

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen
Volume 10

Número
Number 2

Abril-Junio
April-June 2002

Artículo:

Hiperlipidemia familiar combinada: caracterización en población mexicana

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.medigraphic.com



Artículo original

Hiperlipidemia familiar combinada: caracterización en población mexicana

Carlos A. Aguilar Salinas,* Adriana Huertas,* Ma. Teresa Tusié,* Francisco J. Gómez Pérez,* Juan A. Rull*

* Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición. "Salvador Zubirán"

Correspondencia:
Carlos Alberto Aguilar Salinas
Vasco de Quiroga 15, México D.F. 14000, México.
Tel: 55133891 FAX: 5-5130002
E-mail: caguilarsalinas@yahoo.com

Fecha de recepción: 01-Junio-2002
Fecha de aceptación: 27-Junio-2002

Resumen

La hiperlipidemia familiar combinada (HLFC) es una de las dislipidemias primarias más frecuente en México. Se manifiesta por hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o la combinación de estos defectos. Pese a su frecuencia, pocas veces es diagnosticada con certidumbre. Se requiere del estudio de al menos tres familiares directos para corroborar el diagnóstico. Su identificación permite la búsqueda intencionada de otros miembros en la familia y la categorización adecuada del riesgo cardiovascular de los casos afectados. En esta revisión se describen los avances ocurridos en los últimos años sobre la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la hiperlipidemia familiar combinada. Estudios prospectivos recientes han confirmado la aterogenicidad de la enfermedad. A pesar de dos escrutinios completos del genoma no ha sido posible identificar los genes involucrados en la enfermedad. Problemas en el diagnóstico y la heterogeneidad de la enfermedad son algunas de las explicaciones de estos resultados. Pese a lo anterior la hiperlipidemia familiar combinada es un modelo de dislipidemia en el que la investigación clínica y bioquímica puede dar mayores beneficios. La hiperlipidemia familiar combinada debe ser considerada como uno de los problemas principales para el médico que trata pacientes dislipidémicos.

Palabras clave: Hiperlipidemia familiar combinada, apolipoproteína B, colesterol, triglicéridos, colesterol HDL.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2002;10(2)Abril-Junio.58-62.

Abstract

Familial combined hyperlipidemia is among the most frequent causes of primary dyslipidemia in Mexico. Its manifestations include hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia or the combination of both abnormalities. In spite of its high frequency, the proper diagnosis is rarely done. For this purpose, the measurement of a lipid profile is required in at least three first-degree relatives. The presence of familial combined hyperlipidemia in a family leads to the identification of other abnormal cases among them and the categorization as a high risk case for cardiovascular disease for the affected members. A critical review of the current literature in this field is presented in this paper. Prospective studies have confirmed the atherogenicity of the disease. Although two screenings of the whole genome has been completed, the responsible genes for this disorder have not been identified. Limitations for the characterization of the subjects as affected and the heterogeneity of the disease are among the possible explanations for these results. However, due to its high frequency, familial combined hyperlipidemia is a model of dyslipidemia that must be considered as a priority. It represents one of the greatest problems for the physicians involved in the treatment of dyslipidemic patients.

Key words: Familial combined hyperlipidemia, apolipoprotein B, cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2002;10(2)Abril-Junio.58-62.

INTRODUCCIÓN

La hiperlipidemia familiar combinada (HLFC) es la forma más común de las dislipidemias de origen genético.¹⁻³ Del 30 al 50% de los casos familiares y el 20% de todos los

casos de cardiopatía isquémica prematura se atribuyen a la HLFC. Debido a los criterios diagnósticos vigentes (descritos en los párrafos siguientes), no se conoce con certeza su prevalencia en población mexicana. Sin embargo, sus manifestaciones más frecuentes (hiperli-

pidemia mixta e hipertrigliceridemia) se presentan en un alto porcentaje de los adultos que viven en zonas urbanas (12.6% y 24.3% respectivamente).⁴ Es la hiperlipidemia más frecuente en la Clínica de Dislipidemias del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición. Su aterogenicidad ha sido demostrada por dos estudios prospectivos recientes.^{5,6}

