



ORIGINAL

Disbetalipoproteinemia y otras alteraciones relacionadas con la apolipoproteína E



Ana Cenarro, Ana M. Bea, Irene Gracia-Rubio y Fernando Civeira*

Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Miguel Servet, IIS Aragón, CIBERCV, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

Recibido el 12 de diciembre de 2020; aceptado el 10 de enero de 2021

PALABRAS CLAVE

Disbetalipoproteinemia;
 Hiperlipoproteinemia tipo III;
 Genotipo de APOE;
 Hiperlipemia mixta

Resumen La disbetalipoproteinemia o hiperlipoproteinemia tipo III es una hiperlipemia mixta grave consecuencia de la acumulación de partículas remanentes de quilomicrones y VLDL en plasma, también llamadas β -VLDL. Se produce por un defecto en el reconocimiento por parte de los receptores hepáticos LDL y LRP de las β -VLDL. Mutaciones en el gen de APOE, especialmente los sujetos homocigotos para el alelo $\epsilon 2/\epsilon 2$, son las responsables de esta falta de reconocimiento por los receptores.

La disbetalipoproteinemia representa el 2-5% de las dislipemias mixtas atendidas en las unidades de lípidos; es altamente aterogénica y predispone a una ateromatosis difusa, tanto coronaria, vascular periférica y carotídea, por lo que es necesario un diagnóstico y tratamiento precoz. La presencia de hipertrigliceridemia, con cocientes colesterol no-HDL/apolipoproteína B > 1,43 (en mg/dL), seguido de genotipado de APOE es el método de elección en el diagnóstico de la disbetalipoproteinemia. Es una dislipemia que responde bien al tratamiento higiénico-dietético, aunque muchas veces la combinación estatina y fenofibrato es necesaria para lograr un control óptimo.

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

KEYWORDS

Dysbetalipoproteinaemia;
 Type III hyperlipoproteinaemia;

Dysbetalipoproteinemia and other lipid abnormalities related to apo E

Abstract Dysbetalipoproteinaemia (or type III hyperlipoproteinaemia) is a severe mixed hyperlipidaemia resulting from the accumulation of remnant chylomicron and VLDL particles in plasma, also called β -VLDL. It is caused by a defect in the recognition by hepatic LDL and lipoprotein receptor-related protein (LRP) of β -VLDL. Mutations in the APOE gene, especially in subjects homozygous for the $\epsilon 2/\epsilon 2$ allele, are responsible for this lack of receptor recognition.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: civeira@unizar.es (F. Civeira).

APOE genotype;
Mixed
hyperlipidaemia

Dysbetalipoproteinaemia represents 2-5% of the mixed dyslipidaemias seen in Lipid Units, is highly atherogenic and predisposes to diffuse atheromatosis, either coronary, peripheral vascular, or carotid, so early diagnosis and treatment is necessary. The presence of hypertriglyceridaemia, with non-HDL cholesterol/apolipoprotein B ratios > 1.43 (in mg/dL) followed by *APOE* genotyping is the method of choice in the diagnosis of dysbetalipoproteinaemia. It is a dyslipidaemia that responds well to hygienic-dietary treatment, although the combination of statin and fenofibrate is often necessary to achieve optimal control.

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

Definición

La disbetalipoproteinemia (DBLP), o hiperlipoproteinemia tipo III (HLP_{III}) en algunas situaciones, se caracteriza por la acumulación en plasma de partículas remanentes de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TG), es decir, de las partículas resultado del catabolismo periférico de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y quilomicrones (QM). La acumulación de estos remanentes se produce por un trastorno en su catabolismo hepático consecuencia de variantes genéticas disfuncionales o ausencia de la apolipoproteína E (apo E). Desde el punto de vista conceptual, la DBLP se define por el aumento de remanentes con cocientes de colesterol en VLDL/TG > 0,3; y la HLP_{III} cuando coexiste DBLP con concentraciones elevadas de colesterol y TG. Por tanto, toda HLP_{III} tiene DBLP, pero lo contrario no es cierto. Muchos sujetos con el genotipo $\epsilon 2/\epsilon 2$ de *APOE* tienen DBLP, pero solo unos pocos llegan a desarrollar una auténtica HLP_{III}. Sin embargo, esta distinción conceptual no se suele aplicar con frecuencia y en la práctica DBLP, DBLP familiar (DF) e HLP_{III} suelen hacerse sinónimos. Nosotros en esta revisión utilizaremos indistintamente dichos términos al referirnos a la HLP_{III}.

