

1

11227

15

25

**¿ES LA HIPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIAR UN
FACTOR PROTECTOR CARDIOVASCULAR EN LA
DIABETES MELLITUS TIPO 2?**

Tesis presentada para obtener el título de Medicina Interna.

Por: Dr. José Gallegos Martínez.

Asesor de tesis: Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas.

Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán

Universidad Nacional Autónoma de México

México, D.F., Enero de 1999

0275902

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

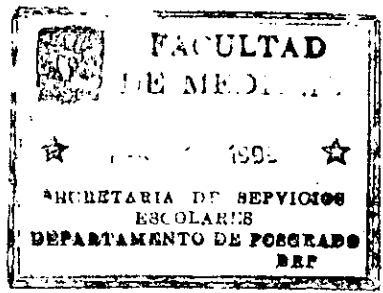
11227

15

24

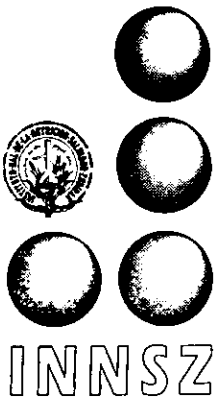
[Handwritten signature]

Dr. Luis F. Escamilla Domínguez
Subdirector de Enseñanza
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRAN
SUB-DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D. F.



[Handwritten signature]

Dr. Carlos A. Aguilar Salinas
Asesor de Tesis
Subjefe del Departamento de Diabetes y
Metabolismo de Lípidos.



INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION ■ SALVADOR ZUBIRAN

4 de Febrero de 1999

Dr. Hugo Aréchiga Urtuzuástegui
Jefe de la División de Estudios de
Postgrado e Investigación
Facultad de Medicina.
UNAM.
Presente


Estimado Dr. Aréchiga:

Por medio de la presente le informamos que el Dr. José Gallegos Martínez cumplió con todos los requisitos para presentar el exámen final de especialidad de Medicina Interna. La tesis presentada es: ¿Es la hipertrigliceridemia familiar un factor protector cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2?.

Sin más por el momento le enviamos un cordial saludo.

Atentamente,


Dr. Luis F. Useanga Domínguez
Subdirector de Enseñanza


Dr. Carlos A. Aguilar Salinas
Asesor de Tesis
Subjefe Depto. Diabetes y Me-
tabolismo de Lípidos.

Investigación

Tradición Servicio

Asistencia Docencia

200270

• Vasco de Quiroga 15,
• Delegación Tlalpan
• C.P. 14000 México D.F.
• Tels. 573-12-00
• 573-06-11

INDICE

Agradecimientos	3
Introducción	4
Justificación	10
Hipótesis	12
Objetivos	12
Material y métodos	13
Resultados	18
Discusión	22
Conclusiones	25
Anexo 1	26
Anexo 2	30
Bibliografía	35

AGRADECIMIENTOS

A mi toda mi familia por su apoyo incondicional.

Al Dr. Carlos A. Aguilar S. por su ayuda y asesoría por la presente tesis.

Al Dr. Alfonso Gulias, Dr. Horacio Lozano, Dr. Gabriel Salom, Dr. José Ulloa, T.S. Silvia Bautista Mtz. y Enf. Ma. Luisa Velazco, por su desinteresada ayuda en la realización de esta tesis.

INTRODUCCIÓN:

Es bien conocido el aumento del riesgo y mortalidad cardiovascular en las dos principales formas de diabetes: diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) y tipo 2 (DMT2). La mortalidad en pacientes con DMT2 es mayor que la población no diabética. En un estudio de la Clínica Joslin, con seguimiento hasta 27 años, se observó un aumento en la mortalidad ajustada por edad, aproximadamente al doble, al compararlos con la cohorte de Framingham, en base a sexo y tiempo de evolución de la diabetes (1). Dentro de las causas de muerte en pacientes diabéticos, la enfermedad cardíaca coronaria representa más del 50 % de la mortalidad total (2), este porcentaje ha ido aumentando hasta la actualidad, explicado por una mayor esperanza de vida en la población general, ya que en edades avanzadas las enfermedades cardiovasculares predominan. Todos los estudios prospectivos están de acuerdo en que el aumento de incidencia de enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos no puede ser explicado solo por los cuatro mayores factores de riesgo en la población general: edad, tabaquismo, hipertensión y dislipidemias. Lo anterior ha llevado a la hipótesis de que otros factores de riesgo, por ejemplo la hiperinsulinemia, participan en la fisiopatología de esta complicación (3-7).

La DMT2 es una enfermedad con variación geográfica y étnica. Su frecuencia varía desde prevalencias menores a un 5 %, como en poblaciones de Europa y Asia, hasta mayores de un 50% en los indios Pima americanos. En Estados Unidos la prevalencia de diabetes en adultos, ajustada por edad en

blancos no hispánicos es de 6.2 %, tomando en cuenta casos diagnosticados y no diagnosticados, ya que aproximadamente el 50 % de los casos de diabetes no son conocidos antes de las encuestas (8,9). Los México-americanos presentan prevalencias más altas que los caucásicos, un 13 % en adultos (8,10); sin embargo la prevalencia se eleva más en el grupo de edad de 45-74 años: en caucásicos aumenta a un 12 % y en México-americanos aumenta a un 23.9 %, según la Encuesta Hispánica de Salud y Nutrición (11). La prevalencia en México, según la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas fue de 8.2 %, pero en el grupo de 40-69 años se elevó a 16 % (12). La mortalidad cardiovascular también tiene variaciones geográficas y étnicas; se ha encontrado baja mortalidad en pacientes diabéticos en Tokyo, Hong Kong e indios Pima americanos y altas en Berlin, Suiza y Londres (1,13-14). A pesar de que la población México-americana tiene una alta prevalencia de diabetes, así como de obesidad y complicaciones microvasculares de diabetes (2,15-17), al comparar este grupo étnico con caucásicos, la mortalidad por enfermedad coronaria y la prevalencia de infarto al miocardio no fatal es menor en los México-americanos (18-20). El mismo fenómeno ha sido observado en indios Pima americanos (21). En México-americanos esta diferencia es motivo de controversia, ya que este fenómeno se ha observado en hombres, más no en mujeres y al parecer esta diferencia con el tiempo ha sido menor (22,23). Al reanalizar los datos en el San Antonio Heart Study, que concluyó lo anterior respecto a México-americanos, se observó que no hubo diferencia entre la

prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos mexicano-americanos y blancos no hispánicos (24). En otro estudio en Nuevo México, donde se evaluaron a pacientes con diabetes hispánicos, indios americanos y blancos no hispánicos, se observó que la mortalidad general ha aumentado significativamente en los últimos 30 años, siendo mayor el incremento en indios americanos y en hispanos (25), lo anterior apoyaría que probablemente la mortalidad cardiovascular también esté aumentando.

