
Ensayo clínico con fluvastatina sódica en pacientes con hipercolesterolemia asociada a hipertensión arterial esencial leve y moderada.

*Ricardo Granero, Giovanna Linfa-Homes, César Isaacura-López,
Alexis Goyo, Auris Flores-Finizola y Adiel Sira.*

Centro Cardiovascular Centroccidental - ASCARDIO. Barquisimeto,
Venezuela.

Palabras claves: colesterol, fluvastatina, hipertensión arterial.

Resumen. La hipertensión arterial y los niveles elevados de lípidos séricos, específicamente de colesterol total y LDL, son factores de riesgo para la aparición de enfermedad cardiovascular (ECV). La ocurrencia simultánea de los factores de riesgo es un hecho común y trae como resultado una potenciación en los niveles de riesgo de ECV. Existen estudios de intervención donde se demuestra que al reducir los niveles elevados de estas variables biológicas se disminuye el riesgo de ECV. Una estatina, fluvastatina sódica, ha sido utilizada con éxito en poblaciones hipercolesterolémicas. Presentamos aquí el resultado de un ensayo clínico randomizado controlado por placebo sobre el uso de la fluvastatina en latinoamericanos con hipertensión arterial esencial tratada e hipercolesterolemia (colesterol total \geq 240 mg/dl y/o colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) \geq 160 mg/dl). Cuarenta pacientes fueron asignados a placebo o fluvastatina (40 mg por día por 8 semanas). El grupo fluvastatina presentó una reducción significativa (clínica y estadística) del colesterol total (27,7 %) y LDL (39,1%), no así el grupo placebo (6,9 y 9,1 % para colesterol total y LDL respectivamente). Un paciente presentó elevación de alanina (ALT) y aspartato (AST) aminotransferasa (tres veces por encima del valor máximo considerado normal) y asociada a ingesta crónica de alcohol, revertida 6 semanas después de concluido el estudio. En el resto de los pacientes no se presentaron efectos secundarios de importancia y no hubo diferencias entre el grupo placebo y *verum*. La fluvastatina evidenció ser segura y bien tolerada en este grupo de pacientes bajo tratamiento diverso para hipertensión arterial (HTA).

Randomized clinical trial of fluvastatin in patients with hypercholesterolemia with mild to moderated high blood pressure.
Invest Clín 38(2): 63- 72, 1997.

Key words: cholesterol, fluvastatin, high blood pressure.

Abstract. High serum cholesterol and LDL-cholesterol level and high blood pressure are risk factors for cardiovascular disease (CVD). CVD risk factors usually occur simultaneously, fact that enhance personal and population CVD risk. Data from interventional studies suggest that reducing CAD risk factors significantly lowered risk of CAD. Fluvastatin, a statine, has been used in hypercholesterolemic populations. We report on a clinical trial (random selection) of fluvastatin vs. placebo on hipercholesterolemia patients (total cholesterol ≥ 240 mg/dl and/or low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ≥ 160 mg/dl) on treatment of mild to moderate high blood pressure. Forty Latin-American patients were randomized to placebo or 40 mg per day for 8 weeks of fluvastatin. Fluvastatin patients had a clinical and statistical significant reduction on total cholesterol (27.7%) and LDL-C (39.1%) Vs a non-significant reduction on the placebo group (6.9% total cholesterol and 9.1% LDL-C). One patient had elevated aspartate (AST) and alanine (ALT) aminotransferases (three times the local laboratory upper normal levels) associated with a chronic alcohol consumption, reverted 6 weeks after protocol completion. There was no important secondary effects; also there was no differences on this regard between placebo and *verum* group. Fluvastatin proved to be safe and well tolerated for this group of patients under a wide range of high blood pressure treatment.

Recibido: 23-10-96. Aceptado: 6-5-97.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) y los niveles elevados de lípidos séricos, específicamente del colesterol total y colesterol de la lipoproteína de alta densidad (LDL), son factores de riesgo para la aparición de enfermedad cardiovascular (ECV) (1,2). La asociación de HTA e hipercolesterolemia es relativamente frecuente (3). En un estudio, 40% de los pacientes hipertensos tenían colesterol sérico ≥ 240 mg/dl y 46% de los pa-

cientes hipercolesterolémicos presentaron HTA (4). La frecuente aparición simultánea de factores de riesgo de ECV también ha sido reportada en el Estado Lara, Venezuela (5,6). El Estudio de Framingham ha demostrado que la asociación de factores de riesgo determina un aumento exponencial en el riesgo de enfermedad cardiovascular (7). De tal manera que reduciendo los niveles de colesterol en pacientes hipertensos lograríamos una reducción en el riesgo de ECV (8, 9,10).

