

# Редкая мутация гена АРОВ у пациентки с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией

Ю. А. Прус, И. В. Сергиенко, П. П. Малышев, О. А. Комар, А. Б. Попова, Н. А. Соничева  
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, Москва

## Абстракт

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является редким заболеванием, хотя его частота по данным Российского регистра по СГХС выше, чем считалось ранее. Часто данная патология не выявляется при обследовании пациентов, что связано с плохой осведомлённостью врачей. Диагноз ставится на основании определённого фенотипа и генетического исследования. В настоящей статье описан клинический случай гетерозиготной СГХС у пациентки без клинических проявлений, выявленной на основании скрининга. У этой пациентки обнаружена редкая мутация в гене АРОВ.

**Ключевые слова:** гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, мутация АРОВ, скрининг семейной гиперхолестеринемии.

## A rare genetic mutation in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia.

Y. A. Prus, I. V. Sergienko, P. P. Malyshev, O. A. Komar, A. B. Popova, N. A. Sonicheva  
Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow, Russia

## Abstract

Familial hypercholesterolemia (FH) is a rare disease, although its occurrence according to the Russian by FH register higher than previously thought. Often this pathology is not revealed during the examination of patients, due to poor awareness of physicians. Diagnosis is based on a certain phenotype and genetic studies. This article describes a clinical case of heterozygous FH patient without clinical manifestations, diagnosed on the basis of screening. This patient was found a rare mutation in the APOB gene.

**Keywords:** heterozygous familial hypercholesterolemia, APOB mutation, screening for familial hypercholesterolemia.

## Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – это группа наследственных генетических нарушений, приводящих к значительному повышению концентрации холестерина в крови. В настоящее время известные причины СГХС включают мутацию генов рецепторов липопротеинов низкой плотности, белка-модулятора генов рецепторов липопротеинов низкой плотности, аполипротеина В (АРОВ) или пропротеинсубтилизин/кексинконвертазы 9 типа (PCSK9).

Общая концентрация холестерина у пациентов с гетерозиготной СГХС, как правило, составляет от 9 до 15 ммоль/л, и встречается примерно у 1 из 300–500 человек, однако в некоторых популяциях в США это соотношение намного выше, а гомозиготная – примерно у 1 из 1 млн человек, при этом

концентрация холестерина от 15 до 26 ммоль/л [1, 5, 11].

Патогномоничными признаками СГХС является высокая гиперхолестеринемия (общий холестерин > 7,5 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛНП) > 4,9 ммоль/л), появление ксантом на коже, на сухожилиях (наиболее частая локализация – ахилловы сухожилия, сухожилия мышц разгибателей пальцев кистей, локти, колени), ксантелазм у пациентов моложе 20–25 лет, липоидной дуги роговицы у пациентов моложе 45 лет. В период полового созревания может формироваться атероматозное поражение устья аорты, а также стеноз коронарных артерий, что проявляется систолическим шумом на аорте и ангиографически определяемым сужением корня аорты и стенозом коронарных артерий. Клинически развивается типичная картина ишемической болезни сердца, причем риск ранне-

го развития ИБС у больных СГХС примерно в 20 раз выше, чем в общей популяции. Учитывая высокую смертность от СГХС во всем мире, существует острая потребность в раннем выявлении и лечении этого заболевания.

Высокие уровни ЛНП и общего холестерина являются для клинициста основанием для подозрения на СГХС и сбора дополнительного семейного анамнеза. Клинический диагноз СГХС наиболее вероятен при выявлении двоих и более родственников с повышенным ЛНП в рамках указанного выше диапазона, когда известны случаи заболевания детей в семье или когда у пациента либо близкого родственника обнаружены ксантомы сухожилия и/или ксантелазмы. Генетическое обследование на наличие СГХС помогает верифицировать диагноз, определить тип СГХС, а локализация мутации может повлиять на выбор терапии. Выявление мутации, вызывающей СГХС, может стать дополнительной мотивацией для прохождения пациентами необходимого лечения. Важно, что отрицательный генетический тест не исключает наличия СГХС, поскольку примерно у 20% выявленных пациентов не обнаруживается мутаций даже при исчерпывающем применении современных методов. Наилучшим способом для выявления больных является каскадный скрининг. Каскадное обследование включает определение уровня липидов у всех ближайших родственников пациентов с диагностированной СГХС. Каскадное обследование наиболее экономически выгодно для определения ранее не диагностированной СГХС, а также с точки зрения затрат на спасенный год жизни. Общее обследование среди молодежи (до 16 лет) также очень эффективно с этой же точки зрения, принимая во внимание то, что во всех указанных случаях начинает применяться эффективная гиполипидемическая терапия [1, 3, 4, 6].

