboles genealógicos de las familias de los individuos del grupo y se registraron en hojas especiales, especificando: parentesco real, edades, raza y estrato-

socio-económico, así como alimentación (dada en proporciones estimadas porcentuales de carbohidratos, lípidos y proteínas) poniendo especial énfasis en el parentesco de primer grado - vertical y horizontal.

Se tomaron muestras de sangre periférica para análisis por laboratorio de: colesterol total, colesterol esterificado y perfil de lípidos; a los propositii y a los familiares de primer grado.

En la misma entrevista se tomaron huellas dactilares para dermatoglifos y se anexaron al registro de pedigrees, para constituir un expediente familiar al que se integraron -- también los resultados de laboratorio recabados.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Hijos adoptivos.
- 2.-Madrastres o padrastros.
3. Xantomatosis familiar.
4. Hiperlipidemia familiar.
5. Tratamiento con hipolipémicos.

b).- Procesamiento de datos.-

Se procedió en 3 fases:

Fase I.-

Análisis de lípidos séricos determinando promedio familiar de lípidos séricos, desviación típica y promedio de lípidos séricos en los pacientes que sufrieron infarto del -- miocardio. Los individuos sujetos a riesgo se identificaron por: 1. Niveles de colesterol (16),

2. Relación lipoproteína de alta densidad (HDL) y el colesterol total (C), (17),
3. Relación lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL), (16) y
4. Por triglicéridos (5).

Los efectos genético y ambiental considerados aquí, se definieron por los parámetros del "Modelo de Componente Variable" presentado por Falconer (18), del cual se tiene, para familiares que conviven juntos:

$$\sigma_P^2 = \sigma_L^2 + \sigma_Q^2 + \sigma_{Cepo}^2 + \sigma_{Cep}^2 + \sigma_{Sep}^2$$

en donde:

σ_P^2 = Variación fenotípica.

σ_L^2 = Variación fenotípica por el efecto aditivo de los alelos.

σ_Q^2 = Variación del efecto de la dominancia.

σ_{Cepo}^2 = Variancia sobre los convivientes de los efectos ambientales compartida por padres e hijos.

Los otros dos componentes (σ_{Cep}^2 y σ_{Sep}^2) definen la variancia en los convivientes de los efectos ambientales compartidos por los hermanos-hijos.

Consecuentemente, cinco parámetros son suficientes para explicar la variancia observada en las cinco muestras, es decir: σ_L^2 , σ_Q^2 , σ_{Cepo}^2 , σ_{Cep}^2 y σ_{Sep}^2 . Se escogió la expectativa de la correlación computada entre los parientes como funciones de los cinco parámetros independientes del componente de variancia estandarizado. Este nuevo enfoque hacia--

las fracciones de variancia debidas a factores genéticos y ambientales, establece que:

$$L^2 = \sigma_L^2 / \sigma_P^2,$$

$$Q^2 = \sigma_G^2 / \sigma_P^2,$$

$$Cepo^2 = \sigma_{Cepo}^2 / \sigma_P^2,$$

$$Cep^2 = \sigma_{Cep}^2 / \sigma_P^2 \text{ y}$$

$$Cess^2 = \sigma_{Cess}^2 / \sigma_P^2$$

en donde ahora las fuerzas de variancia y la determinación final del fenotipo son:

$$L^2 + Q^2 + Cepo^2 + Cep^2 + Sep^2 = 1 \text{ para los padres y:}$$

$$L^2 + Q^2 + Cepo^2 + Cess^2 + Ses^2 = 1 \text{ para hijos.}$$

Hecho lo cual procedimos a efectuar un análisis de correlación (19) fundado en expectativas de Z_1 .

Fase II.-

Consistió en efectuar análisis estadístico inferencial-paramétrico del patrón dermatoglífico de una manera semejante a la elaborada por Rashad (12):

a. Clasificación de los patrones en 6 clases:

- espirales verdaderas.
- bucles dobles.
- bucles cubitales.
- bucles radiales.
- arcos simples.
- arcos extendidos.

b. Separación de los grupos en dos categorías: pacien--

tes que sufrieron infarto de miocardio (IM) y familiares de primer grado.

c. Establecer la diferencia de probabilidades entre las frecuencias de cada figura.

Fase III.-

Se determinó la correlación agregada por enlace genético mediante el modelo de Fishman (20), y por coeficiente de correlación simple.

R E S U L T A D O S

El promedio familiar para la colesterolemia fué de 187. ---.23 mg/100 ml. con una desviación típica amplia de \pm -- 100.6 mg/100 ml. El promedio de colesterol sérico en los propositii fué de 240 mg/100 ml. con una desviación típica del orden de \pm 80.87 mg/ml.