Las alteraciones en los lípidos séricos son frecuentes en la diabetes, principalmente en la DMT2 y muy probablemente contribuyen en la elevada mortalidad cardiovascular de la diabetes. Las más frecuentes son la hipertrigliceridemia y la hipoalfaproteinemia (26-28). En la DMT2 la hipertrigliceridemia es debida a un acúmulo de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y remanentes de los quilomicrones. El aumento de la concentración de la VLDL es causado tanto por aumento de la producción como por disminución de su depuración. Su producción aumentada es debida a los niveles anormalmente altos de los precursores de la síntesis de triglicéridos (TGC) en el hígado (glicerol y ácidos grasos libres). La hiperinsulinemia crónica, característica de la DMT2 probablemente favorece la producción y secreción aumentada de la VLDL. La disminución en la eliminación de estas partículas es debida a una menor actividad de la lipasa lipoproteica y a anomalías de la composición de dichas lipoproteínas que la convierten en pobres sustratos de la lipasa (29-31). La conversión de las VLDL en sus productos finales, las

lipoproteínas de baja densidad (LDL), es menor a lo normal (32), sin embargo, los niveles de las LDL frecuentemente son normales o elevados, debido a que la tasa de depuración de las LDL está disminuida, probablemente por disminución en el número de receptores para LDL o por glucosilación de apoproteína B-100, que disminuye la afinidad de la lipoproteína por su receptor. En la DMT2 se ha observado predominio de las LDL pequeñas y densas, que se han asociado a riesgo cardiovascular mayor, los mecanismos propuestos para el aumento de esta subclase son alteraciones de la actividad de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) y de la lipasa hepática. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) están disminuidas, principalmente HDL2, por un aumento en la actividad de la lipasa hepática y por alteraciones de actividad de la CETP. De igual forma los niveles de apoproteína A I están disminuidos. Las HDL tienen una composición anormal. Presentan un aumento de TGC y disminución de colesterol, lo que disminuye su capacidad para remover colesterol de tejidos periféricos (33-35).

La DMT2 frecuentemente se asocia a dislipidemias primarias. Su existencia debe sospecharse en caso de encontrarse hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia mayor de 300 mg/dl (28,36,37). Las tres más frecuentemente encontradas son la hipertrigliceridemia familiar (HTGF), la hiperlipidemia familiar combinada (HLFC) y la disbetalipoproteinemia. Cada enfermedad tiene una fisiopatología y complicaciones diferentes. Mientras que las dos últimas son potentes factores de riesgo de aterosclerosis en población

no diabética, la hipertrigliceridemia familiar no parece aumentar el riesgo de sufrir cardiopatía isquémica (38,39). En pacientes con HTGF, a diferencia de lo que sucede en la HLFC, las VLDL se encuentran enriquecidas con TGC, sin tener anormalidades en su contenido de colesterol y apoB-100. Las relaciones TGC/colesterol y TGC/apoproteína B son mayores a lo normal, confirmando que en la HTGF el defecto se limita a un enriquecimiento de triglicéridos de unas VLDL por lo demás normales. Contrario a lo descrito en la HLFC, en la HTGF la tasa de conversión de VLDL a LDL es menor a lo normal. Como consecuencia, la tasa de producción de las lipoproteínas potencialmente aterogénicas (VLDL-3, lipoproteína de acción intermedia [IDL] y LDL) disminuye considerablemente. Al no existir anormalidades en la tasa de depuración de las LDL en la HTGF, su concentración frecuentemente es menor a lo normal (40-42). Este fenómeno puede ser una de las explicaciones para la falta de asociación entre eventos vasculares y la HTGF. La HTGF se asocia con disminución de colesterol HDL, sin embargo como ya se mencionó, no hay un aumento de aterosclerosis, esto probablemente es debido a cambios en la composición de la HDL; de esa forma, aunque el número total sea menor, la prevalencia de aterosclerosis no aumenta.

Dado que en la DMT2 una de las principales causas de la aterosclerosis acelerada y prematura es la acumulación de las lipoproteínas aterogénicas, la coexistencia de una entidad como la HTGF, que disminuye la tasa de producción de dichas lipoproteínas pudiese disminuir la incidencia de las enfermedades vasculares debidas a la aterosclerosis. Esta hipótesis pudiese

explicar porque la prevalencia de complicaciones macrovasculares es menor en México-americanos, población con una alta prevalencia de DM2 e hipertrigliceridemia y muy probablemente de hipertrigliceridemia familiar (no hay estudios de prevalencia en población general de dislipidemias primarias, en México-americanos y en mexicanos). Nuestra hipótesis se refuerza con el hallazgo de que los sujetos con hipertrigliceridemia mayor de 300 mg/dl tienen niveles bajos o menores que los de la población general de lipoproteína (a) [Lp(a)] (43). La Lp(a) es una lipoproteína aterogénica producida en el hígado, estructuralmente semejante a la LDL y que contiene a la apoproteína(a) [apo(a)]. La Lp(a) se forma por la interacción en el plasma de las LDL con la apo(a), sintetizada en el hígado. No se conoce la causa de los niveles bajos de la Lp(a) en la hipertrigliceridemia, sin embargo, estos pudiesen ser debidos a una mayor unión de la apo(a) a la VLDL y otras lipoproteínas ricas en triglicéridos en vez de las LDL. Al formar una lipoproteína que no contiene LDL, su tasa de eliminación probablemente sea mayor. En resumen, postulamos que la hipertrigliceridemia familiar puede ser un factor protector contra el desarrollo de aterosclerosis en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La disminución del riesgo aterogénico es explicado por disminución de la síntesis de partículas aterogénicas tales como LDL y Lp(a).