Крайне желательно раннее начало лечения. Длительная лекарственная терапия позволяет постепенно снизить или избежать риска развития ИБС на фоне генетических нарушений и может сократить вероятность возникновения ИБС у пациентов с СГХС до уровня общей популяции. Стартовое лечение заключается в приеме умеренных или высоких доз аторвастатина или розувастатина. Если стартовая терапия статинами противопоказана или плохо переносима, могут назначаться эзетемиб, секвестранты желчных кислот, антитела к PCSK9 или комбинированная медикаментозная терапия [1–4, 6, 7].

## Клинический случай

Пациентка М., 63 года с 20 по 27 ноября 2015 года наблюдалась в ФГБУ РКНПК МЗ РФ. При поступлении в стационар предъявляла жалобы на дискомфорт за грудиной без четкой связи с физическими нагрузками, проходящий самостоятельно или иногда после приема корвалола через 30–120 мин.; на повышение АД до 170/110 мм рт.ст,

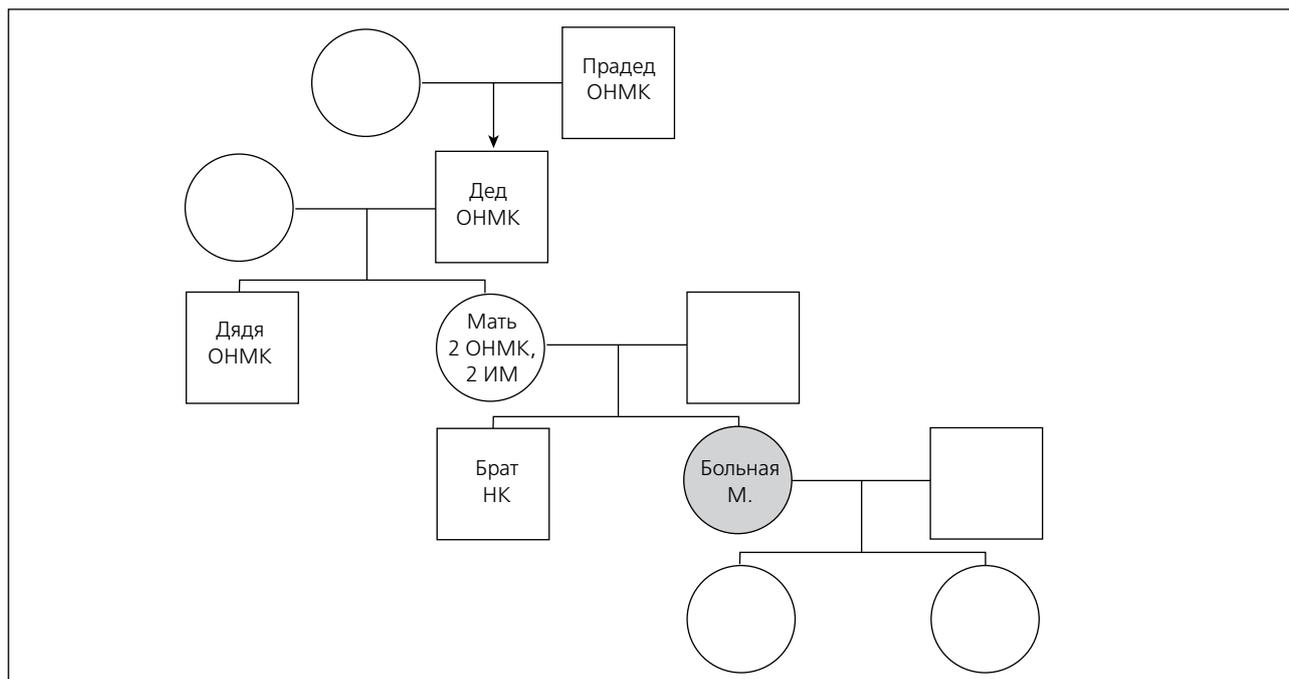
адаптирована к артериальному давлению 130/80 мм рт.ст.; на эпизоды перебоев в работе сердца. Из анамнеза жизни известно, что с 1995 года выявлено повышение уровня холестерина. С 1995 года по 2009 год уровень общего холестерина (ОХС) увеличивался максимально до 9,95 ммоль/л, ЛНП до 7,28 ммоль/л. С 10.12.09 амбулаторно был начат прием розувастатина 10 мг/сут, однако пациентка постоянно терапию не принимала, как только снижался холестерин, статины самостоятельно отменяла. На фоне приема розувастатина уровень ОХС снижался до 4,6 ммоль/л, ЛНП до 2,8 ммоль/л. С октября 2015 года находится на постоянной гиполипидемической терапии: розувастатин 10 мг + эзетемиб 10 мг, при этом уровень ОХС от 21.11.15 – 5,02 ммоль/л, ЛНП – 2,94 ммоль/л. Учитывая появление побочных эффектов от приема эзетемиба, с января 2016 года препарат был отменен.