Su descripción fue realizada a principios de los 80 por Goldstein y Brown después de revisar más de 50 familias con historia de cardiopatía isquémica prematura. Observaron que múltiples miembros de las familias tenían elevaciones moderadas de colesterol y/o triglicéridos y que el patrón de herencia era similar a autosómico dominante.⁷ En 1987 se definieron los criterios para su diagnóstico, sin embargo, éstos son aún motivo de controversia.⁸ 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 se requiere el estudio de cuantos miembros de la familia sean posibles. Otras características de la enfermedad son: concentraciones altas de la apoproteína B, la elevación de colesterol-LDL y/o triglicéridos es moderada (pocas veces arriba de 300 mg/dL), el predominio de las subclases pequeñas y densas entre las lipoproteínas de baja densidad (LDL), la ausencia de xantomas, y la historia familiar de cardiopatía isquémica. Frecuentemente se observan 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. En más de la mitad de los casos es posible demostrar la existencia de resistencia a la insulina y su frecuencia es mayor en pacientes diabéticos. Finalmente, su tratamiento generalmente requiere del empleo de uno o más fármacos hipolipemiantes. La respuesta observada frecuentemente es menor a la descrita en otras formas de dislipidemia.

La etiología de la enfermedad se desconoce. En la mayoría de los casos se ha demostrado un aumento de producción hepática de la apoproteína B (y en consecuencia de las lipoproteínas de muy baja densidad conocidas también como VLDL's).⁹ Un posible mecanismo para explicar este fenómeno es un aumento de la concentración de ácidos grasos libres en plasma, los cuales aumentan la expresión del gen de la apoproteína B y estimulan la secreción de las VLDL.¹⁰ El aumento de la secreción de lipoproteínas incrementa el número de lipoproteínas circulantes, alteración que se agrava por la coexistencia de defectos en el catabolismo de las lipoproteínas. En la mayoría de los casos, la actividad de la enzima que degrada las lipoproteínas ricas en

triglicéridos (llamada lipasa lipoproteica) se encuentra disminuida. Su menor actividad puede ser debida al aumento de la concentración de ácidos grasos libres o de la apoproteína CIII. Como resultado de la menor actividad de la lipasa lipoproteica, la eliminación de las VLDL's disminuye permitiendo que un mayor número de partículas se conviertan en LDL's. El enriquecimiento en triglicéridos de las partículas resultantes favorece la aparición de las LDL's pequeñas y densas. Estas alteraciones explican el aumento de la concentración de las partículas ricas en triglicéridos y de las LDL's pequeñas y densas.

No todos los pacientes con HLFC tienen aumento en la tasa de secreción hepática de lipoproteínas. Aguilar y cols¹¹ describieron una familia que llenaba los criterios clínicos de la hiperlipidemia familiar combinada en que en ninguno de sus miembros se demostró 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 existentes. 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.

Diversos grupos han buscado los genes causantes de la enfermedad sin éxito.¹²⁻¹⁸ Existe evidencia de la participación de varios loci entre distintas familias y entre distintas poblaciones. Los genes candidato más estudiados son la lipasa lipoproteica y el complejo de apoproteínas AI/CIII/AIV. Pajukanta y colaboradores¹⁹ buscaron ligamiento al azar en 31 familias finlandesas encontrando asociación con varios loci (10q11.2-10qter, 2q31 y 21q21).

