

Klinik Tıp Bilimleri

Clinical Medical Sciences - Current scientific and medical journal

ISSN: 2147-494X

Cilt: 8 Sayı: 2

Aralık 2020

Editör: Prof. Dr. Gülfem TEREK ECE

Editör Yardımcısı: Doç. Dr. Cihan ALTIN

4-14 Yaş Arası Çocuklarda Görülen Üst Solunum Yolu Enfeksiyonlarının
Üriner Sistem Enfeksiyonu ile Birlikteliği

*Coexistence of Upper Respiratory Tract Infections with Urinary Tract
Infections in Children Between 4-14 Years of Age*

Nevin CAMBAZ KURT, Nedim SAMANCI, Özgül YİĞİT

The Effect Of Smoking On Migraine Attack Frequency And Disability
In Patients With Migraine Without Aura

*Sigara İçmenin Aurasız Migren Hastalarında Atak Sıklığı ve Maluliyet
Üzerindeki Etkisi*

Esra YALÇIN, Bektaş Murat YALÇIN, Tevfik Fikret KARAHAN

Eğitim Durumunun Gebelikte Geçirilen İnfluenza Enfeksiyonunda
Kullanılan Tedavi Yöntemlerine Etkisi

*The Effect Of Educational Status On Treatment Methods Used In
Influenza Infection In Pregnancy*

Adem DURMAZ

Ailevi Hiperkolesterolemi: Epidemiyoloji, Genetik, Tanı Ve Tedavisi
*Familial Hypercholesterolaemia: Epidemiology, Genetics, Diagnosis
And Treatment*

Hakan GÖÇER, Murat GÜNDAY, Ahmet Barış DURUKAN

Koledok Taşlarında Mr Kolanjiografi ile Ameliyat Bulgularının
Karşılaştırılması;

*Comparison of Mr Cholangiography and Operation Findings in
Choledochal Stones*

Oktay YENER, Fikret AKSOY

Feokromasitomada Hipertansif Sürenal Arter Rüptürü

Hypertensive Adrenal Artery Rupture in Pheochromocytoma

Şeyda CANLI, Cem ECE, Volkan ÇAKIR, Ali Reşat MORAL

Ailevi Hiperkolesterolemi: Epidemiyoloji, Genetik, Tanı ve Tedavisi *Familial Hypercholesterolaemia: Epidemiology, Genetics, Diagnosis And Treatment*

Öz

Lipoprotein 2 metabolizmasının genetik bir bozukluğu olan ailevi hiperlipidemi artmış kolesterol seviyeleri ve erken gelişen kardiyovasküler hastalıklarla kendini gösterir. Homozigot ve heterozigot formları mevcut olup, özellikle fenotipik hafif formu olan heterozigot tip klinik tanıda genellikle göz ardı edilmektedir. Tanı laboratuvar testleri, fenotipik değerlendirme ve genetik mutasyon analizleri ile yapılmaktadır. Tedavide yükselmiş düşük dansiteli kolesterol seviyesinin düşürülmesi amaçlanır. Yöntem olarak statinlerden afereze, diyet, egzersiz ve karaciğer nakline kadar geniş bir yelpaze bulunmaktadır. Primer korumada ise hastaların genetik olarak saptanması ve akraba evliliklerinin önlenmesi dışında yapılabilecek bir şey yoktur. Ülkemizde genetik mutasyonlar kısıtlı çalışmalarda araştırılmış, bu nedenle mutasyon sıklık ve çeşidi konusunda bilgimiz sınırlıdır. Bu derlemede bu hastalığın tanı, tedavi ve yönetimi konusunda güncel bilgiler verilmiştir.

Abstract

Familial hyperlipidemia, a genetic disorder of lipoprotein 2 metabolism, is manifested by increased cholesterol levels and early developing cardiovascular diseases. Homozygous and heterozygous forms are available, and especially in the heterozygous type, clinical diagnosis with a mild phenotypic form, it is often overlooked. Diagnosis is made by laboratory tests, phenotypic evaluation and genetic mutation analysis. In the treatment, it is aimed to decrease the low-density cholesterol levels. In treatment, there is a wide range from statins to apheresis, diet, exercise and liver transplant. In primary prevention, there is nothing that can be done other than genetically detecting patients and preventing consanguineous marriages. In our country, genetic mutations have been investigated in limited studies, so our knowledge about the frequency and type of mutation is limited. In this review, current information about the diagnosis, treatment and management of this disease is given.