JUSTIFICACION

La diabetes mellitus tipo 2 es uno de los principales problemas de salud que enfrenta nuestro país. Por sus complicaciones crónicas, la diabetes incapacita temporal o definitivamente a millones de mexicanos en edades productivas. Unas de las complicaciones con mayor letalidad son las cardiovasculares. Por lo anterior, una de las líneas de investigación en diabetes es determinar los factores que determinan la aparición de las complicaciones tardías, en especial, la cardiopatía isquémica.

Uno de los principales determinantes para la aparición de la cardiopatía isquémica es la alteración del metabolismo de las lipoproteínas. Varias dislipidemias primarias se asocian a la DMT2, aumentando con ello el ya muy elevado riesgo de cardiopatía isquémica existente en la diabetes. Sin embargo, una de ellas, la hipertrigliceridemia familiar no se asocia a una mayor incidencia de complicaciones vasculares en población no diabética. La falta de asociación con complicaciones vasculares de la hipertrigliceridemia familiar puede ser explicada por los cambios en la cinética de las lipoproteínas en esta entidad. La enfermedad se caracteriza por una menor producción de lipoproteínas aterogénicas como las LDL y la Lp(a). Basados en el hecho que una de las características principales de la dislipidemia de la DMT2 es el acúmulo de estas lipoproteínas aterogénicas, la coexistencia de una alteración que bloquee la producción de dichas lipoproteínas disminuirá el riesgo de progresión de las lesiones vasculares. Por lo anterior postulamos que la hipertrigliceridemia

familiar es un factor protector para el desarrollo de complicaciones aterosclerosas de la DMT2.

De confirmarse nuestra hipótesis, este trabajo tendrá importantes implicaciones diagnósticas y terapéuticas además de aumentar los conocimientos sobre interacciones de los distintos factores que determinan la aparición de la cardiopatía isquémica.

HIPOTESIS

- 1.- La hipertrigliceridemia familiar disminuye la prevalencia de cardiopatía isquémica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- 2.- La hipertrigliceridemia familiar disminuye la prevalencia de aterosclerosis carotídea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- 3.- La hipertrigliceridemia familiar disminuye la prevalencia de insuficiencia arterial de miembros inferiores en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

OBJETIVOS

- 1.- Investigar la prevalencia de cardiopatía isquémica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipertrigliceridemia familiar (casos) y compararlos con pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin la dislipidemia (controles).
- 2.- Investigar la prevalencia de aterosclerosis carotídea significativa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipertrigliceridemia familiar y compararlos con pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin la dislipidemia.
- 3.- Investigar la prevalencia de insuficiencia arterial de miembros inferiores en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipertrigliceridemia familiar y compararlos con pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin la dislipidemia.

HIPOTESIS

- 1.- La hipertrigliceridemia familiar disminuye la prevalencia de cardiopatía isquémica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- 2.- La hipertrigliceridemia familiar disminuye la prevalencia de aterosclerosis carotídea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- 3.- La hipertrigliceridemia familiar disminuye la prevalencia de insuficiencia arterial de miembros inferiores en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

OBJETIVOS

- 1.- Investigar la prevalencia de cardiopatía isquémica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipertrigliceridemia familiar (casos) y compararlos con pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin la dislipidemia (controles).
- 2.- Investigar la prevalencia de aterosclerosis carotídea significativa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipertrigliceridemia familiar y compararlos con pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin la dislipidemia.
- 3.- Investigar la prevalencia de insuficiencia arterial de miembros inferiores en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipertrigliceridemia familiar y compararlos con pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin la dislipidemia.

MATERIAL Y MÉTODOS:

I.- Diseño del estudio y tamaño de la muestra:

Estudio de cohortes comparativo, transversal, entre 45 pacientes con DMT2 e HTGF (casos) y 90 pacientes con DMT2 sin HTGF (controles). Se incluirán mínimo 2 controles por cada caso. Se seleccionó como evento principal la prevalencia de cardiopatía isquémica en diabetes mellitus. Basados en la literatura se escogió una prevalencia de 10 % de el evento principal. El estudio tiene la capacidad de detectar una diferencia de 7 % o más entre las prevalencias del grupo de casos y cotroles. El tamaño de la muestra se calculó en base a la siguiente fórmula:

$$\frac{2(\sigma)^2 (2\alpha + 2\beta)^2}{d^2}$$

donde:

σ = variancia esperada de fenómeno = 10 %

α = 1.96

β = 1.28

d = diferencia mínima entre ambos grupos = 7 %

Total = 45 casos.

II.- Criterios de inclusión:

Los criterios de inclusión para los casos son: pacientes con diagnóstico de HTGF y DMT2 con edad de 18-80 años, ambos sexos.

Los criterios de inclusión para los controles son: pacientes con diagnóstico de DMT2, edad 18-80 años, ambos sexos. Los controles se

parearon con los casos en base a sexo, edad +/- 5 años, presencia o ausencia de tabaquismo, presencia o ausencia de hipertensión arterial sistémica, tiempo de evolución de diabetes +/- 3 años, tratamiento similar (dieta, biguanidas, biguanidas + sulfonilurea, hipoglucemiantes + insulina, insulina).

III.- Criterios de exclusión:

Los criterios de exclusión son falta de disposición para participar en el estudio, nefropatía diabética, presencia de dislipidemias secundarias como por ingesta de esteroides, estrógenos, hipotiroidismo, hepatopatía, enfermedad renal crónica o nefrosis, alcoholismo. No será criterio de exclusión la dislipidemia diabética.

IV.- Criterios de eliminación:

Los criterios de eliminación son el encontrar en los casos otra dislipidemia primaria como hiperlipidemia familiar combinada o disbetalipoproteinemia.

V.- Definiciones operacionales:

- Diabetes mellitus tipo 2: Glucosa en ayuno mayor de 126 mg/dl en dos determinaciones, o mayor de 200 mg/dl a las dos horas en una curva de tolerancia a la glucosa, con carga de 75 grs. de glucosa, o glucosa mayor de 200 mg/dl, con síntomas de diabetes, sin evidencia de cetosis o factores de sugieran evidencia total o casi total de insulina al diagnóstico.
- Hipertrigliceridemia: Triglicéridos en ayuno mayores a 150 mg/dl.