La DBLP fue descrita por McGinley et al. en 1952 durante la caracterización por ultracentrifugación de un grupo de 14 sujetos con diferentes tipos de xantomas¹. No fue hasta 1967 cuando tuvo una descripción clínica y bioquímica más detallada y fue denominada HLP_{III} en la famosa clasificación de las hiperlipoproteinemias de Fredrickson et al.².

Epidemiología

La HLP_{III} es una dislipemia rara, probablemente solo alrededor de 1 cada 5.000-10.000 sujetos en la población general la padecen, aunque las estimaciones varían notablemente entre estudios. La frecuencia del genotipo $\epsilon 2/\epsilon 2$ de *APOE* es de aproximadamente el 1% en la población en general, por lo que solamente una pequeña proporción de los sujetos con la predisposición genética llegarían a desarrollar una verdadera DF³. Sin embargo, en un análisis transversal en 5.272 participantes de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de los EE.UU. (NHANES) entre 2011 y 2014 y en 128.506 participantes del estudio VLDL (*Very Large Database of Lipids Study*) la prevalencia

en la población fue en torno al 2%, con una prevalencia creciente con la edad, pasando del 1,6% antes de los 40 años al 2,8% en personas ≥ 75 años, sin diferencias entre hombres y mujeres. La diabetes y la obesidad fueron los factores más frecuentemente asociados a la presencia de DBLP⁴. En este estudio, la DBLP se definió únicamente en base a las concentraciones de colesterol total, TG y apolipoproteína B (apo B < 120 mg/dL, TG > 133 mg/dL, TG/apo B < 8,8 y colesterol/apo B < 2,4), sin genotipado de *APOE*. Estos criterios son sensibles, pero poco específicos, por lo que la prevalencia posiblemente se sitúe en una cifra intermedia. En nuestra unidad, la frecuencia de DF definida por criterios genéticos y lipídicos es del 3,7% (34/915 sujetos) entre aquellos con dislipemia mixta (Bea et al., en preparación). Es decir, en nuestra unidad de lípidos, aproximadamente uno de cada 30 sujetos con hiperlipemia mixta tendría una DBLP. El registro de dislipemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis sería una fuente excelente para validar estas cifras⁵.

Etiopatogenia

La DBLP se caracteriza por una hiperlipemia mixta debida a la acumulación de lipoproteínas remanentes de origen hepático e intestinal, es decir, VLDL y QM remanentes que dan lugar en una electroforesis a una banda β ancha, o β -VLDL, y que producen hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, con elevaciones aproximadamente equimolares de colesterol y TG⁶. En situación normal, los QM y VLDL remanentes se retiran rápidamente de la circulación plasmática por endocitosis mediada por receptor en el hígado, mediante la unión de la apo E presente en estas lipoproteínas al receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (rLDL) y a la proteína relacionada con el rLDL (LRP). Sin embargo, en la DBLP, el defecto en la retirada de las partículas remanentes se debe a un defecto en apo E, de manera que no se une eficientemente a sus receptores. El defecto en el procesado de estas lipoproteínas ricas en TG tiene varias consecuencias: 1) Debido a que su tiempo de residencia en el plasma es más prolongado de lo normal, estas partículas se acumulan en gran número en el plasma. 2) Durante este prolongado período en la circulación, las partículas se convierten en ricas en colesterol, ya que adquieren un exceso de ésteres de colesterol debido al intercambio lipídico mediado por la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP).