El promedio familiar de HDL (lipoproteína de alta densidad) fué de 155.67 mg/100 ml. con una desviación típica del orden de 97.5 mg %. En los enfermos proband, las cifras consistieron en 88.49 mg/100 ml. y una desviación típica de -- \pm 14.5 mg %.

El promedio familiar de LDL (lipoproteína de baja densidad) fué de 403.05 mg /100 ml. con una desviación típica del orden de \pm 107.45 mg%. En los pacientes, las LDL se encontraron en promedio de 578.45 mg/100ml.

El promedio familiar de triglicéridos fué de 145 mg/100 ml. con una desviación típica de \pm 31.8 mg%. El mismo parámetro, para los afectados, fué de 144.38 mg/100 ml. con desvia

ción típica de ± 54.21 mg%.

Se determinó el cociente HDL/Col. para todos los estudiados, encontrándose un nivel de significancia a 0.200_1 - y el cociente HDL/LDL que fué del orden de 0.650_1 .

En la tabla 1 se sumarian las estimaciones de variación de los modelos:

A: con influencia predominantemente genética por aditividad alélica y segregación, y

B: con influencia predominantemente ambiental.

En la tabla 2 se pueden observar los índices de correlación por regresión lineal entre padres e hijos respecto a la expresión fenotípica lipémica.

En la tabla 3 se han relacionado las figuras dérmicas de los afectados con las de sus familiares de primer grado.

Finalmente en la tabla 4 se demuestra por coeficiente de correlación simple la relación imagen dermatoglífica-lipo proteínas séricas.

T A B L A 1

Estimaciones \pm errores típicos de variancia de familias convivientes con pacientes con I.M., con dos modelos de correlación: A y B.

PARAMETRO	MODELO COMPLETO	MODELOS REDUCIDOS	
		A	B
L^2	0.286 \pm 0.88	---	0.356 \pm 0.08
Q^2	0.315 \pm 2.00	---	0.256 \pm 0.70
$Cepo^2$	0.030 \pm 0.10	0.18 \pm 0.4	---
Cep^2	0.008 \pm 0.10	-0.12 \pm 0.4	---
$Cess^2$	0.027 \pm 0.10	0.08 \pm 0.4	---
χ^2 residual	6.2	---	---

Estudio UMF No. 1,
Hernández Alvarez, 1983.

T A B L A 2

Correlación padre-hijo de los niveles séricos de colesterol (C), lipoproteínas de alta y baja densidad (HDL, LDL), triglicéridos (TG) y las relaciones HDL/Co1 y HDL/LDL. n=56 si (p + q)³

F ₁		P A D R E					
		C	HDL	LDL	TG	HDL/Co1	HDL/LDL
IF ₁	r	0.251	0.284	0.012	0.121	0.253	0.245
	p	0.01	0.01	0.5	0.05	0.01	0.01
IIF ₁	r	0.246	0.280	0.11	0.117	0.256	0.240
	p	0.01	0.01	0.5	0.05	0.01	0.01
IIIF ₁	r	0.220	0.280	0.009	0.115	0.254	0.234
	p	0.01	0.01	0.5	0.05	0.01	0.01
		M A D R E					
IF ₁	r	0.244	0.292	0.045	0.117	0.236	0.252
	p	0.01	0.01	0.5	0.05	0.01	0.01
IIF ₁	r	0.248	0.291	0.044	0.115	0.238	0.251
	p	0.01	0.01	0.5	0.05	0.01	0.01
IIIF ₁	r	0.220	0.280	0.041	0.112	0.234	0.246
	p	0.01	0.01	0.5	0.05	0.01	0.01

Estudio UMF No. 1,
Hernández Alvarez, 1983.

T A B L A 3

Frecuencia de distribución de patrones digitales en
pacientes con infarto del miocardio (IM) y en sus -
familiares. n= 56.

Patrones	IM	Familiares 1er. grado	Diferencia
Espiral	0.321	0.285	0.036
Bucle doble	0.234	0.211	0.023
Bucle cubital	0.372	0.428	-0.056
Bucle radial	0.045	0.051	-0.006
Arco extendido	0.001	0.001	0.000
Arco simple	0.025	0.002	0.023

significativos: 0.05
alta significación: 0.01

Estudio UMF No. 1,
Hernández Alvarez, 1983.

T A B L A 4

Correlación de dermatoglifos y lipoproteínas HDL/Col
HDL/LDL en pacientes con infarto del miocardio (IM)-
y sus familiares.

Familiar		PADRE	MADRE
Hijos	r	0.585	0.594
	EE	0.060	0.060
Colaterales	r	0.624	0.628
	EE	0.057	0.059

$$r = \frac{\sum xy}{\sqrt{\sum x^2 \sum y^2}}$$

Estudio UMF No. 1,
Hernández Alvarez, 1983.