- Hipercolesterolemia: Colesterol total (CT) mayor de 240 mg/dl. Se considera limítrofe con CT entre 200-240 mg/dl.
- Hipoalfaproteinemia: Colesterol HDL total menor a 35 mg/dl.
- Hipertrigliceridemia familiar: Dos o más integrantes de una familia con triglicéridos mayores a 300 mg/dl y colesterol total menor a 200 mg/dl. En casos con triglicéridos muy elevados, la relación triglicéridos:colesterol deberá ser mayor de 5:1. No se debe detectar otra posible etiología de hipertrigliceridemia en estos sujetos.
- Hiperlipidemia familiar combinada: Presencia de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y/o dislipidemia mixta, en al menos un miembro de la familia.
- Disbetalipoproteinemia: Presencia de niveles elevados de triglicéridos y colesterol en rangos similares, corroborados por β ancha en electroforesis de proteínas.
- Cardiopatía isquémica: En base a una prueba de esfuerzo positiva, definida como depresión del segmento ST mayor de 0.1 mm, con duración mayor de 0.08 seg., en más de 2 derivaciones continuas, durante más de 3 latidos seguidos; lo anterior con un ECG basal sin alteraciones. Se consideró cardiopatía isquémica como historia de infarto agudo del miocardio tratado en medio hospitalario, con presencia de ondas q patológicas.
- Aterosclerosis carotídea significativa: Obstrucción de la luz arterial mayor de un 70 %, en un ultrasonido carotídeo.

- Aterosclerosis carotídea con placa inestable: Placa ateromatosa con ecogenicidad heterogénea en un ultrasonido carotídeo.

VI.- Material y métodos:

Los pacientes fueron detectados en las consultas de Dislipidemias, Diabetes y Medicina Interna del Instituto Nacional de la Nutrición. En una búsqueda dirigida de casos, se evaluaron los expedientes de todos los pacientes que tenían determinación de TGC, realizada en el Departamento de Diabetes y Metabolismo de Lípidos; si ésta era mayor de 300 mg/dl y se cumplían los criterios de inclusión, se procedió a realizar un estudio familiar de lípidos (en todos los familiares de primer grado). Solo se incluyeron pacientes que tuvieran un estudio familiar diagnóstico de HTGF. A los casos y a sus controles se les explicó el protocolo y se les invitó a participar. Se incluyeron los pacientes una vez que hubieron firmado el consentimiento para participar en el protocolo (ver anexo 1). A todos los pacientes que aceptaron ingresar al estudio se les realizó una historia clínica y exploración física completa, con énfasis en sistemas cardiorrespiratorio, nervioso, endócrino, vascular periférico (ver hoja de recolección de datos en anexo 2). El estado metabólico se evaluó en base al promedio de glucosa en las tres últimas determinaciones, realizadas en el Instituto, con el método enzimático de punto final (glucosa hexocinasa, Synchron CX4). Se recabaron en los casos el perfil de lípidos: TGC, CT, colesterol HDL al momento del diagnóstico de su enfermedad y en los controles el último perfil de lípidos. Los TGC y colesterol total se realizaron con el método

enzimático colorimétrico (Synchron CX4) y el colesterol HDL con el método de precipitación con dextran sulfato y magnesio y el método enzimático colorimétrico (Synchron CX4). Las complicaciones cardiovasculares se investigaron por medio de la historia clínica, examen físico completo, electrocardiograma (ECG) en reposo, prueba de esfuerzo, doppler carotídeo y determinación de índices tobillo:brazo. Por otro lado se investigó si había alteraciones en estudios generales como: biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, tiempos de coagulación, pruebas de función hepática, pruebas de función tiroidea.

VII.- Ética:

Este protocolo se llevó a cabo después de la aprobación del Comité de Estudios en Humanos del Instituto Nacional de la Nutrición. A los pacientes y controles se les informó del contenido del estudio y sus objetivos, así como de los resultados de su examen físico o estudios.

VIII.- Estadística:

Las diferencias entre los casos y los controles se analizaron utilizando en caso de ser variables continuas la prueba de Wilcoxon. El riesgo relativo fue estimado calculando la razón de momios y su intervalo de confianza. La relación existente entre las variables fue analizada utilizando el coeficiente de correlación de Pearson.

RESULTADOS

Se incluyeron 19 casos y 33 controles, de los cuales fueron 15 y 29 mujeres respectivamente. La edad promedio \pm DE de los casos fue de 52.1 \pm 12.6 años y de los controles 50.9 \pm 11.8. El índice de masa corporal de los casos fue de 28.3 \pm 3.5 kg/m² y 28.7 \pm 4.2 para los controles. El tiempo de evolución después del diagnóstico de diabetes fue de 6.4 \pm 8.0 años para los casos 6.6 \pm 7.7 para los controles. Siete casos (37%), y 13 controles (39%), presentaron hipertensión arterial (HTA) concomitante. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos. Tabla 1.

Tabla 1. Características generales de la población.

	Número de pacientes	Número de pacientes de sexo femenino	Edad \pm DE (rango) Años	IMC \pm DE (rango) kg/m ²	Tiempo de evolución de diabetes \pm DE (rango). Años.	Número de pacientes con HTA.
Casos	19	15	52.1 \pm 12.6 (28-72)	28.3 \pm 3.5 (23.3-38)	6.4 \pm 8.0 (1-27)	7
Controles	33	29	50.9 \pm 11.8 (31-73)	28.7 \pm 4.2 (21.7-38.5)	6.6 \pm 7.7 (1-27)	14
p		0.19	0.73	0.72	0.93	0.85

El tratamiento que llevaban los casos y controles se ejemplifica en la tabla 2. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

Tabla 2. Tratamiento de diabetes.

Tratamiento	No. Casos	No. Controles
Dieta	1	1
Biguanidas	4	10
Sulfonilureas	4	7
Biguanidas/Sulfonilureas	8	11
Hipoglucemiantes/Insulina	0	1
Insulina	2	3
Total	19	33

$p > 0.1$

Las concentraciones de TGC (promedio - mediana) fueron de 1653 - 680 mg/dl para los casos y de 132 ± 52 (promedio \pm DE) para los controles. El colesterol total \pm DE fue de 320 ± 196 mg/dl para los casos y 189 ± 28 para los controles. El colesterol HDL fue de 30 ± 5 mg/dl para los casos y de 47 ± 13 para los controles. La glucosa promedio de las 3 últimas visitas de los casos fue de 160 ± 68 mg/dl y 163 ± 53 para los controles. No hubo diferencia significativa en el control metabólico entre ambos grupos. Los niveles de lípidos presentaron diferencias significativas esperables, dado la presencia o no de la dislipidemia primaria. Tabla 3.