Como consecuencia, estas partículas remanentes anormales tienen elevados los cocientes colesterol/triglicéridos y colesterol/apo B, así como unas propiedades electroforéticas anormales. 3) Debido a que las VLDL no se convierten en LDL en la proporción adecuada, el número de partículas LDL es bajo en relación con partículas VLDL, siendo la concentración total plasmática de apo B normal. De acuerdo con esto, los cocientes de apo B VLDL/apo B LDL y apo B VLDL/apo B total son más elevados de lo normal^{7,8}. Así, la DBLP es una excepción a la regla comúnmente aceptada de que el riesgo cardiovascular relacionado con lipoproteínas está directamente relacionado con la cantidad de apo B plasmática.

Apo E y sus isoformas

La apo E es una proteína rica en arginina descubierta en los años 70 en las lipoproteínas ricas en triglicéridos, siendo en la actualidad una de las más estudiadas, tanto por su papel fundamental en el metabolismo lipoproteico y en la enfermedad cardiovascular como por sus funciones neurológicas en la enfermedad de Alzheimer. Se sintetiza como un prepeptido de 317 aminoácidos, y tras una escisión post-traducciona de un péptido señal de 18 aminoácidos, resulta en una proteína madura de 299 aminoácidos. La apo E se sintetiza y secreta por muchos tejidos, principalmente el hígado, el cerebro, la piel y los macrófagos tisulares de todo el organismo, sitios donde la apo E desempeña funciones importantes⁹. El gen que la codifica es *APOE*, localizado en el cromosoma 19, y formado por 3.597 nucleótidos, repartidos en 4 exones y 3 intrones.

En humanos, existen 3 isoformas comunes de apo E, llamadas apo E2, apo E3 y apo E4, de acuerdo con su movilidad en una electroforesis de isoelectroenfoque. Cada una de estas isoformas difiere en su punto isoelectroenfoque en una unidad de carga, siendo apo E4 la isoforma más básica y apo E2 la más ácida. La biosíntesis de estas isoformas está bajo el control de 3 alelos independientes. La isoforma apo E3 es la más frecuente en la población, y tiene una cisteína en posición 112 (Cys112) y una arginina en posición 158 (Arg158). Las isoformas apo E2 y apo E4 difieren de apo E3 por una sustitución de un aminoácido en una única posición: apo E2 tiene Cys112 y Cys158 y apo E4 tiene Arg112 y Arg158. Estas 3 isoformas comunes, apo E2, apo E3, y apo E4, ocurren con una frecuencia alélica de aproximadamente 0,10, 0,75 y 0,15, respectivamente, en la mayoría de las poblaciones caucásicas¹⁰.

Las variantes génicas que dan lugar a las isoformas de apo E son los SNV (*single nucleotide variant*) rs429358 para el codón 112 y el SNV rs7412 para el codón 158. Existen 6 posibles combinaciones de estos SNV, de manera que hay 6 posibles genotipos frecuentes: $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$, y $\epsilon 4/\epsilon 4$, con una prevalencia aproximada de 1, 22, 2, 58, 14 y 3%, respectivamente, en poblaciones caucásicas.

Las isoformas comunes de apo E contribuyen a la variabilidad en los niveles de colesterol plasmático en la población general. Los sujetos con el alelo $\epsilon 2$ tienen altos niveles plasmáticos de apo E y bajos niveles de colesterol total, colesterol-LDL y apo B, mientras que los sujetos portadores del alelo $\epsilon 4$ presentan el fenotipo opuesto¹¹.

La mayoría de los pacientes con DBLP son homocigotos para la isoforma E2 de apo E¹², que presenta una unión defectuosa a los receptores hepáticos de lipoproteínas, y por tanto, se produce una retirada retardada del plasma¹³. Sin embargo, se necesitan otros factores adicionales genéticos o ambientales para que se desarrolle la enfermedad, ya que solo el 1-4% de los homocigotos $\epsilon 2/\epsilon 2$ desarrollan DBLP. Por tanto, la mayoría de homocigotos $\epsilon 2/\epsilon 2$ son normolipémicos o incluso hipolipémicos, pero con β -VLDL en su plasma, por lo que deberían clasificarse también como DBLP sin HLP III. Una minoría, menos del 10%, de los pacientes con HLP III son portadores heterocigotos de variantes genéticas de *APOE* con un modelo de herencia dominante. La mayoría de estas variantes resultan de sustituciones de un único aminoácido: p.(Arg136Ser), p.(Arg136Cys), p.(Arg142Cys), p.(Arg142Leu), p.(Arg145Cys), p.(Arg147Trp), p.(Lys146Asn), p.(Lys146Gln) y p.(Lys146Glu)¹⁴.