Justificación: A pesar de su importancia para la salud pública, aún se conoce poco de la etiopatogenia, fisiopatología y tratamiento de la hiperlipidemia familiar combinada. Se requiere información adicional sobre la eficacia de los criterios diagnósticos de la HLFC para detectar sujetos en riesgo de sufrir eventos cardiovasculares. Además, los genes involucrados en este padecimiento aún se desconocen. El resultado de la interacción de la HLFC con otras causas de dislipidemia no ha sido descrito. Finalmente, el efecto de diversas alternativas terapéuticas en pacientes con este padecimiento ha sido parcialmente estudiado. Dado el número y la estructura de las familias mexicanas afectadas con las que contamos, su patrón de herencia autosómico dominante, así como las características de sus miembros afectados, es posible caracterizar estas familias para establecer a través de ligamiento genético las regiones cromosómicas de los genes responsables de este fenotipo en población mexicana, y potencialmente, identificar genes involucrados en la etiopatología de esta enfermedad.

Objetivos: Realizar la caracterización clínica y genética de familias mexicanas con hiperlipidemia familiar combinada (HLFC). La caracterización incluye la identificación de la, o las regiones cromosómicas responsables de este padecimiento, la descripción de la interacción de la HLFC con otras causas de hiperlipidemia, el análisis de la concordancia de diversos elementos de los criterios diagnósticos y la medición de la eficacia terapéutica de diversos fármacos. Cada uno de estos elementos se ha convertido en proyectos de investigación individual. De esta línea de investigación, han resultado cuatro publicaciones en revistas internacionales y varias presentaciones en congresos. A continuación se describen los resultados obtenidos en cada uno de estos proyectos y su status actual.

1. *Análisis de la concordancia de los diversos elementos de los criterios diagnósticos de la HLFC:* En el estudio de la HLFC, los resultados contradictorios han sido una constante. Una posible explicación para ello es la definición empleada para clasificar a un sujeto como afectado. La ausencia de un marcador genético ha sido sustituida por múltiples variantes de los criterios diagnósticos originales. Algunos autores han basado el diagnóstico en las concentraciones de colesterol, triglicéridos y de colesterol HDL; otros han incluido los niveles de la apolipoproteína B debido a la importancia de esta proteína en la patogénesis de la HLFC. Aún más, diferentes puntos de corte han sido empleados para considerar como anormales las concentraciones de los lípidos séricos. Por lo tanto, es un punto crítico definir los puntos de corte adecuados para la categorización de los casos. El objetivo del estudio fue analizar la concordancia de diversas concentraciones de colesterol y triglicéridos con niveles anormales de la apoB en familias con HLFC. Para ello, 22 familias (n = 217) fueron incluidas. La concordancia, medida como coeficientes kappa, entre 14 combinaciones de concentraciones de colesterol y de triglicéridos y 8 puntos de corte de la apoB fue analizada. Se observó una falta de concordancia en la identificación de un sujeto como anormal, cuando se aplicaron los diversos criterios diagnósticos basados en los lípidos séricos o varios puntos de corte de la apoB. La concordancia de los criterios más frecuentemente empleados para la concentración de colesterol y triglicéridos ($\geq$ percentil 90) y todas las concentraciones de apoB incluidas en el análisis fue baja (kappa 0.42-0.49). Una concentración de triglicéridos $\geq$ 150 mg/dL y de colesterol $\geq$ 200 mg/dL, fue el único criterio que tuvo una kappa moderadamente aceptable (> 0.6); la concordancia se encontró con una apoB $\geq$ 120 mg/dL (kappa = 0.604). Proponemos que esta combinación, incluyendo la concentración de la apoB debe ser empleada para la iden-

tificación de los casos. Su empleo debe ser validado en estudios prospectivos. Estos datos demuestran que las conclusiones derivadas de estudios genéticos pueden ser totalmente distintas debido a los criterios diagnósticos seleccionados. Estos datos fueron publicados recientemente en la revista *Metabolism*.²⁰ Nuestras observaciones son coherentes con lo descrito recientemente por otros grupos quienes apoyan el uso de la apoB como parte integral de los criterios diagnósticos de la HLFC.²¹ Los datos están siendo aplicados en las otras líneas de investigación que conforman este proyecto.