Tabla 3. Concentraciones de lípidos y glucosa.

	TGC±DE(rango) mg/dl.	CT±DE(rango) mg/dl.	HDL±DE(rango) mg/dl.	Glucosa±DE(ran- go) mg/dl.
Casos	1653 - 680* (310-9000)	320±196(154- 980)	30±5 (23-40)	160±68(98-306)
Controles	132±52(54- 267)	189±28(142- 253)	47±13(30-80)	163±53(95-291)
p	0.0003	0.0004	0.00001	0.83

*Las cifras corresponden a promedio - mediana

En ningún caso o control la relación tobillo/brazo fue menor a 0.7 o hubo presencia de síntomas sugerentes de insuficiencia arterial de miembros inferiores.

Del total de casos, se realizaron 14 (73.6 %) pruebas de esfuerzo, de las cuales una resultó positiva, el resto de pacientes tenían ECG en reposo normal y ausencia de síntomas de cardiopatía isquémica. Las causas por las cuales no se realizó la prueba de esfuerzo fueron: incapacidad para localizar a los pacientes o motivos personales de los pacientes para acudir a su realización; un paciente de sexo masculino de 61 años, con 11 años de evolución de diabetes, falleció por cáncer de páncreas antes de la realización de la prueba, no se documentó cardiopatía isquémica antes de su muerte. Del total de controles se realizaron 24 (72.7 %) pruebas de esfuerzo, de las cuales 4 resultaron positivas, un paciente más presentó una prueba anormal, pero insuficiente para hacer el diagnóstico de cardiopatía isquémica. Los pacientes que no se realizaron la prueba de esfuerzo, no presentaban datos de cardiopatía isquémica por cuadro clínico o ECG en reposo. Las causas para no realizar la prueba fueron incapacidad para localizar a los pacientes o motivos

personales de los pacientes para acudir a su realización, una paciente presentó descontrol hipertensivo en varias ocasiones, que limitó la realización de la prueba de esfuerzo. Aunque no se observó diferencia significativa, se observó una tendencia a mayor porcentaje de cardiopatía isquémica en controles. Tabla 4.

Tabla 4. Presencia de cardiopatía isquémica.

	Cardiopatía isquémica presente (%)	Cardiopatía isquémica ausente o no demostrada (%)
Casos	1 (5.2 %)	18 (94.8 %)
Controles	4 (12.1%)	29 (87.9 %)

La razón de momios (IC) para la presencia de cardiopatía isquémica fue de 0.4 (0.23-2.0).

Del total de casos se realizaron 13 (68.4 %) ultrasonidos doppler carotídeos, del grupo de controles se realizaron 26 (78.7 %) estudios. Ninguno de los pacientes presentó aterosclerosis carotídea significativa o placa ateromatosa inestable. Ninguno de los casos o controles presentó soplos carotídeos que sugirieran aterosclerosis.

DISCUSION

La diabetes mellitus tipo 2 es un problema de salud en México, por su alta prevalencia y las complicaciones crónicas con que se relaciona (12). No hay ninguna duda en el papel aterogénico de la diabetes mellitus; la cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en pacientes con diabetes (2). Por otro lado, la hipertrigliceridemia familiar es una hiperlipidemia primaria de transmisión autosómica dominante, de penetrancia variable (37), que no se asocia a aterosclerosis, sin embargo si se asocia a diabetes, inclusive se ha demostrado que sujetos con hipertrigliceridemia familiar, tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes, al compararlos con sujetos con lípidos normales (44,45). Hasta la fecha no ha habido estudios que evalúen la interacción entre ambas patologías, que aparentemente tienen efectos contrarios en aterosclerosis.

Nuestra hipótesis es que las anomalías presentes en la hipertrigliceridemia familiar (menor producción de lipoproteínas aterogénicas como LDL's y Lp(a)) protegen contra los efectos deletéreos cardiovasculares de la DMT2. Para lo anterior se realizó un estudio de casos y controles, con pacientes con hipertrigliceridemia familiar y DMT2, los cuales se parearon en una forma estricta con pacientes con DMT2 sin la dislipidemia primaria. El pareamiento se realizó en base a edad, sexo, tabaquismo, hipertensión, tiempo de evolución de diabetes y tratamiento para la diabetes.

Los resultados mostrados son preliminares. Aunque no se observó protección en cardiopatía isquémica, el grupo de casos mostró un porcentaje

menor de dicha patología. Es necesario incluir el número de pacientes calculado en un inicio, para poder tener conclusiones de mayor peso, la falta de significancia podría ser únicamente por un número pequeño de pacientes. Por otro lado, está planeado continuar este estudio en forma prospectiva, lo cual dará una mayor fuerza a los resultados.

La aterosclerosis carotídea y la insuficiencia arterial de miembros inferiores no mostraron diferencias significativas. La falta de diferencias pueden ser explicada, además de lo mencionado con anterioridad, por el promedio de edad (54 años aprox.) y tiempo de evolución de la diabetes (7 años aprox.) de ambos grupos, que son tiempos relativamente pequeños para observar presencia de complicaciones macrovasculares de diabetes. Este puede ser un defecto del estudio, ya que se está realizando un estudio transversal para evaluar complicaciones que ocurren a través del tiempo; un estudio prospectivo reforzaría de esta forma nuestra hipótesis; sin embargo, estos llevan mucho más tiempo e implican mayores costos.

Ya que este estudio no es cegado, no es posible descartar sesgos de selección, que es un problema potencial en este tipo de protocolos. Por lo anterior, se trató en lo posible, no evaluar presencia o ausencia de enfermedades cardiovasculares, durante el proceso de selección de casos y controles.

Es importante recalcar que el presente estudio es un estudio inicial sobre una hipótesis nueva, no evaluada con anterioridad. Es por ello, que el presente

estudio transversal, con sus limitaciones, si logra confirmar nuestra hipótesis, podría crear nuevas preguntas en el campo poco explorado de la relación entre la hipertrigliceridemia familiar, aterosclerosis y diabetes; de igual forma se abrirían nuevas líneas de investigación en investigación básica, diagnóstico y tratamiento de dislipidemias primarias.

