



ORIGINAL

Hipotrigliceridemias/hipolipidemias

Sergio Martínez-Hervás^{a,b,c,*}, José Tomás Real-Collado^{a,b,c}
y Juan Francisco Ascaso-Gimilio^{b,c}



^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valencia-INCLIVA, Valencia, España

^b Departamento de Medicina, Universitat de Valencia, Valencia, España

^c CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas asociadas (CIBERDEM), Valencia, España

Recibido el 2 de diciembre de 2020; aceptado el 31 de diciembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Hipolipidemia;
Hipotrigliceridemia;
Hipobetalipoproteinemia
familiar;
Abetalipoproteinemia

Resumen Las hipolipoproteinemias se caracterizan por la disminución de la concentración plasmática de lipoproteínas. Dentro de estas, encontramos dos grupos: las hipobetalipoproteinemias (HBL), debidas a una disminución de la concentración plasmática de lipoproteínas que contienen apolipoproteína B, y las hipoalfalipoproteinemias.

Las hipolipoproteinemias pueden clasificarse en función de su origen, en primarias y secundarias. Las HBL primarias son entidades raras producidas por mutaciones en diferentes genes. Hasta ahora, se han identificado más de 140 mutaciones en los genes *APOB*, *PCSK9*, *ANGPTL3*, *MTTP* y *SAR1*. El diagnóstico y tratamiento precoz son fundamentales para evitar el desarrollo de complicaciones graves.

En la presente revisión abordamos el diagnóstico y tratamiento de las HBL, especialmente aquéllas que cursan con hipotrigliceridemia.

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

KEYWORDS

Hypolipidemia;
Hypotriglyceridemia;
Familial hypobetalipoproteinemia;
Abetalipoproteinemia

Hypotriglyceridemias/hypolipidemias

Abstract Hypolipoproteinemias are characterized by a decrease in the plasma concentration of lipoproteins. Within them, we find two groups: hypobetalipoproteinemias (HBL), due to a decrease in the plasma concentration of lipoproteins containing apolipoprotein B, and hypoalphalipoproteinemias.

Hypolipoproteinemias can be classified according to their origin, into primary and secondary. Primary HBLs are rare entities produced by mutations in different genes. So far, more than 140 mutations have been identified in the *APOB*, *PCSK9*, *ANGPTL3*, *MTTP*, and *SAR1* genes. Early diagnosis and treatment are essential to avoid the development of serious complications.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sergio.martinez@uv.es (S. Martínez-Hervás).

In this review we address the diagnosis and treatment of HBL, especially those in which there is hypotriglyceridemia.

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

Introducción

El concepto de dislipoproteinemias incluye tanto entidades que cursan con exceso, como con disminución o alteraciones de la composición de las lipoproteínas plasmáticas. En general, prestamos mayor atención a aquellas situaciones que se presentan con hiperlipidemia. Sin embargo, existen diferentes tipos de hipolipoproteinemias que pueden ocasionar complicaciones graves si no se tratan de forma adecuada.

Las hipolipoproteinemias se caracterizan por la disminución de la concentración plasmática de lipoproteínas. Dentro de estas, encontramos dos grupos: las hipobetalipoproteinemias (HBL), debidas a una disminución de la concentración plasmática de lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (apoB), y las hipoalfalipoproteinemias. En la presente revisión nos centraremos en las primeras.

Las hipolipoproteinemias pueden clasificarse en función de su origen, en primarias y secundarias. Además, en función de la fracción alterada, se pueden clasificar en hipocolesterolemias, hipotrigliceridemias e hipolipidemias mixtas.

Las HBL primarias o familiares son poco frecuentes. Se clasifican en función del gen involucrado y del patrón de herencia, así como de la severidad de la mutación.

Las HBL secundarias son las más frecuentes. Diferentes situaciones, tales como el tipo de dieta o diversas patologías, pueden producir niveles reducidos de apoB. Las causas más frecuentes de HBL secundaria¹ se recogen en la [tabla 1](#).