Giriş

Ailevi hiperkolesterolemi/hiperlipidemi (AH), plazma düşük dansiteli kolesterol (LDL-K) yüksekliği, artmış erken kardiyovasküler hastalık riski olan otozomal dominant (OD) geçişli genetik bir bozukluktur (1,2). Fenotipik olarak hafif formu (heterozigot, HeAH) ve şiddetli formu (homozigot, HoAH) olarak sınıflandırılmıştır (3).

Hakan GÖÇER¹

Murat GÜNDAĞ²

Ahmet Barış DURUKAN³

¹ Medical Park Uşak Hastanesi,
Kardiyoloji

²Afyon Sağlık Bilimleri Tıp Fakültesi,
Kalp Damar Cerrahisi

³ Medical Park Uşak Hastanesi, alp
Damar Cerrahisi

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**

Medical Park Uşak Hastanesi, Kalp
ve Damar Cerrahisi Bölümü
Kemalöz Mahallesi, Atatürk Bulvarı,
No: 139, 64200, Merkez/Uşak

Tel/phone: +90 532 2273814

E-mail: barisdurukan@yahoo.com

Anahtar Kelimeler:

Hiperlipidemiler; Lipoproteinler, LDL; Tedavi

Keywords:

Hyperlipidemias; Lipoproteins, LDL; Therapeutics

Geliş Tarihi - Received

22/09/2020

Kabul Tarihi - Accepted

28/10/2020

Fredrickson sınıflamasına göre; genellikle tip 2a hiperlipidemi hastalarını içermektedir fakat tip 2b ve tip 3 hiperlipidemi hastaları da bu grupta sayılır (3-5).

Norveçli Doktor Carl Müller 1938'de AH hastalarının yükselmiş serum kolesterolü, tendon ksantomları ve koroner arterlerdeki aterosklerotik lezyonların arasındaki ilişkiyi tarif etmiştir (5,6). Ailevi hiperlipideminin OD geçişli bir hastalık olduğu 1964' te tanımlanmış ve hastalık, fenotipik olarak ikiye ayrılmıştır. Brown ve Goldstein (6,7) LDL partiküllerinin hücre içine LDL reseptörü (LDL-R)'ü ile alındığını bulmuştur ve zamanla LDL-R geninde AH'ye yol açan >1700 mutasyon tanımlanmıştır. En sık görülen mutasyonlar;(LDL-R) geni için %73,9, Apo B geni için %6,6 ve PCSK9 geni için %0,7'dir.

Heterozigot AH hastaları tanı almaz ve tedavisiz bırakılırsa erkeklerde 40' lı yaşlarda, kadınlarda ise ellili yaşlarda kardiyovasküler hastalıklara ait klinik semptomlar başlar (7,8). Homozigot AH olgularında ciddi kardiyovasküler olaylar daha genç yaşlarda hatta erken çocukluk döneminde ortaya çıkar. 60 yaş-altı miyokart enfarktüsü (ME) olgularının yaklaşık %5'i, 45 yaş altı ME olgularının neredeyse %20'si AH nedeniyle meydana gelir. Homozigot AH prevalansı 1 /160,000 ile 1 / 250,000 arasındadır. LDL-K seviyesi (>500 mg/dl) ve ilk koroner olayı çocukluk ve adolösan dönemde geçirir (9). Homozigot AH, kendi içinde LDL-R aktivitesine göre reseptör-negatif (LDL-R aktivitesi normalin < %2'si) ve reseptör-defektif (LDL-R aktivitesi normalin %2-25'i) olmak üzere ikiye ayrılır (10-12). Heterozigot AH prevalansı 1/200 ile 1/250 arasındadır, LDL-K seviyesi 90 -500 mg/ dl arasında ve artmış erken kardiyovasküler hastalık riski kırklı yaşlarda kendini gösterir. Bazı toplumlarda (Lübnanlı Hristiyanlar, Fransız asıllı Kanadalılar ve Hollandalı Afrikalılar, Aşkanezi Yahudileri, Asyalı Hintliler gibi Güney Afrika toplulukları) ise 1/50-100 gibi yüksek prevalans ta gen taşıyıcılığı görülmektedir (13). Ailevi hiperlipidemi olasılığı hastanın birinci derece yakınlarında %50, ikinci derece yakınlarında %25 ve üçüncü derece yakınlarında ise %12,5'tir (14,15). Akut koroner sendrom ile gelen hastalarda AH sıklığı %1-5.5 arasında değişmektedir. (16,17). Bu rakamlar genel toplumdaki AH sıklığına göre 3-10 kat daha yüksektir. Akut koroner sendrom geçiren AH hastalarında, AH olmayanlara göre bir yıl içinde tekrar koroner olay geçirme riski 2 kattan daha yüksektir (17,18).

Tanı

Çocukluk döneminde tanısı atlanan ve tedavisi geciken bir hastalıktır. Olguların yalnızca %20'sinde tanı ko-

nabilmektedir (18). Erken tanı, uygun korunma ve tedaviye olanak sağlayarak, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltır. AH tanısı konmadan önce hipotiroidi, hepatik ve renal hastalıklar gibi ikincil hiperkolesterolemi nedenleri dışlanmalıdır (18,19).

Ailevi hiperlipidemi tanısı lipit seviyesi, aile hikâyesi, eğer var ise fiziki semptomlar ve eğer yine mevcutsa genetik analiz ile tanı kriter dizinleri kullanılarak konur (19,20). Ailevi hiperlipidemi tanısında "MEDPED", "Dutch Lipid Clinic Network" ve "Simon Broome Registry" kriterlerinden yararlanılır (21-23).

Simon Broome Register Diagnostic Criteria(1991)

Yetişkinde total kolesterol/LDL-K: 290/190 mg/dl ve 260 /155 mg/dl, pediatrik grupta (<16) bunlarla birlikte DNA mutasyon varlığı veya hastada ya da 1.-2. derece akrabalarında tendon ksantomları varlığı veya ikinci derece akrabalarında ME hikayesi (<50 yaş), 1. derece akrabalarında <60 yaş altı ME hikayesi veya 1.-2. derece akrabalarında total kolesterol >290 mg/dl ile tanı konur (24-26).

Dutch Lipit Clinic Network Diagnostic Criteria(2013)

1. derece akrabada prematüre kardiyovasküler hastalık veya LDL-K>95 persentil ve hastada prematüre periferik ve serebrovasküler hastalık veya LDL-K seviyesinin 155-189 mg/dl olması ile birlikte kolesterol düzeyi, yaş, klinik bulgular ve mutasyon olmasına bağlı puanlanır. Kesin tanı (>8 puan); muhtemel tanı (6-7 puan); olası tanı (3-5 puan) olacak şekilde sıralanır (26-28).

U.S. MEDPED

Total kolesterol (mg/dl) yaşa, 1. derece, 2. derece, 3. derece akrabalar ve genel popülasyondaki kolesterol seviyelerine göre sınıflama yapar, genetik araştırma önermez (26-28). Ailevi hiperlipideminin fiziksel bulgularının duyarlılığı düşük ancak özgülüğü yüksektir. Tanıyı sağlayan bulgular; erken arteriosklerotik kardiyovasküler hastalık, açlık LDL-K >190 mg/dl, tendon ksantomları (%11, X-ray de tendon da kalınlaşma > 9 mm), 40 yaş altı tam korneal arkus (%27) veya erken kardiyovasküler hastalık ve/veya yüksek kolesterol aile hikâyesi, ksanthelazmas %12' dir (27-29). Ailevi hiperlipidemi sistemik arterioskleroz yapar, bu sebeple subklavian, renal, femoral ve karotid arterler oksülte edilmelidir. Aort kapak darlığı da yapabilir bu yüzden efor, myokard perfüzyon sintigrafisi, ekokardiografi, bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyo, koroner anjiyo yapılmalı, tutulum araştırılmalıdır. Anjiyoda HeAH'de genelde arterler osteal tutu-

lur ve distal anevrizmalar gözlenir, aortik anevrizma araştırılmalıdır (4,5). Periferik arter hastalığı (PAH) için klodikasyon intermitans ve diğer PAH bulguları sorgulanmalı, Doppler USG, MR anjiyografi, BT anjiyografi ve konvensiyonel anjiyografi yapılmalıdır (28,29). Eğer tanı konulursa; Hastanın aile üyelerinin 1.2.3. derece muayenesi ve araştırılması yapılmalıdır (Cascade screening).

Tedavi

Tedavide hedef HeAH'de LDL' yi başlangıç değerinin %50 si kadar düşürmek veya primer koruma için < 100 mg/dl, sekonder koruma için <70 mg/dl, HoAH için primer koruma için < 100 mg/dl, sekonder koruma için <70 mg/dl seviyelerini sağlamaktır (30).

Tedavi genel olarak diyet, egzersiz, ilaç ve aferezden oluşur (2-4);

Diyet; diğer dislipidemiler için önerilenler geçerlidir. Doymuş yağlar en fazla diyetle %4.5-7% olmalı, trans yağ alımı azaltılmalı, kolesterol < 200 mg/gün olmalıdır. Koroner arter hastalığı olasılığı yüksek olduğundan egzersiz öncesi klinik testler ile araştırılmalıdır (30).

En yaygın kullanılan ilaçlar; statinler, ezetimibe, kolestimine, probucol, fibrat, nikotinik asit (30,31,33). Statin ile maksimal tolere edilen doza çıkılmalı eğer hedef tutturulamaz ya da tolere edilemez ise tedaviye ezetimibe (ENHANCE study), PCSK9 inhibitörleri, kolestimine, probucol (QT uzaması yapabilir), fibrat, nikotinik asit eklenir (34-36).

Yeni İlaçlar

PCSK9 inhibitörleri (evolocumab, alirocumab):

LDL-C, Lp(a) da yaklaşık %60 düşüş sağlar ve ayda bir veya 2 defa subkutan uygulanır. Odyssey FHI ve FHII çalışmalarında etkinliği gösterilmiştir (2015 yılında FDA kabul etmiştir) (37). Fakat LDL-K'deki düşüşe rağmen birleşim tedavisinin kardiyovasküler olayları engellemedeki etkinlikleri belli değildir (38-40). PCSK9 inhibitörleri, lipit aferezi yapılacaksa aferezden sonra verilmelidir. Çünkü aferez ile elimine olabilirler (40,41). Klinik arteriosklerotik kardiyovasküler hastalığı olmayan HeAH hastalarında, ilave risk göstergesi yoksa maksimal statin + ezetimibe rağmen LDL > 180 mg/dl ise veya ilave en az bir kardiyovasküler riski daha olanlarda LDL > 140 mg/dl ise PCSK9 inhibitörü önerilir. (ESC uzlaşma raporu) (41,42). PCSK9 JUPİTER çalışmasında, LDL düzeyi <30 mg altına düşürülenlerde psikiyatrik bozukluklarda (uykusuzluk, depresyon, anksiyete) artış saptanmış, hafıza bozukluğu tespit edilmemiştir (37).

Mipomersan (apo-b antisense oligonucleotide): apo-b biyosentezini inhibe eder. VLDL üretim ve sekresyonunu düşürür, LDL-K %25-28' e düşürür, subkutan uygulanır (FDA onaylıdır). Enjeksiyon yerinde reaksiyon, miyalji, bitkinlik, hepatik fonksiyonlarda bozulma gibi yan etkiler yapar fakat ilaç kesilince bu etkiler düzelir (40).

Lomitapide (mikrozomal trigliseride transfer protein inhibitörü) VLDL üretim ve sekresyonunu düşürür, LDL-K'ü %38-50 oranında düşürür ve oral kullanılır (FDA onaylıdır). Hepatik fonksiyonlarda geri dönüşümlü bozulma yapar (36,37).

Inclisiran; PCSK9 "gene silencing" yapmaktadır. Altı ayda bir kullanılır (ORION) (39-42). Gebelikte Statinler, ezetimib kontrasepsiyon bırakılmadan 1 ay evvel ya da gebelik tanısı konduğu anda bırakılmalıdır (39-41).

Lipit aferezi özellikle homozigot olanlarda ilaç direnci ve intolerasyon varsa kullanılan bir tedavi yöntemidir. Farmakoterapide yeni ajanlar geliştikçe afereze ihtiyaç azalmaktadır. Yine de hastalarda ilaç direnci ve ileri KAH varsa, hasta ilaçları tolere edemez ise aferez tereddüt etmeden başlanabildiği kadar erken başlanmalıdır. Eğer LDL aferezi olanağı yoksa plazmaferez ve plasma exchange alternatif olarak düşünülebilir. Tedavide en son olarak seçilmiş vakalarda karaciğer nakli yapılabilir. Arteriosklerotik plaklar da gerileme ve stabilizasyon yapsa da, klinik yararı çift kör randomize çalışmalarla gösterilememiştir (39-41).

Sonuç olarak; AH hastalarının çoğu tanı alamamakta ve tedavi olamamaktadır. Klinisyen bu hastalık konusunda duyarlı olmalı, erken tanı konmalı ve en uygun tedavi verilmelidir. Bu konuda daha çok veri toplanmalı, çalışma yapılmalı, tanı ve bunların ışığında tedavi kılavuzları geliştirilmelidir.

Kaynaklar

1. Regmi M, Rehman A. Familial Hyperlipidemia Type 1. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
2. Taghizadeh E, Esfehani RJ, Sahebkar A, Parizadeh SM, Rostami D, Mirinezhad M, Poursheikhani A, Mobarhan MG, Pashdar A. Familial combined hyperlipidemia: An overview of the underlying molecular mechanisms and therapeutic strategies. *IUBMB Life* 2019;71:1221-29
3. Pisciotto L, Priore Oliva C, Pes GM, Di Scala L, Bellocchio A, Fresa R, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) and homozygous familial hypercholesterolemia (FH): A phenotypic comparison. *Atherosclerosis* 2006;188:398-405.
4. Ceska R, Latkovskis G, Ezhov MV, Freiburger T, Lalic K, Mitchenko O, Paragh G, Petrulioniene Z, Pojskic B, Raslova K, Shek AB, Vohnout B, Altschmiedova T, Todorovova V. The Impact of the International Cooperation On Familial Hypercholesterolemia Screening and Treatment: Results from the ScreenPro FH Project. *Curr Atheroscler Rep* 2019;21:36.

5. Tilney M. Establishing a familial hypercholesterolaemia register - The first year. *Atheroscler Suppl* 2019;36:24-27.
6. Peng J, Wu X, Wang S, Zhang S, Wang X, Liu Z, Hong J, Ye P, Lin J. Familial hypercholesterolemia in China half a century: A review of published literature. *Atheroscler Suppl* 2019;36:12-18.
7. Lan NSR, Martin AC, Brett T, Watts GF, Bell DA. Improving the detection of familial hypercholesterolaemia. *Pathology*, 2019 Feb; 51(2):213-23
8. Taghizadeh E, Mardani R, Rostami D, Taghizadeh H, Bazireh H, Hayat SMG. Molecular mechanisms, prevalence, and Molecular methods for familial combined hyperlipidemia disease: A review. *J Cell Biochem* 2019;120:8891-98
9. Lan NSR, Martin AC, Brett T, Watts GF, Bell DA. Improving the detection of familial hypercholesterolaemia. *Pathology* 2019;51:213 -21
10. Schöb M, Müller P, Gerth Y, Korte W, Rickli H, Biffindle M, Bklocher A, Bilz S. [Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia]. *Praxis (Bern 1994)*. 2018 Nov;107(24):1345-1353. doi: 10.1024/1661-8157/a003134. Review. German.
11. Florentin M, Kostapanos MS, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Prevalence, Identification and Scouting for Familial Hypercholesterolaemia Including Registries. *Curr Pharm Des*. 2018;24(31):3605-15
10.2174/1381612824666181009103440. Review
12. Viigimaa M, Heinsar S, Lovic D, Katsimardou A, Piperidou A, Duishvili D. > New Horizons in the Pathogenesis, Pathophysiology and Treatment of Familial Hypercholesterolaemia. *Curr Pharm Des*. 2018;24(30):3599-04
10.2174/1381612824666181009105305. Review.
13. Wu LL, Hopkins PN, Xin Y, Stephenson SH, Williams RR, Nobe Y, et al. Co-segregation of elevated LDL with a novel mutation (D92K) of the LDL receptor in a kindred with multiple lipoprotein abnormalities. *J Hum Genet* 2000;45:154-58.
14. Civeira F, Jarauta E, Cenarro A, Gareia-etin AL, Tejedor D, Zambon D, et al. Frequency of low-density lipoprotein receptor gene mutations in patients with a clinical diagnosis of familial combined hyperlipidemia in a clinical setting. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1546-53.
15. Marduel M, Carrie A, Sasssolas A, Devillers M, Carreau V, Di Filippo M, et al. Molecular spectrum of autosomal dominant 8 Türk Kardiyol Dern Arş hypercholesterolemia in France. *Hum Mutat* 2010;31:E1811- 24
15. Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia: Update 2018.
16. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia by Japan Atherosclerosis Society 2017.
17. Guidance on the management of familial hypercholesterolemia in Hong Kong: an expert panel consensus viewpoint 2016
18. Hurrell C, Wietlisbach V, Jotterand V, Volet M, Lenain V, Nicod P, et al. High prevalence of major cardiovascular risk factors in first-degree relatives of individuals with familial premature coronary artery disease — the GENECARD project. *Atherosclerosis*. 2007;194:253– 64.
19. Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD. National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: Recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial, OHypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S30-7.
20. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Büller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:331-7
21. Leigh SE, Foster AH, Whittall RA, Hubbart CS, Humphries SE. Update and analysis of the University College London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolaemia database. *Ann Hum Genet*. 2008;72:485-98
22. Soufi M, Kurt B, Schweer H, Sattler AM, Klaus G, Zschocke J, et al. Genetics and kinetics of familial hypercholesterolemia, with the special focus on FH-(Marburger- p. W556R. *Atheroscler Suppl*. 2009;10:5-11.
23. Naoumova RP, Thompson GR, Soutar AK. Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias. *Curr Opin Lipidol*. 2004;15:413-22.
24. Marais AD. Familial hypercholesterolaemia. *Clin Biochem Rev*. 2004;25:49-68
25. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: Clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1421-9.
26. Bender R, Bell DA, I Iooper AJ, Edwards G, van Bockxmeer FM, Watts GF, et al. Screening for familial hypercholesterolaemia. *Pathology*. 2012;44:122-8.
27. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humphries SE, Kathoria M, et al. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners; 2008. Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: The identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. NICE Clinical Guidelines, No. 71 Royal College of General Practitioners (UK) 2008
28. McGill HC, Jr, McMahan CA, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Effects of nonlipid risk factors on atherosclerosis in youth with a favorable lipoprotein profile. *Circulation*. 2001;103:1546-50
29. Garcia-Garcia AB, Ivorra C, Martinez-Hervas S, Blesa S, Fuentes MJ, Puig O, et al. Reduced penetrance of autosomal dominant hypercholesterolemia in a high percentage of families: Importance of genetic testing in the entire family. *Atherosclerosis*. 2011;218:423-3
30. Civeira F. International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;173:55-68.
31. Van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, Trip MD, Gagné C, Shi G, et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1421-9.
32. Clauss S, Wai KM, Kavey RE, Kuehl K. Ezetimibe treatment of pediatric patients with hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2009;154:869-72.
33. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2002;105:2469-75.
34. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, Stahl

- N, Logan D, Smith WB, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2012;366:1108-18.
35. Graham MJ, Lemonidis KM, Whipple CP, Subramaniam A, Monia BP, Crooke ST, et al. Antisense inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces serum LDL in hyperlipidemic mice. *J Lipid Res.* 2007;48:763-7.
36. Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, Asset G, Stein EA. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2012;367:1891-900.
37. Sjouke B, Kusters DM, Kastelein JJ, Hovingh GK. Familial hypercholesterolemia: Present and future management. *Curr Cardiol Rep.* 2011;13:527-36
38. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2007;356:148-56.
39. Ishigaki Y, Kawagishi N, Hasegawa Y, Sawada S, Katagiri H, Satomi S, Oikawa S. Liver Transplantation for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2019 Feb 1;26(2):121-127. doi: 10.5551/jat.RV17029. Epub 2018 Dec 15. Review
40. Parham JS, Goldberg AC. Mipomersen and its use in familial hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2019 Feb;20(2):127-131. doi: 10.1080/14656566.2018.1550071. Epub 2018 Dec 10. Review.
41. Kinnear FJ, Wainwright E, Bourne JE, Lithander FE, Hamilton-Shield J, Searle A. The development of a theory informed behaviour change intervention to improve adherence to dietary and physical activity treatment guidelines in individuals with familial hypercholesterolaemia (FH). *BMC Health Serv Res.* 2020 Jan 8;20(1):27. doi: 10.1186/s12913-019-4869-4.
42. Perez-Calahorra S, Civeira F, Guallar-Castillón P, Pinto X, Banegas JR, Pedro-Botet J, Suarez-Tembra M, Mauri M, Soller C, Rodriguez-Artalejo F, Laclaustra M. Behavioural cardiovascular risk factors and prevalence of diabetes in subjects with familial hypercholesterolaemia. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Jan 8;2047487319896138. doi: 10.1177/20474873198