2. *Estudio del efecto de diversos medicamentos en el tratamiento de la HLFC:* Dos grupos de medicamentos han sido evaluados. El empleo de una estatina (pravastatina) fue analizado en pacientes con HLFC; los efectos sobre la tasa de producción y eliminación de la apoB fueron evaluados por medio del marcaje endógeno de la proteína empleando la infusión por 8 horas de ¹³C leucina. Los resultados demostraron que el mecanismo principal de acción de las estatinas es aumentar la tasa de eliminación de la apoB. Los resultados fueron publicados en *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*.¹¹ Estos datos fueron incorporados en una revisión publicada por nuestro grupo en *Arteriosclerosis*.²² La segunda clase de fármacos estudiados son los fibratos. Para ello, participamos en un estudio multicéntrico en que 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. Estos datos fueron publicados recientemente en la revista *Metabolism*.²³

3. *Análisis de la interacción de la HLFC con otras causas de hiperlipidemia:* Se escogió como modelo la hiperlipidemia post-trasplante renal. Se estudiaron 83 casos con trasplante renal exitoso realizado entre 1985 y 1999. La evaluación incluyó el estudio de al menos 3 familiares de primer grado y la medición de la composición corporal y de su dieta. Se midió un perfil de lípidos en todos los participantes. La hiperlipidemia familiar combinada fue diagnosticada en 14 familias y su presencia fue identificada como el marcador más fuerte para tener hipercolesterolemia post-trasplante (razón de momios 7.04, 95% IC 1.2-59.7). Los casos en que coexistió la hiperlipidemia familiar combinada tenían los niveles más altos de lípidos séricos del estudio. Los casos con HLFC tratados con ciclosporina A tenían niveles de lípidos significativamente más altos que los casos que recibían este

fármaco que no tenían HLFC. Estos datos sugieren que la evaluación del perfil de lípidos en los familiares y la identificación de los casos con HLFC son útiles para la predicción de los casos que desarrollarán hiperlipidemia post-trasplante renal. Esta práctica se ha incorporado a la rutina del estudio pre-trasplante en este Instituto y su utilidad será evaluada con un estudio prospectivo. Los datos han sido aceptados para publicación en *American Journal of Kidney Diseases*.²⁴

4. *Estudios de ligamiento genético en familias mexicanas:* En el Instituto Nacional de Nutrición "Salvador Zubirán", hemos captado en los últimos 5 años, 55 familias mexicanas con HLFC. La mayoría de estas familias muestran un patrón sugestivo de herencia autosómica dominante y en 12 de ellas, se tienen individuos disponibles para estudio en al menos tres generaciones. Estas familias comprenden aproximadamente 150 individuos de quienes contamos con muestras de DNA. Asimismo, se cuenta con una caracterización clínica y bioquímica de los integrantes de estas familias. El valorar por medio de estudios de ligamiento la asociación del padecimiento con ciertas regiones cromosómicas, en familias mexicanas, constituirá la base para la búsqueda de genes candidato. Lo anterior representaría un avance considerable en el estudio de esta entidad. Existe una ventaja importante al realizar estos estudios en familias mexicanas, ya que a diferencia de lo que sucede en la mayor parte de los países desarrollados, el tamaño de algunas familias en el país facilita los estudios de ligamiento genético. Se han caracterizado 12 familias para las cuales se están llevando a cabo estudios de simulación preliminares (programa MSIM) para establecer su potencial informativo para estudios de ligamiento genético. El programa MSIM asigna de manera aleatoria alelos a cada individuo de la familia considerando las frecuencias alélicas de un marcador dado en la población sana. Este proceso nos permite seleccionar las familias que, por su estructura y el número, y distribución de individuos afectados y sanos, son útiles para el análisis de ligamiento genético. Con el objeto de asegurar la disponibilidad permanente de muestras de individuos clave proponemos el establecimiento de líneas linfocíticas inmortalizadas (además de la muestra de sangre total) de aquellos miembros que resulten difíciles de contactar, que vivan en otras ciudades o cuyas edades sean avanzadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Criterios de inclusión: Voluntarios con edad > 6 años con los siguientes criterios: miembros de familias con HLFC: para considerar un caso afectado deberá tener triglicéridos > 150 mg/dL, colesterol $\geq$ 200 mg/dL y apoB

