

PARAGH GYÖRGY DR., HARANGI MARIANN DR., JUHÁSZ IMRE DR.

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA TÜNETEI, DIAGNOSZTIKÁJA, TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEI

LIPIDOLÓGIA

A FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA A LEGGYAKORIBB MONOGÉNES ANYAGCSERE-BETEGSÉG, AMELY HOMOZIGÓTA ÉS HETEROZIGÓTA FORMÁBAN EGYARÁNT JELENTŐSEN EMELKEDETT KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZATTAL JÁR. EZÉRT A KORAI FELISMERÉS, A HATÉKONY SZŰRÉS ÉS A MEGFELELŐ KEZELÉS ALAPVETŐ FONTOSASÁGÚ. A KORAI FELISMERÉST SEGÍTI ELŐ A JELLEGZETES TÜNETEK MEGJELENÉSE: KORAI SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI MEGBETEGEDÉS, TENDON XANTHOMA, ARCUS CORNEA ÉS A JELENTŐSEN EMELKEDETT LDL-C-SZINT. MIND A DIAGNOSZTIKÁBAN, MIND A SZŰRÉSBEN HASZNOS A DIAGNOSZTIKAI KRITÉRIUMRENDSZEREK, ELSŐSORBAN A DUTCH LIPID CLINIC NETWORK DIAGNOSZTIKAI KRITÉRIUMRENDSZER ISMERETE. A HATÉKONY KEZELÉS ALAPJÁT A STATINOK JELENTIK, AMELYET NAGY DÓZISBAN, SZÜKSÉG ESETÉN EGYÉB LIPIDCSÖKKENTŐ TERÁPIÁVAL KIEGÉSZÍTVE KELL ALKALMAZNI. NEM MEGFELELŐ HATÉKONYSÁG ESETÉN TOVÁBBI LEHETŐSÉGET JELENTHET A SZELEKTÍV LDL-AFEREZIS, VALAMINT HOMOZIGÓTA BETEGEK ESETÉN A MÁJTRANSZPLANTÁCIÓ. AZ FH-BAN SZENVEDŐ GYERMEKEK ÉS TERHES NŐK GONDOZÁSA SPECIÁLIS SZEMPONTOK FIGYELEMBE VÉTELÉT IGÉNYLI. AZ ALÁBBIKBAN ÖSSZEFOGLALJUK A BETEGSÉG DIAGNOSZTIKÁJÁVAL, SZŰRÉSÉVEL ÉS KEZELÉSÉVEL KAPCSOLATOS LEGÚJABB ADATOKAT.

Kulcsszavak: familiáris hypercholesterinaemia, szűrés, nagy dózisú statinkezelés, LDL-aferezis, PCSK9-gátlás

FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: SYMPTOMS, DIAGNOSIS AND THERAPEUTIC OPTIONS. FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA (FH) IS THE COMMONEST MONOGENIC METABOLIC DISORDER. THE DISEASE RESULTS IN SIGNIFICANTLY INCREASED CARDIOVASCULAR RISK IN BOTH HOMOZYGOUS AND HETEROZYGOUS FORMS. THEREFORE EARLY DIAGNOSIS, EFFECTIVE SCREENING AND PROPER TREATMENT ARE ESSENTIAL. EARLY DIAGNOSIS IS SUPPORTED BY THE DEVELOPMENT OF CHARACTERISTIC SYMPTOMS: EARLY CARDIOVASCULAR DISEASE, TENDON XANTHOMAS, ARCUS CORNEAE AND EXTREMELY HIGH LDL-CHOLESTEROL LEVELS. DIAGNOSTIC SCORING SYSTEMS – ESPECIALLY THE DUTCH LIPID CLINIC NETWORK SCORE – ARE USEFUL IN BOTH DIAGNOSIS AND SCREENING OF THE DISEASE. HIGH DOSE STATIN THERAPY IS THE FIRST LINE OF MEDICAL TREATMENT EITHER AS MONOTHERAPY OR IN COMBINATION WITH OTHER DRUGS. SELECTIVE LDL APHERESIS OR LIVER TRANSPLANT (IN HOMOZYGOUS PATIENTS) IS ALSO AN OPTION WHEN MEDICAL TREATMENT FAILS. FOLLOW-UP OF CHILDREN AND PREGNANT WOMEN SUFFERING FROM FH REQUIRES SPECIAL ATTENTION. THE AUTHORS WOULD LIKE TO SUMMARIZE THE LATEST EVIDENCE REGARDING DIAGNOSIS, SCREENING AND TREATMENT OPTIONS AVAILABLE FOR FH.

