

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen **12**
Volume

Número **1**
Number




Enero-Marzo **2004**
January-March

Artículo:




Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con hiperlipidemia familiar combinada

Derechos reservados, Copyright © 2004:
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](#)



Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con hiperlipidemia familiar combinada

Margarita Zamora-Barrón,* Carlos Alberto Aguilar-Salinas,* Sergio Hernández-Jiménez,*
Francisco Javier Gómez-Pérez,* Juan Antonio Rull-Rodrigo*

* 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: 55130002
E-mail: caguilarsalinas@yahoo.com

Fecha de recepción: 20-Febrero-2004.
Fecha de aceptación: 4-Marzo-2004.

Resumen

La hiperlipidemia familiar combinada (HLFC) es la dislipidemia primaria más común. Comparte algunas características con el síndrome metabólico. **Objetivo:** Conocer la prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con HLFC. **Métodos:** Se incluyeron 102 sujetos con HLFC que acuden al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ). Se estableció el diagnóstico HLFC si existía hipertrigliceridemia (> 150 mg/dL) y/o hipercolesterolemia (> 200 mg/dL) en el caso índice y en dos o más de sus familiares. El diagnóstico de síndrome metabólico se realizó según los criterios del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP-ATP III). Todos los pacientes tuvieron una evaluación clínica completa, determinación de lípidos y glucemia de ayunas. Se presentan promedios \pm desviación estándar. **Resultados:** La edad fue de 54 ± 15 años, con predominio del sexo femenino (58%). El IMC fue 28.3 ± 6.5 kg/m²; 27.5% de los sujetos tenía obesidad. El perfil de lípidos fue típico de la HLFC: colesterol 232.7 ± 59.8 mg/dL, triglicéridos 311 ± 198 mg/dL, C-HDL 39.4 ± 12 mg/dL, C-LDL 144.5 ± 60.9 mg/dL y Apo B 160.5 ± 43.5 mg/dL. La prevalencia de síndrome metabólico fue 71.6% ($n = 73$). La coexistencia de síndrome metabólico se asoció a concentraciones mayores de triglicéridos (201 ± 138 vs 309 ± 166 mg/dL, $p < 0.001$) y menores de C-HDL (46.2 ± 15.7 vs 37 ± 8.1 mg/dL $p < 0.001$). Estas diferencias permanecieron significativas después de ajustar para edad, IMC y tabaquismo. **Conclusión:** La prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con HLFC es más alta que la descrita en el grupo de la población general. La coexistencia de síndrome metabólico en pacientes con HLFC agrava la hipertrigliceridemia y la hipoalfalipoproteinemia.

Palabras clave: Hiperlipidemia familiar combinada, síndrome metabólico, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, apolipoproteína B.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2004;12(1)Enero-Marzo. 46-50.

Abstract

*Familial combined hyperlipidemia (FCHL) is the most common primary dyslipidemia. It shares some characteristics with the metabolic syndrome. **Objective:** To describe the prevalence of the metabolic syndrome in FCHL cases. **Methods:** FCHL subjects from the outpatient Lipid Clinic of ($n = 102$) of a tertiary care center were included. The FCHL diagnosis was established if hypertriglyceridemia (> 150 mg/dL) and/or hypercholesterolemia (> 200 mg/dL) were found in the proband and at least 2 first degree relatives. The definition of the metabolic syndrome provided by the National Cholesterol Education Program was used. A clinical evaluation and blood tests were done in every case. Data are presented as mean \pm standard deviation. **Results:** Patients characteristics were: age 54 ± 15 years, body mass index 28.3 ± 6.5 kg/m² (27.5% were obese) and 58% were females. The lipid profile was typical of FCHL: cholesterol 232.7 ± 59.8 mg/dL, triglycerides 311 ± 198 mg/dL, HDL-C 39.4 ± 12 mg/dL, LDL-C 144.5 ± 60.9 mg/dL and Apo B 160.5 ± 43.5 mg/dL. The prevalence of the metabolic syndrome was 71.6% ($n = 73$). The coexistence for the metabolic syndrome increased the severity of the lipid abnormalities (ie higher triglycerides (201 ± 138 vs 309 ± 166 mg/dL, $p < 0.001$) and lower HDL-C (46.2 ± 15.7 vs 37 ± 8.1 mg/dL $p < 0.001$). These*

differences remained statistically significant after adjusting for age, BMI and gender. **Conclusion:** The prevalence of the metabolic syndrome in FCHL is higher than the reported in Mexican urban adults. The coexistence of the metabolic syndrome in FCHL cases exacerbates hypertriglyceridemia and hypoalbuminemia.

Key words: Familial combined hyperlipidemia, metabolic syndrome, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, apolipoprotein B.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2004;12(1)Enero-Marzo. 46-50.