$\geq$ 120 mg/dL. Para clasificar una familia como afectada deberá existir al menos un caso con triglicéridos > 150 mg/dL, otro con colesterol > 200 mg/dL y otro con ambas alteraciones.

Criterios de exclusión: Causas conocidas de dislipidemia secundaria.

Caracterización clínica de las familias: La caracterización clínica consiste en una evaluación clínica completa y la medición de la concentración en suero de colesterol, triglicéridos, colesterol HDL y apoB. El colesterol y los triglicéridos se están midiendo con pruebas colorimétricas comerciales (Beckman Instruments, Fullerton, CA) y las concentraciones de apoB en suero mediante nefelometría (Array Protein System, Beckman Instruments, Fullerton, CA).

Procesamiento de muestras biológicas para análisis molecular: El aislamiento de DNA se realiza por medio de lisis hipotónica de eritrocitos a partir de sangre total o de líneas linfocíticas, a través de la digestión con proteinasa K, según el método descrito en Speiser et al, (1992). Los DNAs genómicos son almacenados a 4°C.

Análisis de segregación de marcadores: Se utilizan marcadores microsatélites cercanos a cada uno de los potenciales genes candidato a estudiar, o bien los marcadores descritos como ligados a HLFC en otras poblaciones. El análisis de segregación de marcadores involucra la amplificación de la región a estudiar por medio de reacción de polimerasa en cadena (PCR). Los ensayos se efectúan con oligonucleótidos específicos marcados radiactivamente. Los productos de las reacciones de PCR se separan por electroforesis en geles desnaturizantes (urea 8 M) de poliacrilamida al 6% y se utiliza la secuencia del fago M13 como marcador del tamaño de los fragmentos amplificados. Los geles son expuestos en cassettes de autoradiografía utilizando película X-Omat (Kodak).

Análisis de ligamiento genético: El paquete de programas LINKAGE (Terwilliger et al, 1994) ha sido implementado en una estación de trabajo Sun Ultra 170 y contamos con acceso vía Telnet. Se asume una penetrancia del 90%. Para cada uno de los marcadores microsatélites se determinaron frecuencias alélicas en una muestra de individuos sanos no relacionados.

Tamaño de la muestra: Se ha completado la evaluación de 4 familias. En dos de ellas su informatividad (medida por LOD score) fue satisfactoria (LOD score 2.9 y 7.8). Se calcula que al menos 10 familias más tendrán 20 individuos o más disponibles para el análisis.

METAS PROPUESTAS

A corto plazo (6 meses): Completar la recolección de muestras de sangre de al menos 10 familias aptas para estudios de ligamiento genético (con Lod Score $\geq$ 3) y realizar la extracción de DNAs genómicos. Generar líneas

de linfocitos inmortalizados en cultivo provenientes de familias mexicanas afectadas con HFLC.

A mediano plazo (1.5 años): Completar el análisis de la participación de 20 genes candidatos y de la posible segregación con los marcadores microsatélites disponibles en al menos 10 familias consideradas como informativas. Realización de los manuscritos resultantes y envío a publicación.