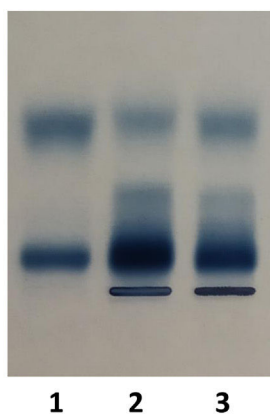
En 1996, nuestro grupo de investigación publicó la presencia de la mutación p.(Arg136Ser) en familias con HLP III, demostrando un patrón de herencia de dominancia incompleta^{15,16}. Más recientemente, en 2012, demostramos que casi el 2% de los sujetos con un fenotipo de hiperlipemia familiar combinada eran portadores de esta variante p.(Arg136Ser), por lo que podemos concluir que esta mutación en *APOE* tiene una frecuencia elevada en población española, siendo una causa frecuente de hiperlipoproteinemia tipo III con herencia dominante en nuestra población¹⁷.

Mecanismo de la alteración con receptores

La apo E normal tiene una alta afinidad por el rLDL posiblemente porque en las lipoproteínas ricas en TG que contienen varias moléculas de apo E por partícula, una vez delipidadas, el dominio de apo E ligando del rLDL se expone con facilidad¹⁸. El dominio de apo E ligando del rLDL comprende los aminoácidos 136-150 y es rico en residuos de arginina y lisina cargados positivamente. En ausencia de la Arg158, es decir, en la isoforma apo E2, se posibilita que el Asp154 forme un puente con la Arg150, lo que limita la unión al rLDL pero no al LRP y ni a los proteoglicanos del endotelio hepático, y por tanto, solo una proporción de homocigotos $\epsilon 2/\epsilon 2$ desarrollaría DBLP¹⁹. Mutaciones dentro del dominio de unión al rLDL, como la p.(Arg136Ser), modifican la unión a todos los receptores, y de ahí que un único alelo sea capaz de provocar la dislipemia¹⁶.

Manifestaciones clínicas

La DBLP se presenta como una enfermedad autosómica recesiva en la mayor parte de los casos y suele comenzar en edades medias de la vida. Tradicionalmente se ha considerado algo más frecuente en varones y suele acompañarse de diferentes condiciones que aumentan la síntesis de partículas VLDL, como la obesidad, el síndrome metabólico o la diabetes mellitus. La DBLP presenta 3 manifestaciones importantes: dislipemia mixta, xantomas cutáneos y aterosclerosis generalizada.



Electroforesis en agarosa y tinción con Sudan Black.

1. Plasma de sujeto con genotipo de *APOE* E3/E3.
2. Plasma de sujeto con genotipo de *APOE* E3/E3 y portador de la variante p.(Arg145Cys).
3. Plasma de sujeto con genotipo de *APOE* E2/E2.

Figura 1 Banda β ancha en electroforesis de lipoproteínas característica de la disbetalipoproteinemia.

Dislipemia mixta

El patrón lipoproteico es variado y no todos los pacientes tienen el mismo fenotipo. El colesterol y los triglicéridos plasmáticos están elevados con cifras en torno a 300-800 mg/dL cada uno y de forma relativamente constante las cifras de ambos son bastante homogéneas, ya que los remanentes acumulados en sangre transportan cantidades semejantes de colesterol y TG. Sin embargo, en presencia de obesidad severa o diabetes descompensada, la concentración de TG puede incluso doblar a la concentración de colesterol. Una característica distintiva es la presencia de lipoproteínas anormales denominadas β -VLDL, debido a su migración β -electroforética en lugar de la migración pre- β habitual de las VLDL típicas (fig. 1). Las β -VLDL son restos enriquecidos en colesterol de origen intestinal y hepático que también están enriquecidos en apo E. La apo B no suele estar elevada y llama la atención su concentración normal-baja a pesar de concentraciones elevadas de colesterol total. El colesterol-HDL y la apolipoproteína A1 están reducidos como ocurre en la mayor parte de las hipertrigliceridemias sin tener características especiales, salvo su enriquecimiento proporcional en TG²⁰. El colesterol-LDL es normal o reducido a pesar de la grave hipercolesterolemia, hecho diferencial con otras formas de hiperlipemia mixta como la hiperlipemia familiar combinada.

