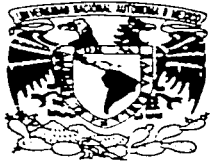


11213
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y
NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

PREVALENCIA DE SINDROME METABOLICO
EN HIPERLIPIDEMIA FAMILIAR COMBINADA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA

P R E S E N T A .

DRA. MARGARITA ZAMORA BARRON

TUTOR: DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS

MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE/2003.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



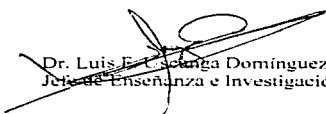
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

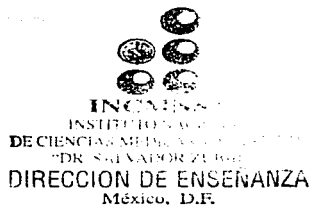
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

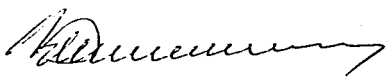
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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


**TESIS CON
FALLA DE
ORIGEN**

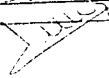

~~Dr. Luis E. Cortina Domínguez~~
~~Jefe de Enseñanza e Investigación~~




Dr. Francisco J. Gómez Pérez
Jefe Del Departamento de
Endocrinología y Metabolismo




Dr. Carlos A. Aguilar Salinas
Tutor de Tesis
Subjefe del Departamento de
Endocrinología y Metabolismo

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcionado
NOMBRE: Margarita Zamora
Baños
FECHA: 09/07/2008
FIRMA: 

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONTENIDO

1.- Introducción

2.- Justificación

3.- Objetivo

4.- Material y métodos

5.- Resultados

6.- Anexos

7.- Conclusiones

8.- Referencias Bibliográficas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PREVALENCIA DE SINDROME METABOLICO EN PACIENTES CON HIPERLIPIDEMIA FAMILIAR COMBINADA.

Introducción : La hiperlipidemia familiar combinada (HLFC) es la forma más común de las dislipidemias de origen genético, con una prevalencia de 0.5 a 2% en la población general y de 14% entre los sujetos con enfermedad cardiovascular prematura *(1,2)*

La descripción original de este trastorno fue hecha en 1973 por Goldstein et al. *(3)* Habitualmente las anomalías en los lípidos son moderadas, pero cuando coexiste una causa secundaria de hiperlipidemia, se ha reportado hipertrigliceridemia grave y dislipidemias mixtas. *(4)*

Se requiere la presencia de al menos un familiar con concentraciones altas de colesterol, otro con niveles anormales de triglicéridos y otro con ambos defectos. Por ello, para establecer el diagnóstico con certidumbre es necesario el estudio de cuantos miembros de la familia sean posibles. La ausencia de xantomas es un requisito indispensable para considerar un caso como afectado. *(5)*

Otras características de la enfermedad permiten sospechar su presencia. Las concentraciones de la apoproteína B generalmente se encuentran por arriba de la percentila 90 del grupo étnico correspondiente. En México este punto de corte corresponde a 108 mg/dl en hombres y 99 mg/dl en mujeres.

La HLFC se caracteriza por tener fluctuaciones espontáneas en las concentraciones de colesterol y triglicéridos. Por ello, se puede encontrar alternancia entre hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, una dislipidemia mixta o incluso normalización de la concentración de los lípidos séricos en el mismo individuo sin que exista ningún cambio en sus condiciones clínicas. La causa de estas fluctuaciones se desconoce. Sin embargo, la normalización

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

espontánea del perfil de lípidos no significa la desaparición del riesgo cardiovascular.(6) McNeely y cols demostraron recientemente que los individuos que tenían lípidos normales pero que habían sido considerados como afectados tenían una tasa de eventos cardiovasculares a 20 años similar a la de los sujetos hiperlipidémicos al diagnóstico. Esta aparente contradicción puede ser explicada por la presencia de la hiperapobetalipoproteinemia en la fase de aparente normalización de los lípidos séricos.

