



ORIGINAL BREVE

Hipercolesterolemia familiar en Gran Canaria: mutación con efecto fundador y alta frecuencia de diabetes

Rosa M. Sánchez-Hernández^{a,b,*}, Ana M. González-Lleó^{a,b}, Antonio Tugores^c, Yeray Brito-Casillas^b, Fernando Civeira^d, Mauro Boronat^{a,b} y Ana Wägner^{a,b}

^a Sección de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

^b Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

^c Unidad de Investigación, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

^d Hospital Universitario Miguel Servet, ISS Aragón CIBERCV, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

Recibido el 14 de enero de 2021; aceptado el 17 de febrero de 2021

Disponible en Internet el 2 de abril de 2021

PALABRAS CLAVE

Hipercolesterolemia familiar;
Diabetes;
Efecto fundador;
Enfermedad cardiovascular

Resumen

Introducción: Gran Canaria es una región de aislamiento genético para hipercolesterolemia familiar, debido a una mutación fundadora, p.[Tyr400_Phe402del], en el gen del receptor de LDL (*LDLR*). Datos iniciales indican que sus portadores podrían tener una alta prevalencia de diabetes.

Material y métodos: Se reclutó a los pacientes mayores de 30 años con hipercolesterolemia familiar y mutación confirmada en *LDLR* en un hospital de tercer nivel de Gran Canaria y se comparó la prevalencia de diabetes y otros datos clínicos entre los portadores de p.[Tyr400_Phe402del] y los de otras mutaciones en *LDLR*.

Resultados: El 76,4% de los 89 participantes era portador de p.[Tyr400_Phe402del]. En ese grupo la prevalencia de diabetes fue significativamente más alta (25 vs. 4%, $p=0,045$). Dichos casos también tenían mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular y niveles más altos de colesterol LDL y triglicéridos. No hubo diferencias en edad, peso, índice de masa corporal, cintura, edad de inicio y tiempo de tratamiento con estatinas. Sin embargo, sí precisaban más a menudo inhibidores de PCSK9 (51,5 vs. 24%, $p=0,027$).

Conclusiones: La mutación p.[Tyr400_Phe402del] se asocia a una elevada prevalencia de diabetes, no explicada por factores de riesgo clásicos, como la edad, la obesidad o el uso prolongado de estatinas.

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

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: rosamariasanher@gmail.com (R.M. Sánchez-Hernández).

KEYWORDS

Familial hypercholesterolemia;
Diabetes;
Founder effect;
Cardiovascular disease

Familial hypercholesterolemia in Gran Canaria: Founder mutation effect and high frequency of diabetes

Abstract

Introduction: Gran Canaria is a region of genetic isolation of familial hypercholesterolemia due to a founder mutation, p. [Tyr400.Phe402del], in the LDL receptor (LDLR) gene. Initial data suggest that its carriers could have a high prevalence of diabetes.

Material and methods: Patients over 30 years of age with familial hypercholesterolemia and a confirmed mutation in LDLR were recruited from a tertiary hospital in Gran Canaria. The prevalence of diabetes and other clinical data were compared among carriers of p. [Tyr400.Phe402del] and those with other LDLR mutations.

Results: 76.4% of the 89 participants were carriers of p. [Tyr400.Phe402del]. The prevalence of diabetes in this group was significantly higher (25 vs. 4%, $P = .045$). These cases also had a higher prevalence of cardiovascular disease and higher levels of LDL cholesterol and triglycerides. There were no differences in age, weight, body mass index, waist, age of onset, and time of statin treatment. However, they required PCSK9 inhibitors more often (51.5 vs 24%, $P = .027$).

Conclusions: The mutation p. [Tyr400.Phe402del] is associated with a high prevalence of diabetes, not explained by classic risk factors, such as age, obesity, or long-term use of statins.