Xantomas cutáneos

Cada día se ven con menos frecuencia, ya que los diferentes tratamientos logran reducirlos o eliminarlos de forma relativamente rápida, y dado su pequeño tamaño y que el uso de hipolipemiantes se ha generalizado, muchas veces pasan desapercibidos para el paciente y para el médico. Sin embargo, son muy específicos, aunque no



Figura 2 Xantomas en los pliegues digitales característicos de la disbetalipoproteinemia.

patognomónicos²¹. Son de 2 tipos: xantomas planos estriados en las palmas de las manos y pliegues interdigitales de color amarillo anaranjado (fig. 2), y xantomas tubero-eruptivos en codos, rodillas y tendón de Aquiles²².

Enfermedad cardiovascular

El riesgo de enfermedad cardiovascular prematura (CHD) está muy elevado en la DBLP. Hopkins et al., estudiando a 653 sujetos con enfermedad coronaria prematura, identificaron que el 3,4% padecían una DBLP y que el riesgo, independiente de otros factores de riesgo asociados, era entre 5-10 veces superior al de la población general²³. En un estudio cooperativo europeo incluyendo 305 pacientes, la prevalencia de enfermedades cardiovasculares fue del 19% para enfermedad coronaria, 11% para enfermedad arterial periférica y 4% para enfermedad cerebrovascular, con un riesgo 10 veces superior de enfermedad cardiovascular

prematura en comparación con la población general²⁴. Los factores de riesgo tradicionales también juegan un papel fundamental al explicar el riesgo de estos pacientes²⁵.

Diagnóstico

El diagnóstico convencional de DBLP está basado en la demostración de un aumento en las partículas remanentes anormales. Esto requiere separación de lipoproteínas por ultracentrifugación y, posteriormente, cuantificación de colesterol y triglicéridos o electroforesis del sobrenadante con una densidad < 1.006 g/mL. El *gold standard* en los criterios de Fredrickson para el diagnóstico de DBLP incluye: TG entre 150-1.000 mg/dL y un cociente colesterol-VLDL/TG > 0,30 mg/dL. Se han propuesto criterios más simples para el diagnóstico de DBLP que incluyen los cocientes: apo B/colesterol total, colesterol no-HDL/apo B y colesterol remanentes/TG, así como el propuesto por Sniderman y mencionado anteriormente: apo B < 120 mg/dL, TG > 133 mg/dL, TG/apo B < 8,8 y colesterol/apo B < 2,4⁶. En 2 estudios recientes, el cociente colesterol no-HDL/apo B > 1,43 en mg/dL seguido de genotipado de *APOE* mostraron tener la mejor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de DBLP^{7,8}. Debido a la presencia de mutaciones dominantes en *APOE* diferentes a los SNV comunes, se requiere una secuenciación completa de *APOE*, o al menos del exón 4, para detectarlas, ya que se han descrito al menos 30 mutaciones diferentes en 20 residuos diferentes de la proteína³.

Tratamiento

Los pacientes con HLP III suelen ser muy sensibles al tratamiento higiénico-dietético y en algunos casos, si se corrige la obesidad, los malos hábitos alimenticios o el hipotiroidismo, se normalizan los niveles plasmáticos de lípidos. Por este motivo es imprescindible una dieta hipocalórica en presencia de sobrepeso u obesidad, ausencia de alcohol e hidratos de carbono simples y aumento de la actividad física como primera medida en estos pacientes. En la mayoría de los pacientes con HLP III, además de la dieta, la medicación hipolipemiente es necesaria para normalizar niveles plasmáticos de colesterol y TG. Uno de los estudios pioneros en este campo fue realizado por nuestro grupo hace más de 20 años²⁶. Comparamos, en un estudio cruzado aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, los efectos de gemfibrozil (1.200 mg/día) y simvastatina (20 mg/día) sobre lípidos, apo AI, apo B y apo E, y sobre lípidos y contenido de apo B en VLDL, IDL, LDL y HDL en 10 pacientes con DBLP.