La hiperapobetalipoproteinemia se caracteriza por niveles anormalmente altos de apolipoproteína B (> 120 mg/dl) en las LDL's y el predominio de las subclases pequeñas y densas de estas lipoproteínas. El contenido de colesterol en las LDL's pequeñas y densas es menor de lo normal, lo que explica que los valores de colesterol y colesterol-LDL se mantengan en límites normales. Esta condición se considera como una variante de la HLFC ya que comparte algunas de las alteraciones de la cinética de las lipoproteínas descritas en pacientes con HLFC. La prevalencia de la hiperapobetalipoproteinemia varía en la población estudiada. De acuerdo a datos de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas, 2.2% de la población con lípidos normales tiene niveles altos de apoB en plasma. La aterogenicidad de la hiperapobetalipoproteinemia ha sido demostrada al encontrar una prevalencia de enfermedad cardiovascular mayor a la esperada en estudios transversales y por estudios prospectivos (21)

No todos los pacientes con HLFC tienen aumento en la tasa de secreción hepática de lipoproteínas. Aguilar Salinas y cols. (22) describieron una familia con hiperlipidemia familiar combinada en quienes se midió la cinética de las lipoproteínas que contienen la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

apoproteína B: ninguno de sus miembros tenía sobreproducción hepática de lipoproteínas. En estos casos, la hiperlipidemia se explicó por disminución en el catabolismo de las VLDL's y de las LDL's. El mismo defecto metabólico se observó en todos los individuos sin importar el patrón de lípidos existente. Este dato sugiere que defectos adicionales en la composición de las lipoproteínas deben contribuir en la expresión fenotípica de la enfermedad. Estos hallazgos son una prueba de la heterogeneidad de la enfermedad.

La etiología de la enfermedad se desconoce. Factores genéticos y ambientales parecen intervenir en su fisiopatología. Los estudios de genética en la HLFC han sido complicados y diversos grupos han buscado los genes causantes de la enfermedad sin éxito. (7-15). Existe evidencia de la participación de varios loci en distintas familias y poblaciones. Los genes candidato más estudiados son la lipasa lipoproteica y el complejo de apoproteínas A1/CIII/AIV localizados en el cromosoma 11.

Otros factores genéticos o ambientales modifican la expresión clínica de la enfermedad. La presencia de los alelos E2 y E4 de la apoproteína E magnifican la severidad de la dislipidemia. Por otra parte, la concentración de los lípidos séricos se encuentra en relación directa con el contenido de grasa corporal y la edad.

En cuanto al tratamiento, el objetivo es prevenir la aparición o recurrencia de eventos cardiovasculares. Debido a que los sujetos con esta entidad clínica presentan una incidencia mayor de enfermedad cardiovascular, los esfuerzos dirigidos a reducir la cantidad de lipoproteínas aterogénicas incluyendo el colesterol-LDL y las lipoproteínas ricas en triglicéridos deben ser considerados como la meta intermedia primaria. Los cambios en el estilo de vida, la dieta y el ejercicio son usualmente insuficientes para normalizar el perfil de lípidos. Como resultado, las medidas farmacológicas son frecuentemente empleadas en estos casos. El consumo de alcohol debe limitarse a una ración al día, debido al impacto de

este sobre la concentración de triglicéridos. Reducir el consumo de tabaco debe ser primordial, para reducir factores de riesgo, dada la relación entre tabaquismo y HDL bajo. La reducción de peso debe considerarse parte del tratamiento. La reducción de peso es capaz de reducir concentraciones de colesterol total, LDL colesterol, triglicéridos y apoproteína

Pocos estudios han evaluado la eficacia para reducir la mortalidad cardiovascular del tratamiento hipolipemiente en los pacientes con hiperlipidemia familiar combinada. Las estatinas y los fibratos constituyen las drogas de primera línea en el tratamiento de esta entidad. Los fibratos son útiles en el manejo de las dislipidemias alcanzando reducciones de hasta 40% en las concentraciones de triglicéridos, 18% en colesterol total y 15% en colesterol LDL, y aumentan el colesterol-HDL en un 20%. El estudio de Helsinki demostró que el empleo de un fibrato reduce la tasa de eventos cardiovasculares. Su eficacia para reducir los lípidos séricos fue demostrada por un estudio multicéntrico realizado en nuestro país. Se analizó el efecto del ciprofibrato y del gemfibrozil en pacientes con hiperlipidemias mixtas. Nuestro centro aportó 35 casos, todos ellos con HLFC. Los resultados demostraron que ambos fármacos son iguales en eficacia y seguridad. La concentración de la apoB disminuyó 18.6% durante el tratamiento con ciprofibrato y 14.4% con el empleo del gemfibrozil (24).

Las estatinas son inhibidores competitivos de la HMG-CoA reductasa, enzima limitante en la síntesis de colesterol. El mecanismo principal de acción de las estatinas es aumentar la tasa de eliminación de la apoB (25). Un análisis post-hoc del estudio LIPID demuestra que los casos con hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia son el grupo que mayor beneficio recibe del tratamiento con estatina; este es incluso mayor que el de los casos con colesterol LDL alto (26).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El conocimiento general indica que los sujetos con HLFC tienen un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular: Sin embargo, algunos estudios prospectivos, sugieren que tanto la HLFC como la Hipertrigliceridemia Familiar confieren un riesgo similar para mortalidad de origen cardiovascular (23)

La HLFC comparte algunas características con el Síndrome Metabólico; sin embargo, son dos patologías claramente distinguibles entre sí.

