

## Colesterol de las HDL, LDL y VLDL en enfermos con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis periódica

A. del Río Vázquez, H. Rico Lenza, J. Torrente Sierra,  
M. T. D'Ocón Asensio \*

### Resumen

La elevada frecuencia de complicaciones cardiovasculares en pacientes con insuficiencia renal en programa de diálisis puede ser relacionada, en parte, con determinadas alteraciones del metabolismo lipídico presentes en estos pacientes. La anomalía más frecuentemente reseñada es la hipertrigliceridemia endógena; sin embargo, hay datos que sugieren que una disminución del colesterol transportado en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) puede jugar un papel más importante como factor de riesgo de aterosclerosis en estas circunstancias.

En el presente estudio, se ha determinado la concentración de colesterol de las LDL, VLDL y HDL en 14 pacientes varones con insuficiencia renal en programa de hemodiálisis, y en 12 varones normales. La concentración sérica de colesterol total y las fracciones de colesterol de las LDL y VLDL no resultaron significativamente diferentes en ambos grupos. La cuantía de colesterol de las HDL, sin embargo, resultó significativamente inferior en los pacientes que en los controles ( $38,1 \pm 20,2$  mg/dl vs.  $52,5 \pm 9,2$  mg/dl,  $p < 0,05$ ).

Se insiste en la importancia de la determinación de la fracción de colesterol de las HDL como parámetro para la valoración del riesgo de desarrollo de cardiopatía coronaria en los pacientes urémicos y su utilidad para la adopción de posibles medidas profilácticas en este sentido.

\* Cátedra II de Patología y Clínica Médicas (Prof. Espinós), y Servicio de Diálisis y Regulación Humoral. Hospital Clínico de San Carlos. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

### Introducción

La patología cardíaca ocupa el primer lugar como causa de muerte en los pacientes con insuficiencia renal que viven en programa de hemodiálisis, según la mayoría de las series estudiadas. Las alteraciones más frecuentemente reseñadas se refieren a insuficiencia cardíaca, arritmias graves, pericarditis hemorrágica e infarto de miocardio (1). Se ha señalado que la mortalidad por enfermedad cardiovascular constituye más del 50 % de los fallecimientos en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en hemodiálisis de mantenimiento (2). Por lo que hace referencia a la cardiopatía coronaria, su incidencia —en un estudio prospectivo llevado a cabo durante 10 años— resultó unas cinco veces superior a la de pacientes hipertensos de edad y sexo comparable, y más de cuatro veces la de casos de hipercolesterolemia familiar (3). Informes recientes parecen confirmar la elevada incidencia de enfermedad aterosclerosa precoz en este tipo de pacientes (4, 5).

Esta especial predisposición hacia la aterosclerosis se suele poner en relación con la presencia de varios de los denominados factores de riesgo, tales como inactividad física, hipertensión arterial, estrés emocional, etc., entre los que destaca especialmente la alteración de los lípidos plasmáticos.

Desde hace varios años, se reconoce la frecuente alteración de los niveles séricos de lípidos en la uremia, señalándose repetidamente la presencia de una elevación de los triglicéridos (T. G.) endógenos (y de las VLDL), en los pacientes con insuficiencia renal dializados y no dializados (6-11), mientras que los niveles séricos de colesterol se mantienen en límites normales. Se acepta en la actualidad que existe una correla-

ción entre la elevación de los T.G. —y de las VLDL— y el desarrollo acelerado de aterosclerosis (12-14). Se ha llamado la atención, por otra parte, sobre la transcendencia de la concentración sérica de la fracción del colesterol transportada en las alfalipoproteínas (HDL), en relación con la patogenia de la aterosclerosis (15, 16). Este hecho ha sido ampliamente confirmado, estableciéndose que la disminución de la concentración del colesterol de las HDL es un factor decisivo en cuanto al riesgo de desarrollo de enfermedad vascular ateromatosa (17-19).

Recientemente, Bagdade y Albers (20) reseñan una disminución del colesterol de las HDL en un grupo de pacientes urémicos dializados y no dializados que podría explicar la predisposición al desarrollo de aterosclerosis en estos pacientes.

En el presente trabajo mostramos los valores de colesterol transportado en las HDL, LDL, y VLDL, en 14 pacientes varones con IRC en hemodiálisis; comparándolos con los correspondientes a 12 varones normales de edad comparable.