По данным осмотра отмечается избыточная масса тела (индекс массы тела 28 кг/м<sup>2</sup>). Несмотря на высокий уровень холестерина, у пациентки фенотипические признаки СГХС (ксантомы, ксантелазмы, липоидная дуга роговицы) отсутствуют. Область сердца визуально не изменена. Верхушечный толчок не определяется. Тоны сердца ясные, ритм правильный с ЧСС – 70 уд/мин, шумов над областью сердца и магистральными артериями нет. Артериальное давление 140/90 мм рт. ст. Вредных привычек нет. Наследственность отягощена: Отец умер от онкологии (рак мочевого пузыря), страдал гипертонической болезнью, сахарным диабетом. Мать умерла в 83 года от последствий острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), в анамнезе 2 инфаркта миокарда (1993, 2002), 2 ОНМК (2006, 2013). Брат умер в 41 год от сердечной недостаточности, 2 раза перенес облучение. Дядя умер в 60 от последствий ОНМК, перенес 2 ОНМК (2009, повторный ОНМК через месяц 2009). Дед умер в 68 лет от последствий ОНМК. Прадед по материнской линии умер от последствий ОНМК (рис. 1).

В биохимическом анализе крови на фоне приема розувастатина 10 мг и эзетрола 10 мг концентрация ОХС – 5,02 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) – 1,26 ммоль/л, ЛНП – 2,94 ммоль/л, ЛВП – 1,51 ммоль/л.

При регистрации электрокардиограммы в покое ишемических изменений, нарушений ритма не выявлено. По данным эхокардиографии аорта уплотнена, камеры сердца не расширены, зон нарушения локальной сократимости не выявлено, ФВ-60%, гемодинамически незначимые клапанные регургитации. При дуплексном сканировании выявлены атеросклеротические бляшки со стенозированием правой общей сонной артерии в дистальной трети до 20–25%, в бифуркации до 35–40% с переходом на устье и проксимальную треть внутренней сонной артерии, где стеноз до 25–30%, левой общей сонной арте-

Рис. 1. Родословная пациентки М



Примечание: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ИМ – инфаркт миокарда; НК – недостаточность кровообращения.

рии в средней и дистальной трети до 20–25%, в бифуркации до 40–45% с переходом на устье и проксимальную треть внутренней сонной артерии, где стеноз до 40%.

По данным коронароангиографии тип кровоснабжения: правый, ствол левой коронарной артерии не изменен, передняя нисходящая артерия в проксимальном сегменте с неровными контурами, на границе проксимального и среднего сегментов стенозирована на 50%, далее с неровными контурами, диагональная, огибающая, интермедиарная, правая коронарная артерия тупого края с неровными контурами на всем протяжении.

Учитывая подозрение на наличие СГХС, был проведен генетический анализ слюны, где образец биоматериала был исследован методом массивного параллельного секвенирования с применением панели из 63 генов, ассоциированных с дислипидемиями и начальным атеросклерозом. Исследование было выполнено в лаборатории Health in Code, Испания, Ла-Корунья. Анализ выполнялся методом NGS (Next Generation Sequencing) в сочетании с методом Сэнгера, «золотым» стандартом генетических исследований. Из биообразца пациентки (слюна) автоматически была выделена геномная ДНК методом пурификации (QIAasympyphony SP, Qiagen). Подготовка образцов осуществлялась с использованием SureSelect XT Target Enrichment technology для метода Illumina множественного (мультиплексного) секвенирования парных прочтений (Agilent). Обогащение кодирующих регионов и смежных интронных участков анализируемых генов проводилось с помощью custom Sure Selectlibrary (Agilent).

После формирования кластеров на sBot (Illumina), ДНК секвенировалась на приборе Illumina HiSeq 1500. Клинически значимые варианты и регионы с низким покрытием были параллельно проверены методом Сэнгера. Чувствительность и точность данного анализа превышает 99% для однонуклеотидных вариантов (SNVs) и малых инсерций/делеций (INDELs). Гены, включенные в данное исследование, были отобраны на основе клинических данных об их взаимосвязи с фенотипом заболевания и классифицированы с учетом уровня доказанности данной связи (Приоритетные гены, Вторичные гены, Гены-кандидаты). Образцы были сформированы так, чтобы анализу подверглись все кодирующие экзоны и фланкирующие участки интронов и нетранслируемых областей гена длиной 30 пар оснований (30 bp). Регионы с субоптимальным качеством покрытия были подвергнуты дидезокси-секвенированию методом Сэнгера.

Данный анализ не предназначен для определения генетических вариантов, локализованных в глубоких интронных / нетранслируемых регионах. Целью данного генетического анализа является определение однонуклеотидных вариантов и малых инсерций / делеций, длиной до 20 bp. Генетические варианты описываются согласно рекомендациям the Human Genome Variation Society (HGVS) ([www.hgvs.org](http://www.hgvs.org)). Подтверждающее дидезокси-секвенирование методом Сэнгера проводилось для тех генетических вариантов, которые отвечают следующим критериям:

- Точечные мутации, выявленные с параметрами субоптимального качества: покрытие;

**Таблица 1.** Вариант мутации в исследованных генах

<b>РЕЗУЛЬТАТ: ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ</b>					
<b>Выявлен редкий вариант в гене АРОВ, имеющий вероятную связь с заболеванием.</b>					
<b>Данный генетический вариант может объяснить фенотип пациента.</b>					
Ген	Вариант	Результат	Патогенность	Частота в популяции	Количество ссылок
АРОВ	NP_000375.2: p.Ser4392Asn NM_000384.2: c.13175G>A NC_000002.11: g.21225119C>T	Гетерозигота	Причинно-следственная связь с заболеванием высоко вероятна	Очень редкий вариант (<0,5% контрольной популяции)	0
<b>ДЕТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>					
<b>Ген: АРОВ (кодирует синтез белка: Аполипопротеин В 100 и Аполипопротеин В 48)</b>					
<b>NP_000375.2:p.Ser4392Asn/NC_000002.11:g.21225119C&gt;T</b>					
<b>Гетерозиготное носительство: мутация присутствует только в одной копии гена.</b>					
<b>Номенклатура мутации: Нуклеотидный код: NM_000384.2:c.13175G&gt;A, NC_000002.11:g.21225119C&gt;T. Аминокислотный код: NP_000375.2:p.Ser4392Asn. dbSNP ID: rs777718986. Альтернативное название на уровне белка: NP_000375.2:p.S4392N.</b>					
<b>Локализация: экзон 29.</b>					
<b>Патогенность: причинно-следственная связь с заболеванием вероятна.</b>					
<b>Частота в популяции: очень редкий вариант (&lt; 0.5% контрольной популяции).</b>					

- Точечные мутации, затрагивающие регионы/гены с высокой гомологичностью к другим регионам генома (т. е. псевдогены);
- Инсерции или делеции. [8, 9].

Генетические варианты, которые были расценены как потенциально ассоциированные с фенотипом пациента или несущие важную информацию, представлены в табл. 1.

Выявлен редкий вариант в гене АРОВ, имеющий вероятную связь с заболеванием. Он присутствует с очень низкой частотой (<0,5%) у лиц общей популяции согласно базе данных Exome Aggregation Consortium (ExAC). Согласно результатам биоинформационного исследования, данный генетический вариант специфически влияет на С-терминальный домен, участвующий в связывании белка с рецептором ЛНП. Показано, что мутации в экзоне 26, расположенные близко к кодону 3527, подавляют нормальное распознавание и связывание с рецептором ЛНП, и поэтому ведут к повышению уровня ЛНП; хотя генетический вариант данного пациента локализован в экзоне 29. Исследование *in silico* показало, что происходит замена серина (serine, SER) (AGT), содержащего нейтрально заряженную боковую цепь, на аспарагин (asparagine, ASN) (AAT), также содержащий нейтрально заряженную боковую цепь. Между серином и аспарагином существуют небольшие различия в физико-химических свойствах (поляр-

ность, заряд и объем). Другой близко расположенный генетический вариант p.Trp4396Trp был упомянут в научной публикации, как доказавший свою способность вызывать гиперхолестеринемию (более подробная информация отсутствует). Несколько мутации того же типа (типа миссенс) и сходной локализации, что и у установленного нами варианта у данного пациента, ранее выявлялись у лиц с семейной гиперхолестеринемией.

Данный генетический вариант расположен в участке 4,330–4,397, который, как показали результаты экспериментальных исследований, важен для связывания АРОВ-100 с АРО(а). Предполагается возможное существование области, отвечающей за связывание с АРО(а), локализованной в участке 4,372–4,392 АРОВ. Роль мутаций в данной области не изучена, но некоторые из них возможно могут влиять на частицы АРО(а) и формирование Lp(a). Большинство мутаций (включая миссенс) в гене АРОВ, являющихся причиной семейной гиперхолестеринемии, находятся в рецептор-связывающем домене АРОВ-100. Считается, что участок 3,130–3,630 АРОВ-100 важен для связывания апоВ-100 с рецептором ЛНП. Мутации в рецептор-связывающем домене АРОВ-100 препятствуют связыванию частиц ЛНП с рецептором ЛНП, снижая поступление частиц ЛНП внутрь клеток, и приводя к развитию семейной гиперхолестеринемии вследствие дефекта АРОВ-100 с аутосомно-доминант-

**Таблица 2.** Британские критерии для диагностики СГХС (Simon Broome criteria)

Определенная (Definite) СГХС	Вероятная (Possible) СГХС
<b>Гиперхолестеринемия</b>	
Взрослые – ОХС > 7,5 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л Дети моложе 16 лет – ОХС > 6,7 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,0 ммоль/л	
Плюс хотя бы 1 пункт из перечисленных:	
– сухожильные ксантомы у пациента или у родственников 1–2-й линии;	– ИМ у родственника 1-й линии до 60 лет или у родственника 2-й линии до 50 лет;
– найденные мутации ЛНП-рецептора, apoB-100 или PCSK9	– семейный анамнез повышенного уровня ХС: ОХС > 7,5 ммоль/л у взрослого родственника 1–2-й линии или > 6,7 ммоль/л у ребенка или брата/сестры моложе 16 лет

Примечание: СГХС – семейная гиперхолестеринемия; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ИМ – инфаркт миокарда.

ным типом наследования. В клинической картине типично умеренное повышение уровней общего холестерина и ЛНП, и уровень триглицеридов в пределах нормальных значений.

Один из наиболее распространенных дефектов, установленных в гене apoB, p.Arg3527Gln, связь которого с развитием семейной гиперхолестеринемии хорошо изучена и, в настоящее время, не вызывает сомнений, в то же время присутствует в общей популяции с частотой до 0,07% среди лиц европейского происхождения (согласно базам данных по генотипированию общей популяции EVS и ExAC); что может быть объяснено неполной пенетрантностью. При некоторых заболеваниях, присутствие генетического варианта в общей популяции не позволяет полностью исключить его патогенность. Семейный скрининг, предложенный пациентке, может помочь оценить его клиническую значимость.

Таким образом, наличие высокой концентрации ОХС, ЛНП, генетического дефекта в гене apoB, не вызывает сомнений в постановке диагноза гетерозиготной СГХС. Наличие СГХС подтверждается общепринятыми Голландскими и Британскими критериями (табл. 2, 3), согласно которым диагноз считается определенным. [10, 11].

Пациентке был поставлен диагноз: Гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии. Гипертоническая болезнь II стадии, II степени, риск 3 (высокий). Нарушение ритма сердца: частая желудочковая экстрасистолия. Атеросклероз аорты, брахицефальных артерий, коронарных артерий. Многоузловой зоб, эутиреоз. Остеохондроз позвоночника. Нефролитиаз. Киста левой почки. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, вне

обострения. Хронический гастрит, вне обострения. Хронический панкреатит, вне обострения. Миома матки.

### Обсуждение

В настоящее время существует острая потребность в выявлении и лечении СГХС, так как во всем мире наблюдается высокая смертность от этой патологии. Однако, в связи с плохой осведомленностью врачей о данном заболевании, таким пациентам диагноз СГХС ставится достаточно редко, а перво-степенное обращение приходится на специалистов узкого профиля таких, как косметологи или дерматовенерологи. Поэтому, чаще всего, данный диагноз может быть выставлен уже у лиц с развернутой клинической картиной – при наличии таких осложнений, как инсульт, стенокардия, инфаркт миокарда и т.д., или даже постфактум. В нашем случае именно генетический анализ (8 баллов по Голландским критериям) позволил поставить вышеуказанный диагноз. Без генетического анализа диагноз СГХС в данном случае не был бы выставлен. Следовательно, необходимо в дальнейшем определить место NGS анализа в диагностическом алгоритме пациентов с подозрением на СГХС.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует

**Таблица 3.** Голландские критерии для диагностики СГХС (Dutch Lipid Clinic Network criteria)

Критерий	Баллы
<b>Семейный анамнез</b>	
Раннее развитие ИБС у родственника 1-й линии (возраст < 55 лет для мужчин, < 60 лет для женщин)	1
Уровень ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л у родственника 1-й линии	1
Сухожильные ксантомы и/или липоидная дуга роговицы у родственника 1-й линии	2
Ребенок в возрасте < 18 лет с уровнем ХС ЛНП > 3,9 ммоль/л	2
<b>Клинический анамнез</b>	
Наличие ИБС у мужчины в возрасте < 55 лет, у женщины < 60 лет	2
Наличие ЦВБ или болезни периферических артерий у мужчины в возрасте < 55 лет, у женщины в возрасте < 60 лет	1
<b>Физикальное обследование</b>	
Сухожильные ксантомы	6
Липоидная дуга роговицы в возрасте < 45 лет	4
<b>Анализ крови на ХС ЛНП</b>	
> 8,5 ммоль/л (> 325 мг/дл)	8
6,5–8,4 ммоль/л (251–325 мг/дл)	5
5,0–6,4 ммоль/л (191–250 мг/дл)	3
4,0–4,9 ммоль/л (155–190 мг/дл)	1
<b>Молекулярно-генетический анализ</b>	
Мутация гена LDLR	8
Мутация гена APOB	8
Мутация гена PCSK9 (gain-of-function)	8
<b>Сумма баллов</b>	
Определенная (Definite) СГХС	> 8
Вероятная (Probable) СГХС	6–8
Возможная (Possible) СГХС	3–5
Маловероятная (Unlikely) СГХС	< 3

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ЦВБ – церебро-васкулярная болезнь.

## Список литературы

1. Hopkins PN, Toth HH, Ballantyne CM, Rader DJ. *Familial Hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Journal of Clinical Lipidology.* 2011;5(3 suppl):S9-S17.
2. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD, Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM, Cromwell WC, Ross JL, Ziajka PE. *Familial Hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: Clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Journal of Clinical Lipidology.* – 2011; 5(3),133-140
3. Robinson JG, Goldberg AC. *Treatment of adults with Familial Hypercholesterolemia and evidence for treatment: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Journal of Clinical Lipidology.* 2011;5(3 suppl):S18-S29.
4. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, Bruckert E, Defesche J, Lin KK, Livingston M, Mata P, Parhofer KG, Raal FJ, Santos RD, Sijsbrands EJ, Simpson WG, Sullivan DR, Susekov AV, Tomlinson B, Wiegman A, Yamashita S, Kastelein JJ. *Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. International Journal of Cardiology.* 2014(171):309-25.
5. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. *Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolaemia: a HuGE prevalence review. Am J Epidemiol.* 2004;160:407-20.
6. Marks D, Thorogood M, Neil HAW, Humphries SE. *A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. Atherosclerosis.* 2003;168:1-14.
7. Vuorio A, Doberty KF, Humphries SE, Kuoppala J, Kovanen PT. *Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia – trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: are we approaching a consensus? Atherosclerosis.* 2013;226:315-20
8. Hollants S, Redeker EJ, Mattheijs G. *Microfluidic amplification as a tool for massive parallel sequencing of the familial hypercholesterolemia genes. Clin Chem.* 2012;58(4):717-24. doi: 10.1373/clinchem. 2011. 173963. Epub 2012 Jan 31.
9. Sanger F, Niclein S, Coulson A.R. *DNA sequencing with chain-terminating inhibitors // Proc Natl Acad Sci USA.* 1977(74):5463-7.
10. Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimyn L, Duaz-Duaz JL, Mucoz MT, Muciz O, Galve E, Irigoyen L, Fuentes-Jiménez F, Dalmau J, Pérez-Jiménez F. *Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. Aten Primaria.* 2015 Jan;47(1):56-65. doi: 10.1016/j.aprim.2013.12.015.
11. *Familial hypercholesterolemia – epidemiology, diagnosis, and screening.* Singh S, Bittner V. *Curr Atheroscler Rep.* 2015;17(2):482. doi: 10.1007/s11883-014-0482-5. Review.