Keywords: familial hypercholesterolemia, screening, high dose statin therapy, LDL apheresis, PCSK9 inhibition

A FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA OKAI, GYAKORISÁGA

A familiáris hypercholesterinaemia (FH) a leggyakoribb lipidanyagcsere érintő monogénis megbetegedés. Az

FH a korábbi vizsgálatok alapján minden 500. egyén közül 1-ben fordult elő (1). Ugyanakkor az utóbbi években Hollandiában végzett vizsgálatok alapján a kórkép ennél jóval gyakoribb: minden 200 egyén közül 1 heterozigóta. A homozigóták incidenciáját min-

den 1 milliomodik ember közül 1-re becsülik. Hollandiában ezzel szemben minden 300 000 ember közül 1 homozigóta (2). Ezek az adatok arra utalnak, hogy világszerte mintegy 10–34 millió egyén szenved FH-ban. A betegeknek csak 20%-a kerül felisme-

résre és a felismert betegek közül csak 10% éri el a kívánt terápiás céltérteket (3). Hazánkban 20-40 000-re tehető az FH heterozigóták, 10-33-ra a homozigóták száma. A betegség jellemzője a magas össz- és low-density lipoprotein-koleszterin (LDL-C) szint, amelynek következtében korai érlemezsedés figyelhető meg. Az FH klinikai képe kialakulásában négy gén mutációját igazolták; az LDL-receptor, az apolipoprotein-B100 (apoB100), a Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9, funkciónyerő mutáció) és a low density lipoprotein receptor adaptor protein 1 (LDLRAP1) lehet érintett. Az LDLRAP1 mutációja autoszomális recesszív öröklődésű, míg a többi mutáció autoszomális domináns. 1973-ban Goldstein és Brown vizsgálatai tették ismertté az LDL-receptorokat és azok funkcióját. Ezzel lehetővé vált az FH leggyakoribb okának: az LDL-receptor mutációjának vizsgálata és jobb megismerése (4). Az eddigi vizsgálatok alapján az LDL-receptor több mint 1700 mutációját mutatták ki (5-7). Az FH az esetek több, mint 2/3-ában az LDL-receptor génjének a mutációjára vezethető vissza. 5%-ban az apoB gén mutáció, 1%-ban pedig a PCSK9 gén mutációja figyelhető meg a betegség hátterében (8).

A FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA TÜNETEI

Az FH súlyos, homozigóta formájában az adott gén mindkét allélján kimutatható a károsodás. Ezen egyéneknél az össz- és az LDL-C-szint nagymértékű emelkedése figyelhető meg már korai gyermekkorban. Ennek következtében a klinikai tünetek is korán jelentkeznek. Az FH homozigóta formájára kell gondolni akkor, ha a nem kezelt egyén LDL-C szintje nagyobb, mint 13 mmol/l. Abban az esetben is homozigóta forma állhat fenn, ha a lipidcsökkentő kezelésben részesült egyén LDL-C-szintje 8 mmol/l feletti, ha 10 éves kor előtt bőr, vagy ín xanthomák jelentkeznek, valamint ha mindkét szülő magas LDL-C-szinttel rendelkezik. Erre a formára jellemző az igen korai érlemezsedés, gyakran érintett az aortagyök és más érterületek. Az első kardiovaszkuláris esemény gyakran serdülőkorban zajlik. Az LDL-

receptor negatív mutációknál és nem kezelt egyéneknél még ennél is fiatalabb korban megfigyelhető a korai progresszív érlemezsedés kialakulása. Fiatal gyermekeknél észlelt korai aortastenosis a koleszterin-felhaldódás jele lehet, ami szintén az FH homozigóta formájára utal. Ezen betegeknél az aorta és a supraavalváris aortastenosis a koleszterincsökkentő terápia ellenére is romolhat, ezért a betegek rendszeres követése ajánlott. Santos és munkatársai szerint évente szükséges a szív és az aorta Dopplerechokardiográfiával való ellenőrzése, és amennyiben lehetséges 5 évente koronária CT-angiográfia elvégzése (9).

Az FH heterozigóta formájában az LDL-C 5 mmol/l felett van. mivel az LDL-C-szint emelkedése valamivel lassabban alakul ki és nem olyan kifejezett. Ezekben az esetekben az érszűkítések kialakulása is lassabb, a harmadik, negyedik évtizedben várható. Huijgen (10) és munkatársai vizsgálatai alapján az évtizedek során észlelt kumulatív magas LDL-C-szint jelentős szerepet játszik a korai kardiovaszkuláris események kialakulásában. Homozigóta egyéneknél a jelentősen emelkedett LDL-C néhány év vagy egy évtized alatt is olyan súlyos érlemezsedést okoz kezelés nélkül, ami a korai kardiovaszkuláris események bekövetkezéséhez vezet. A heterozigótáknál valamivel alacsonyabb a kiindulási LDL-C-szint, ezért ugyanez a hatás későbbi évtizedekre tolódik. Abban az esetben, ha egyéb kardiovaszkuláris rizikófaktor is társul, felgyorsulhat ez a folyamat. Megfelelő terápiával és az egyéb kardiovaszkuláris rizikófaktorok csökkentésével megelőzhető a korai kardiovaszkuláris szűkítődés. Az FH populációsintű jelentőségét felismerve számos szakmai társaság, köztük a Canadian Cardiovascular Society (11) és az European Atherosclerosis Society (12) ajánlást fogalmazott meg ezen betegek felismerését és kezelését illetően.

A FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA DIAGNOSZTIKÁJA

Az FH diagnosztikáját a családi anamnézis, az illető egyén anamnesztikus adatai, klinikai tünetei, a szérumszintje, és LDL-C-szintje, valamint

a genetikai vizsgálatok segítik. A korábbi években több diagnosztikus kritériumrendszert állítottak fel. Az Egyesült Királyságban a Simon Broome, az európai országok nagy részében pedig a Dutch kritériumrendszert használják. Ezen kívül használják még a MedPed és a WHO kritériumrendszereket is (4, 5, 13, 14). A legszélesebb körben a Dutch Lipid Clinic Network kritériumrendszerét alkalmazzák. Ennek alapja az illető egyén családi anamnézise, kórtörténete és az adott vizsgálandó egyénnél észlelhető fizikális és laboratóriumi eltérések. Ezeket a paramétereket pontozza és ez alapján egyértelmű, valószínű és lehetséges FH-diagnózist állapít meg. A családi anamnézisből az elsőfokú rokonok férfiaknál az 55 év előtti, nőknél pedig a 60 év előtti korai kardiovaszkuláris esemény, valamint az 5 mmol/l feletti LDL-C-szint a meghatározó. Az adott egyén szempontjából a diagnózis felállításához fontos az, hogy az illető egyénnek van-e kardiovaszkuláris betegsége, korai agyi, vagy perifériás érlemezsedésre utaló tünete. Ezen kívül keresni kell az illető egyénnél azokat a jellegzetes klinikai eltéréseket, amik az FH-ban észlelhetők, így az arcus corneae és az ín xanthoma jelenlétét. Természetesen a beteg LDL-C-szintjét is meg kell határozni. Ezek alapján állítható fel vagy vethető el az FH diagnózisa (5) (1. táblázat).

Felmerül a kérdés, hogy kiket kell szűrni FH-ra? A korábbi ajánlás alapján azon felnőtteket, akiknek az összkoleszterinszintje 8 mmol/l felett van, vagy azokat, akiknek a felnőtt családtagjainál a koleszterin szint a 95 percentilis felett van. Természetesen szűrni kell azon egyéneket is, akik családtagjainak, vagy az illető egyénnek korai kardiovaszkuláris eseménye volt. Vizsgálni kell azokat is, akiknél az inak feszítő felszínén xanthoma észlelhető. Ezen kívül minden olyan esetben el kell végezni a vizsgálatot, amikor a családban hirtelen szívhalál fordult elő (3). A szűrés egyik formája a kaskádszűrés, ami azt jelenti, ha az egyik családtagnál diagnosztizálták az FH-t, azt követően a másod- és harmadfokú rokonokat céltartozan szűrjük. A szűrés magába foglalja az LDL-C mérését és a jellemző klinikai tünetek vizsgálatát.

Amennyiben szükséges – és lehetőség van rá – genetikai vizsgálatokat is végezhetünk, de a genetikai vizsgálat elvégzése nem feltétele a diagnózis felállításának (15). A másik lehetőség az általános szűrés, amelyet bizonyos országokban két évnél idősebb gyerekeknel végeznek, és ha a gyerekeknel diagnosztizáltak az FH-t, akkor az első- és másodfokú rokonokat is leszűrik (3). Az Amerikai Egyesült Államokban 9–11, valamint 17–21 éves kor között, Európában 1–9 éves kor között javasolják gyerekeknel az általános szűrést. Túl fiatal korban történő szűrés eredményei pontatlanok, ezért az utóbbi időben a 8 éves kor körüli szűrést tartják optimálisnak. A kiszűrt egyéneket, családtagokat megfelelő kezelésben kell részesíteni annak érdekében, hogy elkerüljük a korai kardiovaszkuláris eseményeket.

A FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA KEZELÉSE

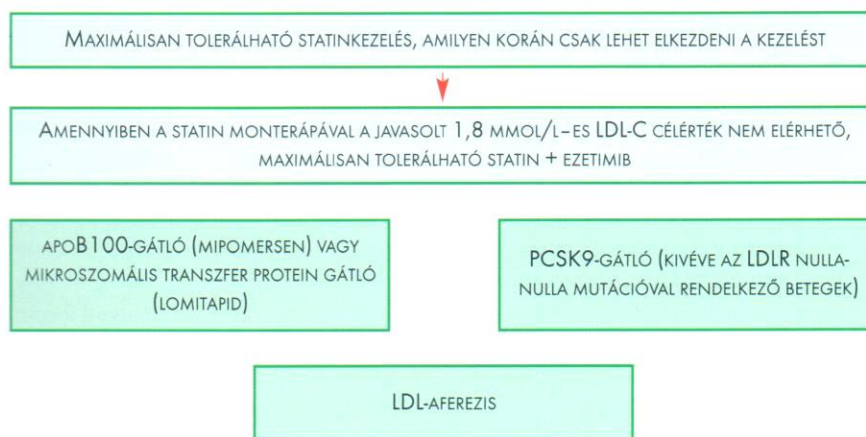
Az FH diagnózisát követően a beteget tájékoztatni kell a betegsége természetéről, a várható szövődményekről, a kezelési lehetőségekről, valamint az utóbbi elmaradásának lehetséges következményeiről. Szintén fel kell hívni a figyelmet arra, hogy a betegség örökletes jellegéből adódóan a családtagok szűrése is szükséges. A kezelés megkezdése előtt látni kell azt, hogy milyen LDL-C célértéket szükséges elérni. Az Európai Atherosclerosis Társaság 2013-ban közzétett konszenzusos ajánlása alapján familiáris hypercholesterinaemiában gyermekeknel a 3,5 mmol/l alatti, felnőtteknel pedig a 2,5 mmol/l alatti LDL-C célértéket kell elérni. A 2014-es Magyar Konszenzus Konferencia a familiáris hypercholesterinaemiát a nagyon nagy rizikó kategóriába sorolta azzal az indokkal, hogy a születéstől meglévő magas koleszterinszint nagymértékben károsítja az érrendszert és a felismeréskor már előrehaladott érlemezésedés észlelhető, ezért célértéknek <1,8 mmol/l LDL-C elérését javasolja (16). Ennek érdekében a terápia első lépése az életmód-változtatás, amely magába foglalja a diétát és a rendszeres fizikai aktivitást. Célja az, hogy az illető egyén elérje az ideális testsúlyt, a vérnyomása, vércukorszintje megfelelő

legyen és amennyiben korábban dohányzott, szokjon le a dohányzásról. Ezen egyéneknél a nagyon magas kiindulási értékek miatt az életmód-terápiával többnyire nem érjük el a kívánt terápiás célértékeket, ezért az életmód-terápia mellett gyógyszeres kezelés is szükséges. A gyógyszeres kezelés alapja a statinkezelés. Maximálisan tolerálható statin adása javasolt és amennyiben ezzel sem érjük el a célértéket, akkor a statin+ezetimib kombináció használata szükséges. Abban az esetben, hogyha a statin+ezetimib kombináció sem hatékony szelektív LDL-aferezis alkalmazása javasolt. Az LDL-aferezist a homozigóta formában hetente, heterozigóta formában kéthetente, vagy havonta alkalmazzák. Hatékonyságát számos korábbi tanulmány megerősítette (17, 18). A familiáris homozigóta hypercholesterinaemiában a apoB100-gátló mipomersen és az mikroszomális transzfer protein (MTP) gátló lomitapid

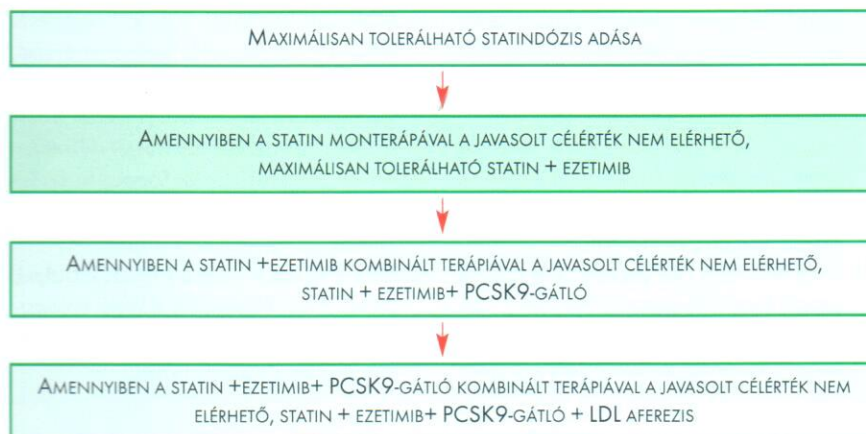
alkalmazható (19, 20). A heterozigóta egyéneknél a maximálisan tolerálható statin+ezetimib kezelés mellett a PCSK9-gátló kezelés javasolt. Jelenleg az egyetlen kuratív kezelési lehetőség a homozigóta FH-s betegeknel a májtranszplantáció, amely ugyanakkor költséges és nagy kockázatú (21). A transzplantáció utáni sebészi komplikáció kockázata és a halálozás magas. Kevés donor áll rendelkezésre és életre szóló immunszuppresszív terápia alkalmazása szükséges (22) (1. és 2. ábra).

A kezelés során speciális szempontként felvetődik az, hogy a terheseknel milyen kezelést alkalmazzunk. A terhesség alatt egészséges egyéneknél is 20-50%-kal nő a koleszterinszint. A familiáris hypercholesterinaemiás egyéneknél az LDL-C-szint-emelkedés terhesség során még kifejezettebb. Ezen betegeknel korábban alkalmazott lipidcsökkentő kezelést 3 hónappal a fogamzás előtt ki kell hagyni, amelyet

1. ÁBRA: A HOMOZIGÓTA FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA KEZELÉSE



2. ÁBRA: A HETEROZIGÓTA FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA KEZELÉSE



a terhesség és a szoptatás ideje alatt is szüneteltetni kell (23). A terhesség alatt a koleszterincsökkentők közül csak az epesavkötő gyanta alkalmazható. Ezek közül a colessevelam rendelkezik a legkevesebb mellékhatással (24). Abban az esetben, ha a terhesség alatt is szükséges hatékonyabb LDL-C-csökkentés, a szelektív LDL-aferezis alkalmazása szóba jön (23, 24). A másik speciális szempont az FH kezelésében a gyermekkorban történő LDL-C-csökkentés. A gyermekkorban homozigóta FH-kezelés első lépése az életmód-terápia, amely magába foglalja a telített és transzsavban szegény diétát. Mint korábban említettük, ennek hatékonysága miatt szükséges minél korábbi életkorban a statinkezelést el-

kezdeni. A mai ajánlások alapján 8-10 éves korban kell elkezdni a statin kezelést. A gyerekeknel diagnosztizált FH esetén az Lp(a) szintet is mérni kell a kardiovaszkuláris kockázat megítélés céljából. A fiúk és a lányok kezelését ugyanolyan korban kell elkezdni. Az LDL-C-t a kiindulási LDL-C legalább 50%-ával kell csökkenteni. 10 éves kor felett, amennyiben egyéb kardiovaszkuláris rizikófaktor is észlelhető, 3,5 mmol/l alatti az LDL-C célérték (25). A kezelés megkezdése előtt javasolt a GOT, GPT és CK, a kezelést követően a lipidszintek, testsúlynövekedés, fizikális és szexuális növekedés valamint a májenzimszintek ellenőrzése. Ezeket legalább 3 havonta a kezelés megkezdése után javasolt elvégez-

ni. Az éhomi vércukrot és a HbA_{1c}-t fél-évente kell mérni nagy dózisú statin-kezelés során.

KÖVETKEZTETÉSEK

A familiáris hypercholesterinaemia megfelelő kezelési irányelveit követve a betegek jelentős részénél a kardiovaszkuláris események kockázatának csökkenését, későbbi életkorban történő jelentkezését tudjuk elérni. Ezért szükséges a hazai és a nemzetközi irányelveknek megfelelően a diagnosztika, a szűrés és a megfelelő terápia ezen egyéneknel. Ezt segíti elő a hazánkban is bevezetett FH-regiszter, amelynek segítségével a hatékonyabb szűrés és kezelés megvalósítható.

IRODALOM

- Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2003; 111: 1795–1803.
- Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J* 2015; 36: 560–565.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, et al. Panel EASC. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34: 3478–3490a.
- Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 431–438.
- Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 407–420.
- Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4: 214–225.
- Usifo E, Leigh SE, Whittall RA, Lench N, Taylor A, Yeats C, Orenge CA, Martin AC, Celli J, Humphries SE. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. *Ann Hum Genet* 2012; 76: 387–401.
- Seidah NG, Prat A. The proprotein convertases are potential targets in the treatment of dyslipidemia. *J Mol Med (Berl)* 2007; 85: 685–696.
- Santos RD, Miname MH, Martinez LR, Rochitte CE, Chacra AP, et al. Non-invasive detection of aortic and coronary atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia by 64 slice multi-detector row computed tomography angiography. *Atherosclerosis* 2008; 197: 910–915.
- Huijgen R, Hutten BA, Kindt I, Vissers MN, Kastelein JJ. Discriminative ability of LDL-cholesterol to identify patients with familial hypercholesterolemia: a cross-sectional study in 26,406 individuals tested for genetic FH. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 354–359.
- Genest J, Hegele RA, Bergeron J, Brophy J, Carpentier A, et al. Canadian Cardiovascular Society position statement on familial hypercholesterolemia. *Can J Cardiol* 2014; 30: 1471–1481.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, et al. Members ATF, Contributor A. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias: The Task Force for the Management of Dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016.
- Bilheimer DW, Stone NJ, Grundy SM. Metabolic studies in familial hypercholesterolemia. Evidence for a gene-dosage effect in vivo. *J Clin Invest* 1979; 64: 524–533.
- Khachadurian AK. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med* 1964; 37: 402–407.
- Ned RM, Sijbrands EJ. Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia (FH). *PLoS Curr* 2011; 3: RRN1238.
- Szollár L, PG, Balogh S, Bedros J. R, Csiba L, Czoriga I, DeChatel R, et al. Összefoglalás V. Magyar Kardiovaszkuláris Konferencia Ajánlásairól. *Metabolizmus Külön-szám* 2012 febr; (Suppl): 2011–2081.
- Youngblom E PM, Knowles JW. Familial Hypercholesterolemia. Seattle (WA): University of Washington: Seattle; 2016. P. 1993–2017.
- Wang A, Richhariya A, Gandra SR, Calimlim B, Kim L, et al. Systematic Review of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Apheresis for the Treatment of Familial Hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc* 2016; 5.
- Vrablik M, Freiberg T, Blaha V, Česka R. [Severe familial hypercholesterolemia treatment]. *Vnitř Lek* 2016; 62: 895–901.
- Robinson JG. Management of familial hypercholesterolemia: a review of the recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Manag Care Pharm* 2013; 19: 139–149.
- Alim A, Tokat Y, Erdogan Y, Gokkaya Z, Dayangac M, Uzer Y, Oezcelik A. Liver transplantation for homozygote familial hypercholesterolemia: the only curative treatment. *Pediatr Transplant* 2016.
- Malatack JJ. Liver transplantation as treatment for familial homozygous hypercholesterolemia: too early or too late. *Pediatr Transplant* 2011; 15: 123–125.
- Thorogood M, Seed M, De Mott K, Group GD. Management of fertility in women with familial hypercholesterolemia: summary of NICE guidance. *BJOG* 2009; 116: 478–479.
- Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM. Hypercholesterolemia NLAEPoF. Management of familial hypercholesterolemia in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011; 5: S38–45.
- Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, et al. Panel EASC. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015; 36: 2425–2437.