

Colaboraciones exitosas entre tres instituciones mexicanas en el estudio de las dislipidemias, la obesidad y la diabetes

Carlos A. Aguilar-Salinas,^{a*} Samuel Canizales-Quinteros,^b Rosalba Rojas-Martínez,^c Eduardo García-García,^d Gustavo Olaiz-Fernández,^c Francisco J. Gómez-Pérez^a y María Teresa Tusié-Luna^b

^aDepartamento de Endocrinología y Metabolismo y ^dDepartamento de Obesidad, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México D.F., México

^bUnidad de Biología Molecular y Medicina Genómica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición y del Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México

^cCentro de Encuestas Nacionales de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México

Recibido en su versión modificada: 6 de agosto de 2007

Acceptado: 10 de agosto de 2007

RESUMEN

Objetivo: Describir las contribuciones de tres instituciones mexicanas (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Universidad Nacional Autónoma de México y Centro de Encuestas Nacionales de Salud del Instituto Nacional de Salud Pública) en el estudio de las enfermedades crónico-degenerativas.

Resultados: Entre las aportaciones destacan la descripción de un alelo de riesgo para tener diabetes y el síndrome metabólico (R230C del transportador ABC-A1) específico para la población mexicana, una herramienta para estimar la probabilidad de tener diabetes a siete años, la descripción de la epidemiología molecular de la hipercolesterolemia familiar en adultos mexicanos y la identificación de varias regiones cromosómicas asociadas con la hiperlipidemia familiar combinada, así como la contribución a la descripción de la epidemiología de la diabetes, el síndrome metabólico y las dislipidemias en nuestro país.

Conclusiones: La conjunción de intereses y la visión complementaria de los investigadores de las tres instituciones han hecho posible una serie de colaboraciones exitosas. La información generada será de utilidad para el desarrollo de pruebas diagnósticas y para la planeación de programas preventivos.

Palabras clave:

Diabetes, obesidad, colesterol-HDL, síndrome metabólico

SUMMARY

Objective: To describe the contributions of three Mexican institutions (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Universidad Nacional Autónoma de México and the Centro de Encuestas Nacionales de Salud of the Instituto Nacional de Salud Pública) in the study of chronic degenerative disorders.

Results: The most relevant group contributions include: the identification of a risk allele for metabolic syndrome and diabetes, specific for the Mexican population (the R230C variant of the ABC-A1 transporter); the design and validation of a population-based definition of metabolic syndrome which is useful to predict the risk of incident diabetes; the description of the molecular epidemiology of familial hypercholesterolemia in Mexico and the identification of several loci associated with familial combined hyperlipidemia. In addition, members of these institutions have participated in the description of the epidemiology of diabetes, metabolic syndrome and lipid abnormalities.

Conclusions: The complementary approach of these research groups has facilitated successful collaborations. Our results will be useful for the future development of diagnostic tests and preventive programs.

Key words:

Diabetes, obesity, HDL cholesterol, metabolic syndrome

Introducción

La epidemia de enfermedades crónico-degenerativas es un fenómeno complejo que tiene sus raíces en factores genéticos y en modificaciones del comportamiento de un alto porcentaje de la población. Cambios ambientales, culturales y socioeconómicos determinaron nuevos hábitos alimentarios e inéditas formas de transporte y empleo. Se dieron

transformaciones profundas en la dinámica familiar y en los mecanismos adaptativos empleados para alcanzar la homeostasis psicológica y fisiológica. Los eventos que determinaron la epidemia no son transitorios; se originan en "el progreso" y la necesidad de mejorar el nivel de vida. Difícilmente podrán revertirse sin que exista el propósito expreso de hacerlo.¹ Por ende, es fácil comprender, que, pese a múltiples esfuerzos, el número de casos afectados ha conti-

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Carlos Alberto Aguilar-Salinas, Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Vasco de Quiroga 15, 14000 México D.F., México. Tel.: +52 (55) 5513-3891 y fax: 5513-0002. Correo electrónico:caguilarosalinas@yahoo.com

nuado en alza, en especial en los jóvenes y en los grupos con menores recursos económicos. La complejidad de su prevención y tratamiento reside en la naturaleza multifactorial de la enfermedad; una intervención aislada es improbable que pueda modificar la incidencia o la historia natural del padecimiento.² Aún más, las acciones preventivas necesariamente serán distintas en cada región ya que deberán adaptarse a las costumbres, cultura y recursos de sus habitantes. En suma, cada país deberá implementar su propia estrategia preventiva y terapéutica, diseñada a partir de experiencias internacionales pero con la flexibilidad para aplicarla en todos los estratos de la población.³

La complejidad de las enfermedades crónico-degenerativas también aplica a su estudio. Pese a ello, la investigación sobre sus determinantes genéticos es un área de alta competitividad.⁴ La contribución de los genes relacionados con las enfermedades crónico-degenerativas es pequeña y varía por grupo étnico. No es infrecuente encontrar resultados contradictorios, aun en poblaciones con características similares.^{5,6} La implementación de estudios con tecnología compleja y costosa que involucran un gran número de casos ha sido la estrategia más usada para confrontar los retos del problema.⁷ Sin embargo, tal alternativa queda fuera del alcance de la mayoría de los investigadores, en especial, en los países en desarrollo. En estos casos, los interesados en el tema deberán identificar las peculiaridades de su población para convertirlas en fortalezas del diseño de sus proyectos. Deberán responder a preguntas específicas, derivadas de un análisis detallado de la literatura; estudios exploratorios difícilmente podrán aportar información nueva con la tecnología disponible para la mayoría de los centros de investigación.

Pese a los retos mencionados, los investigadores mexicanos deberán responder cuestionamientos específicos a nuestra población. Por ejemplo, la participación de los genes provenientes de poblaciones amerindias no puede ser evaluada en estudios hechos en Estados Unidos o en Europa. Así mismo, debemos generar herramientas para identificar los casos en riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular o diabetes, ya que las existentes no son aplicables a nuestra población; los instrumentos fueron diseñados en observaciones hechas en sujetos caucásicos, los cuales tienen una prevalencia distinta de los factores de riesgo a la encontrada en nuestra población.⁸ En suma, las limitaciones presupuestales deberán ser superadas con calidad académica, estrategias innovadoras basadas en las peculiaridades de nuestra población e integrando diversas visiones del problema.

La conjunción de intereses determinó una estrecha colaboración entre la Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México (y también como parte del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición) y el Departamento de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Ambos grupos identificaron como un área de oportunidades la investigación de la diabetes, las dislipidemias y el síndrome metabólico. Nuestra población ofrece ventajas para el desarrollo de los estudios. El tamaño y cercanía de las familias y la sólida relación médico-paciente construida por

décadas en el Instituto facilitaron la implementación de estudios genéticos basados ya sea en familiares o probandos. Además, la concentración de casos referidos de otros centros hace posible el análisis de casos inusuales y, por ende, la posible identificación de nuevos defectos causales de enfermedades. Como resultado, se construyó una sólida relación en que ambos grupos aportaron recursos, experiencias y solidez académica. El Departamento de Endocrinología aporta la estimación de la secreción y acción de la insulina (por el método de modelo mínimo), la caracterización de las subclases de lipoproteínas y la medición de diversas hormonas (ej. adiponectina, leptina, insulina). La Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica contribuye con su capacidad de secuenciación y la realización de PCR y RT-PCR.

Un fenómeno similar ocurrió entre el Centro de Encuestas del Instituto Nacional de Salud Pública y el Departamento de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Las visiones complementarias de médicos con experiencia en el manejo de las enfermedades crónico-degenerativas y de expertos en epidemiología permitieron un análisis detallado de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (1993-1994) y de algunos aspectos de la Encuesta Nacional de Salud (2000). Múltiples publicaciones resultaron de tales análisis.⁹⁻¹⁷ La colaboración se ha extendido a la implementación de un estudio longitudinal que medirá la incidencia de los componentes del síndrome metabólico en adultos mexicanos y a la evaluación de un programa de intervención para la prevención de diabetes y otras enfermedades crónico-degenerativas en una comunidad suburbana.

En este artículo describimos las contribuciones de estas tres instituciones mexicanas al estudio de las enfermedades crónico-degenerativas. Entre ellas se incluye la descripción de un alelo de riesgo para tener diabetes y el síndrome metabólico (R230C del transportador ABC-A1),¹⁸ la descripción de la epidemiología molecular de la hipercolesterolemia familiar en adultos mexicanos,¹⁹ una herramienta para estimar la probabilidad de tener diabetes a 7 años²⁰ y la identificación de varias regiones cromosómicas asociadas con la hiperlipidemia familiar combinada.²¹

Contribuciones en el estudio de las dislipidemias

Epidemiología en México

La Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas realizada por investigadores del Centro de Encuestas del Instituto Nacional de Salud Pública y que se encontraban laborando en la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de salud en el periodo 1993-1994, es la descripción disponible más detallada de la epidemiología de las dislipidemias.⁹⁻¹² Se incluyeron los resultados de 15,607 adultos entre 20 y 69 años residentes en 417 áreas urbanas de México. En los reportes relacionados con las dislipidemias se incluyeron los pacientes que contaban con un periodo de ayuno de 9 a 12 horas al momento de la evaluación (n = 2201 casos, 15.3%

Cuadro I. Prevalencia de las dislipidemias en la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas

	Triglicéridos			Colesterol			Colesterol-HDL			Colesterol-LDL			
	≥ 150	≥ 180	≥ 200	≥ 200	≥ 240	≥ 300	< 35	35-45	> 45	≥ 100	100-129.9	130-160	> 160
Sexos (n = 2256)													
20-29 (n = 888)	26.8	18.9	14.0	13.9	2.5	0.2	43.6	26.5	30.0	49.0	31.6	15.5	3.9
30-39 (n = 594)	45.9	33.4	27.3	29.7	7.7	1.0	53.2	20.5	26.3	31.4	35.9	20.4	12.3
40-49 (n = 382)	55.6	41.8	30.1	33.2	9.5	0.8	52.5	23.7	23.7	29.0	34.0	24.7	12.3
50-59 (n = 245)	60.5	46.9	38.3	48.2	13.5	1.2	53.5	23.7	22.9	18.5	28.0	33.7	19.8
60-69 (n = 147)	55.2	43.4	35.9	45.2	13.7	2.7	39.0	26.7	34.2	20.8	29.9	31.3	18.1
Totales	42.3	31.3	24.3	27.1	7.0	0.8	48.4	24.1	27.5	35.8	32.6	21.4	10.2
Hombres (n = 953)													
20-29 (n = 390)	32.4	23.9	19.5	17.4	3.1	0.5	52.5	26.4	21.1	41.7	34.4	18.6	5.2
30-39 (n = 239)	59.8	46.2	46.5	36.7	11.4	1.7	63.3	19.0	17.7	25.2	38.0	19.7	17.1
40-49 (n = 162)	61.4	48.7	36.7	37.5	11.3	1.3	63.1	22.5	14.4	23.6	38.2	22.9	15.3
50-59 (n = 98)	67	54.6	44.3	46.9	11.2	2.0	73.5	22.4	4.1	24.7	22.7	33.0	19.6
60-69 (n = 64)	61.3	51.6	40.3	36.5	12.7	3.2	46.0	27.0	27.0	25.8	38.7	21.0	14.5
Totales	49.7	38.8	31.9	30.0	8.1	1.3	58.8	23.5	17.7	31.7	35.0	21.3	12.0
Mujeres (n = 1303)													
20-29 (n = 498)	22.5	14.9	9.8	11.1	2.0	0	36.6	26.5	36.8	54.6	29.4	13.1	2.9
30-39 (n = 355)	36.4	24.6	17.6	25.0	5.2	0.6	46.3	21.6	32.2	35.7	34.5	20.9	9.0
40-49 (n = 220)	51.4	36.7	25.2	30.1	8.2	0.5	44.7	24.7	30.6	32.9	31.0	25.9	10.2
50-59 (n = 147)	56.2	41.8	34.2	49.0	15.0	0.7	40.1	24.5	35.4	14.4	31.5	34.2	19.9
60-69 (n = 83)	50.6	37.3	32.5	51.8	14.5	2.4	33.7	26.5	39.8	17.1	23.2	39.0	20.7
Totales	36.8	25.8	18.8	25.0	6.2	0.5	40.8	24.6	34.5	38.8	30.9	21.4	8.8

Concentraciones expresadas como mg/dL
Modificado de la referencia 9.

de los casos incluidos). La concentración media nacional de colesterol fue 182.7 ± 40 mg/dL, de colesterol-LDL 116.6 ± 36 mg/dL, de colesterol-HDL 38.3 ± 9.5 mg/dL y de triglicéridos 213.4 ± 158 mg/dL. Las prevalencias de diabetes, hipertensión arterial y obesidad fueron 6.1, 21.88 y 20%, respectivamente.

Las dislipidemias más frecuentes informadas en la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas fueron la hipertrigliceridemia y la hipoalfalipoproteinemia (Cuadro I). Niveles menores de 35 mg/dL de colesterol-HDL fueron encontrados en 48.4% de la población (58.8% en hombres y 40.8% en mujeres); si se utiliza el punto de corte vigente a la fecha (< 40 mg/dL), la prevalencia nacional aumenta a 61%, una de las más altas indicadas a la fecha; esta característica de nuestra población había sido señalada en estudios regionales (Estudio de la Ciudad de México)^{22,23} El 62% de los casos con colesterol-HDL bajo está asociado con la hipertrigliceridemia. En 38% restante, las patologías más frecuentes que potencialmente explican la anomalía fueron el sobrepeso (36%), la obesidad (21%) y el tabaquismo (31%).

La segunda anomalía en frecuencia fue la hipertrigliceridemia. Usando la definición vigente (> 150 mg/dL), la prevalencia nacional fue de 42.3% (49.7% en hombres y 36.8% en mujeres). Valores extremos (> 500 mg/dL) se encontró en 2.9% de los adultos (5.5% en hombres y 1.4% en mujeres). La prevalencia de hipercolesterolemia (> 200 mg/dL) fue de 27.1% (30% en hombres y 25% en mujeres), menor comparada a la encontrada en encuestas nacionales de

Estados Unidos o Europa. Valores mayores de 240 mg/dL fueron hallados en 7% (8.1% en hombres y 6.2% en mujeres). Concentraciones mayores de 300 mg/dL (sugestivas de la existencia de la hipercolesterolemia familiar) existieron en sólo 0.29%.

La concentración de colesterol-LDL varió notablemente de acuerdo con el riesgo cardiovascular del individuo. En el Cuadro II se muestra la distribución estratificada del colesterol LDL dividiendo a la población en las categorías de riesgo cardiovascular propuestas por el Programa Nacional de Educación en Colesterol. El 11.7% de la población califica para tratamiento farmacológico; este porcentaje es menor al compararlo con los datos de la Encuesta Nacional de Estados Unidos 1988-1994 (17.5%), diferencia atribuible a la edad de ambas poblaciones. Al ajustar por tales diferencias, el porcentaje es muy similar (16.8% en México vs. 17.5% en Estados Unidos). Después de los 50 años, más de 30% de la población califica para recibir fármacos hipolipemiantes.¹¹

La Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas incluyó la medición de la apoproteína B y A-I.¹² La concentración promedio de la apoproteína B fue 77.8 ± 25.9 mg/dL y 71 ± 22.8 mg/dL en hombres y mujeres, respectivamente. Estos valores son significativamente menores a los descritos en poblaciones caucásicas. Por la menor concentración de apoproteína B encontrada en nuestra población es incorrecta la aplicación de los puntos de corte empleados en los individuos caucásicos (>120 mg/dL) para definir las concentraciones

Cuadro II. Defectos moleculares en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigoto en México (n = 46 casos)

Exón	Cambio en la secuencia de nucleótidos	Cambio en la secuencia de aminoácidos	Nombre	Casos con el defecto (n)
1	12G→A	W-18X	FH-Columbia	2
3	301G→A	E80K	FH Lancashire	1
4	338insG	Fs92,ter108	Nueva	4
4	325T→C	C88R	FH Munster-1	1
6	829G→C	E256K	—	3
6	865T→C	C268R	Nueva	1
8	1090T→C	C343R	FH Mexico3/Palermo2	1
8	1103G→A	C347Y	—	1
15	2216C→T	Q718X	Nueva	1
15	2271delT	Fs736,ter743	Nueva	1
16	2390G→A	V776M	—	1
PCSK9	No identificado	—	—	3
ApoB	—	Arg3500Gln	—	1
Sin defecto identificable	—	—	—	25

Se utilizó la clasificación de Yamamoto para la descripción de los cambios en la secuencia de nucleótidos. Modificado de la referencia 19.

anormalmente altas. Los valores correspondientes al percentil 90 por sexo (108 mg/dL en hombres y 98.7 mg/dL en mujeres sin tomar en cuenta la edad) identificaron en nuestra población un porcentaje similar al obtenido con colesterol-LDL >160 mg/dL (es decir, 10.3% de la población). Debido a que la apoproteína B es considerada como el mejor indicador de riesgo relacionado con el metabolismo de las lipoproteínas, se estimó el porcentaje de casos que tienen apoproteína B alta (>percentil 90) en las diversas dislipidemias. La apoproteína B se encontró elevada en 19.7% de los casos con hipertrigliceridemia, en 31.9% de las hiperlipidemias mixtas, en 8.02% con hipertrigliceridemia aislada y sólo en 2.2% de los sujetos normolipidémicos.

Estudios genéticos

a. *Hipercolesterolemia familiar*: Es la hiperlipidemia asociada a mayor riesgo cardiovascular. Se caracteriza por concentraciones extremas de colesterol total (> 300 mg/dL) y colesterol LDL (>190 mg/dL) y depósitos de colesterol en tendones (xantomas tendinosos). Nuestro grupo (en colaboración con la doctora Socorro Durán del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México e investigadores del Instituto Mexicano del Seguro Social) describió la epidemiología molecular de la hipercolesterolemia familiar heterocigota.²⁴ Se estudiaron 46 probandos mexicanos no relacionados, provenientes de tres centros hospitalarios localizados en la ciudad de México (n = 26, 18 y 3). Se buscaron mutaciones en la parte proximal del promotor y los 18 exones y sus intrones del gen del receptor LDL por medio de SSCP (polimorfismo conformacional de cadena única). Además

se buscaron las mutaciones descritas en el gen de la apoproteína B (Arg3500Trp, Arg3500Gln y Arg3531Cys) por medio de PCR. En los casos que existiesen cuatro o más miembros de la familia se practicó análisis de ligamiento (n = 12). Se identificaron 17 casos con mutaciones en el receptor LDL (Cuadro II); su existencia fue confirmada al encontrar la mutación en otros miembros de la familia. Sólo dos mutaciones fueron encontradas en más de un probando; la más común (en cuatro sujetos) es una inserción en el exón 4. De las mutaciones previamente reseñadas, todas habían sido previamente publicadas en sujetos españoles. Sin embargo, casi la mitad de los defectos informados son mutaciones que no habían sido identificadas previamente. Se encontró un caso con la mutación R3500Q en el gen de la apoproteína B, el único descrito a la fecha en Latinoamérica.²⁵ No se hallaron mutaciones en el gen PCSK9 pese a que en tres familias se identificó ligamiento con el locus donde está localizado dicho gen. En una de ellas se observó que las concentraciones altas de colesterol-HDL protegen contra el desarrollo de complicaciones cardiovasculares. Además, se identificó una región en el cromosoma 6 asociada con concentraciones altas de colesterol-HDL;²⁵ la búsqueda del gen responsable de la asociación se realiza en la actualidad. Se descartó la existencia de defectos en el gen del receptor LDL, apoproteína B y PCSK9 en 25 probandos. Los estudios se han extendido en los casos que cuentan con familias de tres o más generaciones. En una de ellas se ha confirmado la ausencia de mutaciones en los genes conocidos como causales de la hipercolesterolemia familiar en todos los casos afectados; se realiza un escrutinio con múltiples marcadores para potencial-

mente identificar nuevos genes asociados con la enfermedad. Finalmente, se publicó el caso de una familia con hipercolesterolemia familiar autosómica recesiva con ligamiento positivo a dos regiones cromosómicas (1p35 y 15q25-q26).²⁶ Se identificó una mutación no reportada en el intrón 4 de la proteína ARH (cromosoma 1p35); la proteína resultante carece de 26 aminoácidos del dominio que une fosfotirosina.

- b. *Hiperlipidemia familiar combinada*: Es la forma más común de las dislipidemias de origen genético. Sus manifestaciones principales son la hiperlipidemia mixta e hipertrigliceridemia. Al aplicar la definición propuesta por Sniderman (hipertrigliceridemia más apoproteína B >percentil 90), la prevalencia de la hiperlipidemia familiar combinada en la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas 1993-1994 fue de 8.1% (mayor a la de la diabetes tipo 2).²⁷ Nuestro grupo ha hecho aportaciones relevantes en el campo. Evaluamos la eficacia diagnóstica de los diversos criterios diagnósticos de la enfermedad; se demostró que no existe concordancia entre ellos.²⁸ Se describió una familia con una fisiopatología distinta;²⁹ se informó una familia en que la tasa de producción de lipoproteínas es normal, contrario al aumento de la síntesis y secreción de lipoproteínas hepáticas encontrada en la mayoría de los casos. Se ha creado una cohorte de 200 familias, lo que ha permitido generar información nueva sobre los defectos genéticos asociados. Uno de los genes involucrados se localiza en la región 1q21-23. Nuestro grupo confirmó la asociación de esta región cromosómica.³⁰ El marcador D1S104 tuvo un LOD score no paramétrico (NPL por sus siglas en inglés) de 3.06 ($p < 0.002$) para el fenotipo de la hiperlipidemia familiar combinada y de 2.58 ($p = 0.005$) para la concentración de triglicéridos. Este mismo locus ha sido relacionado con varios componentes del síndrome metabólico y con la diabetes tipo 2. Diversos genes contenidos en esta región han sido estudiados como candidatos para explicar la asociación. El gen Hylip1 contenido en una región ortóloga del ratón al locus 1q21-23 del humano es causa de hiperlipidemia mixta. Sin embargo, el gen correspondiente en el humano (TXNIP) ha sido secuenciado en casos con hiperlipidemia familiar combinada sin encontrar defectos. Las evidencias son más sólidas para el gen USF1 localizado a 1.5 Mb de distancia. Pajukanta y colaboradores demostraron ligamiento al locus del gen USF1 en familias finlandesas y holandesas. Se identificaron dos regiones del gen con ligamiento positivo (usf1s1 en el extremo 3' y usf1s2 en el intrón 7). El ligamiento fue significativo en los hombres. Estos resultados fueron replicados por nuestro grupo en colaboración con el grupo de la doctora Pajukanta.³¹ Tres SNPs (hCV1459766, rs3737787 y rs2073658) están asociados con el fenotipo de la hiperlipidemia familiar combinada y a la concentración de triglicéridos ($p < 0.05$ a < 0.0009). La extensión del locus con ligamiento positivo es menor al reportado por Pajukanta originalmente (14 kb vs. 46kb); por lo tanto, el número de genes candidato se redujo (aparte del USF1). El producto del gen USF1 es un factor de transcripción que pertenece a la familia zipper hélice-asa-hélice leucina. Es

un regulador importante de la expresión de varios genes que regulan el metabolismo de lípidos y carbohidratos. Otros loci han sido asociados con la hiperlipidemia familiar combinada. La región 16q24 está asociada en población mexicana a la concentración de colesterol. Nuestro grupo identificó al HNF4-alfa como un determinante de la concentración del colesterol y los triglicéridos en nuestra población y en finlandeses.³² Los haplotipos relacionados con la dislipidemia fueron los mismos en ambas poblaciones. La participación del HNF4-alfa en la hiperlipidemia familiar combinada puede atribuirse a que este factor nuclear interacciona con USF1 en la regulación de la expresión génica. Por otra parte, nuestro grupo estudió la interacción de diversas hiperlipidemias secundarias con la hiperlipidemia familiar combinada, la cual agrava la severidad de la hiperlipidemia postransplante.³³ Además, es la hiperlipidemia primaria más frecuente encontrada en pacientes con diabetes tipo 2 con complicaciones coronarias.³⁴

Contribuciones en el estudio del síndrome metabólico y sus componentes

Epidemiología en México

El síndrome metabólico es el concepto que integra los mecanismos por los cuales la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina determinan la aparición de la diabetes y la aterosclerosis. Nuestro grupo informó la prevalencia del síndrome metabólico según las definiciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP por sus siglas en inglés), en la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas: fue de 13.61% con la definición de la Organización Mundial de la Salud y de 26.6% con los criterios del NCEP.¹⁷ Al aplicar estos datos en la distribución de la población encontrada del censo del año 2000, más de 6.7 y 14.3 millones de adultos en México podrían estar afectados, respectivamente. La prevalencia aumenta con la edad; varía de 5 a 30% entre los 20 y 69 años con el criterio de la Organización Mundial de la Salud y entre 10 y 50% con la definición del NCEP en el mismo rango de edades. Sin importar la definición empleada, casi 40% de los casos afectados eran menores de 40 años. No existe concordancia entre las definiciones del síndrome metabólico en nuestra población. Casi la mitad de los casos considerados como anormales con la definición del NCEP no cumple los criterios de la Organización Mundial de la Salud. La causa más frecuente de la discrepancia (78.5%) fue no presentar resistencia a la insulina (insulina de ayuno > 22.5 mU/ml). El umbral más estricto para definir la hipertensión arterial y la dislipidemia empleado por la Organización Mundial de la Salud fue la causa de la discrepancia en 21%. El síndrome metabólico de acuerdo al NCEP está presente en 82% de los casos con diabetes tipo 2, en 64.7% de los hipertensos, en 54.5% de los hipertriglicéridémicos y en 61.5% de los individuos con microalbuminuria. En suma, sin importar la definición de síndrome metabólico que se utilice, la prevalencia de

este padecimiento es muy alta en la población mexicana. Aun si se aceptan como válidas las estimaciones más conservadoras, no existe otra enfermedad crónica que afecte un mayor número de adultos mexicanos.

Desarrollo y validación de una definición del síndrome metabólico basado en las características de la población mexicana

Las definiciones vigentes del síndrome metabólico tienen limitaciones ya que los puntos de corte pueden ser distintos en cada grupo étnico. Además, el riesgo de diabetes incidente o de eventos cardiovasculares es una función progresiva que aumenta en relación con el número de anomalías presentes y de su severidad. Nuestro grupo propuso un nuevo método para definir el síndrome metabólico derivado de la distribución poblacional (encontrada en la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas) de los componentes del síndrome incluidos en la definición del NCEP (usando el índice de masa corporal en lugar de la cintura).²⁰ La información fue estratificada por sexo y por décadas. La distribución de estas variables está expresada en deciles, dándose 1 punto a cada decil. La suma de estos puntos se utiliza para estimar el riesgo de diabetes. El método fue validado utilizando los datos prospectivos del Estudio de Diabetes de la Ciudad de México. El desenlace fue la incidencia de diabetes a 7 años. Este ejemplo clarifica el uso del método: un hombre de 28 años de edad, con un índice de masa corporal de 27.7 kg/m² (decil 80 = 8 puntos), HDL de 24 mg/dL (decil 10 = 10 puntos), triglicéridos de 300 mg/dL (decil 10 = 10 puntos), glucemia en ayuno de 97 mg/dL (decila 80 = 8 puntos) y una presión sanguínea de 120/80 mm Hg (deciles 3 y 4 respectivamente = 7 puntos) colecta 43 puntos. La puntuación se encuentra entre los percentiles 80 y 90 de la población; pese a ello, el caso no es considerado como afectado por la definición de la NCEP. En el Estudio de la Ciudad de México, 7.6% de sus 1584 sujetos tuvieron diabetes durante el periodo de seguimiento. El método propuesto por nuestro grupo aumenta la capacidad para distinguir sujetos con alto y bajo riesgo de sufrir diabetes. La incidencia fue directamente proporcional al número total de puntos acumulados (Figura 1). El riesgo se vuelve significativo sobre el percentil 40 (≥ 30 puntos) cuando se hace la comparación con el grupo de referencia (6-18 puntos). Para poder tener una comparación razonable entre métodos, seleccionamos los casos con ≤ 1 componentes del síndrome metabólico [usando la versión actualizada del NCEP (n = 457)] como el grupo de referencia para todos los métodos. La definición propuesta tuvo un mejor poder pronóstico comparado con los criterios del NCEP (área bajo la curva ROC 0.746 vs. 0.697 respectivamente, $p < 0.05$). Además, el método provee información complementaria a las definiciones de la NCEP y permite identificar casos de síndrome metabólico con tasas variables de la incidencia de diabetes. Sujetos con una incidencia a 7 años de diabetes tan bajas como 7.5% (NCEP con menos de 30 puntos) pueden ser diferenciados de otros con tasas arriba de 25% (NCEP con ≥ 43 puntos). En suma, el método propuesto evita algunos de los problemas de la definición de la NCEP. En lugar de interpretar cada variable en forma

dicotómica, cada una es analizada como una variable continua. Los resultados individuales se comparan contra la distribución de las variables encontradas en datos representativos de la población general. La capacidad de este método para predecir diabetes fue validada con datos prospectivos. El método basado en la población tuvo un mejor poder pronóstico para la incidencia de diabetes, comparado con versiones previas de la definición del NCEP. La herramienta puede ser empleada en la práctica clínica (mediante su implementación en un programa de computación) para la identificación de los casos en riesgo de tener diabetes. También, es un instrumento aplicable en estudios de investigación para la selección de controles o sujetos de muy alto riesgo.

Otras contribuciones de nuestro grupo incluyen la descripción de la prevalencia del síndrome metabólico en poblaciones especiales³⁵ y la identificación de la talla baja como un factor que modifica la utilidad del índice de masa corporal como un instrumento de escrutinio para la diabetes, la hipertensión y la hipercolesterolemia.³⁶

Estudios genéticos

La mayor prevalencia de concentraciones bajas de colesterol-HDL en nuestra población comparada con poblaciones caucásicas o afroamericanas sugieren que factores genéticos que pudieran contribuir a la alta prevalencia de la hipoalfalipoproteinemia. Con el fin de identificarlos se estudiaron 40 casos con colesterol-HDL bajo (22 mujeres y 18 hombres) y 34 individuos con colesterol-HDL alto (15 hombres y 19 mujeres). Se encontró una notable diferencia en la frecuencia de una variante no sinónima (R230C) del gen ABCA1 entre los grupos con colesterol-HDL bajo y alto (45 vs. 2.9% respectivamente, $p < 0.001$).¹⁸ Se midió la prevalencia de la variante en la población general y se analizaron sus asociaciones con otros rasgos metabólicos. La variante 230C se encontró en 18.3% de esta población. Esta variante se asoció no sólo con niveles bajos de

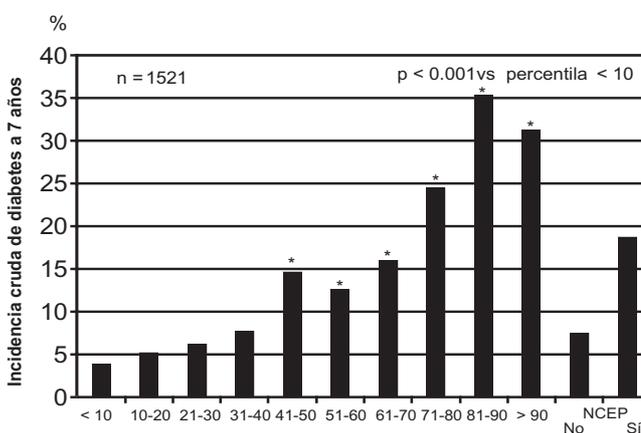


Figura 1. Incidencia de diabetes a siete años en el Estudio de la Ciudad de México, según el número de puntos de la definición del síndrome metabólico basada en la población descrita por nuestro grupo.

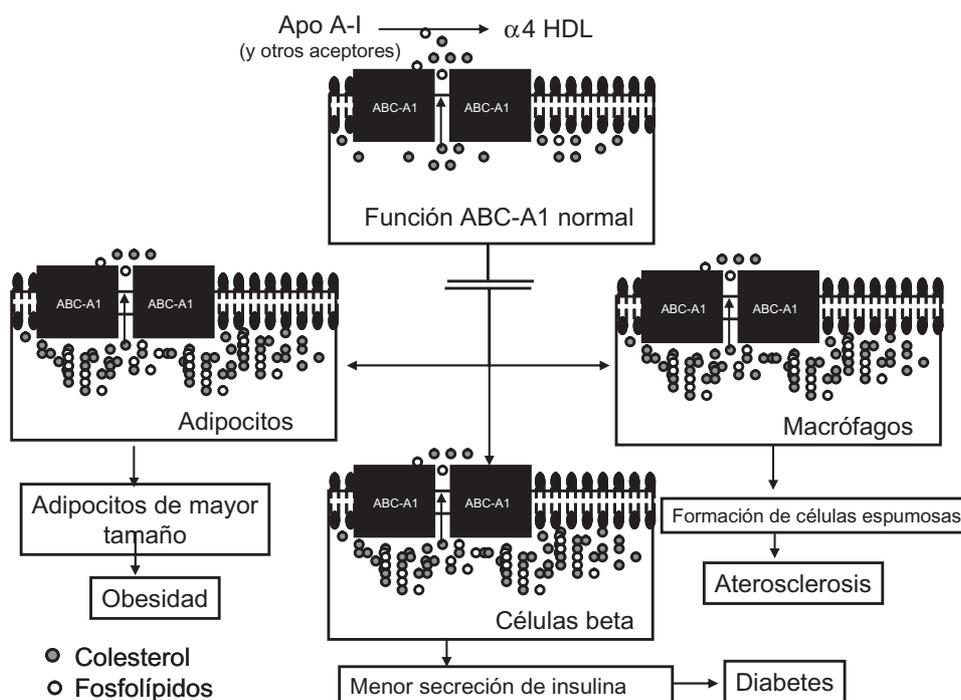


Figura 2. Mecanismos potenciales mediante los cuales la disminución del transportador ABC-A1 puede favorecer la aparición de algunos de los componentes del síndrome metabólico.

colesterol-HDL y apoproteína A-I, sino también con obesidad (OR = 2.708, $p = 0.008$), con el síndrome metabólico (OR = 1.926; $P = 0.013$) y con la diabetes tipo 2 (OR = 3.180, $p < 0.05$). Se observó un efecto de dosis alélica para la obesidad y el síndrome metabólico, pero no para los niveles de colesterol-HDL. La variante R230C había sido estudiada en otras poblaciones; no fue detectada en sujetos caucásicos, hindúes y en afroamericanos.^{35,36} Por el contrario, encontramos una prevalencia alta en indígenas yaquis, mazahuas, purépechas y mayas (29.9-52.5%). Esta observación sugiere que la variante R230C del gen ABC-A1 es un alelo de susceptibilidad para el síndrome metabólico y algunos de sus componentes (obesidad, colesterol-HDL bajo y diabetes), específico para las poblaciones amerindias mexicanas. Los mecanismos por los que la variante R230C del transportador ABC-A1 se asocia con el síndrome metabólico y la diabetes probablemente están en relación con los efectos deletéreos resultantes de la acumulación de colesterol en el interior de las células. Por ejemplo, la acumulación de colesterol en las células beta disminuye la secreción de insulina; ésta es la causa de la diabetes encontrada en animales con deficiencia selectiva del transportador ABCA1 en las células beta^{37,38} (Figura 2).

La variante Pro12Ala del gen PPARG2 ha sido asociada con mayor riesgo de tener obesidad.³⁹ Se encontró que la prevalencia del alelo Ala12 es mayor en poblaciones amerindias mexicanas (0.16-0.20) comparado con lo descrito en poblaciones afroamericanas (0.04) o caucásicas (0.12). La frecuencia encontrada en 370 mestizos de la ciudad de México fue intermedia (0.10) entre los grupos amerindios y lo

informado en caucásicos. Se confirmó que la variante es más común en sujetos obesos; existe una diferencia de tres unidades de índice de masa corporal entre los casos Pro12Pro y los homocigotos para el alelo Ala12.

En la actualidad se evalúa la participación de diversos genes en pacientes con obesidad extrema (índice de masa corporal mayor de 35 kg/m²); de manera simultánea, se estudia su contribución en la génesis de las comorbilidades de la obesidad.

Contribuciones en el estudio de la diabetes

Epidemiología en México

La diabetes es la primera causa de muerte en mujeres y la segunda en los hombres desde el año 2000. Nuestros grupos han participado en el análisis de la información obtenida en la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas y la Encuesta Nacional de Salud 2000.^{40,41} En esta última encuesta se describieron las características de los casos con diabetes. Los resultados confirmaron datos de estudios regionales como el Estudio de la Ciudad de México.^{42,43} La edad promedio en que realizó el diagnóstico fue 48 ± 12.5 años. El 13.2% tenía una edad menor de 40 años; por el contrario, 15.2% era mayor de 70. La enfermedad fue diagnosticada durante la encuesta en 20% de la población. De los casos que ya conocían su diagnóstico, 42.7% de los pacientes había tenido la enfermedad menos de 10 años; en contraste, sólo

9.2% la había tenido por más de 20 años. Por lo tanto, es esperable que el número de complicaciones crónicas que se observarán a mediano plazo será aún mayor de lo reportado en la década pasada. La coexistencia frecuente de la diabetes con otros factores de riesgo cardiovascular apoya tal conclusión. La mitad de los pacientes tenían hipertensión arterial. Entre los casos con hipertensión arterial diagnosticada previa a la encuesta, 80% recibía tratamiento farmacológico, sin embargo sólo 30.6% tenía la presión arterial considerada como meta del tratamiento ($< 140/90$ mm Hg). El consumo habitual de tabaco fue 1.22 veces más frecuente en los casos con diabetes comparado contra el resto de la población. El 86.7% tenía uno o más factores de riesgo cardiovascular además de la diabetes. Los factores de riesgo para complicaciones renales también se encontraron en un alto porcentaje de los pacientes con diabetes. La mitad de los casos tuvo microalbuminuria en una muestra de orina aleatoria; además 9.3% tuvo nitritos positivos en la muestra (lo que sugiere una infección de vías urinarias al momento de la evaluación). Los casos con diabetes tienen caídas y accidentes en el hogar con mayor frecuencia que el resto de la población. Los efectos de la diabetes sobre la calidad de vida se demostraron al encontrar una disminución significativa de la percepción de bienestar. Finalmente, los datos demostraron la insuficiencia del tratamiento entre los casos previamente diagnosticados, 84.6% recibía alguna forma de tratamiento para la hiperglucemia (69.4% hipoglucemiantes orales, 5.8% insulina y 11.39% medicina alternativa). Sólo 21.5% reconoció seguir alguna dieta como parte del tratamiento; aún más, el ejercicio formaba parte del manejo en sólo 5.8%. La glucemia capilar en ayunas promedio de los casos tratados era 196 ± 98 mg/dL; 54.1% tenía concentraciones mayores de 126 mg/dL en ayunas o de 200 mg/dL posprandial. El valor promedio fue 35 mg/dL menor a lo encontrado en los casos diagnosticados durante la encuesta. El 36.4% no contaba con un medio de seguridad social para cubrir los gastos.

En suma, la información derivada de la Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA) es una prueba clara de la magnitud del problema que representa la diabetes para México. Las observaciones arriba descritas son de utilidad para la planeación de estrategias terapéuticas de la diabetes tipo 2. El análisis de las encuestas nacionales hizo posible la identificación de peculiaridades de nuestra población que la hace susceptible para tener complicaciones micro y macrovasculares. La complejidad de su tratamiento resulta en costo alto para el sistema de salud; sin embargo, con las estrategias vigentes, el dinero invertido no resultará en los beneficios esperables, ya que un alto porcentaje de los casos no alcanzan las metas del tratamiento.

Tanto en la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas como en la Encuesta Nacional de Salud se identificó que cerca de 14% de los casos con diabetes son diagnosticados antes de los 40 años.¹³ Esta observación tiene implicaciones epidemiológicas importantes ya que este grupo estará expuesto a los efectos nocivos de la hiperglucemia por mayor tiempo y su probabilidad de tener complicaciones crónicas es mayor. Los pacientes con diabetes de aparición temprana

tienen características que empeoran su pronóstico: mayor prevalencia de obesidad, consumo de alcohol o tabaco y de hipertrigliceridemia. Es un grupo heterogéneo; una cuarta parte son delgados con características que sugieren deficiencia en la secreción de la insulina. El resto de la población tiene sobrepeso u obesidad y características clínicas del síndrome metabólico.

Otras contribuciones de nuestro grupo incluyen la evaluación crítica de los criterios de diagnóstico de la diabetes,⁴⁴ la evaluación de la eficacia y seguridad de diversos hipoglucemiantes en estudios controlados,^{45,46} así como la descripción del empleo de la combinación nortriptilina/flufenazina en el tratamiento de la neuropatía diabética.⁴⁷

Estudios genéticos

El estudio de los genes causantes de la diabetes tipo MODY en la población mexicana ha sido una prioridad de la Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica.^{48,49} Como resultado se identificaron las primeras mutaciones causantes de diabetes en población mexicana. Las mutaciones fueron encontradas en los genes HNF4-alfa y HNF1-alfa en pacientes con diabetes tipo 2 de aparición temprana.⁵⁰ El trabajo se continuó con la búsqueda de mutaciones en los genes asociados a la diabetes tipo MODY (siglas en inglés de diabetes del adulto de inicio en el joven) en 23 probandos con diabetes tipo 2 de aparición temprana y sus familias.⁵¹ No se encontró ninguna anomalía en los cinco genes, lo que sugiere que defectos en los genes MODY contribuyen de manera marginal a la diabetes de aparición temprana en nuestra población. Se han identificado dos familias con diabetes tipo MODY en que se ha excluido la existencia de mutaciones en los genes relacionados con esta variante de la enfermedad; la realización de un escrutinio del genoma con múltiples marcadores potencialmente permitirá la identificación de nuevas regiones cromosómicas asociadas con la diabetes MODY. Por otra parte, se confirmó que, como sucede en otras poblaciones, las variaciones en el gen de la calpaína-10 están asociadas a mayor riesgo de tener diabetes tipo 2 en adultos mexicanos.⁵²

Factores genéticos parcialmente conocidos determinan la aparición de las complicaciones microvasculares de la diabetes. La variante Pro12Ala del gen PPAR γ 2 ha sido estudiada extensamente en relación a su posible participación en la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 en distintas poblaciones. Pocos estudios a la fecha han evaluado su posible asociación con la nefropatía diabética y la insuficiencia renal crónica. Nuestro grupo evaluó 385 individuos mexicanos no relacionados, de los cuales 111 eran pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal crónica, 49 pacientes con insuficiencia renal no diabéticos, 46 con diabetes de largo tiempo de evolución sin evidencia de daño renal y 179 sujetos sanos normoglucémicos. La frecuencia de los genotipos Ala12Ala/Pro12Ala fue significativamente más alta en el grupo de pacientes con diabetes y daño renal comparada con grupo control (31.5 vs. 19.8%, OR = 1.86, IC 95% 1.04-3.33 $p=0.037$). Adicionalmente, la suma de los genotipos Ala12Ala/Pro12Ala así como la frecuencia del alelo Ala12 fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con diabetes y

daño renal que en el grupo de pacientes con diabetes sin nefropatía ($p=0.061$ y $p=0.034$, respectivamente). El análisis de regresión logística múltiple mostró que la presencia del alelo Ala12 se asoció significativamente con el desarrollo de la insuficiencia renal en pacientes con diabetes (OR = 4.18, IC 95% 1.41-12.37, $p=0.012$). La asociación fue exclusiva al rasgo "insuficiencia renal" ya que este polimorfismo no mostró asociación con el rasgo de diabetes tipo 2 (OR = 1.06, IC 95% 0.56-2.00, $p=0.888$). En suma, el alelo Ala12 se asoció a un riesgo incrementado de insuficiencia renal en pacientes mexicanos con diabetes tipo 2. Nuestro grupo extenderá la información evaluando la contribución del alelo Ala12 del gen PPARG2 en la nefropatía diabética en un estudio representativo de la población general.

Proyectos en curso

Se han iniciado estudios que aportarán información para la planeación de programas preventivos de las enfermedades crónico-degenerativas. La incidencia de los componentes del síndrome metabólico y algunas patologías relacionadas será descrita en un estudio longitudinal con seguimiento al menos de dos años que incluirá aproximadamente 15 mil adultos con un índice de masa corporal mayor de 23 kg/m². Los datos permitirán el desarrollo de herramientas útiles en la predicción de los diversos desenlaces evaluados y generará las evidencias necesarias para seleccionar los puntos de corte de variables clínicas que tienen una distribución distinta en nuestra población a la descrita en caucásicos. En él participan el Departamento del Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", múltiples investigadores clínicos que residen en las zonas urbanas del centro del país y el Centro de Encuestas del Instituto Nacional de Salud Pública. Por otra parte, se evalúa la eficacia de un programa de prevención de las enfermedades crónico-degenerativas en dos municipios del Estado de México. La intervención consiste en el entrenamiento del personal de las unidades médicas para otorgar un tratamiento adecuado de los componentes del síndrome metabólico y hacer la detección oportuna de los individuos en riesgo, en combinación con la aplicación en las escuelas del municipio del programa de alimentación saludable y aumento de la actividad física (programa CATCH). La eficacia de la intervención se medirá comparando las diferencias en la incidencia de las enfermedades crónico-degenerativas en el área de estudio y en un municipio control. El estudio se realiza gracias a la colaboración entre el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán con el Centro de Encuestas del Instituto Nacional de Salud Pública y las autoridades y el personal del Instituto de Salud del Estado de México.

En conclusión el objetivo de este manuscrito es describir las contribuciones de tres instituciones mexicanas al estudio de las enfermedades crónico-degenerativas. La interacción entre investigadores con formaciones académicas distintas pero que comparten intereses de estudio es una experiencia positiva para todos. Cada centro aporta recursos y experiencia que permiten generar productos de calidad, publicables

en revistas de alto impacto. Los resultados son muestra de los beneficios de la suma de esfuerzos en un entorno académico. La información generada será útil para el desarrollo de pruebas diagnósticas y para la planeación de programas preventivos.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a todos los miembros de las tres instituciones que han participado en los diversos proyectos. Los resultados presentados han sido posibles gracias a la participación de investigadores de otras instituciones como el Centro de Estudios en Diabetes del Hospital ABC (doctor Clicerio González Villalpando), el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM (doctores Alejandro Zentella y Socorro Durán, entre otros), el Hospital Juárez (doctora Martha Menjívar), el Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (doctora Rita Gómez, entre otros) y la Universidad de California en los Ángeles (doctoras Paivi Pajukanta y Adriana Huertas-Vázquez). Nuestra gratitud para los alumnos de maestría y doctorado, a los miembros del Laboratorio del Departamento de Endocrinología y Metabolismo y de la Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica, a la licenciada Aurora Franco (Instituto Nacional de Salud Pública) y a nuestros pacientes.

Referencias

1. Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ. La declaración de Acapulco. *Rev Invest Clin* 2006;58:71-77.
2. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson J, Hemio K, Hamalainen H, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;368:1673-1679.
3. Strong K, Mathers C, Leeder S, Beaglehole R. Preventing chronic diseases: how many lives can we save. *Lancet* 2005;366:1578-1582.
4. Epping-Jordan, Galea G, Tukuitonga C, Beaglehole R. Preventing chronic diseases: taking stepwise action. *Lancet* 2005;366:1667-1671.
5. Soriguer F, Morcillo S, Cardona F, Rojo-Martínez G, de la Cruz-Almaraz M, Ruiz de Adana M de L, et al. Pro12Ala polymorphism of the PPARG2 gene is associated with type 2 diabetes mellitus and peripheral insulin sensitivity in a population with a high intake of oleic acid. *J Nutr* 2006;136:2325-2330.
6. Stefanski A, Majkowska L, Ciechanowicz A, Frankow M, Safranow K, Parczewski M, et al. Lack of association between the Pro12Ala polymorphism in PPAR-gamma2 gene and body weight changes, insulin resistance and chronic diabetic complications in obese patients with type 2 diabetes. *Arch Med Res* 2006;37:736-743.
7. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 2007;445:881-885.
8. Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ, Lerman I, Pérez O, Posadas C. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. Postura de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Rev Endocrinol Nutr* 2004;12:7-41.
9. Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Ríos JM, Gómez-Pérez FJ, Rull JA, et al. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nation wide survey. *J Lipid Res* 2001;42:1298-1307.
10. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Valles V, Franco A, Olaiz G, et al. Características de los casos con dislipidemias mixtas en un estudio de población: resultados de la Encuesta Nacional de Enfermedad Crónicas. *Salud Publica Mex* 2002;44:546-553.
11. Rojas R, Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ, Valles V, Franco A, Olaiz G, et al. Applicability of the National Cholesterol Education Program III (NCEP-III) Guidelines for treatment of dyslipidemia in a non-Caucasian population: a Mexican Nation-Wide Survey. *Rev Invest Clin* 2005;57:28-37.
12. Valles V, Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ, Rojas R, Franco A, Olaiz G, et al. Apolipoprotein B and AI distribution in the Mexican urban adults: Results of a Nation-Wide Survey. *Metabolism* 2002;51:560-568.
13. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, García E, Valles V, Ríos-Torres JM, et al. Early onset type 2 diabetes in a Mexican, population-based, nation-wide survey. *Am J Med* 2002;113:569-574.

14. **Aguilar-Salinas CA, Mehta R, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Olaiz G, Rull JA.** Management of the metabolic syndrome as a strategy for preventing the macrovascular complications of type 2 diabetes: controversial issues. *Curr Diabetes Rev* 2005;1:145-158.
15. **Rull JA, Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Ríos-Torres JM, Gómez-Pérez FJ, Olaiz G.** Epidemiology of type 2 diabetes in México. *Arch Med Res* 2005;36:188-196.
16. **Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Ríos-Torres JM, Gómez-Pérez FJ, Olaiz G, Rull JA.** The metabolic syndrome: a concept in evolution. *Arch Med Res* 2005;36:223-231.
17. **Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Valles V, Ríos-Torres JM, Franco A, et al.** High prevalence of the metabolic syndrome in México. *Arch Med Res* 2004;35:76-81.
18. **Villarreal-Molina MT, Aguilar-Salinas CA, Rodríguez-Cruz M, Riaño D, Vilalobos-Comparán M, Flores-Dorantes MT, et al.** The ABCA1 R230C variant affects HDL cholesterol levels and body mass index in the Mexican population: association with obesity and obesity-related co-morbidities. *Diabetes* 2007;56:1881-1887.
19. **Robles L, Huerta A, Ordóñez ML, Canizales S, Díaz A, Gutiérrez R, et al.** Mutational and genetic linkage analyses of autosomal dominant hypercholesterolemia in Mexico: evidence for further genetic heterogeneity. *Arch Med Res* 2006;37:102-108.
20. **Aguilar-Salinas CA, Rojas R, González-Villalpando C, Gómez-Pérez FJ, Mehta R, Olaiz G, et al.** Design and validation of a population-based definition of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006;29:2420-2426.
21. **Aguilar Salinas CA, Huertas A, Tusié MT, Gómez-Pérez FJ, Rull JA** Hiperlipidemia familiar combinada. *Rev Endocrinol Nutr* 2002;10:58-62.
22. **González-Villalpando C, Stern MP, Valdez R, Mitchell B, Haffner S.** Niveles de lípidos sanguíneos y riesgo aterogénico en población urbana abierta. *Rev Invest Clin* 1993;45:127-132.
23. **González-Villalpando C, Stern MP, Arredondo PB, Martínez DS, Haffner SM.** Undiagnosed hypercholesterolemia: a serious health challenge. The Mexico City Diabetes Study. *Arch Med Res* 1996;27:19-23.
24. **Robles-Osorio L, Ordóñez ML, Aguilar-Salinas CA, Aurón-Gómez M, Tusié-Luna MT, Gómez-Pérez FJ, et al.** Familial hypercholesterolemia due to a ligand-defective apolipoprotein B-100. First case-report in a Mexican family. *Arch Med Res* 2003;34:70-75.
25. **Canizales-Quinteros S, Aguilar-Salinas CA, Reyes-Rodríguez E, Riba L, Rodríguez-Torres M, Ramírez-Jiménez S, et al.** Locus on chromosome 6p linked to elevated HDL-C serum levels, and to protection against premature atherosclerosis in a kindred with familial hypercholesterolemia. *Circulation Res* 2003;92:569-576.
26. **Canizales-Quinteros S, Aguilar-Salinas CA, Huertas-Vázquez A, Ordóñez-Sánchez ML, Rodríguez-Torres M, Venturas-Gallegos JL, et al.** A novel ARH splice site mutation in a Mexican kindred with autosomal recessive hypercholesterolemia and evidence of possible interaction between the 1p35 and 15q25-26 loci in the expression of the disease. *Human Genetics* 2005;116:114-120.
27. **Aguilar-Salinas CA, Zamora M, Gómez-Díaz RA, Mehta R, Gómez-Pérez FJ, Rull JA.** Familial combined hyperlipidemia: controversial aspects of its diagnosis and pathogenesis. *Sem Vasc Med* 2004;4:203-209.
28. **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.
29. **Aguilar-Salinas CA, Barrett HP, Pulai J, Zhu X, Schonfeld G.** Description of a kindred with familial combined hyperlipidemia with unusual kinetic abnormalities of the apolipoprotein B containing lipoproteins. Effects of pravastatin therapy. *Arterios Thromb Vasc Biol* 1997;17:72-82.
30. **Huertas-Vázquez A, del Rincón-Jarero JP, Canizales-Quinteros S, Vega-Hernández G, Riba L, Ramírez-Jiménez S, et al.** Replication of linkage of familial combined hyperlipidemia to chromosome 1q21-q23 in Mexican families. *Ann Human Genet* 2004;68:419-427.
31. **Huertas-Vázquez A, Aguilar Salinas C, Lusia A, Cantor R, Canizales A, Lee J, et al.** Familial combined hyperlipidemia in Mexicans. Association with upstream transcription factor 1 and linkage on chromosome 16q24.1. *Arterios Thromb Vasc Biol* 2005;25:1985-1991.
32. **Weissglas D, Huertas-Vázquez A, Canizales S, Suviolahti E, Lee J, Aguilar-Salinas CA, et al.** Common hepatic nuclear factor 4 alpha variants are associated with high serum lipid levels and the metabolic syndrome. *Diabetes* 2006;55:1970-1977.
33. **Aguilar-Salinas CA, Díaz- Polanco A, Quintana E, Macías M, Arellano A, Ramírez E, et al.** Genetic factors play an important role in the pathogenesis of hyperlipidemia post-transplantation. *Am J Kidney Dis* 2002;40:169-177.
34. **Tamez R, Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ.** Prevalencia de las dislipidemias primarias en pacientes con diabetes sobrevivientes de un evento coronario. *Rev Endocrinol Nutr* 2004;12:42-45.
35. **Mehta R, Laredo B, Sañudo ME, Hernández-Jiménez S, Rodríguez-Carranza SI, Gómez-Pérez FJ, et al.** Epidemiología de las anomalías metabólicas en pacientes con infección por VIH. *Rev Invest Clin* 2004;56:209-221.
36. **Lara-Esqueda A, Aguilar-Salinas CA, Velázquez O, Gómez-Pérez FJ, Rosas M, Mehta R, et al.** The body mass index is a less sensitive tool for detecting cases with obesity related co-morbidities in short stature subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1443-1450.
37. **Probst MC, Thumann H, Aslanidis C, Langmann T, Buechler C, Patsch W, et al.** Screening for functional sequence variations and mutations in ABCA1. *Atherosclerosis* 2004;175:269-279.
38. **Wang J, Burnett JR, Near S, Young K, Zinman B, Hanley AJG, et al.** Common and rare ABCA1 variants affecting plasma HDL cholesterol. *Arterios Thromb Vasc Biol* 2000;20:1983-1989.
39. **Canizales-Quinteros S, Aguilar-Salinas CA, Ortiz-López G, Rodríguez-Cruz M, Villarreal-Molina MT, Coral-Vázquez R, et al.** Association of PPAR gamma 2 Pro12Ala variant with larger body mass index in Mestizo and Amerindian populations of Mexico. *Human Biol* 2007;78:111-117.
40. **Olaiz G, Rojas R, Barquera S, Shamah T, Aguilar-Salinas C, Cravioto P, et al.** Encuesta Nacional de Salud 2000. Tomo 2. La salud de los adultos. Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos, México. 2003.
41. **Aguilar-Salinas CA, Velázquez-Monroy O, Gómez-Pérez FJ, González-Chávez A, Lara-Esqueda A, Molina-Cuevas V, et al.** Characteristics of the patients with type 2 diabetes in México: results from a large population-based, nation-wide survey. *Diabetes Care* 2003;26:2021-2026.
42. **González-Villalpando C, Stern MP, Villalpando E, Hazuda H, Haffner S, Lisci E.** Prevalencia de diabetes e intolerancia a la glucosa en una población urbana de nivel económico bajo. *Rev Invest Clin* 1992;44:321-328.
43. **Stern MP, González-Villalpando C, Mitchell B, Villalpando E, Haffner S, Hazuda H.** Genetic and environmental determinants of type 2 diabetes in Mexico City and San Antonio. *Diabetes* 1992;41:484-492.
44. **Gómez-Pérez FJ, Aguilar-Salinas CA, López-Alvarenga JC, Guillén LE, Wong B, Rull-Rodrigo JA.** Lack of agreement between the World Health Organization category of impaired glucose tolerance and the American Diabetes Association category of impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 1998;21:1886-1888.
45. **Gómez-Pérez FJ, Aguilar-Salinas CA, Vázquez-Chávez C, Fanghanel-Salmón G, Gallegos-Martínez J, Gómez-Díaz R, et al.** Further insight on the hypoglycemic and non-hypoglycemic effects of troglitazone 400 or 600 mg/day: Effects on the VLDL and HDL lipoprotein particle distribution. *Metabolism* 2002;51:44-51.
46. **Gómez-Pérez FJ, Fanghanel-Salmon G, Barbosa J, Montes-Villarreal J, Berry RA, Warsi G, et al.** Efficacy and safety of rosiglitazone plus metformin in Mexicans with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18:127-134.
47. **Gómez-Pérez FJ, Rull JA, Díes H, Rodríguez-Rivera JG, González-Barranco J, Lozano-Castaneda O.** Nortriptyline and fluphenazine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. A double-blind cross-over study. *Pain* 1985; 23:395-400.
48. **Canizales-Quinteros S, Huertas-Vázquez A, Riba- Ramírez L, Monroy-Guzmán A, Domínguez-López A, Romero-Hidalgo S, et al.** Identifying different susceptibility loci associated with early onset diabetes and cardiovascular disease in Mexican families. *Gac Med Mex* 2005;141:115-122.
49. **Navalón-García K, Mendoza-Alcántar L, Díaz-Vargas ME, Martínez- Godínez MA, Reyna-Garfías H, Aguilar-Salinas CA, et al.** HNF-1alpha G574S is a functional variant with decreased transactivation activity. *Diabetes Med* 2006;23:1295-1300.
50. **Aguilar-Salinas CA, Reyes-Rodríguez E, Ordóñez-Sánchez ML, Arellano Torres M, Ramírez-Jiménez S, Domínguez-López A, et al.** Early-onset type 2 diabetes: metabolic and genetic characterization in Mexican population. *J Clin Endoc Metab* 2001;86:220-226.
51. **Domínguez-López A, Miliar-García A, Segura-Kato YX, Riba L, Esparza-López R, Ramírez-Jiménez S, et al.** Mutations in MODY genes are not common cause of early-onset type 2 diabetes in Mexican families. *JOP* 2005; 10:238-245.
52. **del Bosque-Plata L, Aguilar-Salinas CA, Tusié-Luna MT, Ramírez-Jiménez S, Rodríguez-Torres M, Aurón-Gómez M, et al.** Association of the calpain-10 gene with type 2 diabetes mellitus in a Mexican population. *Mol Genet Metab* 2004;81:122-126.