DISCUSION

Por el model de componente variable, se ha demostrado-- la cuantía de la participación genética y sus fuerzas de correlación con el ambiente. Pareando la expectativa de L^2 se puede comprobar la adecuación de la prueba estadística aquí-utilizada. El modelo reducido B nos confirma una participación genética global del 61.2% con respecto a la proporción de lipoproteínas séricas, las cuales ofrecen una variancia-- de 0.391 fija. Esto significa que el comportamiento haplotípico de la secuencia dada para los factores lipémicos, tiene relación directa a la herencia y al ambiente. Este último es determinante del 38% de los efectos alélicos o fenotípicos.

Aún cuando la población estudiada comparte características ambientales, se observa pues la participación de otros-- factores y su precisa interrelación.

No obstante pudiera inferirse que en el caso del infarto del miocardio el factor de riesgo agregado familiar resulta muy importante, los estudios predecesores del presente -- trabajo nos confirman el mismo hecho. Sing (19) en Tecumseh, encontró factores de riesgo genético semejantes, desde luego con una población mucho mayor.

Pero, ¿qué tanto significa un 60% de riesgo genético -- agregado?. No solo significa 2 de 3 oportunidades de padecer un infarto del miocardio cuando los indicadores de riesgo han oscilado en esa dirección, sino también significa una segregación independiente de un haplotipo en, por lo menos una zona de influencia genética constituida por los familiares de--

primer grado. Para el que no está familiarizado con el manejo de factores de riesgo, quizá resulte muy complicado el poder explicarse la forma de transmisión de eventos multifactoriales, y el hecho es que realmente existe verdad parcial al respecto.

Primeramente obsérvese que hemos llevado una tendencia a conservar la progresión polinomial para, a partir de la regresión, obtener una mezcla de datos coaccionantes pero in dependientes, lo cual se traduce a la mínima expresión de -- casualidad a que se reduce un experimento binomial. Un even to que puede o no suceder.

El coeficiente de correlación compuesto, en virtud de -- una frecuencia alélica dada tal que $(p + q)^3$, del cual puede existir un índice de susceptibilidad variable en un rango máximo de libertad, puede explicar la variancia definitivamente positiva de la correlación padre-hijo, lo cual es observable en la tabla 2.

Aún cuando no podemos precisar la secuencia genotípica exacta que determine las proporciones de lipoproteínas, ha quedado claro el efecto fenotípico descubierto por el modelo utilizado.

Por otra parte, aunque no se ha precisado la proporción de participación de la herencia en la determinación de las figuras dermatoglíficas, puesto que existe evidencia (21) de modificación ambiental a la huella digital en períodos de -- desarrollo intrauterino, no es posible arguir azar en la dis tribución dermatoglífica encontrada en los familiares y en -

Los propios pacientes con infarto del miocardio.

¿qué relación existiría entre un patrón dermatoglífico y la proporción de lipoproteínas séricas.? O bien se trata solamente de un hecho casual. La desviación hacia la aparición tan frecuente de bucles dobles y espirales verdaderas-- como los bucles cubitales, justamente en los familiares de primer grado del paciente infartado, sin mostrar contaminación al excluir la posibilidad de interacción ambiental con las imágenes distintas y de patrón normal que muestran los cónyuges, nos inclina a pensar en favor de una correlación-- real, no incidental, que, justamente por lo intrincado que-- implica la idea, precisa documentación de apoyo agrandando-- la muestra o efectuado nuevos estudios en sitios distintos.

No hemos pretendido soslayar la utilidad de una prueba-- paraclínica por demás indispensable, útil y precisa en la de terminación de los riesgos, por el contrario, es intención-- del autor correlacionar ambos hechos en sospecha de un enlace genético y su manifestación a partir de mecanismos de de equilibrio de enlace como futura posibilidad a investigar.