INTRODUCCIÓN

La hiperlipidemia familiar combinada (HLFC) es la forma más común de las dislipidemias de origen genético. La descripción original de este trastorno fue hecha en 1973 por Goldstein et al.¹ Tiene una prevalencia de 0.5 a 2% en la población general, y de 14% entre los sujetos con enfermedad cardiovascular prematura.^{2,3} Habitualmente las alteraciones en el perfil de lípidos son moderadas, pero cuando se agrega otro defecto metabólico puede llegar a manifestarse como una hipertrigliceridemia grave o dislipidemia mixta. Para establecer el diagnóstico preciso, es necesario el estudio familiar lo más extenso posible, ya que se debe contar con la presencia de al menos un familiar con hipercolesterolemia, otro con hipertrigliceridemia y otro con ambos defectos. Una característica clínica de la HLFC es la ausencia de síntomas o xantomas.⁴ 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.⁵

La HLFC se caracteriza por tener fluctuaciones espontáneas en las concentraciones de colesterol y triglicéridos. Por ello, se puede encontrar en el mismo individuo hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, una dislipidemia mixta o incluso normalización de la concentración de los lípidos séricos sin que exista ningún cambio en sus condiciones clínicas.⁶ Cabe destacar que la normalización espontánea del perfil de lípidos no significa la desaparición del riesgo cardiovascular. McNeely y cols.⁷ demostraron recientemente que los individuos con un perfil de lípidos normal 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 (> 120 mg/dL) en la fase de aparente normalización de los lípidos séricos. En esta condición, existe un incremento de apoproteína B en las partículas de C-LDL, con predominio de las subclases pequeñas y densas. El contenido de colesterol en las partículas del C-LDL pequeñas y densas es menor de lo normal, lo que explica que los valores de colesterol y C-LDL se mantengan en límites normales.⁸

La prevalencia de la hiperapobetalipoproteinemia varía según 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.⁹ 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.^{10,11}

La etiología de la enfermedad se desconoce. Los estudios de genética en la HLFC han sido complicados y diversos grupos han buscado los genes causantes de la enfermedad sin éxito. Los genes candidatos más estudiados son el de la lipasa lipoproteica y el complejo de apoproteínas AI/CIII/AIV localizados en el cromosoma 11.¹²⁻¹⁷

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 diabetes tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular. En el Tercer Panel de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP-ATPIII) se han propuesto lineamientos para la detección y tratamiento del síndrome metabólico.¹⁸ En la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de EUA (NHANES III) se reportó una prevalencia del 22% del síndrome metabólico en la población adulta, con predominio en grupos de edad avanzada (> 40% en sujetos mayores de 60 años), en poblaciones mexico-americanas (31.9%) y afroamericanas (21.6%).¹⁹ En la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC) realizada en 1993 en nuestro país la prevalencia del síndrome fue de 25%.^{20,21}

La HLFC comparte algunas características con el síndrome metabólico. Ambas entidades pueden tener niveles elevados de triglicéridos, con partículas pequeñas de c-LDL; sin embargo típicamente en la HLFC se encuentran concentraciones más altas de apolipoproteína B. Existe un vínculo entre ambas, que se ha sugerido pudiera ser la resistencia a insulina. Se ha reportado que en la HLFC el patrón cambiante de la dislipidemia (hipertrigliceridemia con hipoalbuminemia o aumento de C-LDL y/o hiperapobetalipoproteinemia) guarda una estrecha relación con la cantidad total de grasa visceral y de resistencia a insulina (Figura 1). El objetivo de este informe es describir la prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con HLFC. Esta información será útil para confirmar que el síndrome metabólico y la HLFC son dos entidades distintas y a distinguir la contribución del síndrome

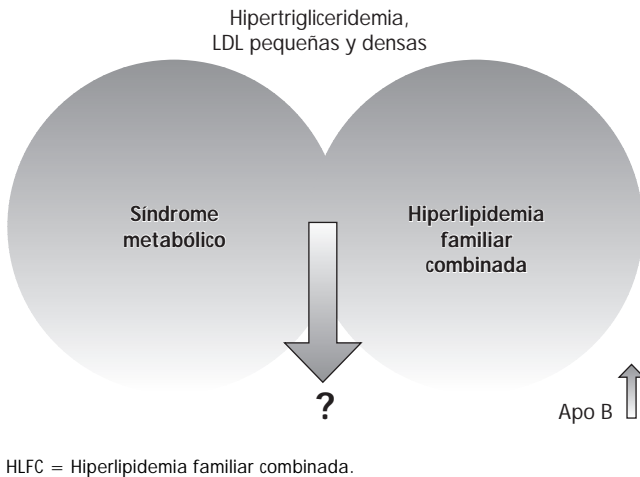


Figura 1. Relación de la HLFC y el síndrome metabólico.