La primera como se mencionó previamente, puede presentar un patrón cambiante con predominio a veces de Hipertrigliceridemia y niveles bajos de HDLc, y otras de LDLc y/o hiperapobetalipoproteinemia que se encuentran en estrecha relación con la cantidad total de grasa visceral y por consiguiente un componente de resistencia a insulina

El síndrome metabólico engloba trastornos en el metabolismo de la glucosa y de la insulina, sobrepeso con predominio de la grasa visceral, hipertensión y dislipidemia. Su importancia radica en el desarrollo subsecuente de DM2 y Enfermedad Cardiovascular. (16 - 17).

En el Tercer Panel de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP- ATPIII) se emitieron los lineamientos para la detección y tratamiento del Síndrome Metabólico. (16)

En la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de EUA (NHANES III) se reportó una prevalencia del 22% de SXM en la población adulta, con predominio en grupos de edad avanzada (>40% en sujetos mayores de 60 años), y en poblaciones méxico-americanas (31.9%) y afro-americanas (21.6%). (17)

En la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC) realizada en 1993 en nuestro país se encontró una prevalencia de obesidad en el 21% de la población, y sobrepeso en el 38%, además de niveles bajos de HDL-c. (18-19)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Estudios de población recientes, han demostrado la prevalencia de Síndrome Metabólico en el 64.7% de los sujetos con HLFC, comparado con sólo el 18% de los sujetos controles, en asociación con enfermedad cardiovascular prematura (20).

Justificación y planteamiento del problema: La HLFC es la dislipidemia primaria más común. Por otro lado se ha encontrado una alta prevalencia de síndrome metabólico en población mexicana. Ambas patologías son causa de enfermedad cardiovascular prematura, con las implicaciones socio-económicas que esto representa. Se postula que la asociación de ambas pudiera incrementar aún más el riesgo cardiovascular y la aparición a edades tempranas de DM2 y sus complicaciones.

Por lo anterior es prioritario conocer la evolución de la enfermedad y su asociación con el síndrome metabólico, definir las características que comparten entre sí, las diferencias y el perfil de lípidos "típico", si es que lo hay de cada una de estas patologías, para incidir posteriormente en los factores que determinan un mal pronóstico.

Objetivo: Descripción de las características clínicas de casos mexicanos con HLFC y síndrome metabólico, además del perfil de lípidos en cada uno de ellos y el logro de las metas de tratamiento en estos grupos de pacientes.

Material y métodos: Se presentan datos de un corte transversal de un estudio prospectivo y observacional.

Se incluyeron un total de 102 pacientes con diagnóstico de HLFC en base a valores de colesterol y/o triglicéridos por arriba de la percentila 90, niveles de apoproteína B arriba de 100mg/dl en el caso índice y en dos o más de sus familiares, así como ausencia de

xantomias. Todos ellos acuden regularmente a la consulta de dislipidemias del INCMSZ. El estudio se llevó a cabo en el periodo comprendido entre septiembre del 2001 y marzo del 2003.

Se realizó una entrevista estructurada en todos los casos, previa firma de consentimiento. Para ello se utilizó un cuestionario, cuyo objetivo fue obtener información sobre la historia médica personal y familiar. En la misma visita se midió la presión arterial, la talla y el peso, este último se utilizó como estimador aproximado de la circunferencia de cintura.

Se registró la presión sistólica y diastólica empleando un esfigmomanómetro de mercurio; los sujetos permanecieron sentados y en reposo por cinco minutos antes de la medición. Para la medición del peso y la talla, los pacientes se retiraron los zapatos y suéteres. El peso fue medido en una báscula regularmente calibrada. El índice de masa corporal (IMC) se calculó dividiendo el peso (Kg) entre la talla (expresada en metros al cuadrado). La obesidad fue definida como un $IMC > 30\text{kg/m}^2$. Se emplearon los criterios del NCEP-ATP III para el diagnóstico del síndrome metabólico

Se obtuvieron muestras sanguíneas de todos los casos en por los menos dos ocasiones en el periodo antes mencionado. Se les indicó acudir previo ayuno de 9 a 12 horas. Todas las mediciones de laboratorio fueron realizadas en el laboratorio del Departamento de Endocrinología y Metabolismo del Instituto.