Los niveles de colesterol total, colesterol VLDL, colesterol IDL y apo B disminuyeron con ambos fármacos. Mayores reducciones de triglicéridos se obtuvieron con gemfibrozil en comparación con simvastatina. La reducción del colesterol fue más eficaz con simvastatina que con gemfibrozil. Los niveles de IDL y apo E se redujeron de manera similar con ambos fármacos. Sin embargo, ninguno de los 2 fármacos por separado logró un control completo de la dislipemia²⁶. En nuestra experiencia, la combinación de estatinas de mediana potencia junto con fenofibrato es el tratamiento de elección en estos pacientes y logra la normalización lipídica en la mayor parte de los pacientes, reservando las

estatinas de alta potencia en casos difíciles de controlar o en prevención secundaria^{27,28}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés con el contenido del presente trabajo.

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.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado con los proyectos PI18/01777, PI19/00694 y CIBERCV (CB16/11/00451); y Gobierno de Aragón (Grupo Consolidado B-14).

Bibliografía

- McGinley J, Jones H, Gofman J. Lipoproteins and xanthomatous diseases. *J Invest Dermatol.* 1952;19:71-82, <http://dx.doi.org/10.1038/jid.1952.66>.
- Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins-an integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med.* 1967;276:34-42, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM196701052760107>.
- Boot CS, Luvai A, Neely RDG. The clinical and laboratory investigation of dysbetalipoproteinemia. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57:458-69, <http://dx.doi.org/10.1080/10408363.2020.1745142>.
- Sathiyakumar V, Pallazola VA, Park J, Vakil RM, Toth PP, Lazo-Elizondo M, et al. Modern prevalence of the Fredrickson-Levy-Lees dyslipidemias: findings from the Very Large Database of Lipids and National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Med Sci.* 2019;16:1279-87, <http://dx.doi.org/10.5114/aoms.2019.86964>.
- Pérez-Calahorra S, Sánchez-Hernández RM, Plana N, Valdivielso P, Civeira F. National Dyslipidemia Registry of the Spanish Arteriosclerosis Society: Current status. *Clin Investig Arterioscler.* 2017;29:248-53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2017.09.001>.
- Sniderman AD, de Graaf J, Thanassoulis G, Tremblay AJ, Martin SS, Couture P. The spectrum of type III hyperlipoproteinemia. *J Clin Lipidol.* 2018;12:1383-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2018.09.006>.
- Boot CS, Middling E, Allen J, Neely RDG. Evaluation of the Non-HDL Cholesterol to Apolipoprotein B Ratio as a Screening Test for Dysbetalipoproteinemia. *Clin Chem.* 2019;65:313-20, <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2018.292425>.
- Paquette M, Bernard S, Blank D, Paré G, Baass A. A simplified diagnosis algorithm for dysbetalipoproteinemia. *J Clin Lipidol.* 2020;14:431-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2020.06.004>.
- Mahley RW, Huang Y. Apolipoprotein E: from atherosclerosis to Alzheimer's disease and beyond. *Curr Opin Lipidol.* 1999;10:207-17.
- Marais AD. Apolipoprotein E. in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease. *Pathology.* 2019;51:165-76, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2018.11.002>.