Cuadro I. Características basales.

N = 102	
Edad (años)	54 ± 15
Sexo femenino	58%
IMC (kg/m ²)	28.3 ± 6.5
Tabaquismo	46.1%
Hipertensión	39.2%
DM2	47.1%
Obesidad	27.5%
Sobrepeso	44.1%

me metabólico en la severidad de la dislipidemia de la HLFC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se presentan datos de un análisis transversal de una cohorte de sujetos con HLFC (n = 102). Los criterios de diagnóstico de la HLFC fueron la presencia de valores de colesterol y/o triglicéridos por arriba de la percentila 90, niveles de apoproteína B ≥ 100 mg/dL en el caso índice y en dos o más de sus familiares, así como la ausencia de xantomas. Todos ellos acuden regularmente a la consulta de Clínica de Dislipidemias del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición. El estudio se llevó a cabo en el período 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 tensión arterial (TA), la talla y el

peso. Para la medición del peso y la talla, los pacientes se retiraron los zapatos y suéteres. El peso fue medido en una báscula 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 kg/m².

Para el diagnóstico de síndrome metabólico se emplearon los criterios del NCEP-ATP III. En los casos en quienes no se midió el perímetro abdominal, se tomó como equivalente un IMC > 30 kg/m². Se consideraron como metas de tratamientos las recomendaciones del NCEP-ATP III.¹⁸

Se obtuvieron muestras sanguíneas de todos los casos en por lo menos dos ocasiones en el período 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 Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

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 10. Los resultados son expresados como promedio \pm desviación estándar. Los datos fueron ajustados para edad, género, IMC, tabaquismo por medio de análisis de covarianza. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v10 para Windows.

RESULTADOS

Las características de los pacientes se describen en el *cuadro I*. Su edad promedio era de 54 \pm 15 años y el 58% eran mujeres. Las prevalencias de obesidad y sobrepeso eran de 27.5% y 44.1% respectivamente. El IMC promedio fue de 28.3 \pm 6.5 kg/m². El perfil de lípidos promedio fue característico de la HLFC: colesterol total 232.7 \pm 59.8 mg/dL, triglicéridos 311.6 \pm 198 mg/dL, C-HDL 39.4 \pm 12 mg/dL, C-LDL 144.5 \pm 60.9 mg/dL y apolipoproteína B 160.5 \pm 43.5 mg/dL. Se observaron otros factores de riesgo cardiovascular en la población en estudio (tabaquismo 46.1%, diabetes 47.1%, hipertensión arterial 39.2%).

Del grupo estudiado, 27.5% tenía tratamiento exclusivamente con dieta; 16.7% con estatinas, 43.1% con fibratos, 11.8% con fibratos y estatinas, y el 42.2% tomaba además aspirina. En su visita inicial sólo el 32.7% alcanzó las cifras de colesterol recomendadas por el ATP-III; los porcentajes correspondientes para los triglicéridos, C-HDL y C-LDL fueron 23.5%, 29.6% y 31.6% res-

Cuadro II. Logro de metas.

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

Cuadro III. HLFC con y sin síndrome metabólico.

Perfil de lípidos	HLFC + Sx metabólico (N = 73)	HLFC sin Sx metabólico (N = 29)	p
Triglicéridos (mg/dL)	309 ± 166	201 ± 138	< 0.001
Colesterol total (mg/dL)	236 ± 54.6	223 ± 74.6	0.64
C-HDL (mg/dL)	37 ± 8.1	46.2 ± 15.7	< 0.001
C-LDL (mg/dL)	142.6 ± 50.1	148.3 ± 80	0.80

HLFC = Hiperlipidemia familiar combinada.

pectivamente. En una visita subsecuente, el logro de las metas fue discretamente mejor. El 39% alcanzó los niveles deseables de colesterol total (227.4 ± 57.4 mg/dL) y la del colesterol-LDL en 35.4% (144.59 ± 60.98 mg/dL) (*Cuadro II*).

La prevalencia del síndrome metabólico fue de 71.6% ($n = 73$). Los pacientes con síndrome metabólico tuvieron concentraciones mayores de triglicéridos (201 ± 138 mg/dL vs 309 ± 166 , $p < 0.001$) y menores de c-HDL (46.2 ± 15.7 vs 37 ± 8.1 mg/dL, $p < 0.001$) comparado con los casos con HLFC sin síndrome metabólico. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre colesterol total y C-LDL (*Cuadro III*). Las diferencias conservaron su significancia estadística al ajustar por la presencia de posibles confusores (edad, IMC, género y tabaquismo).