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

Introducción

La hipercolesterolemia familiar (HF) se caracteriza por concentraciones muy elevadas de colesterol LDL (C-LDL) y riesgo elevado de enfermedad cardiovascular (ECV) prematura¹. Tiene una herencia autosómica codominante y está causada por mutaciones en distintos genes implicados en el metabolismo del C-LDL: receptor de LDL (*LDLR*), apolipoproteína B (*APOB*), apolipoproteína E (*APOE*), proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (*PCSK9*) y proteína adaptadora tipo 1 del receptor de LDL (*LDLRAP1*), esta última responsable de una forma recesiva de la enfermedad².

En España se han identificado más de 400 mutaciones en *LDLR*, ninguna de las cuales explica más de un 7% de los casos³. Sin embargo, un estudio realizado recientemente en la isla de Gran Canaria ha puesto de manifiesto la existencia de una mutación con efecto fundador, la p. [Tyr400.Phe402del] en el gen *LDLR*, que representa casi el 70% de los pacientes con diagnóstico genético positivo en esta región, por lo que se considera una población de aislamiento genético para la HF⁴.

Una característica peculiar, inicialmente observada en los portadores de p. [Tyr400.Phe402del] fue la alta prevalencia de diabetes (DM) tipo 2, presente en el 17,8% de los sujetos estudiados⁴. Esta es una cifra mayor de la esperada en la población general y mucho más alta que la descrita en pacientes con HF portadores de mutaciones en *LDLR* en otras poblaciones⁵. Los pacientes con HF generalmente reciben tratamiento prolongado con estatinas y esto se ha asociado a un aumento del riesgo de DM de entre un 9 y un 25%⁶. Sin embargo, estudios publicados hasta ahora indican que, a diferencia de lo observado en la población general, los pacientes con HF parecen estar protegidos frente a este efecto diabetogénico de las estatinas⁷. De hecho, algunos estudios han mostrado que la prevalencia de DM

es menor entre pacientes con HF que entre sus familiares no afectados por la enfermedad⁵. Este hallazgo se corroboró también en España, en pacientes con HF heterocigota del Registro Nacional de Dislipemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), en el que la prevalencia de DM fue bastante inferior a la observada en población general española (5,94 vs. 9,44%)⁸, lo cual podría estar relacionado, al menos en parte, a un estilo de vida más saludable entre las personas con HF⁹.

La elevada prevalencia de DM en los sujetos que presentan la mutación fundadora en Gran Canaria no tiene una clara explicación. El objetivo de este estudio es comparar la frecuencia y las características de la diabetes en los portadores de la p. [Tyr400.Phe402del] frente a los portadores de otras mutaciones de *LDLR* en la isla.

Material y métodos

Se reclutó a todos los pacientes mayores de 30 años atendidos en la Unidad de Lípidos del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil con HF heterocigota y mutaciones confirmadas en el gen *LDLR*, y se comparó a los portadores de p. [Tyr400.Phe402del] con el resto, ampliando la muestra del estudio previo⁴, de la que, además, se excluyeron los sujetos menores de 30 años para poder estimar mejor la prevalencia de DM en población adulta.

Se excluyeron los pacientes en tratamiento con glucocorticoides, con antecedente de pancreatocoma, DM tipo 1 u otras causas conocidas de DM secundaria.

Protocolo de estudio

De cada participante se recogió su edad, sexo y antecedentes conocidos de diabetes, así como la edad al diagnóstico de la enfermedad, cuando esta estaba presente, el tiempo

de evolución, tipo de tratamiento hipoglucemiante, complicaciones crónicas y antecedentes de diabetes en familiares de primer grado. También se analizaron otros datos, incluyendo los resultados del estudio genético de *LDLR*, antecedentes personales de ECV, tipo y edad de instauración, antecedentes de tabaquismo e hipertensión arterial y tipo de tratamiento hipolipidemiante (edad de inicio y tiempo de tratamiento). Se registraron los niveles séricos basales y los más recientes disponibles con tratamiento hipolipidemiante de colesterol total, colesterol HDL (C-HDL), C-LDL, triglicéridos, lipoproteína (a) [lp(a)], además de la glucemia basal y la hemoglobina glucada (HbA1c). El examen físico incluyó peso, talla, perímetro de cintura, presión arterial, existencia de arco corneal y xantomas tendinosos. Se calculó el índice de masa corporal (IMC).