La glucemia plasmática se midió empleando el método de glucosa-oxidasa (Boehringer Mannheim). En la determinación del colesterol y de los triglicéridos se emplearon métodos enzimáticos comerciales (Boehringer Mannheim). El colesterol HDL fue medido después de precipitar las lipoproteínas que contienen la apoproteína B con fosfotungstato (Boehringer Mannheim). Los datos se analizaron en SPSS versión 8. Los resultados son

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

expresados como promedio \pm desviación estándar. Los datos fueron ajustados para edad, género, IMC, tabaquismo.

Resultados: Las características de los pacientes fueron las típicas de la HLFC. La edad promedio fue de 54 ± 15 años. Hubo predominio del sexo femenino (58%). Se encontró obesidad en el 27.5% y sobrepeso en el 44.1% de los sujetos. El IMC fue de 28.3 ± 6.5 kg/m².

El perfil de lípidos fue el descrito para HLFC: Colesterol T 232.7 ± 59.8 mg/dl, triglicéridos 311.6 ± 198 mg/dl, colesterol HDL 39.4 ± 12 mg/dl, colesterol LDL 144.5 ± 60.9 mg/dl y Apo B 160.5 ± 43.5 mg/dl. Con frecuencia se encontraron otros factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo 46.1%, diabetes 47.1%, hipertensión arterial 39.2%). **Tabla 1**

El 27.5% estaba en tratamiento con dieta, 16.7% con estatinas, 43.1% con fibratos y 11.8% con fibratos y estatinas, el 42.2% tomaba además aspirina.

En cuanto al logro de las metas, en la visita inicial para Colesterol total sólo el 32.7% alcanzó las cifras adecuadas, Triglicéridos 23.5%, HDL 29.6% y LDL 31.6%.

En una visita subsecuente, se encontró sobrepeso en el 60% de los sujetos (IMC 27 ± 4.6 kg/m²). En cuanto al logro de las metas el 39% alcanzó niveles deseables de Colesterol total (227.4 ± 57.4 mg/dl), Triglicéridos 25.6% (282.6 ± 173.8 mg/dl), HDL 36.6% (40.8 ± 11.4 mg/dl) y LDL 35.4% (144.59 ± 60.98 mg/dl). **Tabla 2**

La prevalencia de síndrome metabólico fue de 71.6% (n=73). La coexistencia de síndrome metabólico se asoció a concentraciones mayores de triglicéridos (201 ± 138 mg/dl vs 309 ± 166 , $p < 0.001$) y menores de colesterol HDL (46.2 ± 15.7 vs 37 ± 8.1 mg/dl, $p < 0.001$).

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre colesterol total, colesterol no HDL y LDL-c. **Tabla 3**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla I. Características Basales

N=102	
Edad (DE)	54±15
Sexo Femenino	58%
IMC (DE)	28.3±6.5
Tabaquismo	46.1%
Hipertensión	39.2%
DM2	47.1%
Obesidad	27.5%
Sobrepeso	44.1%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO ES
DE LA DIRECCION

TABLA 2. Logro de Metas

N=102	Medición basal	Logro de Metas	Medición 2	Logro de Metas 2
	(mg/dl)	(%)	(mg/dl)	(%)
Triglicéridos	311.6±198	23.5	282.6±173.82	25.6
Colesterol Total	232±59.8	32.7	227.4±57.45	39
HDL colesterol	39.4±12	29.6	40.83±11.42	36.6
LDL colesterol	144.4± 47.49	31.6	144.5±60.9	35.4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 3. HLFC con y sin síndrome metabólico