Uno de los fármacos utilizados para reducir los niveles de colesterol y LDL es la fluvastatina sódica. Esta droga es un inhibidor competitivo reversible de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, una enzima que controla la biosíntesis del colesterol. En el hombre se han estudiado cinco inhibidores de la HMG-CoA reductasa (también llamados estatinas). El primero, la mevastatina, fue aislado en Japón a partir de cultivos de *Penicillium sp.* Luego se aisló un compuesto relacionado estructuralmente con el anterior, la lovastatina, a partir de cultivos de *Aspergillus terreus* y *A. monacus*. La fluvastatina es de origen sintético, hidrosoluble y estructuralmente distinta de los agentes derivados fúngicos. Se absorbe rápida y completamente por el tracto gastrointestinal (>90%), sin ser afectada por la presencia de alimentos. La fluvastatina es completamente metabolizada antes de su excreción, siendo la vía principal biliar/fecal. Aproximadamente el 95% de una dosis única de fluvastatina se excreta por vía biliar con menos del 2% en forma de fármaco original (11, 12, 13, 14, 15).

Existe poca experiencia en ensayos clínicos sobre el tratamiento de hipertensos hipercolesterolémicos en poblaciones latino-americanas. En el presente trabajo presentamos la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la fluvastatina sódica en este grupo particular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estructuró un ensayo clínico al azar, doble ciego de grupos paralelos controlado por placebo. El ensayo se desarrolló en la consulta externa del Centro Cardiovascular Centro-Occidental ASCARDIO (Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela), desde el 03-01-95 hasta 12-06-95, período en el cual a todo paciente que cumplía con los criterios de inclusión y no presentaba ningún criterio de exclusión, se le ofrecía participar voluntariamente en el protocolo. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes de cualquier sexo con edad entre 30 y 66 años, con diagnóstico de hipertensión arterial, tratada o no, conocido hipercolesterolémico mediante un examen realizado dentro de los tres meses anteriores a su inclusión en el protocolo, donde se evidenciara un nivel de colesterol total mayor de 240 mg/dl y/o LDL mayor de 160 mg/dl, presión arterial sistólica (PAS) mayor de 140 mmHg, presión arterial diastólica (PAD) mayor de 95 mmHg o paciente bajo tratamiento antihipertensivo. Los criterios de exclusión eran: imposibilidad para obtener el consentimiento escrito para participar en el estudio, colesterol total mayor de 340 mg/dl, hipertensión arterial secundaria, embarazo o su posibilidad, lactancia, antecedentes de enfermedad hepática, uso de sustancias o drogas hepatotóxicas, uso de drogas hipocolesterolemizan-

tes dentro de las seis semanas previas a su inclusión en el protocolo, alteraciones de la función gastrointestinal que impidieran la normal absorción de la droga y alteraciones de la esfera intelectual que obstaculizaran la adherencia al protocolo.

Aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaban ningún criterio de exclusión fueron admitidos a un período de lavado e inducción de dos semanas de duración. En el momento de su inclusión se practicó un examen clínico completo. Al final de la segunda semana y previo al momento de la distribución al azar, se practicó determinación de niveles de ALT y AST y un perfil lipídico: colesterol total, LDL, colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL) y triglicéridos. Si los niveles de colesterol total y/o LDL eran compatibles con los criterios de inclusión, el paciente era admitido a la fase activa del ensayo. Los pacientes fueron asignados al grupo placebo o al grupo *verum* mediante una lista de números aleatorios generados por un programa de computadora.

Todos los participantes habían participado, por tiempo variable, en un programa de dieta y actividad física. Los pacientes del grupo *verum* recibieron 40 mg de fluvastatina sódica a ser tomados en dosis única, alrededor de las 5 pm, por ocho semanas. Los pacientes del grupo placebo recibieron el mismo esquema pero con un producto inerte, idéntico al *verum*. Se realizaron visitas de control en la 2ª, 4ª, 6ª y 8ª semana post-asignación, donde se comprobó

la adherencia al tratamiento y las condiciones clínicas del participante. Al finalizar la 8ª semana se realizó un perfil lipídico final y determinación de ALT y AST.

El análisis de las muestras se llevó a cabo en el Laboratorio de ASCARDIO a fin de estandarizar las mediciones. Para el análisis del perfil lipídico se utilizó el método enzimático provisto por un kit comercial (Merck), en un equipo automático marca BM Hitachi 705.

El análisis estadístico consistió en la comparación de los valores obtenidos en los grupos *verum* y placebo mediante el Test t de Student tanto para el análisis inter como intra-grupal.

RESULTADOS

A los efectos de identificar los pacientes del protocolo, 124 pacientes con los criterios de inclusión fueron admitidos al periodo de lavado o inducción. Cuarenta pacientes que terminaron el periodo de inducción de dos semanas fueron asignados al azar: 20 al grupo placebo y 20 al grupo *verum*. La Tabla I muestra las características de los grupos *verum* y placebo al inicio y al final del protocolo. No hubo diferencias significativas inter-grupales en el momento inicial. El promedio de edad, 51 años, fue similar en los dos grupos. Al final del estudio el grupo *verum* estuvo conformado por 19 pacientes, 13 mujeres y 6 hombres. El grupo placebo estuvo conformado por 14 mujeres y 5 hombres. Hubo dos egresos post-asignación, uno en

TABLA I
VARIABLES BIOLÓGICAS AL INICIO Y FINAL DEL TRATAMIENTO
CON FLUVASTATINA SÓDICA

VARIABLES	PLACEBO		VERUM	
	SEMANA 0	SEMANA 8	SEMANA 0	SEMANA 8
EDAD (años)	52 ± 9	52 ± 9	52 ± 9	51 ± 8
SEXO				
MASCULINO	26%	27%	32%	33%
PESO (Kg)	69,3 ± 12	68,7 ± 11	65,0 ± 11	65,5 ± 11
TALLA (cm)	158 ± 9	157 ± 11	151 ± 38	158 ± 37
PAS (mmHg)	143 ± 19	140 ± 18	145 ± 16	133 ± 15
PAD (mmHg)	93 ± 12	92 ± 13	96 ± 12	90 ± 9
ALT (UI/l)	29 ± 4	36 ± 5	23 ± 11	33 ± 5
AST (UI/l)	29 ± 8	35 ± 5	25 ± 8	33 ± 5

Valores promedio ± Desviación standard. PAS = Presión arterial sistólica. PAD = Presión arterial diastólica. AST = aspartato aminotransferasa. ALT = alanina aminotransferasa. No hubo diferencias significativas intra o intergrupo al inicio o final del estudio.

cada grupo, por no adherencia al tratamiento. No hubo diferencias significativas intra ni inter-grupales en el peso, PAS, PAD, ALT ni AST al inicio o al final del protocolo.

Tanto el grupo *verum* como el placebo recibían tratamiento antihipertensivo del tipo β bloqueantes, bloqueantes de canales de calcio, inhibidores de enzima convertidora (IECA), diuréticos y a bloqueantes, en monoterapia o terapia combinada. La distribución de los tratamientos fue similar en los dos grupos.

La Tabla II muestra el perfil lipídico por grupo de tratamiento al inicio y al final (semana 8^o). En el momento inicial el grupo *verum* y el grupo placebo no diferían significativamente en su perfil lipídico. En la semana 8^o el grupo *verum* presentó

un promedio de colesterol total (195 mg/dl) y LDL (111,4 mg/dl) significativamente menor ($p < 0,00001$) que el grupo placebo (243,5 mg/dl y 153,2 mg/dl respectivamente). La Fig. 1 muestra las variaciones intra-grupales porcentuales del perfil lipídico entre la semana 0 y la semana 8. En cuanto a la variación intra-grupal, el grupo *verum* presentó una reducción significativa ($p < 0,0001$) en los valores de colesterol total al pasar de 270,3 a 195,4 mg/dl, una disminución del 27,7%, mientras que el grupo placebo experimentó una reducción del 6,9% (no significativa). En el análisis intragrupal, el grupo *verum* presentó una reducción significativa ($p < 0,001$) en los valores de LDL al pasar de 182,3 a 111,4 mg/dl, una reducción del

TABLA II
PERFIL LIPIDICO AL INICIO Y FINAL DEL TRATAMIENTO
CON FLUVASTATINA SODICA.

VARIABLES	PLACEBO		VERUM	
	SEMANA 0	SEMANA 8	SEMANA 0	SEMANA 8
COLESTEROL TOTAL	261 ± 15	244 ± 32	270 ± 24	195 ± 31*
HDL	49 ± 13	50 ± 15	53 ± 12	49 ± 10
LDL	169 ± 31	153 ± 34	182 ± 24	111 ± 27*
TRIGLICERIDOS	264 ± 155	237 ± 171	224 ± 127	193 ± 93

Valores promedio en miligramos por decilitro, ± desviación standard. En la semana 0 no se observaron diferencias significativas entre el grupo *verum* y placebo. En la semana 8, sólo el colesterol total y LDL presentaron diferencias significativas * ($p < 0,00001$).

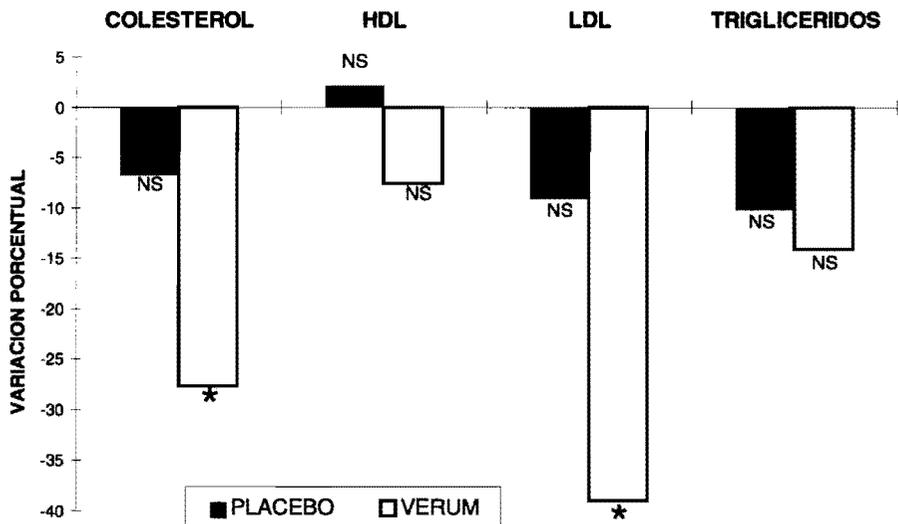


Fig. 1. Variación porcentual del perfil lipídico entre la semana 0 y la semana 8 de tratamiento con fluvastatina sódica.

* = Variación estadísticamente significativa entre los valores de la semana 0 y la semana 8 ($p < 0,0001$ para colesterol y $p < 0,001$ para LDL).

NS = Variación estadísticamente no significativa.

39,1%, mientras que el grupo placebo experimentó una reducción del 9,1% (no significativa). El HDL no experimentó variaciones significativas intra ni intergrupales: de 48,9 mg/dl a 49,9 mg/dl para el grupo placebo y de 53,1 mg/dl a 49,1 mg/dl para el grupo *verum*. Los triglicéridos no experimentaron variaciones significativas intra ni intergrupales: de 264,2 mg/dl a 237,3 mg/dl para el grupo placebo y de 224,3 mg/dl a 192,8 mg/dl para el grupo *verum*.

En el desarrollo del ensayo se presentaron los siguientes efectos secundarios: en el grupo placebo, cefalea en un paciente y calambres en otro; en el grupo *verum*, diarrea en un paciente, mareos en otro y dolor torácico de naturaleza no cardiovascular en un tercer paciente. En ningún caso la presencia del efecto secundario ameritó la suspensión del tratamiento o medicación complementaria.

DISCUSIÓN

La ocurrencia simultánea de varios factores de riesgo de ECV es un hecho frecuentemente descrito en la literatura. El Estudio de Framingham demostró que la combinación de los cinco más importantes factores de riesgo de ECV (hipercolesterolemia, hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, hábito tabáquico y presencia de hipertrofia ventricular izquierda) condicionaba una mortalidad quince veces mayor que en el grupo control (sin dichos factores) a los ocho años de observa-

ción (16). Los factores de riesgo de ECV mencionados son conocidos como modificables dado que existen medios terapéuticos y de cambios del llamado estilo de vida que determinan su eliminación o reducción, con lo cual se produce una reducción en el riesgo de morbilidad y mortalidad por ECV (7, 8, 10). Estos conocimientos dan pie al uso de intervenciones terapéuticas con el fin de reducir los niveles de exposición al factor, en este caso hipercolesterolemia. En este trabajo se presentan los resultados de un ensayo clínico con una droga hipolipemiente, la estatina fluvastatina sódica, en una población homogénea de latinos hipertensos bajo tratamiento antihipertensivo diverso, a la dosis de 40 mg por día en forma de monoterapia durante ocho semanas.

Se obtuvo una reducción en los valores de colesterol total del 27,7% en el grupo *verum*, mientras que el LDL experimentó una reducción del 39,1%, ambos significativos desde el punto de vista clínico y estadístico. Estos resultados son compatibles con lo publicado en la literatura (17,18). Este mismo patrón ha sido reportado en pacientes hipertensos tratados con fluvastatina, independiente del tratamiento antihipertensivo (19). Los triglicéridos presentaron una reducción no significativa del 14% en el grupo *verum* y del 10% en el grupo placebo. El HDL aumentó 2% en el grupo placebo y disminuyó en 7,5% en el grupo *verum*, sin llegar a ser significativo en ninguno de los dos casos. En otros estudios, con una duración mayor

al nuestro, el HDL experimenta un aumento marginal con el tratamiento (20, 21). Otro factor importante a considerar es la gran variabilidad intra-personal que presenta el colesterol y sus fracciones, lo que aunado a la variabilidad intra e inter laboratorio podrían explicar parte de estas diferencias.

La seguridad de la fluvastatina sódica en este grupo particular de pacientes se comprobó al no encontrar cambios significativos en los niveles de ALT ni AST al final del estudio. Un paciente experimentó una elevación de ALT y AST tres veces por encima de los valores considerados normales por el laboratorio (0-31 UI/l) retornando las cifras a la normalidad luego de 6 semanas de concluido el tratamiento con fluvastatina sódica. Este paciente refirió una ingesta crónica y moderada de alcohol durante el desarrollo del estudio. La elevación de AST y ALT ha sido descrita en la literatura con el uso de estatinas, produciéndose este efecto dentro de los primeros tres meses de tratamiento. En un estudio se observó una incidencia de 0,65% en 900 pacientes; en otro estudio, 1,3 % en el grupo *verum* y 0,5% en el grupo placebo (17,22). En nuestro estudio de 8 semanas, los efectos adversos fueron de leve intensidad, no ameritaron tratamiento específico ni exclusión del protocolo.

El tratamiento de la hipercolesterolemia tiene una particular dificultad, que se refiere a la amplia va-

riabilidad intrapersona (biológica) de los valores del colesterol total y sus fracciones, al igual que la variabilidad intra e interlaboratorio (metodológica) (23). En una cohorte de 14.600 personas en las cuales se realizaron mediciones repetidas de colesterol total durante un año, el coeficiente de variación inter-persona fue de 14,6%, mientras que el intra-persona fue de 7,4%, lo cual evidencia la amplia variabilidad de esta prueba biológica (24). En nuestro estudio, la variabilidad del perfil lipídico debida a factores extra-individuo se intentó limitar al utilizar un grupo placebo y procedimientos, equipos, operador e insumos idénticos en el laboratorio.

En nuestro estudio, el colesterol total experimentó una variación de -27,7% en el grupo *verum* y -6,9% en el placebo. Por lo tanto, se podría decir que la cifra de variación más probable fue -20%. En el caso del LDL la variación fue de -39,1% y -9,1% para *verum* y placebo respectivamente, con lo cual la variación más probable sería -30%. Es importante llamar la atención del clínico sobre la variabilidad en los valores de colesterol, ya que su desconocimiento podría redundar negativamente en el tratamiento de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- KANNEL W.B., DAWBER T.R., KAGAN A., REVOTSKIE N., STOKES J.: Factors of risk in

- the development of coronary heart disease - six-year follow-up experience. *Ann Intern Med* 1961, 55:33-50.
- 2- STAMLER J.: Established major coronary risk factors. En: *Coronary Heart Disease Epidemiology*, Oxford Medical Publications, 1992. pp. 36-66
 - 3- ZANCHETTI A.: Hyperlipidemia in the hypertensive patient. *Am J Med* 1994, 96(suppl 6A):3S-8S.
 - 4- PETERS T.K., MEHRA M., MURATTI E.N.: Efficacy and safety of fluvastatin in hypertensive patients. An analysis of a trial database. *Am J Hypertens* 1993, 6:340S-345S.
 - 5- FINIZOLA B., GRANERO R., RAMIREZ R., INFANTE E., SIRA A., ORTIZ S.: Lipid profile in rural and urban areas: Lara State (Venezuela) Heart Health Survey. 3rd. International Conference on Preventive Cardiology; 1993; Oslo, Norway. p. 118.
 - 6- GRANERO R., FINIZOLA B., GIMÉNEZ M., INFANTE E., AMAYA V., GOYO A.: Perfil lipídico de la población del Estado Lara, Venezuela. *Avances Cardiológicos* 1991, XI(4):9.
 - 7- ANDERSON K., CASTELLI W., LEVY D.: Cholesterol and mortality, 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA* 1987, 257(16):2176-2180.
 - 8- FRICK M.H., ELO O., HAAPA K., HEINONEN O.P., HEINSALMI P., HELO P., HUTTUNEN J.K., KAITANIEMI P., KOSKINEN P., MANNINEN V. et al. Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987, 317(20):1237-45.
 - 9- Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results II. The relationship of reductions in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984, 251: 365.
 - 10- ROSSOUW J.: The effect of lowering serum cholesterol on coronary heart disease risk. *Med Clin North Am* 1994, 78(1):181-195.
 - 11- DESLYPERE J.P.: Clinical implications of the biopharmaceutical properties of fluvastatin. *Am J Cardiol* 1994, 73:12D-17D.
 - 12- DUJORNE C.A., DAVIDSON M.: Fluvastatin administration at bedtime versus with the evening meal: a multicenter comparison of bioavailability, safety, and efficacy. *Am J Med* 1994, 96(suppl 6A):37S-40S.
 - 13- ENDO A.: The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992, 33(11):1569-1582.
 - 14- L.S.TSE F., JAMES J.M., TROENDLE A.: Pharmacokinetics of fluvastatin after single and multiple dose in normal

- volunteers. *J Clin Pharmacol* 1992, 32:630-635.
- 15- SMITH H.T., JOKUBAITIS L.A., TROENDLE A.J., HWANG D.S., ROBINSON W.T.: Pharmacokinetics of fluvastatin and specific drug interactions. *Am J Hypertens* 1993, 6:375S-382S.
- 16- GOTTO A.M.: Heart disease in the assessment and treatment of hypercholesterolemia: Coronary artery disease and other atherosclerotic diseases, family history and left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1994, 96(suppl 6A):9S-18S.
- 17- DAVIDSON M.: Fluvastatin long-term extension trial (FLUENT): Summary of efficacy and safety. *Am J Med* 1994, 96(suppl 6A):41S-44S.
- 18- FANGHANEL-SALMON G., SALGADO-LOZA J.L., SANCHEZ-REYES L., PADILLA-RETANA JA., ESPINOSA-CAMPOS J.: The efficacy, safety and tolerance of fluvastatin sodium 40 mg in patients with hyperlipidemia type IIA. *Arch Inst Cardiol Mex* 1996, 66(2):151-156.
- 19- PETERS T.K.: Treatment of dyslipidaemias with fluvastatin. *Br J Clin Pract Symp Suppl* 1996, 77A:16-19.
- 20- BETHERIDGE D.J., DURRINGTON P.M., FAIRHURST G.J., JACKSON G., MCEVAN M.S.R., MCINNES G.T., MILLER J.P., MIR M.A., RECKLESS J.P.D., REES-JONES D.I. et al: Comparison of lipid-lowering effects of low-dose fluvastatin and conventional-dose gemfibrozil in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Med* 1994, 96(suppl 6A):45S-54S.
- 21- GRETER H., BEIL F.U., SCHNEIDER J., WEISWEILER P., ARMSTRONG V.W., KELLER C., KLOR H.U., VON HODENBERG E., WEIDINGER G., ESKOTTER H. et al: Treatment of primary hypercholesterolemia: fluvastatin versus bezafibrate. *Am J Med* 1994, 96(suppl 6A): 55S-63S.
- 22- JOKUBAITIS L.A.: Updated clinical safety experience with fluvastatin. *Am J Cardiol* 1994, 73:18D-24D.
- 23- Current status of blood cholesterol measurement in clinical laboratories in the United States: A report from the Laboratory Standardization Panel of the National Cholesterol Education Program. *Clin Chem* 1988, 34(1):193-201.
- 24- THOMPSON S., POCOCK S.: The variability of serum cholesterol measurements: implication for screening and monitoring. *J Clin Epidemiol* 1990, 43(8):783-789.