Tabla 1 Causas de hipobetalipoproteinemias secundarias

1. Desnutrición: dietas vegetarianas estrictas y alcoholismo crónico
2. Malabsorción intestinal: pancreatitis crónica, enfermedad celíaca, fibrosis quística y acrodermatitis enterohéptica
3. Enfermedades hepáticas: síndrome de Reye, enfermedades del parénquima hepático y necrosis hepática
4. Infecciones graves
5. Infecciones crónicas
6. Enfermedades que inducen estados inflamatorios crónicos
7. Cáncer
8. Tratamiento hipolipemiente

Hipobetalipoproteinemias primarias

Las HBL primarias son entidades raras producidas por mutaciones en diferentes genes. Se pueden clasificar en función del fenotipo lipídico, el gen afectado y la forma de herencia, así como la gravedad de la mutación ([tabla 2](#)). El diagnóstico definitivo viene dado por el estudio genético. Hasta ahora, se han identificado más de 140 mutaciones en los genes *APOB*, *PCSK9*, *ANGPTL3*, *MTTP* y *SAR1*, de las cuales la mayoría son mutaciones puntuales que dan como resultado errores de empalme o truncamientos prematuros²⁻⁵.

Hipobetalipoproteinemias familiares

La hipobetalipoproteinemias familiares (HBLF) se caracteriza por niveles plasmáticos de apoB por debajo del percentil 5 de la población de referencia, y por niveles de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) o colesterol LDL (cLDL) generalmente entre 20 y 50 mg/dL, así como por la posibilidad de niveles reducidos de triglicéridos (TG)⁶, en ausencia de causas secundarias. Aunque la prevalencia de HBLF es desconocida, se ha sugerido, con base en los resultados de estudios en la población de descendientes de Framingham, que podría estar en torno al 2%⁷. La HBLF o HBLPF? es consecuencia de múltiples mutaciones localizadas en los genes de *APOB*, o menos frecuentemente, de *PCSK9* y *angiopoietin-like proteins (ANGPTL3)*. Además, otros genes todavía no identificados deben estar también asociados con el desarrollo de HBLF^{2,8}.

HBLF apoB específica

La HBLPF apoB específica es un trastorno autosómico codominante que afecta a las lipoproteínas que contienen apoB (HBLF1, OMIM 615558). Su prevalencia se estima en torno a uno de cada 1.000 a 3.000 individuos. Se han descrito más de 60 mutaciones en el gen de *APOB* que producen la HBLF1⁹. Este gen se localiza en el cromosoma 2 y consta de 29 exones. Codifica dos proteínas, la apoB-100, de origen hepático y la apoB-48, de origen intestinal. ApoB es el componente principal de los quilomicrones (apoB-48), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (apoB-100) y LDL (apoB-100)¹⁰. Estas mutaciones anulan o interfieren la traducción de apoB y, generalmente, dan lugar a una proteína apoB truncada de diferente longitud. Como consecuencia, se produce una alteración de la síntesis y la secreción de VLDL por el hígado, así como el incremento del catabolismo de las lipoproteínas que contienen apoB (VLDL y LDL)¹¹.

Tabla 2 Trastornos lipoproteicos que causan hipobetalipoproteinemia primaria

Enfermedad	Gen afectado	Tipo de herencia	Fenotipo lipídico	Hipotrigliceridemia
Hipolipoproteinemia familiar (HBLF)	<i>APOB</i>	Codominante	Heterocigotos: cLDL <30% de los niveles de la población de referencia. TG en general normales Homocigotos: niveles muy bajos o indetectables de cLDL. TG reducidos	Sí
	<i>PCSK9</i>		Heterocigotos: reducción 40% cLDL. TG normales Homocigotos: cLDL muy bajo. TG normales	No
Abetalipoproteinemia (ABL)	<i>MTP</i>	Recesiva	cLDL indetectable TG reducidos	Sí
Enfermedad por retención de quilomicrones (CMRD)	<i>SAR1B</i>	Recesiva	cLDL < 50% de los niveles de la población de referencia. TG normales	No
Hipolipidemia familiar combinada	<i>ANGPTL3</i>	Aditiva	Reducción cLDL, TG y cHDL	Sí

cHDL: colesterol HDL; cLDL: colesterol LDL; TG: triglicéridos.