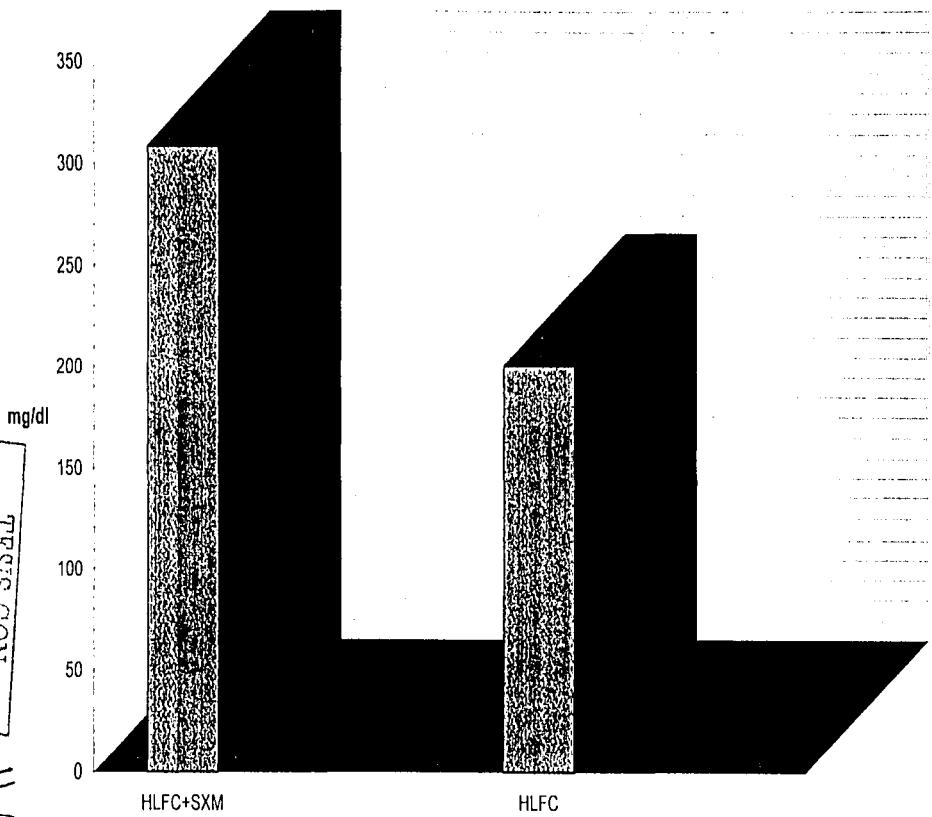
Perfil de Lípidos	HLFC + Sx metabólico (N= 73)	HLFC sin Sx metabólico (N= 29)	Valor de p
TGC (mg/dl)	309 ± 166	201 ± 138	< 0.001
Col T (mg/dl)	236 ± 54.6	223 ± 74.6	<0.64
HCLc (mg/dl)	37 ± 8.1	46.2 ± 15.7	<0.001
LDLc (mg/dl)	142.6 ± 50.1	148.3 ± 80	<0.80

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PAGINACION

DISCONTINUA

TGC en HLFC con y sin SXM

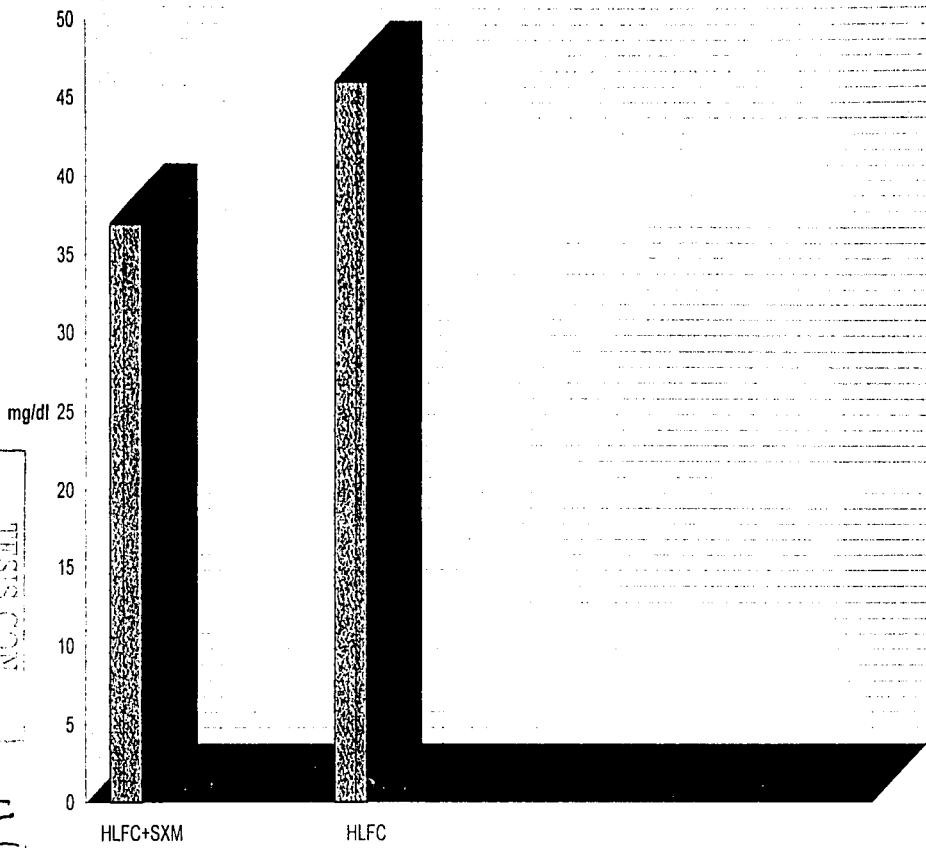


TESIS CON FALLA DE ORIGEN

112

p < 0.001

HDLc en HLFC con y sin SXM



mg/dl

TESTIS CON
FALLA DE OUGEN

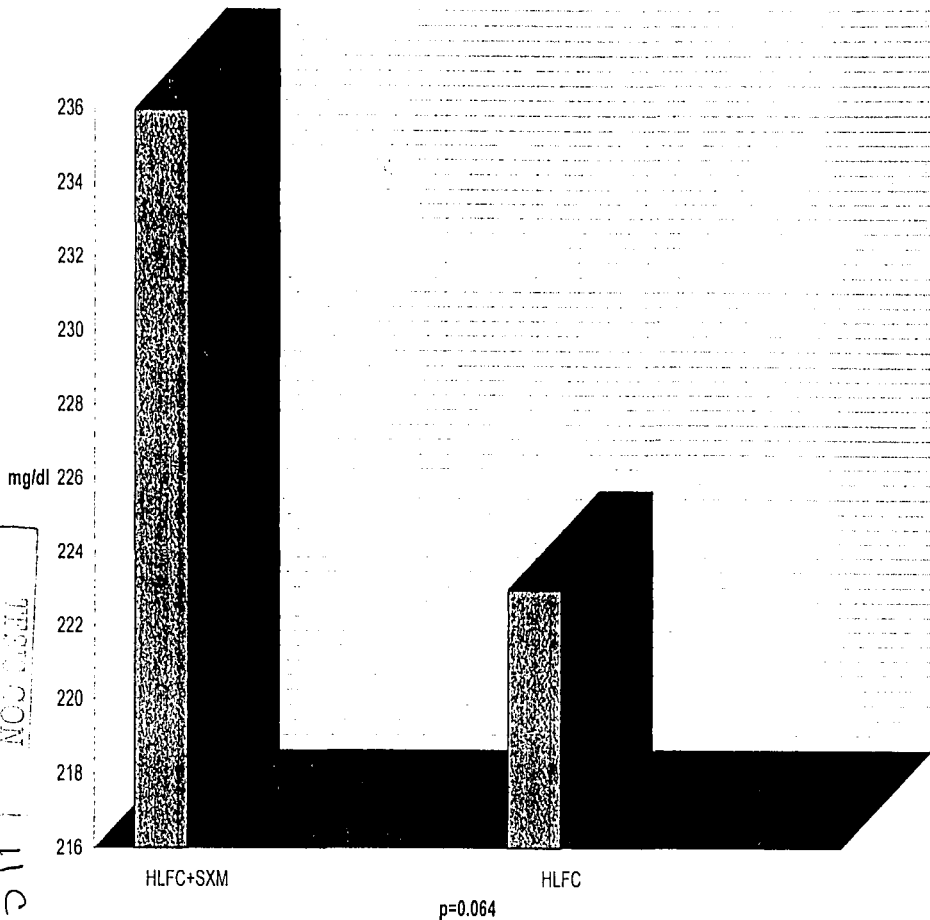
11 B

HLFC+SXM

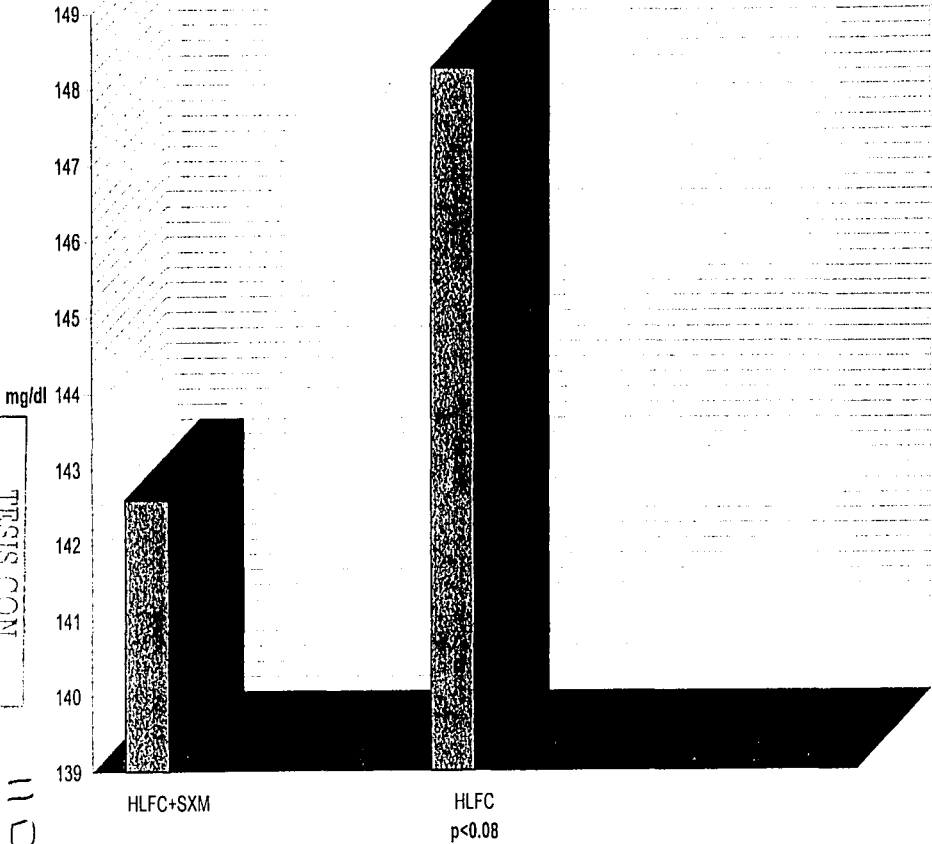
HLFC

p<0.001

Col T en HLFC con y sin SXM



LDL-c en HLFC con y sin SXM



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

110

Discusión:

La asociación entre aterogénesis prematura y la HLFC ha sido demostrada en estudios prospectivos. Su frecuencia la convierte en una de las dislipidemias más importantes. A pesar de ello, el conocimiento que tiene el médico de primer contacto sobre este padecimiento es insuficiente. Es necesario enseñar al médico sobre la importancia de los estudios familiares y de los exámenes necesarios para precisar la etiología de una dislipidemia. Los estudios familiares permiten identificar nuevos casos y con frecuencia iniciar tratamiento antes de la aparición de las complicaciones macrovasculares. La HLFC es un modelo de dislipidemia en el que la investigación clínica y bioquímica puede dar mayores beneficios. Por su frecuencia en nuestro país, debe ser considerado como uno de los problemas principales para el médico que trata pacientes con dislipidemias

El síndrome metabólico tiene una alta prevalencia (71.6%) en pacientes con HLFC, de acuerdo con éste trabajo y otros estudios recientemente publicados (23). Ambas entidades incrementan el riesgo cardiovascular por diferentes mecanismos y es posible que su asociación tenga un efecto aditivo sobre dicho riesgo.

Los datos sugieren que los pacientes con síndrome metabólico e HLFC suelen tener niveles más altos de triglicéridos, una mayor circunferencia de cintura que indica una mayor cantidad de grasa visceral y resistencia a insulina. Por otro lado, los pacientes con HLFC sin síndrome metabólico suelen tener niveles más altos de colesterol tanto de la subpartículas HDL como LDL y es probable que aún con perfiles de lípidos aparentemente normales tengan hiperapobetalipoproteinemia y un riesgo cardiovascular similar a los que tienen niveles de lípidos anormales (21).

Se especula que la conjunción de ambas patologías aumente aún más la mortalidad de origen cardiovascular, de ahí la importancia de identificar ambos e incidir en forma oportuna e individual en su tratamiento.

Algunas limitaciones de este estudio son la cantidad de pacientes, el tiempo de seguimiento y el hecho de haber utilizado el peso como medida indirecta de la circunferencia de cintura. Se requieren estudios a largo plazo con un mayor número de pacientes, para determinar el perfil de lípidos más prevalente en los pacientes con síndrome metabólico, y definir si este grupo en particular tiene un mayor riesgo de enfermedad y muerte de origen cardiovascular.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Referencias Bibliográficas