11. Smelt AH, de Beer F. Apolipoprotein E and familial dysbetalipoproteinemia: clinical, biochemical, and genetic aspects. *Semin Vasc Med.* 2004;4:249–57, <http://dx.doi.org/10.1055/s-2004-861492>.
12. Breslow JL, Zannis VI, SanGiacomo TR, Third JL, Tracy T, Glueck CJ. Studies of familial type III hyperlipoproteinemia using as a genetic marker the apoE phenotype E2/2. *J Lipid Res.* 1982;23:1224–35.
13. Schneider WJ, Kovanen PT, Brown MS, Goldstein JL, Utermann G, Weber W, et al. Familial dysbetalipoproteinemia, Abnormal binding of mutant apoprotein E to low density lipoprotein receptors of human fibroblasts and membranes from liver and adrenal of rats, rabbits, and cows. *J Clin Invest.* 1981;68:1075–85, <http://dx.doi.org/10.1172/jci110330>.
14. Mahley RW, Rall SC Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2000;1: 507–37, <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.genom.1.1.507>.
15. Civeira F, Pocoví M, Cenarro A, Casao E, Vilella E, Joven J, et al. Apo E variants in patients with type III hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis.* 1996;127:273–82, [http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9150\(96\)05969-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9150(96)05969-2).
16. Pocoví M, Cenarro A, Civeira F, Myers RH, Casao E, Esteban M, et al. Incomplete dominance of type III hyperlipoproteinemia is associated with the rare apolipoprotein E2 (Arg136->Ser) variant in multigenerational pedigree studies. *Atherosclerosis.* 1996;122:33–46, [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9150\(95\)06745-0](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9150(95)06745-0).
17. 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.03.011>.
18. Chen J, Li Q, Wang J. Topology of human apolipoprotein E3 uniquely regulates its diverse biological functions. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108:14813–8.
19. Guttman M, Prieto JH, Croy JE, Komives EA. Decoding of lipoprotein–receptor interactions; Properties of ligand binding modules governing interactions with ApoE. *Biochemistry.* 2010;49:1207.
20. Mahley RW, Rall SC Jr. Type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): the role of apolipoprotein E in normal and abnormal lipoprotein metabolism. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 1953–80.
21. Baila-Rueda L, Mateo-Gallego R, Lamiquiz-Moneo I, Cenarro A, Civeira F. Severe hypercholesterolemia and phytosterolemia with extensive xanthomas in primary biliary cirrhosis: role of biliary excretion on sterol homeostasis. *J Clin Lipidol.* 2014;8:520–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2014.05.004>.
22. Carmena R, Ordoñas JM. Hiperlipoproteinemia tipo III (dysbetalipoproteinemia). En: Carmena R, Ordoñas JM, editores. *Hiperlipemias. Clínica y tratamiento.* Barcelona: Ediciones Doyma; 1999. p. 117–25.
23. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, Brinton EA. Plasma triglycerides and type III hyperlipidemia are independently associated with premature familial coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1003–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.11.062>.
24. Koopal C, Retterstøl K, Sjouke B, Hovingh GK, Ros E, de Graaf J, et al. Vascular risk factors, vascular disease, lipids and lipid targets in patients with familial dysbetalipoproteinemia: a European cross-sectional study. *Atherosclerosis.* 2015;240:90–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.046>.
25. Varghese B, Park J, Chew E, Sajja A, Brownstein A, Pallazola VA, et al. Importance of the triglyceride level in identifying patients with a Type III Hyperlipoproteinemia phenotype using the ApoB algorithm. *J Clin Lipidol.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2020.09.011>.
26. Civeira F, Cenarro A, Ferrando J, Puzo J, Garcia-Otín AL, Mozas P, et al. Comparison of the hypolipidemic effect of gemfibrozil versus simvastatin in patients with type III hyperlipoproteinemia. *Am Heart J.* 1999;138 1 Pt 1:156–62, [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-8703\(99\)70262-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-8703(99)70262-0).
27. Sniderman AD. Type III Hyperlipoproteinemia: The Forgotten, Disregarded, Neglected, Overlooked, Ignored but Highly Atherogenic, and Highly Treatable Dyslipoproteinemia. *Clin Chem.* 2019;65:225–7, <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2018.298026>.
28. Van Dam M, Zwart M, de Beer F, Smelt AH, Prins MH, Trip MD, et al. Long term efficacy and safety of atorvastatin in the treatment of severe type III and combined dyslipidaemia. *Heart.* 2002;88:234–8, <http://dx.doi.org/10.1136/heart.88.3.234>.