El fenotipo clínico depende del número de alelos afectados. Los pacientes con HBLF pueden ser homocigotos o heterocigotos. Los individuos heterocigotos generalmente son asintomáticos, y son identificados por la presencia de niveles reducidos de lípidos. Estas personas tienen menor riesgo de enfermedad cardiovascular que la población general. Sin embargo, un porcentaje considerable de ellas puede desarrollar esteatosis hepática, como consecuencia del acúmulo de TG en los hepatocitos, debido a la alteración de la secreción de VLDL^{11,12}. Incluso en algunos casos, si bien es poco frecuente, puede haber progresión de la enfermedad hepática, conduciendo al desarrollo de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular, especialmente cuando existe asociación con otros factores de riesgo¹³. La severidad de la enfermedad hepática depende de la capacidad de la apoB truncada para ser «lipidada». Asimismo, en ocasiones pueden presentar ligera malabsorción de grasa.

Por el contrario, la forma homocigota y la heterocigota compuesta pueden presentar manifestaciones clínicas importantes si no son tratadas de forma adecuada. La sintomatología es similar a la observada en la abetalipoproteinemia (ABL).

El diagnóstico de la HBLF1 es eminentemente clínico. Se basa en la presencia de concentraciones de colesterol total, cLDL y apoB por debajo del percentil 5 de la población de referencia. Asimismo, los pacientes suelen presentar niveles plasmáticos de TG disminuidos, especialmente en el caso de las formas homocigotas.

El diagnóstico diferencial preliminar entre pacientes homocigóticos y heterocigóticos se basa en una evaluación de los niveles de lípidos. En individuos homocigotos, los niveles de colesterol total y cLDL que confirman el diagnóstico son < 80 y < 20 mg/dL, respectivamente, mientras que en los heterocigotos los niveles plasmáticos de colesterol total y cLDL suelen ser < 120 y < 80 mg/dL, respectivamente. En

la forma homocigótica de HBLF1, el nivel de TG es muy bajo, mientras que en la forma heterocigótica de esta enfermedad, suele ser normal¹³.

El estudio familiar es muy importante. Debe mostrar una herencia autosómica dominante (a diferencia de la ABL). Además, se deben descartar causas secundarias de HBL. El diagnóstico definitivo vendrá dado por el análisis de mutaciones en el gen de apoB^{2,8,11}.

Muchos de los pacientes con HBLF1 presentan incremento de transaminasas debido a la esteatosis hepática y, en ocasiones, una ligera malabsorción de grasa. Dados los hallazgos recientes del desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular asociados con HBLF1, es aconsejable monitorizar las enzimas hepáticas, y en caso de estar elevadas, considerar la realización de pruebas de imagen¹³. Además, se debe evaluar la presencia de deficiencia de vitaminas liposolubles.

Los trastornos gastrointestinales responden satisfactoriamente a la restricción de TG de cadena larga. Además, se debe suplementar los ácidos grasos esenciales. Asimismo, los pacientes con HBLF pueden presentar déficit de vitaminas liposolubles, siendo necesaria su suplementación. Con respecto a los heterocigotos, la restricción de grasa en la dieta solo se recomienda en caso de existir malabsorción. Sí podría estar indicado el suplemento con vitamina E en cantidades moderadas para prevenir el desarrollo de afectación neurológica¹².