En el departamento de Diabetes y Metabolismo de Lípidos del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, recientemente se describió, como otra línea de investigación sobre este tema, la prevalencia de hiperlipidemias primarias en pacientes con DMT2 con cardiopatía isquémica (46). Se observó que un 47 % de los diabéticos con cardiopatía isquémica tienen una dislipidemia primaria: un 29 % del total de pacientes tienen hiperlipidemia familiar combinada (HLFC), un 14 % hipertrigliceridemia familiar (HTGF), un 3 % hipoalfalipoproteinemia aislada y un 1 % hiperlipidemia poligénica; un 33 % presentó otras dislipidemias secundarias y el restante 23 % lípidos normales. Al analizar los pacientes con HLFC e HTGF por separado se observó que los pacientes con HTGF tenían más frecuencia de tabaquismo y nefropatía diabética, que pueden explicar la prevalencia de cardiopatía isquémica encontrada en este grupo de pacientes. Sin embargo, le resta fuerza a esta explicación, el hecho de que la HTA fue menos frecuente en pacientes con HTGF.

CONCLUSIONES

- 1.- Los resultados del presente estudio son preliminares por el número pequeño de pacientes incluidos.
- 2.- Se observó una prevalencia menor de cardiopatía isquémica en los pacientes con DMT2 e hipertrigliceridemia familiar, al compararlos con pacientes con DMT2 sin la dislipidemia. Sin embargo, la hipertrigliceridemia no confirió protección para cardiopatía isquémica.
- 3.- No se observó ninguna diferencia en la prevalencia de aterosclerosis carotídea en ambos grupos.
- 4.- No se observó ninguna diferencia en la prevalencia de insuficiencia arterial de miembros inferiores en ambos grupos.
- 5.- Dados los resultados hasta ahora obtenidos, un estudio prospectivo sería deseable para dar mayor fuerza a nuestras hipótesis.

ANEXO 1.**Consentimiento para participar en protocolo de investigación.
(Caso)**

Participante: _____

Investigadores principales: Dr. Carlos Alberto Aguilar S., Dr. José Gallegos Mtz.

Título del proyecto: "¿Es la hipertrigliceridemia familiar un factor protector de riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2".

1.- Usted será invitado a participar en el estudio conducido por el Dr. Gallegos y Dr. Aguilar. El objetivo del proyecto es:

Determinar si pacientes con hipertrigliceridemia familiar y diabetes mellitus tipo 2, tiene menor frecuencia de enfermedades cardiovasculares, que enfermos con diabetes mellitus tipo 2 sin hipertrigliceridemia familiar.

2.- Su participación incluirá:

Se invitará a participar a pacientes con hipertrigliceridemia familiar y diabetes mellitus tipo 2, en los que se evaluará si presentan enfermedades cardíacas, de las arterias periféricas y cerebrales. Los resultados obtenidos servirán como marco de comparación para lo observado en pacientes con diabetes mellitus sin hipertrigliceridemia familiar. Para lo anterior se realizará un interrogatorio y exploración física completa. Se solicitarán exámenes de laboratorio y electrocardiograma, en caso de no contar con estudios recientes. Se practicará un ultrasonido de cuello para evaluar si hay enfermedad en las arterias del cuello. Si hay indicación clínica se realizarán estudios adicionales para evaluar enfermedades cardíacas.

3.- Posibles riesgos y molestias asociadas a este estudio:

No existen riesgos importantes en la evaluación cardiovascular. En la prueba de esfuerzo si el paciente padeciera del corazón pudiera presentar dolor de pecho, sin embargo el riesgo es bajo ya que el estudio lo realiza un cardiologo para detectar y tratar cualquier problema oportunamente. En caso necesario se tomarán muestras de sangre, la cantidad es mínima. El ultrasonido de cuello practicamente no tiene riesgos, se coloca un transductor en cuello, que no produce dolor, molestias o complicaciones. Si se detectaran anormalidades se realizará el estudio de estas, sin afectar la participación en el estudio. Una posible molestia será acudir al Instituto para la realización de la evaluación física y para los estudios de laboratorio y gabinete.

4.- Los posibles beneficios para usted y para la sociedad incluyen:

A los pacientes que acepten participar en el estudio se les practicará una evaluación completa y gratuita. La diabetes mellitus es una enfermedad que aumenta la frecuencia de enfermedades del corazón, que en ocasiones no provoca síntomas; con estos estudios podría detectarse en forma más temprana y así tratarse oportunamente. Por otro lado la sociedad se beneficiará por la obtención de nuevos conocimientos.

5.- Usted tiene la alternativa de no participar.

6.- Los investigadores del Instituto Nacional de la Nutrición tomarán todas las medidas razonables para proteger la confidencialidad de los datos obtenidos. Su identidad no será revelada en la publicación que resulte del estudio.

7.- Su participación es voluntaria y usted se puede negar a participar en el estudio en cualquier momento.

8.- Usted será informado de cualquier nuevo hallazgo obtenido durante el curso del estudio. El investigador puede excluirlo del estudio si así lo considera conveniente.

He leído esta hoja de consentimiento y se me ha dado la oportunidad de resolver las posibles dudas. Podré recibir una copia de mis resultados en caso de solicitarla. Con mi firma confirmo mi deseo de participar en el estudio.

Firma del participante (Fecha)

Firma de un testigo

Firma de un testigo

**Consentimiento para participar en protocolo de investigación.
(Control)**

Participante: _____

Investigadores principales: Dr. Carlos Alberto Aguilar S., Dr. José Gallegos Mtz.

Título del proyecto: "¿Es la hipertrigliceridemia familiar un factor protector de riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2".

1.- Usted será invitado a participar en el estudio conducido por el Dr. Gallegos y Dr. Aguilar. El objetivo del proyecto es:

Determinar si pacientes con hipertrigliceridemia familiar y diabetes mellitus tipo 2, tiene menor frecuencia de enfermedades cardiovasculares, que enfermos con diabetes mellitus tipo 2.

2.- Su participación incluirá:

Se invitará a participar a pacientes con diabetes mellitus tip 2, en los que se evaluará si presentan enfermedades cardíacas, de las arterias periféricas y cerebrales. Los resultados obtenidos servirán como marco de comparación para lo observado en pacientes con hipertrigliceridemia familiar y diabetes mellitus. Para lo anterior se realizará un interrogatorio y exploración física completa. Se solicitarán exámenes de laboratorio y electrocardiograma, en caso de no contar con estudios recientes. Se practicará un un ultrasonido de cuello para evaluar si hay enfermedad en las arterias del cuello. Si hay indicación clínica se realizarán estudios adicionales para evaluar enfermedades cardíacas.