El diagnóstico de DM se estableció en aquellos individuos que tenían un diagnóstico previo documentado en la historia clínica, o cuando la glucemia basal era > 125 mg/dl y/o la HbA1c era $\geq 6,5\%$.

Todos los pacientes fueron informados del procedimiento del estudio y firmaron un consentimiento informado siguiendo las normas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Centro.

Análisis genético

La variante p.[Tyr400.Phe402del] en *LDLR* fue genotipada en todos los sujetos por un procedimiento previamente descrito⁴. En aquellos probandos en los que el análisis de esta variante resultó negativo, se procedió a la secuenciación de los genes *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *APOE*, *LDLRAP1* y *STAP1* (Progénika Biopharma, Gendiag Laboratorios). Las mutaciones se clasificaron como no patogénicas o benignas, posiblemente no patogénicas, de significado clínico incierto, posiblemente patogénicas o patogénicas según la Asociación Científica de Genética Clínica¹⁰. Para el presente análisis se incluyeron únicamente los portadores de mutaciones en *LDLR* y se compararon los portadores de la mutación prevalente p.[Tyr400.Phe402del] con el resto.

Análisis estadístico

Los datos se resumen como medias \pm DE o medianas (rango intercuartílico) para las variables continuas y frecuencias (%) para las variables categóricas. Para las diferentes comparaciones entre grupos, los porcentajes se compararon mediante la prueba de Chi cuadrado (χ^2), las medias por la prueba-T, y las medianas por la prueba de Wilcoxon para datos independientes. La significación estadística se estableció en una $p < 0,05$. Los datos se analizaron utilizando el paquete estadístico SPSS, versión 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY).

Resultados

Se incluyeron 89 pacientes pertenecientes a 46 familias con HF con diagnóstico genético positivo, de los que 68 (76,4%) eran portadores de la mutación p.[Tyr400.Phe402del]. Las características clínicas de los participantes se recogen en

la [tabla 1](#), de acuerdo con la presencia o ausencia de la mutación fundadora. La prevalencia de diabetes fue superior entre aquellos con la variante p.[Tyr400.Phe402del] (25 vs. 4,8%; $p = 0,045$). La edad media de presentación de la diabetes fue de 55 años. El 51,5% de los pacientes con la mutación fundadora tenían antecedentes de diabetes entre familiares de primer grado, frente a solo el 5% de los portadores de otras mutaciones ($p < 0,0001$) y el porcentaje de fumadores y exfumadores era mayor (16,5 y 25 vs. 5,6 y 5,6%; $p = 0,017$). Entre los pacientes con diabetes, el 12% de los portadores de la variante p.[Tyr400.Phe402del] habían desarrollado nefropatía y otros tantos polineuropatía diabética. No hubo diferencias entre grupos entre variables característicamente asociadas a la diabetes, como la edad, el IMC, el perímetro de la cintura o las cifras de presión arterial. La prevalencia de ECV establecida fue casi el doble entre los portadores de la mutación que entre el resto (31 vs. 14%), aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística. Los niveles basales de C-LDL y triglicéridos eran mayores en los portadores de p.[Tyr400.Phe402del], sin embargo, no había diferencias en los lípidos postratamiento entre grupos. En cuanto al tratamiento, un porcentaje elevado de participantes estaba en tratamiento con estatinas de alta intensidad y ezetimiba, sin diferencias entre grupos, pero el uso de iPCSK9 fue mayor entre los portadores de la mutación fundadora (51,5 vs. 24%, $p = 0,027$). No hubo diferencias ni en la edad de inicio de las estatinas ni en el tiempo total de tratamiento.