HBLF por pérdida de función de *PCSK9*

La HBLF también puede deberse a la presencia de mutaciones en el gen de *PCSK9*, que codifica una proteasa que se une al receptor de LDL, induciendo la degradación lisosomal hepatocitaria¹². Como consecuencia de mutaciones con pérdida de función en este gen, se incrementa el número

de receptores de LDL en la superficie celular, y por tanto, se reducen los niveles plasmáticos de cLDL y de apoB, lo que conduce a una disminución del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. Los niveles de triglicéridos no están reducidos. Estos pacientes no presentan ninguna de las manifestaciones clínicas asociadas con las HBLF dependientes de la apoB^{2,12,14}. Se trata de un trastorno benigno que no requiere tratamiento.

Abetalipoproteinemia

La ABL (OMIM #200100), también conocida como síndrome de Bassen-Kornzweig, es una hipolipidemia autosómica recesiva muy rara (< un caso por cada millón de habitantes) caracterizada por la virtual ausencia de las lipoproteínas plasmáticas que contienen apoB^{1,12}. La ABL es consecuencia de mutaciones en ambos alelos del gen proteína transferidora microsomal de triglicéridos (*MTP*) en el cromosoma 4. La *MTP* es una proteína crucial en la formación de las lipoproteínas ricas en TG. Cataliza la transferencia de TG a la partícula de apoB naciente en el ensamblaje de TG de VLDL en el retículo endoplásmico rugoso, mientras la apoB se transloca cotranslacionalmente a través de la membrana del retículo endoplásmico^{15,16}.

La clínica de la ABL afecta a múltiples órganos y es generalmente indistinguible de la clínica de la HBLF1 homocigota y de la HBLF1 en heterocigotos compuestos, y mucho más grave de la que presentan los sujetos con HBLF1 heterocigotos. Sin embargo, la presentación clínica puede ser heterogénea, dependiendo sus complicaciones posteriores de la rapidez del diagnóstico y del inicio del tratamiento.

El principal hallazgo clínico de la ABL es la presencia de síndrome de malabsorción grasa. Suele observarse ya en el período neonatal con esteatorrea, vómitos, distensión abdominal y retraso del crecimiento. Esta sintomatología disminuye de forma considerable cuando el paciente ingiere una dieta baja en grasas. Otros síntomas pueden involucrar a diferentes órganos como consecuencia de la deficiencia de ácidos grasos esenciales y de vitaminas liposolubles. Así, los individuos pueden desarrollar disartria, arreflexia, retinitis pigmentaria y ataxia grave, lo que conduce a la reducción de la esperanza de vida de forma considerable. Asimismo, pueden desarrollar enfermedad hepática. Además, pueden presentar alteraciones hematológicas, como acantocitosis, anemia y hemólisis, entre otras^{17,18}.

En la ABL, se puede hacer un diagnóstico clínico basado en el perfil lipídico, el frotis sanguíneo y la presencia de síntomas y signos característicos. Como se ha comentado previamente, todos los pacientes con ABL tienen esteatorrea debido a malabsorción de grasas. Dependiendo de la edad de la primera manifestación, la mayoría de los sujetos también presentan anomalías neurológicas, en mayor o menor grado, debido a la profunda deficiencia de vitamina E. Además, la presencia de síntomas que involucran a otros órganos se pueden utilizar para respaldar la sospecha clínica. Entre las determinaciones de laboratorio, el frotis sanguíneo muestra la presencia de acantocitosis, y el perfil lipídico revelaría niveles plasmáticos casi indetectables de cLDL, TG y apoB¹⁷. El diagnóstico diferencial se debe realizar fundamentalmente con tres entidades: la HBLF1 homocigota, cuya sintomatología es indistinguible de la ABL, pero

que tiene patrón de herencia autosómico dominante; con el síndrome de neuroacantocitosis de McLeod, que cursa con acantocitosis y neuropatía, pero sin alteraciones lipídicas ni manifestaciones debidas a la deficiencia de vitaminas liposolubles; y con la ataxia de Friedrich, que se presenta con síntomas neurológicos similares, pero sin alteraciones lipídicas ni manifestaciones provocadas por la deficiencia de vitaminas liposolubles¹⁸.

Además, muchos de los pacientes con ABL presentan incremento de transaminasas debido a esteatosis hepática, siendo aconsejable monitorizar los enzimas hepáticos y considerar la realización de pruebas de imagen¹³. También se debe evaluar la presencia de deficiencia de vitaminas liposolubles.

El diagnóstico definitivo vendrá dado por el análisis de mutaciones en el gen de *MTP*^{12,16,17}. Se han descrito más de 30 mutaciones causales que producen ABL.

Respecto al seguimiento, Lee et al. recomiendan una evaluación clínica cada seis a 12 meses, incluida la valoración de la dieta y cualquier síntoma gastrointestinal o neurológico. Además, sugieren la determinación analítica del perfil lipídico, la función hepática y el estudio hematológico de forma anual. Asimismo, es recomendable la realización de una ecografía hepática cada tres años¹⁷.

En lo que respecta al manejo de la ABL, el tratamiento estándar es la restricción de grasas en la dieta (< 30% del total de calorías) que puede eliminar la esteatorrea, junto con suplementos de vitaminas liposolubles. Se recomienda la administración oral de suplementos de vitamina E en dosis altas (100 a 300 mg/kg/día) para detener la progresión de la enfermedad neurológica. Además, la suplementación con una combinación de altas dosis de vitaminas E y A es eficaz para reducir la degeneración de la retina¹⁷.

Enfermedad de retención de quilomicrones

La enfermedad de retención de quilomicrones (CMRD, OMIM #246700), también conocida como enfermedad de Anderson, es una patología muy rara (menos de un caso por millón de personas) autosómica recesiva caracterizada por la incapacidad de los enterocitos para producir quilomicrones, con el consiguiente acúmulo de lípidos (en forma de pre-quilomicrones) en el citoplasma de estas células².

La CMRD está causada por mutaciones en el gen *SAR1B* (o *SARA2*), que codifica la proteína Sar1B, involucrada en el transporte de quilomicrones desde el retículo endoplásmico hasta el aparato de Golgi. La presencia de esta mutación impide la fusión de la vesícula transportadora de pre-quilomicrones con el aparato de Golgi, lo que conduce a un acúmulo de estas vesículas en el citoplasma de los enterocitos. Además, Sar1B también participa en la secreción hepática de VLDL, por lo que también existe una acumulación de lípidos en los hepatocitos¹⁹.

La clínica aparece poco después del nacimiento y se caracteriza por diarrea, malabsorción de grasa, retraso en el crecimiento y vómitos con distensión abdominal. Al igual que en otros tipos de hipolipidemia familiar, puede existir deficiencia de vitaminas liposolubles y esteatosis hepática, aunque no se ha descrito la evolución hacia formas graves. Asimismo, la afectación neurológica y oftalmológica

también es menos grave que en otros tipos de hipolipidemia familiar.

El diagnóstico generalmente se realiza con retraso debido a la sintomatología poco específica. Se basa en la presencia de diarrea crónica con malabsorción de grasa y un perfil lipídico anormal, así como el retraso en el crecimiento. A nivel bioquímico, se objetiva la presencia de niveles plasmáticos de colesterol disminuidos y aumento de transaminasas.

No hay recomendaciones específicas para el tratamiento y el seguimiento, por lo que, en la actualidad, consideran lo sugerido para la ABL. La terapia temprana puede prevenir la aparición de la mayoría de las secuelas. Esta incluye restricción de TG de cadena larga, además de suplementación importante de vitamina E y de otras vitaminas liposolubles, así como de ácidos grasos esenciales^{1,12,20}.

Hipolipidemia familiar combinada

La hipolipidemia familiar combinada, también conocida como HBLF2 (OMIM #605019), es un trastorno hereditario caracterizado por niveles plasmáticos extremadamente bajos de cLDL, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) o colesterol HDL (cHDL) y TG²¹.

El patrón de transmisión de esta entidad es complejo. Si bien, inicialmente fue considerado como un trastorno recesivo, los estudios de segregación familiar sugieren que el modo de herencia es aditivo^{22,23}.

Se debe a mutaciones con pérdida de función en el gen *angiopoietin-like 3 (ANGPTL3)* que codifica la proteína ANGPTL3, secretada casi exclusivamente por el hígado. Esta ejerce un importante efecto regulador de los niveles plasmáticos de TG y colesterol, mediante inhibición reversible de las actividades enzimáticas de la lipoproteína lipasa y de la lipasa endotelial⁵.

Clínicamente, se caracteriza por la presencia de panhipolipidemia, con niveles plasmáticos de cLDL, cHDL y TG extremadamente bajos. A diferencia de la HBLF1, en la HBLF2 no existe un incremento de la prevalencia de enfermedad hepática crónica respecto a la población general¹¹. Los pacientes con HBLF2 presentan una reducción significativa del riesgo de enfermedad cardiovascular²⁴.

El diagnóstico se basa en los hallazgos de laboratorio previamente descritos, así como en la detección de mutaciones en el gen *ANGPTL3* con pérdida de función. Los individuos con esta entidad no requieren tratamiento.

Conclusión

Las hipolipidemias familiares son patologías muy poco frecuentes, pero que pueden tener consecuencias graves en caso de no ser diagnosticadas y tratadas de forma precoz. La sospecha clínica viene dada por el hallazgo analítico de cifras de lípidos reducidas, asociadas o no a sintomatología variable. El diagnóstico definitivo lo proporcionará el estudio genético.

Financiación

Sergio Martínez-Hervás es un investigador del programa Juan Rodes (JR18/00051) financiado por el Instituto de Salud

Carlos III y el Fondo Europeo para el Desarrollo Regional (FEDER).

Conflicto de intereses

El Dr. Sergio Martínez-Hervás y el Dr. José Tomás Real-Collado declaran que este artículo forma parte de una monografía que ha sido patrocinada por Akcea.

El Dr. Juan Francisco Ascaso-Gimilio declara que este artículo forma parte de una monografía que ha sido patrocinada por Akcea y que colabora con Mylan en el grupo de dislipemia aterogénica de la SEA, con Ferrer en el grupo de hipertriglicéridemias y con MSD en un curso anual de dislipemia y diabetes, no relacionados con la realización del 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

Al CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) que es una iniciativa del Instituto de Salud Carlos III.

Bibliografía

- Schonfeld G. Familial hypobetalipoproteinemia: a review. *J Lipid Res.* 2003;44:878–83, <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.R300002-JLR200>.
- Ramasamy I. Update on the molecular biology of dyslipidemias. *Clin Chim Acta.* 2016;454:143–85, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.10.033>.
- UK10K Consortium, Walter K, Min JL, Huang J, Crooks L, Memari Y, et al. The UK10K project identifies rare variants in health and disease. *Nature.* 2015;526:82–90, <http://dx.doi.org/10.1038/nature14962>.
- Fu J, Kwok S, Sinai L, Abdel-Razek O, Babula J, Chen D, et al. Western Database of Lipid Variants (WDLV): a catalogue of genetic variants in monogenic dyslipidemias. *Can J Cardiol.* 2013;29:934–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2013.01.008>.
- Tarugi P, Bertolini S, Calandra S. Angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) deficiency and familial combined hypolipidemia. *J Biomed Res.* 2019;33:73–81, <http://dx.doi.org/10.7555/JBR.32.20170114>.
- Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia: liver disease and cardiovascular disease. *Current Opinion in Lipidology.* 2020;31:49–55, <http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0000000000000663>.
- Welty FK, Lahoz C, Tucker KL, Ordovas JM, Wilson PW, Schaefer EJ. Frequency of ApoB and ApoE gene mutations as causes of hypobetalipoproteinemia in the framingham offspring population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:1745–51, <http://dx.doi.org/10.1161/01.atv.18.11.1745>.
- Blanco-Vaca F, Martín-Campos JM, Beteta-Vicente Á, Canelles M, Martínez S, Roig R, et al. Molecular analysis of APOB, SAR1B, ANGPTL3, and MTTP in patients with primary hypocholesterolemia in a clinical laboratory setting: Evidence supporting polygenicity in mutation-

- negative patients. *Atherosclerosis*. 2019;283:52–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.036>.
9. Burnett JR, Zhong S, Jiang ZG, Hooper AJ, Fisher EA, McLeod RS, et al. Missense mutations in APOB within the betaalpha1 domain of human APOB-100 result in impaired secretion of ApoB and ApoB-containing lipoproteins in familial hypobetalipoproteinemia. *J Biol Chem*. 2007;282:24270–83, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M702442200>.
 10. Sniderman A, Couture P, De Graaf J. Diagnosis and treatment of apolipoprotein B dyslipoproteinemias. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6:335–46, <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2010.50>.
 11. Di Costanzo A, Di Leo E, Noto D, Cefalù AB, Minicocci I, Polito L, et al. Clinical and biochemical characteristics of individuals with low cholesterol syndromes: A comparison between familial hypobetalipoproteinemia and familial combined hypolipidemia. *J Clin Lipidol*. 2017;11:1234–42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2017.06.013>.
 12. Hooper AJ, Burnett JR. Update on primary hypobetalipoproteinemia. *Current Atherosclerosis Reports*. 2014;16:423, <http://dx.doi.org/10.1007/s11883-014-0423-3>.
 13. Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25:161–8, <http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0000000000000072>.
 14. Wu N-Q, Li J-J. PCSK9 gene mutations and low-density lipoprotein cholesterol. *Clin Chim Acta*. 2014;431:148–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2014.01.043>.
 15. Hooper AJ, Burnett JR, Watts GF. Contemporary aspects of the biology and therapeutic regulation of the microsomal triglyceride transfer protein. *Circ Res*. 2015;116:193–205, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304637>.
 16. Walsh MT, Di Leo E, Okur I, Tarugi P, Hussain MM. Structure-function analyses of microsomal triglyceride transfer protein missense mutations in abetalipoproteinemia and hypobetalipoproteinemia subjects. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1861:1623–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbaltip.2016.07.015>.
 17. Lee J, Hegele RA. Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia: a framework for diagnosis and management. *J Inher Metab Dis*. 2014;37:333–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-013-9665-4>.
 18. Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA. Abetalipoproteinemia. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editores. *GeneReviews*®. Seattle: University of Washington; 1993.
 19. Levy E, Poinot P, Spahis S. Chylomicron retention disease: genetics, biochemistry, and clinical spectrum. *Curr Opin Lipidol*. 2019;30:134–9, <http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0000000000000578>.
 20. Peretti N, Sassolas A, Roy CC, Deslandres C, Charcosset M, Castagnetti J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of chylomicron retention disease based on a review of the literature and the experience of two centers. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5, <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-5-24>.
 21. Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, Peloso GM, Guiducci C, Sougnez C, et al. Exome sequencing ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. *N Engl J Med*. 2010;363:2220–7, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1002926>.
 22. Arca M, D’Erasmus L, Minicocci I. Familial combined hypolipidemia: angiopoietin-like protein-3 deficiency. *Curr Opin Lipidol*. 2020;31:41–8, <http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0000000000000668>.
 23. Minicocci I, Montali A, Robciuc MR, Quagliarini F, Censi V, Labbadia G, et al. Mutations in the ANGPTL3 gene and familial combined hypolipidemia: a clinical and biochemical characterization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E1266–75, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-1298>.
 24. Stitzel NO, Khera AV, Wang X, Bierhals AJ, Vourakis AC, Sperry AE, et al. ANGPTL3 deficiency and protection against coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2054–63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.030>.