DISCUSIÓN

La asociación entre aterogénesis prematura y la HLFC ha sido demostrada en estudios prospectivos; por su frecuencia es una de las dislipidemias más importantes. Es uno de los problemas principales para el médico que trata pacientes con dislipidemias. A pesar de ello, el conocimiento que tiene el médico de primer contacto sobre este padecimiento es insuficiente. La HLFC es un modelo de dislipidemia en el que la investigación clínica y bioquímica puede dar mayores beneficios.

En el presente estudio se encontró una prevalencia alta del síndrome metabólico (71.6%) en pacientes con HLFC. Nuestros resultados son coherentes con los resul-

tados reportados en población norteamericana.²² Nuestros datos demuestran que la HLFC y el síndrome metabólico son entidades distintas que coexisten en un porcentaje significativo de los casos. La prevalencia del síndrome metabólico en la HLFC es mayor a la observada en la población mexicana; el porcentaje es mayor que lo reportado en el grupo con la mayor prevalencia (edad 60-69 años).²¹ Por ello, proponemos que existe asociación independiente entre ambas enfermedades.

Nuestros resultados demuestran que la coexistencia del síndrome metabólico y la HLFC agrava la severidad de la dislipidemia de la HLFC. Los casos con ambas condiciones tuvieron niveles más altos de triglicéridos y más bajos de colesterol HDL. Este subgrupo tenía un IMC mayor y era de mayor edad; sin embargo, la presencia de estos confusores no explica el efecto aditivo observado, ya que las diferencias entre los grupos se mantuvieron estadísticamente significativas al tomar en cuenta su presencia.

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.

En conclusión, el síndrome metabólico coexiste en el 71.6% de los casos con hiperlipidemia familiar combinada evaluados en esta serie. El síndrome metabólico agrava la severidad de la dislipidemia. Nuestros datos demuestran que la búsqueda intencionada de los componentes del síndrome metabólico debe formar parte de la evaluación de un caso con hiperlipidemia familiar combinada.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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 hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973; 52: 1544-1568.
2. Davignon J, Genest J. Genetic of lipoprotein disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 521-534.
3. Hopkins P, Heiss G, Ellison C, Province M, Pankow J, Eckfeldt J, Hunt S. Coronary artery disease in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia. *Circulation* 2003; 108: 519-523.
4. Bredie SJ, Demacker PN, Stalenoaf AF. Metabolic and genetic aspects of familial combined hyperlipidemia with emphasis on low density lipoprotein heterogeneity. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 802-811.
5. Del Rincón-Jarero JP, Aguilar-Salinas CA, Guillén-Pineda LE, Gómez-Pérez FJ, 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: 218-224.
6. De Graaf J, Stalenhoef AF. Defects of lipoprotein metabolism in familial combined hyperlipidaemia. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9: 189-196.
7. Mc Neely M, Edwards K, Marcovina S, Brunzell J, Motulsky A, Austin M. Lipoprotein and apolipoprotein abnormalities in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2001; 159: 471-481.
8. Fredie SJ, van Drongelen J, Kiemenev LA, Demacker PN, Beaty TH, Stalenhoef AF. Segregation analysis of plasma apolipoprotein B levels in familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 834-840.
9. 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. *Metabolism* 2002; 51: 560-568.
10. Sniderman AD, Ribalta J, Castro CM. How should FCHL be defined and how should we think about its metabolic bases? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11: 259-273.
11. 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.
12. 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: 215-226.
13. 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: 1061-1069.
14. 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: 1039-1044.
15. Tahvanainen E, Pajukanta P, Porkka K, Nieminen S, Ikavalko L, Nuotio I, Taskinen MR, Peltonen L, Ehnholm C. Haplotypes of the ApoA-I/C-III/A-IV gene cluster and familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1810-1817.
16. Pajukanta P, Terwilliger JD, Perola M, Hiekkalinna T, Nuotio I, Ellonen P, Parkkonen M, Hartiala J, Ylitalo K, Pihlajamaki 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: 1453-1463.
17. Ascaso JF, Sales J, Merchante A, Real J, Lorente R, Martinez-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: 360-366.
18. 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.
19. 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.
20. Aguilar-Salinas CA et al. Analysis of the agreement between the World Health Organization criteria and the National Cholesterol Education Program-III definition of the metabolic syndrome: Results from a population-based survey. *Diabetes Care* 2003; 26: 1635.
21. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Valles V, Rios-Torres JM, Franco A, Olaiz G, Rull JA, Sepúlveda J. Prevalence of the metabolic syndrome in Mexico: Results from a Population Based Survey. *Arch Med Res* 2004; 35: 76-81.
22. 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.