3.- Posibles riesgos y molestias asociadas a este estudio:

No existen riesgos importantes en la evaluación cardiovascular. En la prueba de esfuerzo si el paciente padeciera del corazón podudiera presentar dolor de pecho, sin embargo el riesgo es bajo ya que el estudio lo realiza un cardiologo para detectar y tratar cualquier problema oportunamente. En caso necesario se tomarán muestras de sangre, la cantidad es mínima. El ultrasonido de cuello practicamente no tiene riesgos, se coloca un transductor en cuello, que no produce dolor, molestias o complicaciones. Si se detectaran anormalidades se realizará el estudio de estas, sin afectar la participación en el estudio. Una posible molestia será acudir al Instituto para la realización de la evaluación física y para los estudios de laboratorio y gabinete.

4.- Los posibles beneficios para usted y para la sociedad incluyen:

A los pacientes que acepten participar en el estudio se les practicará una evaluación completa y gratuita. La diabetes mellitus es una enfermedad que aumenta la frecuencia de enfermedades del corazón, que en ocasiones no provoca síntomas; con estos estudios podría detectarse en forma más temprana y así tratarse oportunamente. Por otro lado la sociedad se beneficiará por la obtención de nuevos conocimientos.

5.- Usted tiene la alternativa de no participar.

6.- Los investigadores del Instituto Nacional de la Nutrición tomarán todas las medidas razonables para proteger la confidencialidad de los datos obtenidos. Su identidad no será revelada en la publicación que resulte del estudio.

7.- Su participación es voluntaria y usted se puede negar a participar en el estudio en cualquier momento.

8.- Usted será informado de cualquier nuevo hallazgo obtenido durante el curso del estudio. El investigador puede excluirlo del estudio si así lo considera conveniente.

He leído esta hoja de consentimiento y se me ha dado la oportunidad de resolver las posibles dudas. Podré recibir una copia de mis resultados en caso de solicitarla. Con mi firma confirmo mi deseo de participar en el estudio.

Firma del participante (Fecha)

Firma de un testigo

Firma de un testigo

Nombre: _____	Registro: _____
Fecha de nacimiento: _____	Lugar de procedencia: _____
Sexo: _____	Estado civil: _____
Fecha de inclusión: _____	Edad a su ingreso: _____
Domicilio: _____	
Teléfono: _____	
Ocupación: _____	

Factores de riesgo:**1. Tabaquismo:**

Duración: _____ años No. cigarros promedio/día _____

Consumo actual: Si No Índice tabáquico _____

2. Hipertensión arterial:

Tiempo de evolución: _____ años. Presión arterial más alta registrada _____

Historia de complicaciones agudas: _____

Tratamiento previos y actuales: _____

3. Obesidad:

Edad de inicio de la obesidad _____ años Distribución de grasa corporal _____

Peso máximo: _____ kg Peso mínimo en los últimos cinco años _____ kg

Se encuentra en algún programa para perder peso: Si No

Historia familiar de obesidad: Si No

4. Diabetes:

Edad al diagnóstico: _____ años. Tratamiento: _____

Historia familiar de diabetes: Si No Cetoacidosis: Si No

Tiempo de evolución de la DM al que se inicio el tratamiento con insulina: _____

Complicaciones:

Neuropatía somática Si No Neuropatía visceral Si No

Pie diabético Si No Retinopatía proliferativa Si No

Amputaciones Si No EVC Si No

Cataratas Si No

5. Menopausia:

Edad de aparición: _____ Etiología: _____

Edad de inicio tx sustitutivo: _____ Tipo: _____

Duración del tratamiento: _____

Diagnósticos previos: _____

Historia Familiar:

Parentesco	V oM	Edad	Colest.	Triglicér.	C-HDL	Card. isq.	HTA	EVC	Obe-sidad	Claudic	Tabaq	Muerte súbita	DM II
Abuelo paterno													
Abuela paterna													
Abuelo materno													
Abuela materna													
Padre													
Madre													
Hermanos													
Hijos													
Tios paternos													
Tios maternos													
Otros													

v= vivo

m=muerto

Anote la cifra de lípidos más reciente o la más representativa.

Conteste si, no o se ignora en las últimas siete columnas.

Características de la dislipidemia:

Edad al diagnóstico: _____ años Historia de pancreatitis Si No
 Tratamientos (Fecha de inicio y suspensión): _____

Sintomatología:

Piel: _____
 Oídos, nariz y garganta: _____
 Respiratorio: _____
 Cardiovascular: _____
 Gastrointestinal: _____
 Genitourinario: _____
 Musculoesquelético: _____
 Endócrino: _____
 Neurológico: _____
 Psiquiátrico: _____
 Otras: _____

Exámen físico:

Peso: _____ Talla: _____ Perim abdominal: _____
 Relación cintura cadera: _____ Pliegue bicipital: _____
 P. arterial (decubito y sentado): _____ F. cardíaca: _____
 Xantasma Si No Xantomas tendinosos: Si No
 Xantomas eruptivos Si No Xantomas tuberosos: Si No
 Soplos carotídeos Si No Tiroides anormal Si No
 Arritmias Si No Hepatolegalia Si No
 Pulsos pedio Normal Anormal _____ Pulso popliteo Normal Anormal _____
 Pulso tibial p. Normal Anormal _____
 Hallazgos en la exploración física: _____

Exámenes de laboratorio:

Glucemia: _____ Ac. Úrico: _____ Creatinina: _____
 F. alcalina: _____ Albuminuria: _____ Albumina: _____
 TSH: _____ T4: _____ T3: _____
 CT3: _____ Hemoglobina: _____ Leucocitos: _____
 Plaquetas: _____
 CTGO: Glucosa: 0: _____ 60: _____ 120: _____
 CTGO: Insulina: 0: _____ 20: _____ AGNE: _____

Bibliografia:

- 1.- Krolewky AS. Epidemiology of late complications of diabetes mellitus, in Kahn CR, Weir GC: Joslin's diabetes mellitus, ed 13. Philadelphia, Lea & Febiger, 1994, p610.
- 2.- Diabetes 1996 Vital Statistics. American Diabetes Association.
- 3.- Fontbonne A. Relationship between diabetic dyslipoproteinemia and coronary heart disease risk in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes/Metabolism Reviews 1991; 7:179-189.
- 4.- American Diabetes Association. Consensus Statement: Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care 1989, 12:573-579.
- 5.- Karam JH. Type II diabetes and syndrome X. Endocrinol Metab Clin North Am 1992; 21:329-250.
- 6.- Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. N Engl J Med 1989, 320:702-706.
- 7.- Foster DW Insulin resistance a secret killer?(editorial). N Engl J Med 1989, 320:733-734.
- 8.- Harris MI. Epidemiological correlates of NIDDM in hispanics, whites and blacks in the U.S. population. Diabetes Care 1991, 14(Suppl. 3):639-648.