## Material y métodos

En el presente estudio se incluyeron 14 pacientes varones de edades comprendidas entre 26 y 40 años (media de 33,4 años), con insuficiencia renal crónica en programa de diálisis intermitente. Todos ellos estaban sometidos a una alimentación normoproteica, y algunos de ellos moderadamente hiposódica con ligera restricción de líquidos; además, todos los enfermos recibían un preparado polivitamínico y 3-6 g

al día de hidróxido de aluminio por vía oral. Ninguno de ellos estuvo sometido a tratamiento hormonal en los 2 meses previos a este estudio.

Los pacientes se dializaban tres veces por semana, durante 5 horas por sesión, en dializador de bobinas de 1,35 m<sup>2</sup> de superficie (Erika), con heparinización sistémica (70-80 mg de heparina sódica por diálisis), utilizando un dializado con 138 mEq/l de Na, 2 mEq/l de K, 3,75 mEq/l de Ca, y 1,5 mEq/l de Mg.

El grupo control estuvo constituido por 12 varones voluntarios de edades entre 25 y 39 años (media de 34,5 años), supuestamente sanos, todos ellos trabajadores sanitarios.

La toma de sangre para estudio de lípidos se realizó después de al menos 12 horas de ayuno y, en los pacientes, inmediatamente antes del comienzo de una sesión de diálisis. Se procedió a la determinación del colesterol total, y a la separación de las lipoproteínas por electroforesis sobre acetato de celulosa, en buffer de tris-barbital, pH 8,8; posteriormente, se tiñó el colesterol sobre la tira de electroforesis, incubando a 37°C con el reactivo de colesterol-esterasa y colesterol-oxidasa, usando como cromógeno la 4-aminoantipirina y el fenol. La cuantificación del porcentaje de las distintas fracciones se llevó a cabo por densitometría a 505 nm. Todo el material utilizado corresponde al comercializado a tal fin por Helena Laboratories, de Texas.

## Resultados

En la tabla I se muestran los valores de colesterol total (mg/dl) y de colesterol de las LDL, VLDL y HDL (en valores relativos y absolutos),

TABLA I

Valores de colesterol total y colesterol de las LDL, VLDL y HDL, en % y en mg/dl, e índice de riesgo, en 12 varones sanos

Caso n.º	TOTAL mg/dl	LDL %	VLDL %	HDL %	LDL mg/dl	VLDL mg/dl	HDL mg/dl	I.R.
1)	180,8	60,0	19,3	20,7	108,5	34,9	37,4	4,8
2)	149,7	52,4	15,2	32,4	78,4	22,7	48,5	3,1
3)	160,4	58,2	10,5	31,3	93,3	16,8	50,2	3,2
4)	139,6	50,9	10,4	38,7	71,0	14,5	54,1	2,6
5)	192,0	60,5	14,5	25,0	116,2	27,8	48,3	3,9
6)	216,0	58,6	13,9	26,6	126,5	30,0	57,5	3,7
7)	140,2	57,0	11,5	31,5	78,8	16,3	44,1	3,2
8)	187,6	56,8	20,7	22,5	106,5	38,8	42,2	4,4
9)	215,0	46,4	20,6	33,0	99,7	44,3	70,9	3,0
10)	140,5	45,6	11,4	43,0	64,0	16,1	60,4	2,3
11)	211,1	60,8	11,3	27,9	128,3	23,8	58,9	3,6
12)	172,0	50,0	16,3	33,7	86,0	28,0	57,9	2,9
X	175,3				96,5	26,1	52,5	3,39
S. D.	29,5				21,3	9,7	9,2	0,72

**TABLA II**

Valores de colesterol total (mg/dl) y colesterol de las LDL, VLDL y HDL, en % y en mg/dl, e índice de riesgo, en 14 pacientes con IRC en programa de diálisis (varones)

Caso n.º	TOTAL mg/dl	LDL %	VLDL %	HDL %	LDL mg/dl	VLDL mg/dl	HDL mg/dl	I.R.
1)	136,7	51,0	2,5	46,5	69,7	3,4	63,6	2,1
2)	175,0	63,5	19,5	17,0	111,1	34,1	29,7	5,9
3)	90,4	64,1	5,0	31,0	57,8	4,6	28,0	3,2
4)	148,6	60,8	22,2	17,0	90,3	33,0	25,3	5,9
5)	111,6	59,1	10,9	30,0	65,9	12,2	33,5	3,3
6)	210,4	66,0	18,7	15,3	138,9	39,3	32,2	6,5
7)	135,0	57,2	4,1	38,7	77,2	5,5	52,3	2,6
8)	105,1	66,7	17,2	16,1	70,1	18,1	16,9	6,2
9)	199,6	33,7	18,9	47,4	67,2	37,7	94,6	2,1
10)	122,1	51,1	21,7	27,2	62,4	26,5	33,2	3,7
11)	130,3	49,7	29,5	20,8	64,8	38,4	27,1	4,8
12)	157,5	59,1	27,3	13,6	93,1	43,0	21,4	7,3
13)	205,0	61,9	20,0	18,1	126,8	41,0	37,1	5,5
14)	188,8	63,0	16,5	20,5	118,9	31,1	38,7	4,9
X	151,1				86,7	26,3	38,1	4,57
S.D.	39,2				26,8	14,5	20,2	1,72

así como el denominado índice de riesgo (colesterol total/colesterol HDL), correspondientes a 12 varones supuestamente normales. En la tabla II se recogen los mismos parámetros correspondientes a 14 pacientes varones con insuficiencia renal. La tabla III muestra las medias y desviaciones típicas del colesterol total y las tres fracciones del colesterol, y del índice de riesgo, de los pacientes y controles, así como la significación estadística de la diferencia entre las medias.

Como puede apreciarse, los niveles séricos de colesterol total han resultado inferiores en los pacientes que en los controles, aunque la diferencia no alcanza significación estadística. Lo mismo ocurre con respecto al colesterol de las LDL; mientras que el colesterol de las VLDL resulta igual en controles y pacientes. Por lo que

respecta al colesterol de las HDL, se puede apreciar una concentración de  $38,1 \text{ mg/dl} \pm 20,2 \text{ mg/dl}$ , significativamente inferior a la de los controles, que fue de  $52,5 \pm 9,2 \text{ mg/dl}$  ( $p < 0,05$ , test de la t de Student). También el llamado índice de riesgo resultó significativamente menor en los controles que en los pacientes ( $3,39 \pm 0,72$  vs.  $4,57 \pm 1,72$ ,  $p < 0,05$ ).

**Discusión**

La mayoría de los estudios llevados a cabo han demostrado que una gran parte de los pacientes con IRC, dializados o no, presentan una alteración en la concentración de sus lípidos plasmáticos, y que la anomalía más frecuentemente reseñada está constituida por el incremento en los triglicéridos endógenos y las prebetalipoproteínas que los transportan (6-11). En un estudio llevado a cabo por nosotros recientemente en 34 pacientes con IRC en hemodiálisis periódica (21), la concentración media de triglicéridos resultó de  $200,0 \pm 62,4 \text{ mg/dl}$ , significativamente superior a la de los controles normales ( $152,5 \pm 55,0 \text{ mg/dl}$ ,  $p < 0,001$ ); en 1 caso se estableció el diagnóstico de hiperlipoproteinemia (HLP) tipo II, y en 8 casos (23 %) el de HLP tipo IV. En algunas publicaciones recientes se señalan incidencias superiores, de hasta un 11 % de patrones tipo IIb, y un 55 % de patrones tipo IV, en circunstancias análogas (22).

Esta anomalía metabólica podría explicar probablemente el mayor riesgo para el desarrollo de enfermedad vascular ateromatosa de los

**TABLA III**

Valores medios y desviaciones tipo de colesterol total y colesterol de las LDL, VLDL y HDL (mg/dl), e índice de riesgo. Significación estadística de las diferencias

	Controles	Pacientes	p
Colesterol (mg/dl)	$175,3 \pm 29,5$	$151,1 \pm 39,2$	N.S.
Colesterol LDL	$96,5 \pm 21,3$	$86,7 \pm 26,8$	N.S.
Colesterol VLDL	$26,1 \pm 9,7$	$26,3 \pm 14,5$	N.S.
Colesterol HDL	$52,5 \pm 9,2$	$38,1 \pm 20,2$	0,05
I.R. (Col./C. HDL)	$3,39 \pm 0,72$	$4,57 \pm 1,72$	0,05

pacientes con IRC, tal como ocurre en otras circunstancias (12-14). Sin embargo, existen datos que hacen pensar que puedan existir otras alteraciones lipídicas más estrechamente relacionadas con el riesgo de enfermedad vascular, tal como ocurre con respecto a la concentración de colesterol transportado en las alfa lipoproteínas o lipoproteínas de alta densidad (HDL). En efecto, resulta un hecho incontrovertible en la actualidad que la disminución del colesterol de las HDL se comporta como el más decisivo factor de riesgo de aterosclerosis (17-19).

No existen muchos datos en la literatura médica en relación con posibles modificaciones de las HDL y del colesterol transportado en las mismas, en la insuficiencia renal. Recientemente (20), se han señalado niveles subnormales del mismo en pacientes con IRC dializados y no dializados, así como en sujetos sometidos a trasplante renal. Las determinaciones del colesterol de las HDL, en este trabajo, se llevaron a cabo una vez precipitadas las LDL y VLDL mediante heparina-manganeso.

En el presente estudio, nosotros hemos procedido a la determinación de las diferentes fracciones del colesterol mediante una metodología diferente, que se basa en la separación electroforética de las fracciones lipoproteicas y la tinción del colesterol de las mismas sobre la tira de electroforesis, procediendo posteriormente al análisis densitométrico a 505 nm. Conociendo la concentración sérica del colesterol total, se puede calcular fácilmente el que corresponde a las diferentes fracciones de lipoproteínas (23).

A través de este procedimiento, hemos podido hallar una diferencia estadística significativa en la cuantía de colesterol de las HDL entre los pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis y los controles normales ( $38,1 \pm 20,2$  mg/dl vs.  $52,5 \pm 9,2$  mg/dl,  $p < 0,05$ ). Por lo que respecta al colesterol total y a las restantes fracciones del mismo, las diferencias no alcanzan significación estadística.

Se pueden utilizar diversos índices de riesgo de cardiopatía coronaria a partir de los valores de las distintas fracciones lipídicas. Se ha utilizado la suma de LDL y VLDL; en la actualidad, es preciso incluir las HDL. Nosotros hemos calculado el riesgo a través del cociente colesterol total/colesterol HDL, hallando que los pacientes con IRC de nuestra serie tenían un «índice de riesgo» medio de  $4,57 \pm 1,72$ , significativamente superior a los controles normales ( $3,39 \pm 0,72$ ,  $p < 0,05$ ). La utilidad de estos índices es puesta en duda recientemente, señalándose que la suma lineal de las fracciones consideradas probablemente constituya el método más eficaz para el propósito práctico de trazar un perfil de riesgo de cardiopatía isquémica (19).

El mecanismo de las alteraciones lipídicas en la uremia dista de estar aclarado en la actualidad. Por lo que respecta a la hipertrigliceridemia, aunque cabe cierta especulación respecto a la posibilidad de una síntesis hepática incrementada en relación con el hiperinsulinismo (24, 25), este hecho está sometido a controversia (26). Además, se ha demostrado experimentalmente una disminución de la síntesis hepática de glicéridos en la uremia (27). Por ello, se acepta que esta anomalía debe relacionarse más bien con una disminución de la metabolización periférica de las grasas en la IRC, probablemente en relación con una deficiente actividad de la lipoproteinlipasa (28). Es posible que esta inhibición metabólica sea causada por un factor presente en el suero urémico, que resulta no dializable (29).

La patogenia de la disminución del colesterol de las HDL en la uremia resulta totalmente desconocida hasta el momento presente. Se ha podido demostrar que la concentración de colesterol-HDL se correlaciona inversamente con la cuantía del colesterol total corporal en pacientes con hipercolesterolemia (30), tanto por lo que respecta a la fracción rápidamente intercambiable como a la lentamente intercambiable, la cual incluye el colesterol de la pared arterial. Existen datos experimentales que apoyan la hipótesis de que las HDL contribuyen de forma trascendente al transporte del colesterol desde los tejidos al hepatocito, en donde será metabolizado (31-33). Otras circunstancias en las que el riesgo de aterosclerosis es igualmente elevado cursan también con disminuciones significativas de la fracción de colesterol-HDL (20).

No existen muchos datos acerca de la influencia de las diversas medidas terapéuticas sobre el colesterol de las HDL. Se sabe que la ingesta de carbohidratos tiende a disminuir su concentración, y que, por el contrario, el ejercicio físico parece capaz de incrementarla (31). Por otra parte, se ha podido demostrar que tanto la idea hipocalórica como la medicación hipolipemiente pueden modificar significativamente los niveles de colesterol-HDL en pacientes con hiperlipoproteinemia tipo III (34, 35), al tiempo que inducen otras modificaciones en estas lipoproteínas (36). Estos cambios han sido relacionados con un posible incremento en la síntesis de HDL a nivel del hepatocito y en la célula intestinal (37), aunque también se ha postulado que las apolipoproteínas y lípidos generados durante la lipólisis de lipoproteínas ricas en triglicéridos podrían constituir una fuente para la síntesis de HDL en el plasma (38).

En definitiva, creemos que las alteraciones del metabolismo lipídico presentes en pacientes

con IRC constituyen un importante factor en la patogenia de la aterosclerosis precoz y acelerada que tiene lugar en estas circunstancias. Entre estas anomalías metabólicas cabe destacar especialmente la disminución del colesterol de las HDL, que representa probablemente, igual que en otras circunstancias, el mejor índice de riesgo. Por ello, es preciso insistir en la utilidad de esta determinación en los pacientes en diálisis, con objeto de valorar el riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular en cada caso, así como para poner en marcha las medidas terapéuticas disponibles en la actualidad, y las que sin duda se establecerán en el próximo futuro, para tratar de contrarrestar la predisposición hacia la aterosclerosis presente en estos pacientes.

## Bibliografía

1. Sellers, A. L. y Gral, T.: Morbidity and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. En: «Clinical aspects of uremia and dialysis», edit. por Massry y Sellers, p. 616, Thomas, Springfield (Illinois), 1976.
2. Cameron, J. S., Ellis, F. G. y Ogg, C. S.: A comparison of mortality and rehabilitation in regular dialysis and transplantation. Proc. E.D.T.A., 7: 25, 1970.
3. Lidner, A., Charra, B., Sherrard, D y Scribner, B.: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. New Eng. J. Med., 290:697, 1974.
4. Gurland, H. J., Brunner, F. P., Chantler, C., Jacobs, C., Scharer, K., Selwood, N. H., Spies, G. y Wing, A. J.: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe. Proc. E.D.T.A., 13:3, 1976.
5. Ibels, L. S., Stewart, J. H., Mahony, J. F., Neall, F. C. y Sheil, A.G.R.: Occlusive arterial disease in uraemic and hemodialysis patients and renal transplant recipients. Quart. J. Med., 182:197, 1977.
6. Roodvoets, A. P., Van Neerbos, B. R., Hooghwinkel, G. J. M., Hulsmans, H.A.M. y Benkers, H.: Hyperlipaemia in patients on regular dialysis treatment. Proc. E.D.T.A., 4:257, 1967.
7. Bagdade, J. D., Porte, D. Jr. y Bierman, E. L.: Hypertriglyceridemia: A metabolic consequence of chronic renal failure. New Eng. J. Med., 269:181, 1968.
8. Tsaltas, T. T. y Friedman, E.A.: Plasma lipids studies of uremic patients during hemodialysis. Amer. J. Clin. Nutr., 21:430, 1968.
9. Brons, M., Christiansen, N. C. y Horder, M.: Hyperlipoproteinemia in patients with chronic renal failure. Acta Med. Scand., 192:119, 1972.
10. Pierides, A. M., Weightman, D., Goldfinch, M., Tsoukantas, A. y Kerr, D.N.S.: Serum lipids in uraemic patients on regular dialysis. Proc. E.D.T.A., 12:397, 1975.
11. Daubresse, J. C., Lerson, G., Plomteux, G., Rorive, G., Luyckx, A. S. y Lefevre, P. J.: Lipids and lipoproteins in chronic uremia: A study of the influence of regular dialysis. Europ. J. Clin. Invest., 6:159, 1976.
12. Carlson, L. A. y Bottiger, L. E.: Ischaemic heart disease in relation to fasting values of plasma triglycerides and cholesterol. Lancet, 1:865, 1972.
13. Salel, A. F., Riggs, K., Mason, D. T., Amsterdam, E. A. y Zelis, R.: The importance of type IV hyperlipoproteinemia as a predisposing factor in coronary artery disease. Amer. J. Med., 57:897, 1974.
14. Carlson, L. A., Ecklund, L. G. y Olson, A. G.: Frequency of ischaemic exercise ECG changes in symptom-free men with various forms of primary hyperlipaemia. Lancet, 2:1, 1975.
15. Keys, A. y Fidanza, F.: Serum cholesterol and relative body weight of coronary patients in different populations. Circulation, 22:1031, 1960.
16. Brunner, D., Altman, S., Lobl, K. y Schwartz, S.: Alfa-cholesterol percentages in coronary patients with and without increased total serum cholesterol levels and in health controls. J. Atheroscler. Res., 2:424, 1962.
17. Castelli, W. P., Doyle, J. T., Gordon, T. y Kagan, A.: HDL cholesterol levels (HDL-C) in coronary heart disease (CHD): A Cooperative Lipoprotein Phenotyping Study. Circulation, 52:II-97, 1975.
18. Carlson, L. A. y Ericsson, M.: Quantitative and qualitative serum lipoprotein analysis. Part 2: Studies in male survivors of myocardial infarction. Atherosclerosis, 21:435, 1975.
19. Gordon, T., Castelli, W. P., Hjortland, M. C., Kannel, W. B. y Dawber, T. R.: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. Amer. J. Med., 62:707, 1977.
20. Bagdade, J. D. y Albers, J. J.: Plasma high-density lipoprotein concentrations in chronic-hemodialysis and renal-transplant patients. New Eng. J. Med., 296:1436, 1977.
21. Del Río, A., Carrera, F., Torrente, J., Rico, H., Erroz, A. y Espinós, D.: Alteraciones de los lípidos plasmáticos en pacientes en hemodiálisis de mantenimiento. Med. Clin. (Barcelona), 69:536, 1977.
22. Ponticelli, C., Barbi, G., Cantaluppi, A., Donati, C., Annoni, G. y Brancaccio, D.: Lipid abnormalities in maintenance dialysis patients and renal transplant recipients. Kidney Int., 13 (suppl. 8): 72, 1978.
23. López Virella, M. F., Stone, P., Ellis, S. y Colwell, J. A.: Cholesterol determination in high-density lipoproteins separated by three different methods. Clin. Chem., 23:882, 1977.
24. Bagdade, J. D.: Uremic lipemia. Arch. Intern. Med., 126:875, 1970.
25. Bagdade, J. D.: Disorders of carbohydrate and lipid metabolism in uremia. Nephron, 14:153, 1975.
26. Glassman, A. B.: Serum insulin levels of diabetic and nondiabetic patients on chronic hemodialysis. Amer. J. Clin. Pathol., 57:302, 1972.
27. Gregg, R., Mondon, L. E., Reaven, E. P. y Reaven, G. M.: Effect of acute uremia on triglyceride kinetics in the rat. Metabolism, 25:1557, 1976.
28. Persson, B.: Lipoprotein lipase activity of human adipose tissue in health and in some disease with hyperlipidemia as a common feature. Acta Med. Scand., 193:457, 1973.
29. Murase, T., Cattran, D. C., Rubenstein, B. y Steiner, G.: Inhibition of lipoprotein lipase by uremic plasma: A possible cause of hypertriglyceridemia. Metabolism, 24:1279, 1975.
30. Miller, G. J. y Miller, N. E.: Plasma high-density lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease. Lancet, 1:16, 1975.
31. Editorial: H. D. L. and C. H. D. Lancet, 2:131, 1976.
32. Burns, C. H. y Rothblat, G. H.: Cholesterol excretion by tissue culture cells: Effect of serum lipids. Biochim. Biophys. Acta, 176:616, 1969.
33. Bondjers, G. y Bjorkerud, S.: HDL-dependent elimination of cholesterol from human arterial tissue. Proc. Europ. Soc. Clin. Invest., 9:51, 1975.

34. Morganroth, J., Levy, R. I. y Fredrickson, D. S.: The biochemical clinical and genetic features of type III hyperlipoproteinemia. *Ann. Intern. Med.*, 82:158, 1975.
35. Patsch, J. R., Yeshurun, D., Jackson, R. L. y Gotto, A. M.: Effects of clofibrate, nicotinic acid and diet on the properties of the plasma lipoproteins in a subject with type III hyperlipoproteinemia. *Amer. J. Med.*, 63:1001, 1977.
36. Falco, J. M., Witztum, J. L., Schonfeld, G., Weidman, S. W. y Kolar, J. B.: Type III hyperlipoproteinemia: Rise in highdensity lipoprotein levels in response to therapy. *Amer. J. Med.*, 66:303, 1979.
37. Greer, P. H. R., Tall, A. R. y Glickman, R. M.: Rat intestine secretes discoid high density lipoprotein. *J. Clin. Invest.*, 61:528, 1978.
38. Eisenberg, S., Chajet, T. y Deckelbaum, R.: The mode of formation of high density lipoproteins: An hypothesis. *Amer. Oil Chem. Soc., Symposium on HDL*, p. 212, 1978.