A pesar de que tenemos sospechas fundadas respecto a un evento relacionado fuertemente con otro (dermatoglifos e hiperlipidemias en pacientes susceptibles a infarto del miocardio), el presente estudio solamente ha podido evidenciar una-- correlación indirecta a partir de las expresiones genéticas; es necesario pues, implementar diseños de experimentación di recta si se pretende conocer y cuantificar un riesgo.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Julián, D.G.: Natural history of myocardial infarction.- Relevance for secondary prevention. in: Symposium on acute and long-term management of myocardial ischemia. Proceedings. 267-269, Kjekshus, Lund-Johansen, Helle Berg, Oslo, - 1981.
- 2.- Hjermmann, I.: Intervention on smoking and eating habits in healthy men carrying high risk for coronary heart disease. The Oslo study symposium on acute and long-term management of myocardial infarction. Proceedings. Kjekshus, Lund Johansen, Helle Berg, 291-294, 1981.
- 3.- Wilhelmsen, L.; Wedel, H.; Tibblin, G.; Multivariate analysis of risk factors for coronary heart disease. Circulation 48:950-958, 1973.
- 4.- Eder, H.: Lipoprotein as risk factors in atherosclerosis. Invest. Med. Int. 10 suppl (1), 49-52, 1983.
- 5.- Morrison, J.A.; Laskarzewski, P.M.; Khoury, P.; Samuels, S.J.; Kelly, K.K.; Mellies, M.J. and Glueck, Ch.J.:-- Intrafamilial associations of cholesterol and triglycerides among related and unrelated household members. Clinical Genetics. 18:321-329, 1980.
- 6.- Boas, E.P.; Faretø, A.D. and Adlersberg, D.: The hereditary disturbance of cholesterol metabolism: a factor in genesis of atherosclerosis. Amer. Heart J.: 35: 611-622, -- 1949.
- 7.- Schaefer, L.B.; Drachmar, S.R.; Steinberg, A.G. and Adlersberg, D.: The hereditary disturbance of hypercholesterolemia: frequency in a hospital population and in families of hypercholesterolemia index patients. Amer. Heart J. 46:-- 99-116, 1953.
- 8.- Johnson, B.C.; Epstein, F.H.; and Kjelsberg, M.O.: Distribution and familial studies of blood pressure and serum cholesterol levels in total community-Tecumseh, Michigan J. Chron. Dis. 19:147-160, 1965.
- 9.- Garrison, H.J.; Castelli, W. P.; Feinleib, M.; Kannell, W.B.; Havlik, R.; Padgett, S.S. and McNamara, P.M.: -- The association of total cholesterol levels in a total community. Relationship in first degree relatives and spouse --

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

pairs. Amer. J. Epidemiol. 110: 313-321, 1979.

10.- Henneken, C.H.; Jesse, M.J.; Klein, B.S.; Gourley, J.E. and Blumenthal, S.: Cholesterol among children of men-- with myocardial infarction, Pediatrics, 58:211-217, 1976.

11.- Hewitt, D.; Jones, G.J.L.; Godin, G.J.; Wraight,-- D.; Breckenridge, W.C.; Little, J.A.; Steiner, G. and Mish-- kel, M.A.: Nature of the familial influence on plasma lipid-- levels. Atherosclerosis 32:381-396, 1979.

12.- Reed, T.; Sprague, F.R.; Kang, K.W.; Nance, W.E.-- and Christian, J.C.: Genetic analysis of dermatoglyphic --- traits to myocardial infarction. Human Heredity, 25: 263-275 1975.

13.- Rashad, M.N.; Mi, M.P.: Relation of dermatoglyphic traits to myocardial infarction and hypertension in Japanese men. Presented at the Int. Conf. of Anthropology, Trent, Uni-- versity, Peterborough, Ontario, 1973.

14.- Rashad, M.N.; Mi, M.P. and Rhoads, G.: Dermatogly-- phic studies of myocardial infarction patients. Hum. Hered.-- 28:1-6, 1978.

15.- Lewis, B.: The LLD and the LHD hypotesis. Invest.-- Med. Int. 10 suppl 1, 5-10, 1983.

16.- Oliver, M.P.; Lipid lowering and ischaemic disease Symposium on acute and long-term management of myocardial is-- chemia. Proceedings, Kjekshus, Lund-Johansen, Helle Berg, Og 10, 285-293, 1981.

17.- Williams, P.; Robinson, D. and Bailey, A.: High--- density lipoprotein and coronary risk factors in normal men. Lancet 1:16-19, 1975.

18.- Falconer, D.S.: The inheritance of liability to -- certain diseases estimated from de incidence among relatives Ann. Hum. Genet. 29:051-076, 1978.

19.- Sing, Ch.F.; Orr, J.D.: Analysis of genetic and en vironmental sources of variation in serum cholesterol in Te-- cumseh, Michigan. IV. Separation of polygene from common en-- vironment effects. Ann. J. Hum. Genet. 30:491-504, 1978.

20.- Fishman, Ph. M.; Suarez, B.; Hodge, S.E. and Reich Th.: A robust method for detection of linkage in familial diseases. Am. J. Hum. Genet. 30:309-321, 1978.

21.- Bonfanti, C.; Demenais, F.; Briard, M.I. and Feingold, J.: Consanguinity in multifactorial inheritance. Hum. Hered. 28:361-371, 1978.