Además de p.[Tyr400.Phe402del], se encontraron otras 8 mutaciones patogénicas o posiblemente patogénicas en el gen *LDLR* ([tabla 2](#)). La mutación fundadora es una deleción de 3 aminoácidos en el dominio YWTD de la proteína, que podría afectar la interacción con PCSK9 y/o su procesamiento⁴. La [c.877dupG, p.Asp293Glyfs*8] se describió por primera vez en esta población⁴, es una duplicación que rompe el marco de lectura generando una proteína truncada, identificada en un varón de 45 años con cardiopatía isquémica a los 33 años y unos niveles sin tratamiento de colesterol total de 346 mg/dl y C-LDL de 258 mg/dl. La variante c.(940+1_941-1).(1586+1_1587-1) dup, no estaba descrita previamente y es un reordenamiento con alteración del empalme que afecta a los exones 7-10, generando un alelo nulo, y se identificó en un paciente varón de 42 años con niveles de colesterol total y C-LDL de 340 mg/dl y 274 mg/dl respectivamente, con 2 hermanos con hipercolesterolemia y cardiopatía isquémica a los 40 años.

Discusión

Este estudio confirma la observación inicial⁴ de que la población con la variante p.[Tyr400.Phe402del] en *LDLR*, una mutación fundadora de HF propia de Gran Canaria, tiene una alta prevalencia de DM (25%), mucho mayor que la existente entre los portadores de otras mutaciones en este gen procedentes de la isla (4%). Varios trabajos han estudiado la relación entre la HF y la DM y hasta ahora se ha observado que el porcentaje de pacientes con DM en la población con HF es inferior al de la población general, siendo menor en aquellos con mutaciones más agresivas en *LDLR*^{5,11}. Los datos encontrados en el grupo de HF con otras mutaciones en *LDLR* en nuestra población confirman esta baja prevalencia,

Tabla 1 Comparación de las características clínicas y bioquímicas de los portadores de la mutación p.[Tyr400_Phe402del] con los portadores de otras mutaciones en *LDLR*

	Portadores de p.[Tyr400_Phe402del]	Portadores de otras mutaciones en <i>LDLR</i>	p
Número de sujetos	68	21	
Edad (años)	55,5 ± 12,4	55 ± 13	0,885
Sexo (mujer, %)	58,8	62,5	0,803
Tabaco (%)			0,017
Sí	16,2	5,6	
No	58,8	88,8	
Exfumador	25	5,6	
Hipertensión arterial (%)	47,1	38,1	0,473
Diabetes (%)	25	4,8	0,045
Edad diagnóstico diabetes (años)	54,8 ± 8,9	76 ^a	
Tiempo evolución diabetes (años)	6 (4-10)	2	0,222
AF de primer grado de diabetes (%)	51,5	5	0,000
Complicaciones de diabetes ^b (%)		0	0,537
Retinopatía	5,9	0	
Nefropatía	11,8	0	
Neuropatía	11,8	0	
ECV	53	0	
Tratamiento de diabetes ^b (%)			0,555
AO solos	70,6	100	
AO + a GLP1	11,8	0	
Insulina + a GLP1	5,9	0	
AO + insulina	11,8	0	
ECV (%)	30,9	14,3	0,136
Cardiopatía isquémica	20/21	2/3	
ACV	1/20	1/3	
Edad comienzo ECV (años)	45,5 ± 9,3	45,3 ± 13,6	0,981
Peso (kg)	74,9 ± 12,8	77,7 ± 19,2	0,537
IMC (kg/m ²)	27,5 ± 4,7	29,1 ± 6,4	0,308
PAS	130 ± 19	129 ± 21	0,689
PAD	82 ± 12	80 ± 10	0,579
Cintura (cm)	92,5 (82-101)	92 (82-125)	0,424
Xantomas (%)	32,3	52,4	0,124
Colesterol total (mg/dL)			
Basal	380,9 ± 74,7	354,5 (45,9)	0,057
Actual	190 ± 68	188,6 ± 39	0,904
C-HDL (mg/dL)			
Basal	53 ± 14,6	59 ± 15,2	0,143
Actual	51 ± 10	53,4 ± 13	0,441
C-LDL (mg/dL)			
Basal	299,7 ± 74,8	273,5 ± 42,2	0,048
Actual	112,7 ± 57,2	108,7 ± 36	0,708
Triglicéridos (mg/dL)			
Basal	131 (91-184)	100 (72-136)	0,015
Actual	103 (81-167)	127 (72-176)	0,809
Lp(a) (mg/dL)	55 (18-101)	37,5 (12-86,5)	0,488
Glucosa basal (mg/dL)	101 (91-112)	103 ± 19	0,786
HbA1c (%)	5,5 (5,3-5,8)	5,4 (5,1-5,5)	0,057
Tratamiento estatinas (%)	100	95,2	1,000
Rosuvastatina	57,4	57,1	
Atorvastatina	32,4	33,3	0,983
Simvastatina	1,5	0	
Pitavastatina	1,5	4,8	
Pravastatina	7,4	4,8	

Tabla 1 (continuación)

	Portadores de p.[Tyr400_Phe402del]	Portadores de otras mutaciones en <i>LDLR</i>	p
Edad de inicio estatinas (años)	32,4 ± 11,9	34,7 ± 13,7	0,487
Duración de tratamiento estatinas (años)	23 ± 11,3	20 ± 12,3	0,313
Ezetimibe (%)	75	71,4	0,745
Resinas (%)	6	0	0,258
iPCSK9 (%)	51,5	24	0,027
Alirocumab 75 mg	34,3	40	
Alirocumab 150 mg	60	40	0,870
Evolocumab 140 mg	5,7	20	

ACV: accidente cerebrovascular; AF: antecedentes familiares; AO: agentes orales; ECV: enfermedad cardiovascular; HbA1c: hemoglobina glucada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; iPCSK9: inhibidores de PCSK9; LDL: lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína (a); PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

El valor p < 0,05 queda señalado en negrita, en cada caso.

^a Solo un participante del grupo de portadores de otras mutaciones en *LDLR* tenía diabetes.

^b Datos calculados entre los participantes con diagnóstico de diabetes.

Tabla 2 Mutaciones encontradas en la población

Mutación	Identificación	Tipo de mutación	N
c.-135C>G ^{**}	VCV000250956.3	En promotor	4
c.185C>T, p.Thr62Met ^{***}	VCV000161273.5	Cambio de aminoácido	1
c.314-1G>A [*]	rs879254471	Afecta sitio aceptor de <i>splicing</i>	1
c.760C>T, p.Gln254Ter [*]	rs759109699	Cambio a codón de terminación	4
c.877dupG, p.Asp293Glyfs*8 [*]	rs879254701	Cambio en la pauta de lectura	1
c.(940+1.941-1)-(1586+1.1587-1) dup ^{**}	Nueva	Reordenamiento. Afecta exones 7-10	1
c.1091G>A, p.Cys364Tyr ^{**}	rs879254788	Cambio de aminoácido	5
c.1199.1207delACCTCTTCT, p.Tyr400_Phe402del [*]	rs879254826	Delección en pauta	68
c.1609G>T, p.Gly537Ter [*]	rs879254958	Cambio a codón de terminación	4

Las numeraciones indicadas en la tabla se refieren al transcrito de referencia NM.000527.5, que origina el péptido de referencia NP.000518.1.

La identificación de las variantes se refiere a ClinVar (VCV; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>) o a dbSNP (rs; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>)

^{*} Patogénica.

^{**} Posiblemente patogénica.

^{***} De significado incierto.

a pesar de estar en tratamiento prolongado con estatinas de alta intensidad (20 ± 12 años) y tener un IMC medio en rango de sobrepeso, que se asocia a un mayor riesgo de diabetes⁶. En el Registro Español de Dislipemias de la SEA se obtuvo una prevalencia de diabetes del 5,94% entre población con HF heterocigota, un 40% menor que la de la población general española. Los factores de riesgo para diabetes en dicho estudio fueron la edad, el sexo masculino, mayor IMC, presencia de hipertensión arterial, niveles elevados de triglicéridos y duración de tratamiento con estatinas. Sin embargo, la diabetes no se relacionó con las concentraciones basales de C-LDL ni con la presencia de ninguna mutación específica⁸.

La frecuencia de DM en los portadores de la mutación p.[Tyr400_Phe402del] se sitúa en niveles superiores a los de la población general española¹² y a los observados anteriormente en la misma zona geográfica de Gran Canaria¹³. En la franja de edad de los pacientes del presente estudio, cuya edad media fue de 55,5 ± 12 años, la prevalencia de diabetes en población general es del 10-15% en España¹² y del 16,5% en Gran Canaria¹³. No se encontraron diferencias en

la edad, IMC, perímetro de cintura, tiempo de tratamiento y edad de inicio con estatinas entre los 2 grupos analizados, factores que podrían explicar una mayor prevalencia de DM. Los portadores de p.[Tyr400_Phe402del] también exhibieron un perfil lipídico más adverso, con niveles más altos de C-LDL y triglicéridos, hallazgo que precisamente podría explicarse por la mayor frecuencia de DM. Este hallazgo coincide con un estudio reciente de pacientes con DM tipo 2 y HF del Registro nacional de la SEA¹⁴. Además, el aclaramiento de partículas ricas en triglicéridos también se realiza en parte a través del receptor de LDL. La mayor concentración de triglicéridos en este grupo de pacientes podría estar alternativamente asociada a efectos singulares de la propia mutación. Esta hipertrigliceridemia podría contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina y disfunción de las células beta, aumentando la susceptibilidad a la diabetes¹⁵.

En cuanto a las complicaciones, los pacientes con DM no presentaban muchas complicaciones microvasculares, pero sí un alto porcentaje de ECV establecida (53%). La DM constituye un factor de riesgo independiente para el

desarrollo de ECV en pacientes con HF¹⁴ y esto podría explicar la mayor frecuencia de ECV en los portadores de la p.[Tyr400_Phe402del] (31 vs. 14%).

Por último, el grupo de sujetos con la mutación fundadora requería con más frecuencia de tratamiento con iPCSK9 (51,5 vs. 24%, $p=0,027$). En los últimos años han aparecido estudios que relacionan el uso de iPCSK9 con aumentos significativos de los niveles de glucosa y HbA1c¹⁶, por lo que se ha planteado una posible relación entre la actividad de PCSK9 con el metabolismo hidrocarbonado¹⁷. La mutación p.[Tyr400_Phe402del] afecta al dominio YWTD, altamente conservado, lo que podría suponer una mayor afinidad por PCSK9⁴. Esto último podría indicar que determinadas vías metabólicas, tal vez afectando directa o indirectamente la actividad de PCSK9, podrían inducir simultáneamente hipercolesterolemia, resistencia a la insulina y alteración del metabolismo de la glucosa. Asimismo, no es descartable que en esta población de aislamiento genético puedan existir anomalías genéticas, aún no conocidas, que pudieran segregarse conjuntamente con la mutación p.[Tyr400_Phe402del], ya sea porque se encuentran en ligamiento o porque se hallan con mayor frecuencia en este grupo, al poseer todos sus miembros un antepasado común. Estas nuevas variantes genéticas, aún desconocidas, serían entonces las que podrían modificar la homeostasis de la glucosa en los portadores de esta mutación en *LDLR*, con efectos contradictorios a los que parecen provocar otras mutaciones patogénicas ya conocidas.

Conclusiones

La isla de Gran Canaria es una región de aislamiento genético para la mutación p.[Tyr400_Phe402del] de *LDLR*. Esta mutación se asocia con una prevalencia muy elevada de diabetes, que podría explicar el fenotipo más adverso de estos pacientes. Esta alta prevalencia no se explica por factores de riesgo para diabetes, como la edad, el sobrepeso, la obesidad o el tratamiento prolongado con estatinas. Son necesarios estudios familiares más amplios para valorar la agregación entre esta mutación y la diabetes, con el fin de explicar mejor este hallazgo.

Limitaciones

La principal limitación de este trabajo es el tamaño muestral, particularmente por lo que respecta a los sujetos con HF portadores de mutaciones no prevalentes. Esto dificulta la estimación de la prevalencia de diabetes dentro de ese grupo. Sin embargo, la prevalencia en el grupo de portadores de la p.(Tyr400_Phe402del), que es un grupo mayor, es superior a la población española y canaria y esto da robustez a la observación.

Otra limitación es que no se midieron los niveles de insulina plasmática y no es posible comprobar si existen diferencias entre grupos en cuanto a la insulín-resistencia (HOMA-IR) o a parámetros de disfunción de la célula beta (HOMA-beta).

Financiación

Este trabajo ha recibido financiación de la Sociedad Española de Arterioesclerosis, España (Beca Clínico-Epidemiológica 2015) y del Colegio Oficial de Médicos de Las Palmas, España (Beca González Jaraba 2015).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con este trabajo.

Bibliografía

- Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet*. 1969;2:1380–2, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(69\)90930-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(69)90930-1).
- Bruikman CS, Hovingh GK, Kastelein JJP. Molecular basis of familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Cardiol*. 2017;32:262–6, <http://dx.doi.org/10.1097/HCO.0000000000000385>.
- Palacios L, Grandoso L, Cuevas N, Olano-Martín E, Martínez A, Tejedor D, et al. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in Spain. *Atherosclerosis*. 2012;221:137–42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.021>.
- Sánchez-Hernández RM, Tugores A, Nóvoa FJ, Brito-Casillas Y, Expósito-Montesdeoca AB, Garay P, et al. The island of Gran Canaria: A genetic isolate for familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2019;13:618–26, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2019.04.099>.
- Besseling J, Kastelein JJP, Defesche JC, Hutten BA, Hovingh GK. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2015;313:1029–36, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.1206>.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: A collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375:735–42, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61965-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61965-6).
- Fuentes F, Alcalá-Díaz JF, Watts GF, Alonso R, Muñoz O, Díaz-Díaz JL, et al. Statins do not increase the risk of developing type 2 diabetes in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART study. *Int J Cardiol*. 2015;201:79–84, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.07.107>.
- Climent E, Pérez-Calahorra S, Marco-Benedí V, Plana N, Sánchez R, Ros E, et al. Effect of LDL cholesterol, statins and presence of mutations on the prevalence of type 2 diabetes in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Sci Rep*. 2017;7:1–8, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-06101-6>.
- Pérez-calahorra S, Civeira F, Banegas R, Pinto X, Guallarcastillo P, Pedro-botet J, et al. Behavioural cardiovascular risk factors and prevalence of diabetes in subjects with familial hypercholesterolaemia. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:1649–60, <http://dx.doi.org/10.1177/2047487319896138>.
- Leigh S, Futema M, Whittall R, Taylor-Beadling A, Williams M, den Dunnen JT, et al. The UCL low-density lipoprotein receptor gene variant database: Pathogenicity update. *J Med Genet*. 2017;54:217–23, <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-104054>.
- Skoumas J, Liontou C, Chrysohoou C, Masoura C, Aznaouridis K, Pitsavos C, et al. Statin therapy and risk of diabetes in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 2014;237:140–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.08.047>.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain:

- The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88–93, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2336-9>.
13. Boronat M, Varillas VF, Saavedra P, Suárez V, Bosch E, Carrillo A, et al. Diabetes mellitus and impaired glucose regulation in the Canary Islands (Spain): Prevalence and associated factors in the adult population of Telde. *Gran Canaria. Diabet Med*. 2006;23:148–55, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01739.x>.
 14. Climent E, Pérez-Calahorra S, Benaiges D, Pintó X, Suárez-Tembra M, Plana N, et al. Clinical and genetic differences between heterozygous familial hypercholesterolemia patients with and without type 2 diabetes. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:718–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2019.08.005>.
 15. Seghieri M, Tricò D, Natali A. The impact of triglycerides on glucose tolerance: Lipotoxicity revisited. *Diabetes Metab*. 2017;43:314–22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2017.04.010>.
 16. De Carvalho LSF, Campos AM, Sposito AC. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and incident type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis with over 96,000 patient-Years. *Diabetes Care*. 2018;41:364–7, <http://dx.doi.org/10.2337/dc17-1464>.
 17. Yang S-H, Li S, Zhang Y, Xu R-X, Guo Y-L, Zhu C-G, et al. Positive correlation of plasma PCSK9 levels with HbA1c in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32:193–9, <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2712>.