A largo plazo (3 años): Conclusión de la genotipificación de cuantas familias sea posible. Seguimiento a largo plazo de los casos y de los controles para evaluar su riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Davignon J, Genest J. Genetics of lipoprotein disorders. *Endoc Metab Clin North Am* 1998; 27: 521-534.
2. Arner P. Is familial combined hyperlipidaemia a genetic disorder of adipose tissue? *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 89-94.
3. Bredie SJ, Demacker PN, Stalenhoef AF. 1997. Metabolic and genetic aspects of familial combined hyperlipidaemia with emphasis on low-density lipoprotein heterogeneity. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 802-11.
4. Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Ríos JM, Gómez PFJ, Rull JA, Rojas R, Franco A, Sepúlveda J. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nation wide survey. *J Lipid Research* 2001; 42: 1298-307.
5. Austin M, McKnight B, Edward K et al. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: A 20-year prospective study. *Circulation* 2000; 101: 2777-82.
6. Keulen E, Kruishoop M, Schaper N et al. Increased intima mediathickness in familial combined hyperlipidemia associated with apoB. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 283-289.
7. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WT, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II: genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973; 52: 1544-68.
8. Grundy SM, Chait A, Brunzell JD. Familial combined hyperlipidemia workshop. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 203-207.
9. Erkelens DW. Metabolic basis for hypertriglyceridaemia in familial combined hyperlipidaemia. *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl H): H23-6.
10. Ascaso JF, Sales J, Merchante A, Real J, Lorente R, Martínez-Valls J, Carmena R. 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.
11. Aguilar-Salinas CA, Barrett HP, Pulai J, Zhu X, Schonfeld G. A familial combined hyperlipidemic kindred with impaired apolipoprotein B catabolism. Kinetics of apolipoprotein B during placebo and pravastatin therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 72-82.
12. Castellani LW, Weinreb A, Bodnar J, Gotto AM, Doolittle M, Mehrabian M, Demant P, Lusis AJ. Mapping a gene for combined hyperlipidemia in a mutant mouse strain. *Nat Genet* 1998; 18: 374-377.
13. De Graaf J, Stalenhoef AF. Defects of lipoprotein metabolism in familial combined hyperlipidaemia. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9: 189-96.
14. Bredie 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.
15. 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.
16. 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 LDL particles in familial combined hyperlipidemia. *J Lipid Res* 1997; 38: 1061-9.
17. Pihlajamäki 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.
18. 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.
19. Pajukanta P, Terwilliger JD, Perola M, Hiekkalinna T, Nuotio I, Ellonen P, Parkkonen M, Hartiala J, Ylitälo K, Pihlajamäki J, Porkka K, Laakso M, Viikari J, Ehnholm C, Taskinen MR, Peltonen L. 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.
20. Del Rincón-Jarero JP, Aguilar-Salinas CA, Guillén-Pineda LE, Gómez PFJ, Rull JA. Lack of agreement between the plasma lipid based criteria and the apoprotein B for the diagnosis of familial combined hyperlipidemia (FCHL) in members of FCHL kindreds. *Metabolism* 2002; 51: 218-24.
21. Veerkamp M, de Graaf J, Bredie J et al. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5 year follow up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 274-282.
22. Aguilar-Salinas CA, Barrett H, Schonfeld G. Metabolic modes of action of statins in the hyperlipoproteinemias. *Atherosclerosis* 1998; 141: 203-207.
23. Aguilar-Salinas CA, Fanghanel-Salmón G, Meza E, Montes J, Gullías-Herrero A, Sánchez L, Monterrubio-Flores E, González-Valdez H, Gómez PFJ. Ciprofibrate vs gemfibrozil in the treatment of mixed hyperlipidemias: an open label, multicenter study. *Metabolism* 2001; 50: 729-33.
24. Aguilar-Salinas CA, Díaz-Polanco A, Quintana E, Macías M, Arellano A, Ramírez E, Ordóñez ML, Velásquez-Alva C, Gómez PFJ, Alberú J, Correa-Rotter R. Genetic factors play an important role in the pathogenesis of hyperlipidemia post-transplantation. *Am J Kidney Diseases* 2002; 40: 169-77.