- 9.- Warram JH, Rich SS, Krowky AS. Epidemiology and genetics of diabetes mellitus, en Kahn CR, Weir CR: Joslin's diabetes mellitus, ed 13. Philadelphia, Lea & Febiger, 1994, pp 207.
- 10.- Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, et al. Hyperinsulinemia in a population at high risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1986, 315:220-224.
- 11.- Flegal KM, Ezzati ME, Harris MI, et al. Prevalence of diabetes in mexican-americans, cubans, and puerto ricans from the hispanic health and nutrition examination survey, 1982-1984. Diabetes Care 1991, 14(Suppl. 3):628-638.
- 12.- Secretaria de Salud. Encuesta Nacioal de Enfermedades Crónicas. México, D.F. 1993.
- 13.- West KM, Ahuja MMS, Bennett PH, et al. The role of circulating glucose and triglyceride concentrations and their interactions with other "risk factors" as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO multinational Study. Diabetes Care 1983, 6:361-369.
- 14.- Nelson RG, Siewvers ML, Knowler WC, et al. Low incidence of fatal coronary heart disease in Pima indians despite high prevalence of non-insulin-dependent diabetes. Circulation 1990; 81:987-995.
- 15.- Nichaman MZ, Garcia G. Obesity in hispanic americans. Diabetes Care 1991; 14(Suppl. 3):691-694.

- 16.- Hamman RF, Franklin GA, Mayer EJ, et al. Microvascular complications of NIDDM in hispanics and non-hispanic whites. San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care* 1991; 14(Suppl. 3):655-664.
- 17.- Stern MP, Gaskill SP, Allen CR, et al. Cardiovascular risk factors in Mexican American in Laredo, Texas. Prevalence of overweight and diabetes and distributions of serum lipids. *Am J Epidemiol* 1981 113:546-555.
- 18.- Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP, et al. Macrovascular complications in mexican americans with type II diabetes. *Diabetes Care* 1991; 14(Suppl. 3):665-771.
- 19.- Rewers M, Shetterly SM, Baxter J, et al. Prevalence of coronary heart disease in subjects with normal an impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus in a biethnic Colorado population. *Am J Epidemiol* 1992; 135:1321-1330.
- 20.- Mitchell BD, Hazuda HP, Haffner SM, et al. Myocardial infarction in mexican-americans and non hispanic whites. The San Antonio Heart Study. *Circulation* 1991; 83:45-51.
- 21.- Nelson RG, Sievers ML, Knowler WC, et al. Low incidence o fatal coronary heart disease in Pima indians despite high prevalence of non-insulin-dependent diabetes. *Circulation* 1990; 81:987-995.
- 22.- Stern MP, Bradshaw, Clayton WE, et al. Secular decline in death rates due to ischemic heart disease in mexican americans and non-hispanic whites in Texas, 1970-1980. *Circulation* 1987; 76:1245-1250.

- 23.- Stern MP, Knapp JA, Hazuda HP, et al. Genetic and environmental determinants of type II diabetes in mexican americans. Is there a "descending limb" to the modernization/diabetes relationship? *Diabetes Care* 1991; 14(Suppl. 3):649-654.
- 24.- Mitchell BD, Haffner SM, Hazuda HP, et al. Diabetes and coronary heart disease risk in Mexican Americans. *Ann Epidemiol* 1992; 2:101-106.
- 25.- Carter JS, Wiggins CL, Becker TM, et al. Diabetes mortality among New Mexico's American indian, Hispanic and non-Hispanic white populations, 1958-1987. *Diabetes Care* 1993; 306-309.
- 26.- Brown WW. Lipoprotein disorders in diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 1994; 78:124-161.
- 27.- Aguilar-Salinas CA. Dislipidemia y Diabetes Mellitus en Carlos Posada Romero: *Dislipidemias y Aterosclerosis*, 1a. ed., Interamericana-McGraw Hill, 1995, pp131-148.
- 28.- Dunn FL. Hyperlipidemia in Diabetes Mellitus. *Diabetes/Metabol Reviews* 1990, 6:47-61.
- 29.- Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, et al. Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in humans. *J Clin Invest* 1995; 95:158-166.
- 30.- Taskinen MR. Hormones, diabetes mellitus and lipoproteins. *Curr Op Lipid* 1991; 2:187-205.

- 31.- Ginsberg HN. Lipoprotein physiology in nondiabetic and diabetic stated. *Diabetes Care* 1991; 14:839-855.
- 32.- Howard BV, Abbott WGH, Beltz WF, et al. Integrated study of low density lipoprotein metabolism and very low density lipoprotein metabolism in non-insulin-dependent diabetes. *Metabol* 1987; 36:870-877.
- 33.- Tomkin GH, Owens D. Insulin and lipoprotein metabolism with special reference to the diabetic state. *Diabetes/Metabol Reviews* 1994; 10:225-252.
- 34.- Fievet C, Fruchart C. HDL heterogeneity and coronary heart disease. *Diabetes/Metab Reviews* 1991; 7:155-162.
- 35.- Patsch JR. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994; 110(Suppl):S23-S26.
- 36.- Brown WV. Lipoprotein disorders in diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 1994; 78:143-161.
- 37.- Assmann G and Brewer HB. Genetic (primary) forms of hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 1991; 68(Suppl):13A-16A.
- 38.- Austin MA, Hokanson JE. Epidemiology of triglycerides, small dense low density lipoprotein and lipoprotein(a) as risk factors for coronary heart disease. *Med. Clin North Am* 1994; 78:99-115.
- 39- Brunzell JD, Schrott HG, Motulsky, et al. Myocardial infarction in the familial forms of hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1976; 25:313-320.
- 40.- Eisenberg S. Lipoprotein abnormalities in hypertriglyceridemia: significance in atherosclerosis. *Am Heart J* 1987; 113:555-561.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA