



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



ORIGINAL

Hiperlipemia familiar combinada/hiperlipemia mixta poligénica



Juan Pedro-Botet^{a,*}, Elisenda Climent^a, Nuria Gabarró^b y Jesús Millán^b

^a Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Hospital del Mar, Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, H. U. Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, España

Recibido el 5 de diciembre de 2020; aceptado el 14 de diciembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Dislipidemia;
Hiperlipemia familiar
combinada;
Hipercolesterolemia;
Hipertrigliceridemia

Resumen La hiperlipemia familiar combinada (HFC) es la forma más prevalente de dislipidemia familiar con un origen multigénico y un patrón de herencia complejo. A este respecto, la HFC es un trastorno lipídico primario oligogénico debido a la interacción de variantes y mutaciones genéticas con factores ambientales. Los pacientes con HFC tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y, con frecuencia, presentan otras alteraciones metabólicas asociadas. A pesar de su relevancia en la prevención cardiovascular, la HFC suele estar infradiagnosticada y, recurrentemente, infratratada. En la presente revisión, nos centraremos en los avances más recientes en la HFC, con el objeto de incrementar su conocimiento y, en definitiva, contribuir a mejorar su control clínico.

© 2021 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Dyslipidaemia;
Familial combined
hyperlipidaemia;
Hypercholesterolaemia;
Hypertriglyceridaemia

Familial combined hyperlipidaemia/polygenic mixed hyperlipidaemia

Abstract Familial combined hyperlipidaemia (FCH) is the most prevalent form of familial hyperlipidaemia with a multigenic origin and a complex pattern of inheritance. In this respect, FCH is an oligogenic primary lipid disorder due to interaction of genetic variants and mutations with environmental factors. Patients with FCH are at increased risk of cardiovascular disease and often have other associated metabolic conditions. Despite its relevance in cardiovascular prevention, FCH is frequently underdiagnosed and very often undertreated. In this review, emphasis is placed on the most recent advances in FCH, in order to increase its awareness and ultimately contribute to improving its clinical control.

© 2021 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 86620@parcdesalutmar.cat (J. Pedro-Botet).

Introducción

De forma coetánea, Goldstein et al.¹, Hazzard et al.² y Kwiterovich et al.³ describieron en diferentes cohortes un patrón de dislipidemia caracterizado por la presencia de múltiples fenotipos lipoproteicos en familiares de sujetos jóvenes supervivientes de un infarto de miocardio, al que denominaron hiperlipemia familiar combinada (HFC). Esta hiperlipidemia se identificó por fluctuaciones en los lípidos plasmáticos y una presentación clínica heterogénea, pudiendo expresarse de forma alterna como una dislipidemia mixta, hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia aisladas, en combinación con niveles elevados de apolipoproteína (apo) B. Además, suele coexistir con otras alteraciones metabólicas como la obesidad, la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial, el hígado graso no alcohólico y el síndrome metabólico⁴. Por tanto, existe unanimidad en otorgar a la HFC un alto riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) prematura⁵. Hay que resaltar, que la prevalencia de ECV es casi cinco veces mayor en los varones con HFC comparado con las mujeres afectas de mayor edad y la mayoría posmenopáusicas⁶.

Dada la compleja naturaleza de la enfermedad, las variadas definiciones clínicas y la falta de criterios diagnósticos específicos, la HFC permanece todavía infradiagnosticada y, en consecuencia, infratratada⁷, a pesar de tener un alto riesgo de ECV. A ello contribuye, sin lugar a duda, el bajo conocimiento de esta dislipidemia tanto en la atención primaria como en la especializada. A continuación, en la presente revisión, nos centraremos en los principales avances en el área de la HFC, con el objeto de contribuir a mejorar su control clínico.

Prevalencia y diagnóstico

La HFC es una de las dislipidemias más frecuentes, con una prevalencia estimada del 1 al 3% de la población general y de hasta un 20% en pacientes con cardiopatía isquémica precoz, pudiendo alcanzar hasta el 38% de los supervivientes de un infarto de miocardio antes de los 40 años^{1,8}. Sin embargo, y atendiendo a los expertos, esta prevalencia requiere una evaluación actualizada⁹.

La HFC se transmite en las familias con un fenotipo lipídico mixto y variable; la penetrancia aumenta con la edad, el estilo de vida no saludable y los factores ambientales, hecho que explica que esta dislipidemia tienda a desarrollarse a partir de la segunda década de la vida. La variación en el fenotipo tanto inter como intraindividual hace que su diagnóstico sea un reto. Además, la ausencia de un marcador genético o metabólico específico para el diagnóstico de certeza de la HFC justifica los diferentes criterios propuestos a lo largo de los años. Clásicamente, el fenotipo para establecer el diagnóstico de HFC consistía en la presencia de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia aisladas o dislipidemia mixta junto con antecedentes familiares de primer grado de ECV prematura, excluidas otras causas de dislipidemia¹. En un importante estudio de seguimiento a cinco años, se constató que las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos presentaban una variabilidad considerable a lo largo del tiempo en las familias con HFC. En cambio, las concentraciones elevadas de apo B-100 y una

Tabla 1 Criterios diagnósticos de la hiperlipemia familiar combinada

A.- Criterios mayores de inclusión

CT $\geq$ 240 mg/dL o cLDL $\geq$ 160 mg/dL o TG $\geq$ 200 mg/dL con apo B > 120 mg/dL. Para los menores de 20 años, CT o TG por encima del percentil 90 según edad y sexo.
Hiperlipidemia múltiple en familiares de primer grado.
Afectación de aproximadamente el 50% de los familiares adultos de primer grado.
ECV prematura en familiares de primer grado (< 55 años en varones y < 65 años en mujeres).

B.- Criterios de exclusión

Xantomas en familiares de primer grado.
Hipercolesterolemia pura en niños de la familia estudiada.
cLDL > 300 mg/dL en familiares de primer grado.
Presencia de una causa secundaria de hiperlipidemia en el paciente o en los familiares afectos.
Presencia del genotipo de apo E E2/E2 en sujetos afectos.

apo: apolipoproteína; CT: colesterol total; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; TG: triglicéridos.

mayor proporción de partículas lipoproteicas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas mostraron una mayor estabilidad en el tiempo y una consistente asociación con la HFC, incluso en los sujetos normolipidémicos¹⁰. En concordancia con estos hallazgos, se propuso un nomograma basado en la colesterolemia, trigliceridemia y concentración de apo B-100 para la predicción de la HFC¹¹. El esquema diagnóstico más utilizado se expone en la [tabla 1](#), y se establece con la presencia de dos criterios de inclusión y ninguno de exclusión¹².

Hiperlipemia combinada: familiar, pero poligénica

En esta hiperlipidemia el término «familiar» hace referencia a la importancia clínica del árbol genealógico y no a un posible carácter monogénico de la enfermedad. La HFC es un trastorno poligénico que se asocia con polimorfismos en más de 40 genes que participan en el metabolismo lipoproteico⁹. La HFC implica a polimorfismos genéticos que predisponen tanto a la hipercolesterolemia como a la hipertrigliceridemia, y que están relacionados con la disfunción del tejido adiposo, el aumento del flujo de ácidos grasos libres (AGL) al hígado, el dismetabolismo hepático lipídico y la alteración del aclaramiento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRTG) y de las LDL.

En la actualidad, se han descrito nuevos genes en la HFC, incluido el de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), que participa en la regulación de los niveles del receptor LDL¹³. Así, la secreción hepática y las concentraciones plasmáticas de PCSK9 están aumentadas en la HFC¹⁴ y contribuyen al catabolismo retardado de las partículas LDL¹⁵. Aunque de forma muy infrecuente, se han referido variantes monogénicas raras que pueden explicar, por sí solas, la alteración fenotípica en algunos pedigrees¹⁶. La HFC puede coexistir con la hipercolesterolemia familiar, habiendo defectos monogénicos en la vía del receptor LDL que se superponen con varios genes menores, pero

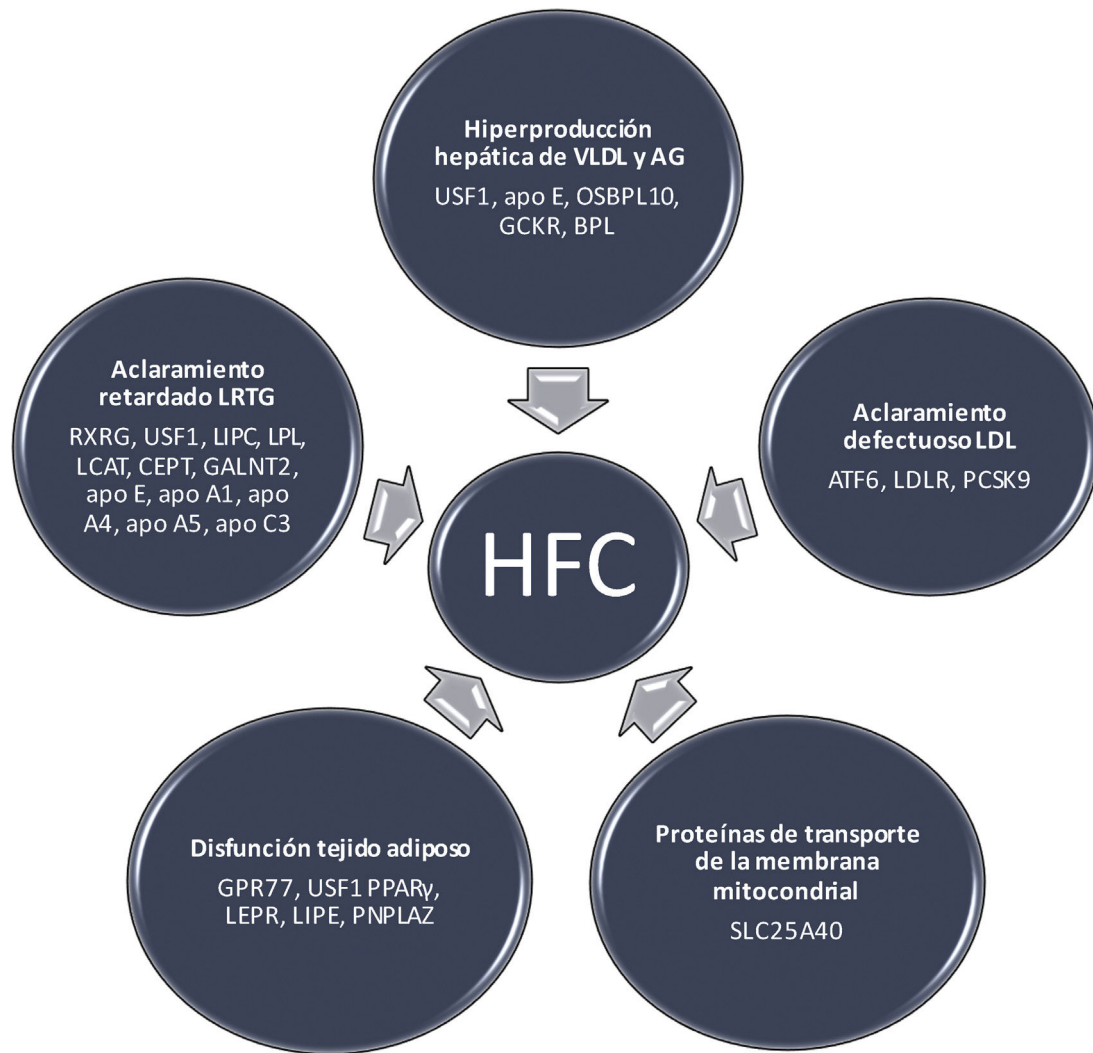


Figura 1 Vías metabólicas y genes implicados en la hiperlipemia familiar combinada.

AG: ácidos grasos; apo: apolipoproteína; HFC: hiperlipemia familiar combinada; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LRTG: lipoproteínas ricas en triglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

que interactúan y afectan el metabolismo de las LTRG¹⁷. Sin embargo, dado que las mutaciones genéticas comunes no explican totalmente la variabilidad observada en los fenotipos lipoproteicos de la HFC, la aplicación de las técnicas de secuenciación de próxima generación podría facilitar la identificación de nuevas variantes genéticas poco comunes, pero con un efecto significativo en el perfil lipídico.

La base metabólica de la HFC

Se han identificado diferentes mecanismos moleculares en la HFC (fig. 1), que se describen a continuación.

Hiperproducción hepática de VLDL y ácidos grasos

La característica principal de la HFC es la hiperproducción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), con un incremento secundario de apo B. El aumento del

flujo de AGL al hígado, la lipogénesis hepática de *ново* y los defectos de la β oxidación causan la acumulación de grasa hepática. En pacientes con diabetes, el incremento de la producción de VLDL aumenta cuando hay gran cantidad de grasa hepática y resistencia a la insulina. Varios genes involucrados en esta vía pueden desempeñar un papel en la patogenia de la HFC (fig. 1). En este sentido, el *GCKR* inhibe la glucoquinasa en el hígado y las células de los islotes pancreáticos, y algunas variantes en este locus se han asociado con lipogénesis de *ново*, β oxidación y niveles plasmáticos de triglicéridos¹⁸. Por su parte, el gen *APOE*, un ligando para el receptor LDL y apo E, puede conducir también a una sobreproducción de VLDL¹⁹. El gen *OSBPL10*, receptor intracelular de lípidos, está involucrado en la supresión de la lipogénesis hepática y la producción de VLDL; mutaciones en este gen pueden provocar un defecto en los procesos mencionados²⁰. Finalmente, no debemos olvidar que el *USF1* regula la transcripción de genes relacionados con el metabolismo de lípidos y glucosa²¹.

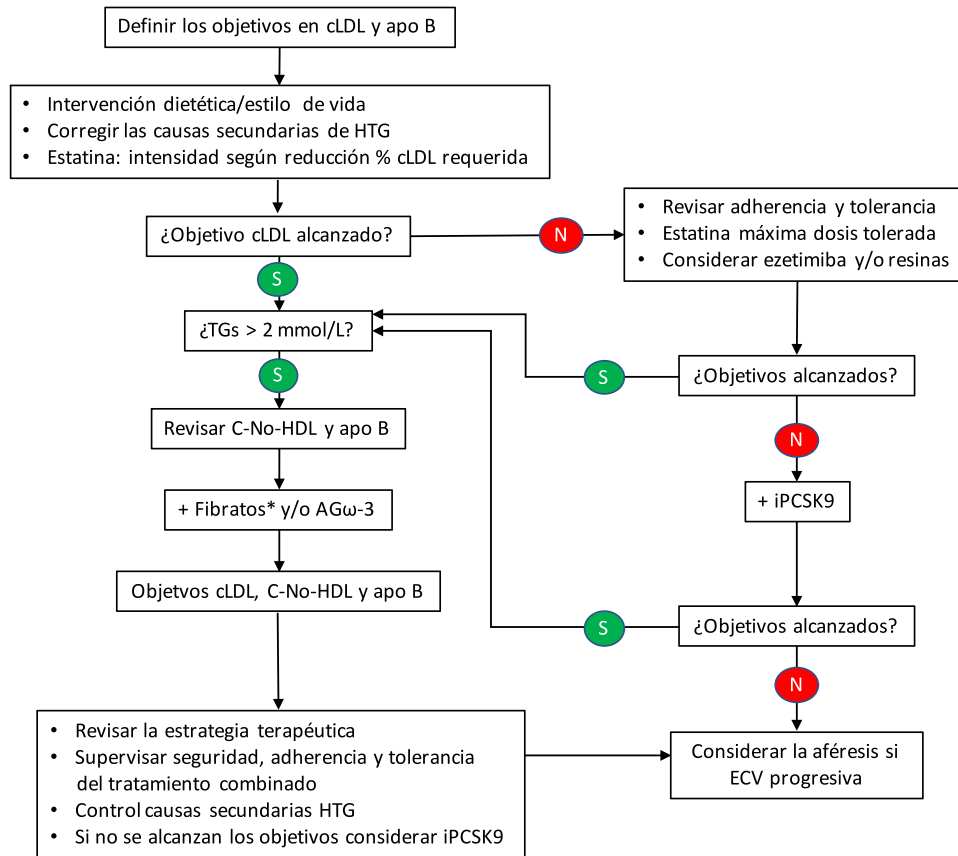


Figura 2 Algoritmo terapéutico para la hiperlipemia familiar combinada.

apo: apolipoproteína; AGω-3: ácidos grasos omega-3; C: colesterol; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HTG: hipertrigliceridemia; iPCSK9: inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; TGs: triglicéridos.

*Si el paciente está tratado con una estatina, el fenofibrato es el fibrato de elección al estar contraindicado el gemfibrocilo.

Aclaramiento retardado de las LRTG

Las causas del retraso en el aclaramiento de las LRTG son complejas²². La lipoproteinlipasa (LPL) hidroliza las moléculas de triglicéridos transportados en las VLDL y los quilomicrones. Sin embargo, las partículas VLDL con menor contenido en triglicéridos son hidrolizadas por la triacil-glicerol lipasa hepática, codificada por el gen *LIPC*⁹. Utilizando una estrategia de genes candidatos, estudios de ligamiento y de asociación de todo el genoma (GWAS), se han identificado varios genes con un posible rol en las vías de eliminación de las LRTG; entre estos, se incluyen el *LPL* en el cromosoma 8p22, el gen *LIPC* en el cromosoma 15q21-23, *apo CII* y *apo E* en 19q13, y el grupo de genes *apo CIII* y *APOA1/C3/A4/A5* en el cromosoma 11q23-24²³ (fig. 1). La apo CIII impide la hidrólisis de los triglicéridos y el aclaramiento de las partículas remanentes, pudiendo ejercer efectos proaterogénicos. Este gen también se ha relacionado con la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2, frecuentes en la HFC. Otros genes que afectan la depuración de las LRTG incluyen el *GALNT2* en el cromosoma 1q41-42, el *LCAT* en el cromosoma 16q22, el *RXRG* en el cromosoma 1q22-23, el *USF1* en el cromosoma 1q22-23 y el gen *CETP* en el cromosoma 16q21⁹ (fig. 1).

Tejido adiposo disfuncionante

En los sujetos con HFC el recambio de triglicéridos en el tejido adiposo está reducido²⁴. La lipólisis en el tejido adiposo implica la hidrólisis de los triglicéridos y en este proceso, la lipasa hormono-sensible (LHS), codificada por el gen *LIPE*, desarrolla un papel clave al estar incrementada su actividad en la HFC. En situación posprandial, esta enzima está inhibida por la insulina; al disminuir la acción insulínica en el ayuno y aumentar las hormonas contra-insulares, se produce el estímulo de la LHS del tejido adiposo y se liberan AGL que son captados por multitud de tejidos²⁵. *PNPLA2*, que codifica la triglicérido-adiposo lipasa, es otro gen implicado en la lipólisis de los triglicéridos y en la disfunción del tejido adiposo²⁶. Uno de los genes principales en la patogenia de HFC es el del factor de transcripción *USF1*²⁷. Las variantes genéticas en *USF1* están asociadas con la lipólisis inducida por catecolaminas que está mediada por la fosforilación de los genes *LHS* y *PNPLA2*. En un estudio experimental, la inactivación del *USF1* protegió contra la dislipidemia inducida por la dieta, la esteatosis hepática, la resistencia a la insulina, la obesidad y la aterosclerosis. El aumento del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la disminución de triglicéridos se acompañaron de un mayor gasto energético por la activación del tejido

adiposo marrón²⁸. Además, la inactivación de *USF1* podría mejorar el aclaramiento de los triglicéridos plasmáticos. En ratones carentes de *USF1* o con *USF1* silenciado, se confirmó un efecto directo de este sobre la activación del tejido adiposo marrón después de una respuesta adrenérgica amplificada en adipocitos marrones y termogénesis aumentada inducida por noradrenalina²⁸. Una variante en los genes del receptor 77 acoplado a la proteína G (GPR77) está relacionada con el almacenamiento de triglicéridos en los adipocitos; los individuos con esta mutación presentan menor almacenamiento de triglicéridos en los adipocitos y un perfil lipídico más aterogénico, indicando la posibilidad de que algunas formas de HFC puedan ser monogénicas¹⁶.

El receptor de la leptina, codificado por el gen *LEPR*, está generalmente producido por el tejido adiposo. Esta proteína participa en la regulación del metabolismo energético y del apetito. En este sentido, el polimorfismo Gln223Arg en el gen *LEPR* está vinculado con un mayor riesgo de HFC²⁹.

Por su parte, el gen del receptor y activado por el proliferador de peroxisomas (*PPARG*) regula la diferenciación de los adipocitos y la homeostasis de la glucosa. *PPARG* es, por tanto, otro gen involucrado en la disfunción del tejido adiposo³⁰.

El tejido adiposo también secreta mediadores inflamatorios proaterogénicos entre los que se incluyen la resistina, adiponectina e interleucina-6 (IL-6)³¹. La resistina puede mejorar la expresión de *PCSK9*, con la consiguiente regulación a la baja de la expresión del receptor LDL. Sin embargo, deben intervenir otros mecanismos ya que el tratamiento con resistina en ratones desprovistos del gen *PCSK9* reduce la expresión del receptor LDL³².

Los niveles de adiponectina se correlacionan negativamente con los de apo B y triglicéridos-VLDL, y se ha demostrado que la hipoadiponectinemia promueve un perfil lipídico aterogénico³³. Por su parte, los niveles altos de IL-6 están relacionados causalmente con el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria³⁴.

El síndrome metabólico está presente hasta en un 65% de los sujetos con HFC, e incluso en mayor porcentaje si coexiste con ECV precoz³⁵. Los primeros resultados que implicaron la resistencia a la insulina en la HFC fueron confirmados por estudios metodológicamente más complejos mediante el *clamp* hiperinsulinémico y demostraron una supresión deficiente de la insulina mediada por los niveles circulantes de AGL³⁶. Hay que recordar que la liberación excesiva de AGL por los adipocitos altera la acción normal de la insulina al bloquear la oxidación de la glucosa y que la disponibilidad hepática de AGL da como resultado la secreción de apo B-100 y triglicéridos-VLDL³⁷.

Defecto en el aclaramiento de partículas LDL

La alteración en el transporte por endocitosis de las LDL a las células puede conducir a HFC¹⁷. El *ATF6* en 1q22-23, un sensor de la respuesta al estrés del retículo endoplasmático es otro gen que participa en el aclaramiento de las LDL en los sujetos con HFC. Por su parte, el gen *PCSK9* está involucrado en la homeostasis del colesterol y relacionado con el fenotipo HFC¹³. También existe una interacción entre la proteína de unión del elemento regulador de esteroides 2 (SRBP2), la expresión de *LDLR*, la síntesis

de colesterol y la expresión de *PCSK9* en los hepatocitos.

Proteínas de transporte de la membrana mitocondrial

La secuenciación del exoma completo ha determinado un nuevo gen en un gran pedigrí de HFC. Este gen, *SLC25A40*, es un factor casual de hipertrigliceridemia y representa una nueva vía metabólica de gran interés como potencial diana terapéutica³⁸ (fig. 1).

De forma complementaria, los GWAS y los estudios de ligamiento han apuntado otros genes que pueden contribuir a la patogenia de la HFC⁹.

Tratamiento

Las modificaciones del estilo de vida son la piedra angular del control de los pacientes con HFC. Los objetivos de presión arterial, control glucémico y el peso corporal son relevantes en el tratamiento de la HFC, por lo que remitimos al lector a los estándares de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) 2019 para el control global del riesgo cardiovascular³⁹.

Por lo que se refiere al control lipídico, recientemente se ha publicado un algoritmo terapéutico para la HFC⁴⁰, pero aún no se ha demostrado la rentabilidad y la aceptabilidad de este enfoque. En este algoritmo (fig. 2), la adición de un fármaco reductor de la trigliceridemia estaría indicada con una concentración > 2,0 mmol/L (175 mg/dL), siempre que se haya alcanzado el objetivo de colesterol LDL mediante el tratamiento con estatinas, con o sin ezetimiba. No debemos olvidar que la terapia combinada estatina-fibrato tiene un efecto beneficioso en todos los componentes del perfil lipídico⁴¹; si bien, es cierto que la respuesta puede depender de ciertos polimorfismos genéticos⁴².

En la práctica totalidad de los esquemas propuestos, la hipertrigliceridemia es un factor determinante para las terapias adicionales dirigidas a la consecución de los objetivos de colesterol no HDL o de apo B. En este sentido, también se ha mostrado eficaz el empleo de los ácidos grasos ω -3 para modificar favorablemente el perfil lipídico, especialmente las LRTG y las distintas subclases de LDL⁴³. Así mismo, se ha constatado el beneficio de la adición de nutraceuticos⁴⁴, aunque, en este caso más orientado al control del número, tamaño y concentración de las partículas LDL.

Financiación

Este artículo ha sido financiado con una ayuda sin restricciones por Akcea Therapeutics. El patrocinador no ha intervenido en la elaboración ni el contenido del mismo, que expresa exclusivamente la opinión de los autores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Nota al suplemento

Este artículo forma parte del suplemento «Diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del metabolismo de los triglicéridos: de la fisiopatología a la práctica clínica», que cuenta con el patrocinio de Akcea Therapeutics.

Bibliografía

- Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, 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.
- Hazzard WR, Goldstein JL, Schrott MG, Motulsky AG, Bierman EL. Hyperlipidemia in coronary heart disease. 3. Evaluation of lipoprotein phenotypes of 156 genetically defined survivors of myocardial infarction. *J Clin Invest.* 1973;52:1569–77.
- Kwiterovich PO, Fredrickson DS, Levy RI. Familial hypercholesterolemia (one form of familial type II hyperlipoproteinemia). A study of its biochemical, genetic and clinical presentation in childhood. *J Clin Invest.* 1974;53:1237–49.
- Skoumas I, Masoura C, Aznaouridis K, Metaxa V, Tsokanis A, Papadimitriou L, et al. Impact of cardiometabolic risk factors on major cardiovascular events in patients with familial combined hyperlipidemia. *Circ J.* 2013;77:163–8.
- Bello-Chavolla OY, Kuri-García A, Ríos-Ríos M, Vargas-Vázquez A, Cortés-Arroyo JE, Tapia-González G, et al. Familial combined hyperlipidemia: current knowledge, perspectives, and controversies. *Rev Invest Clin.* 2018;70:224–36.
- Pitsavos C, Skoumas I, Masoura C, Aznaouridis K, Papadimitriou L, Chrysohou C, et al. Prevalence and determinants of coronary artery disease in males and females with familial combined hyperlipidaemia. *Atherosclerosis.* 2008;199:402–7.
- Van Greevenbroek MM, Stalenhoef AF, De Graaf J, Brouwers MC. Familial combined hyperlipidemia: from molecular insights to tailored therapy. *Curr Opin Lipidol.* 2014;25:176–82.
- Wiesbauer F, Blesberger H, Azar D, Goliasch G, Wagner O, Gerhold L, et al. Familial combined hyperlipidaemia in very young myocardial infarction survivors (< or =40 years of age). *Eur Heart J.* 2009;30:1073–9.
- Brouwers MCJ, Van Greevenbroek MMJ, Stehouwer CDA, De Graaf J, Stalenhoef AFH. The genetics of familial combined hyperlipidaemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8:352–62.
- Veerkamp MJ, De Graaf J, Bredie SJ, Hendriks JCM, Demacker PNM, Stalenhoef AFH. 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;22:274–82.
- Veerkamp MJ, De Graaf J, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AFH. Nomogram to diagnose familial combined hyperlipidemia on the basis of results of a 5-year follow-up study. *Circulation.* 2004;109:2980–5.
- Real JT, Martínez-Hervás S, Ascaso JF. Dislipidemias mixtas. En: Pedro-Botet J, Millán J, editores. *Lipidología Clínica.* Barcelona: Permanyer; 2017. p. 101–32.
- Abifadel M, Bernier L, Dubuc G, Nuel G, Rabès JP, Bonneau J, et al. A PCSK9 variant and familial combined hyperlipidaemia. *J Med Genet.* 2008;45:780–6.
- Brouwers MC, Van Greevenbroek MM, Troutt JS, Bonner-Freeman A, Lu A, Schaper NC, et al. Plasma proprotein convertase subtilisin kexin type 9 is a heritable trait of familial combined hyperlipidaemia. *Clin Sci (Lond).* 2011;121:397–403.
- Chan DC, Lambert G, Barrett PH, Rye KA, Ooi EM, Watts GF. Plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9: a marker of LDL apolipoprotein B-100 catabolism? *Clin Chem.* 2009;55:2049–52.
- Marcil M, Vu H, Cui W, Dastani Z, Engert JC, Gaudet D, et al. Identification of a novel C5L2 variant (S323I) in a French Canadian family with familial combined hyperlipemia. *Arterioscler Thromb Vasc.* 2006;26:1619–25.
- Civeira F, Jarauta E, Cenarro A, García-Otín AL, Tejedor D, Zambón D, et al. Frequency of low-density lipoprotein receptor gene mutations in patients with a clinical diagnosis of familial combined hyperlipidemia in a clinical setting. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1546–53.
- Orho-Melander M, Melander O, Guiducci C, Perez-Martinez P, Corella D, Roos C, et al. Common missense variant in the glucokinase regulatory protein gene is associated with increased plasma triglyceride and C-reactive protein but lower fasting glucose concentrations. *Diabetes.* 2008;57:3112–21.
- Solanas-Barca M, De Castro-Orós I, Mateo-Gallego R, Cofán M, Plana N, Puzo J, et al. Apolipoprotein E gene mutations in subjects with mixed hyperlipidemia and a clinical diagnosis of familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis.* 2012;222:449–55.
- Perttilä J, Merikanto K, Naukkarinen J, Surakka I, Martin NW, Tanhuanpää K, et al. OSBPL10, a novel candidate gene for high triglyceride trait in dyslipidemic Finnish subjects, regulates cellular lipid metabolism. *J Mol Med.* 2009;87:825–35.
- Casado M, Vallet VS, Kahn A, Vaulont S. Essential role in vivo of upstream stimulatory factors for a normal dietary response of the fatty acid synthase gene in the liver. *J Biol Chem.* 1999;274:2009–13.
- Delawi D, Meijssen S, Castro-Cabezas M. Intra-individual variations of fasting plasma lipids, apolipoproteins and postprandial lipemia in familial combined hyperlipidemia compared to controls. *Clin Chim Acta.* 2003;328:139–45.
- Taghizadeh E, Esfehiani RJ, Sahebkar A, Parizadeh SM, Rostami D, Mirinezhad M, et al. Familial combined hyperlipidemia: an overview of the underlying molecular mechanisms and therapeutic strategies. *IUBMB Life.* 2019;71:1221–9.
- Arner P, Bernard S, Salehpour M, Possnert G, Liebl J, Steier P, et al. Dynamics of human adipose lipid turnover in health and metabolic disease. *Nature.* 2011;478:110–3.
- Pihlajamäki J, Valve R, Karjalainen L, Karhapää P, Vauhkonen I, Laakso M. The hormone sensitive lipase gene in familial combined hyperlipidemia and insulin resistance. *Eur J Clin Invest.* 2001;31:302–8.
- Nanni L, Quagliarini F, Megiorni F, Montali A, Minicocci I, Campagna F, et al. Genetic variants in adipose triglyceride lipase influence lipid levels in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis.* 2010;213:206–11.
- Pajukanta P, Lilja HE, Sinheimer JS, Cantor RM, Lusis AJ, Gentile M, et al. Familial combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF1). *Nat Genet.* 2004;36:371–6.
- Laurila PP, Soronen J, Kooijman S, Forsström S, Boon MR, Surakka I, et al. USF1 deficiency activates brown adipose tissue and improves cardiometabolic health. *Sci Transl Med.* 2016;8:323ra13.
- Van der Vleuten G, Kluijtmans L, Hijmans A, Blom H, Stalenhoef A, De Graaf J. The Gln223Arg polymorphism in the leptin receptor is associated with familial combined hyperlipidemia. *Int J Obes (Lond).* 2006;30:892–8.
- Pihlajamäki J, Miettinen R, Valve R, Karjalainen L, Mykkänen L, Kuusisto J, et al. The Pro12Ala substitution in the peroxisome proliferator activated receptor gamma 2 is associated with an insulin-sensitive phenotype in families with familial combined hyperlipidemia and in nondiabetic elderly subjects with dyslipidemia. *Atherosclerosis.* 2000;151:567–74.
- Cruz-Bautista I, Mehta R, Cabiedes J, García-Ulloa C, Guillén-Pineda LE, Almeda-Valdés P, et al. Determinants of VLDL

- composition and apo B-containing particles in familial combined hyperlipidemia. *Clin Chim Acta*. 2015;438:160–5.
32. Melone M, Wilsie L, Palyha O, Strack A, Rashid S. Discovery of a new role of human resistin in hepatocyte low-density lipoprotein receptor suppression mediated in part by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1697–705.
33. Koenen TB, Van Tits LJ, Holewijn S, Lemmers HL, Den Heijer M, Stalenhoef AF, et al. Adiponectin multimer distribution in patients with familial combined hyperlipidemia. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;376:164–8.
34. Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, Gregson J, Willeit P, et al., IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet*. 2012;379:1205–13.
35. Hopkins PN, Heiss G, Ellison RC, Province MA, Pankow JS, Eckfeldt JH, et al. Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia. *Circulation*. 2003;108:519–23.
36. Aitman TJ, Goddard IF, Farren B, Crook D, Wong HJ, Scott J. Defects of insulin action on fatty acid and carbohydrate metabolism in familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:748–54.
37. Veerkamp MJ, De Graaf J, Stalenhoef AF. Role of insulin resistance in familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1026–31.
38. Rosenthal EA, Ranchalis J, Crosslin DR, Burt A, Brunzell JD, Motulsky AG, et al. Joint linkage and association analysis with exome sequence data implicates SLC25A40 in hypertriglyceridemia. *Am J Hum Genet*. 2013;93:1035–45.
39. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Ascaso JF, Valdivielso P. Estándares SEA 2019 para el control global del riesgo cardiovascular. *Clin Investig Arterioscler*. 2019;31:1–43.
40. Ellis KL, Hooper AJ, Burnett JR, Watts GF. Progress in the care of common inherited atherogenic disorders of apolipoprotein B metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12:467–84.
41. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, Dimitriadis DS, Pehlivanidis AN, Kontopoulos AG. Atorvastatin versus four-statin-fibrate combinations in patients with familial combined hyperlipidaemia. *J Cardiovasc Risk*. 2002;9:33–9.
42. Klop B, Verseyden C, Ribalta J, Salazar J, Masana L, Castro-Cabezas M. MTP gene polymorphisms and postprandial lipemia in familial combined hyperlipidemia: effects of treatment with atorvastatin. *Clin Investig Arterioscler*. 2014;26:49–57.
43. Calabressi L, Donati D, Pazzucconi F, Sirtori CR, Franceschini G. Omacor in familial combined hyperlipidemia: effects on lipids and low density lipoprotein subclasses. *Atherosclerosis*. 2000;148:387–96.
44. Gentile M, Calcaterra I, Strazzullo A, Pagano C, Pacioni D, Speranza E, et al. Effects of Armolipid Plus on small dense LDL particles in a sample of patients affected by familial combined hyperlipidemia. *Clin Lipidol*. 2015;10:475–80.