1. Davignon J, Genest J. Genetic of lipoprotein disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 521-534
2. Arner P: Is familial combined hyperlipidemia a genetic disorder of adipose tissue? *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 89-94
3. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WT, et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease, II: genetic analysis of lipids levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hypertipidemia. *J Clin Invest* 1973; 52: 1544-68.
4. Bredie SJ, Demacker PN, Stalenoaf AF: Metabolic and genetic aspects of familial combined hyperlipidemia with emphasis on low desnsity lipoprotein heterogeneity. *Eur J Clin Invest*. 1997; 27:802-811
5. Castellani LW, Weinreb A, Bodnar J, et al. Mapping of gene for combined hyperlipidemia in a mutant mouse stain. *Nat Genet* 1998; 18: 374-377
6. Mc Neely M, Edwards K, Marcovina S, Brunzell J, Motulsky A, Austin M. Lipoprotein and apolipoprotein abnormalities in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2001;159:471-81.
7. Ascaso JF, J Sales, A Merchante, J Real, R Lorente, J Martinez-Valls and R Carmena. Influence of obesity on plasma lipoproteins, glycaemia and insulinaemia in patients with familial combined hyperlipidaemia. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21:360-6.
8. Castellani LW, Weinreb A, Bodnar J, Gotto AM, Doolittle M, Mehrabian M, Demant P, Lusic AJ. Mapping a gene for combined hyperlipidemia in a mutant mouse strain. *Nat Genet* 1998;18:374-377.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9. De Graaf J, Stalenhoef AF. Defects of lipoprotein metabolism in familial combined hyperlipidaemia. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9:189-96.
10. Fredie SJ, van Drongelen J, Kiemeny LA, Demacker PN, Beatty TH, Stalenhoef AF. Segregation analysis of plasma apolipoprotein B levels in familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17: 834-40.
11. Wijsman EM, Brunzell JD, Jarvik GP, Austin MA, Motulsky AG, Deeb SS. Evidence against linkage of familial combined hyperlipidemia to the apolipoprotein AI-CIII-AIV gene complex. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18:215-26.
12. Ribalta J, La Ville AE, Vallve JC, Humphries S, Turner PR, Masana L. A variation in the apolipoprotein C-III gene is associated with an increased number of circulating VLDL and IDL particles in familial combined hyperlipidemia. *J Lipid Res* 1997; 38:1061-9.
13. Pihlajamaki J, Rissanen J, Heikkinen S, Karjalainen L, Laakso M. Codon 54 polymorphism of the human intestinal fatty acid binding protein 2 gene is associated with dyslipidemias but not with insulin resistance in patients with familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1039-44.
14. Tahvanainen E, Pajukanta P, Porkka K, Nieminen S, Ikavalko L, Nuotio I, Taskinen MR, Peltonen L, Ehnholm C. 1998. Haplotypes of the ApoA-I/C-III/A-IV gene cluster and familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:1810-7.
15. Pajukanta P, JD Terwilliger, M Perola, T Hiekkalinna, I Nuotio, P Ellonen, M Parkkonen, J Hartiala, K Ylitalo, J Pihlajamaki, K Porkka, M Laakso, J Viikari, C Ehnholm, MR Taskinen, and L Peltonen. Genomewide scan for familial combined

- hyperlipidemia genes in Finnish families, suggesting multiple susceptibility loci influencing triglyceride, cholesterol, and apolipoprotein B levels. *Am J Hum Genet.* 1999;64:1453-63.
16. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486
17. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings of the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287-356
18. Arroyo P; Loria A; Fernandez V; Flegal KM; Kuri-Morales P; Olaiz G; Tapia-Conyer R. Prevalence of pre-obesity and obesity in urban adult Mexicans in comparison with other large surveys. *Obes Res* 2000 Mar;8:179-85
19. Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Ríos-Torres JM, Gómez-Pérez FJ, Rull JA, et al. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey. *J Lipid Res* 2001;42:1298-307
20. Paul N, Hopkins MD, Gerardo Heiss MD, PhD, Curtis Ellison MD. Coronary Artery Disease Risk in familial combined hyperlipidemia an familial hypertriglyceridemia. *Circulation* 2003; 108: 519-523.
21. Valles V, Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ, Rojas R, Franco A, Olaiz G, Rull JA, Sepúlveda J Apolipoprotein B and AI distribution in the Mexican urban adults: Results of a Nation-Wide Survey. *Acceptado en Metabolism*
22. Aguilar-Salinas CA, Barrett HP, Pulai j, Zhu X, Schonfeld G. A familial combined hyperlipidemic kindred with impaired apolipoprotein B catabolism. *Kinetics of*

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- apolipoprotein B during placebo and pravastatin therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:72-82.
23. Austin MA, McKnight B, Edwards KL, et al. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: a 20 year prospective study. *Circulation*. 2000; 101: 2777-2782
24. Aguilar-Salinas CA, Fanghanel-Salmón G, Meza E, Montes J, Gullías-Herrero A, Sánchez L, Monterrubio-Flores E, González-Valdez H, Gómez Pérez FJ. Ciprofibrate vs gemfibrozil in the treatment of mixed hyperlipidemias: an open label, multicenter study. *Metabolism* 2001; 50:729-33.
25. Aguilar-Salinas CA, Barrett H, Schonfeld G. Metabolic modes of action of statins in the hyperlipoproteinemias. *Atherosclerosis* 1998;141 203-207
26. Ballantyne C, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri M, Pedersen T, Kjekshus J for the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglycerides in coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 2001;104:3046-3051.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN