

TERAPÊUTICA HIPOLIPEMIANTE NA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

LIPID-LOWERING THERAPY IN FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

RESUMO

Marcelo Chiara Bertolami¹
Adriana Bertolami²

1. Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia da Secretaria de Estado da
Saúde de São Paulo, Divisão Científica,
São Paulo, SP, Brasil.

2. Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia da Secretaria de Estado da
Saúde de São Paulo, Seção Médica de
Dislipidemias e do Sono, São Paulo,
SP, Brasil.

Correspondência:

Marcelo Chiara Bertolami – Avenida
Dr. Dante Pazzanese 500, Torre, 13º
andar, Diretoria Científica, Ibirapuera,
04012-180.
bertolami@uol.com.br

A hipercolesterolemia familiar (HF) é doença metabólica muito comum, mas não reconhecida e tratada adequadamente. Sua forma homozigótica, mais rara, leva a aumentos muito importantes do LDL-colesterol e à evolução dramática da aterosclerose e suas complicações em fases muito precoces da vida. Na sua forma mais branda, muito mais comum, a heterozigótica, o aparecimento de manifestações ateroscleróticas costuma ser mais tardio, dependendo da intensidade das alterações do perfil lipídico e dos outros fatores de risco eventualmente presentes. Os recursos terapêuticos para controle da HF vão desde as mudanças do estilo de vida até os medicamentos de uso comum como estatinas potentes em altas doses, na maioria das vezes combinadas à ezetimiba e/ou resina, niacina e fibratos. Novos produtos foram aprovados para uso em outros países, como a lomitapida e o mipomersen, mas apenas para a HF na forma homozigótica. Os inibidores da PCSK9 são importante esperança no controle desses pacientes. As pesquisas com os inibidores da CETP têm sido marcadas por decepções, mas um estudo clínico envolvendo um deles ainda está em andamento. Nosso país não dispõe da LDL-aférese, recurso que se tem mostrado fundamental para a melhora do prognóstico dos portadores das formas graves da HF.

Descritores: Hipercolesterolemia familiar; Doenças cardiovasculares; Aterosclerose; Agentes hipolipemiantes; Terapêutica.

ABSTRACT

Familial hypercholesterolemia (FH) is a common metabolic disease, although not adequately recognized and treated. Its rarer, homozygous form leads to a significant increase in LDL-cholesterol and marked development of atherosclerosis and its complications in very early phases of life. In its milder, much more common, heterozygous form, the appearance of clinical manifestations usually occurs later, depending on the intensity of the changes in lipid profile and the presence of other risk factors. Therapeutic resources for FH control range from changes in lifestyle to medications commonly used as high potency statins in high dosages, in most cases combined with ezetimibe and/or resins, niacin and fibrates. New products have recently been approved for use in other countries such as lomitapide and mipomersen, but only for homozygous FH. PCSK9 inhibitors are an important hope for the control of these patients. Research with CETP inhibitors has failed to demonstrate clinical benefits to date, but a clinical study evaluating one of them is still ongoing. Our country does not have availability of LDL-apheresis, a resource that has proven fundamental for improving the prognosis of patients with more severe forms of FH.

Descriptors: Hypercholesterolemia Familiar; Cardiovascular diseases; Atherosclerosis; Hypolipidemic agents; Therapeutics.

INTRODUÇÃO

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma das doenças metabólicas mais comuns que acometem humanos. Resulta em altas taxas de LDL-colesterol (LDL-c) circulantes e aumenta o risco de doença cardiovascular prematura em homens e mulheres, mesmo em comparação com portadores de hiperco-

lesterolemia por outras causas.¹ Existem duas manifestações clínicas: a forma em geral mais branda, a heterozigótica e a forma mais grave, a homozigótica. Apesar de levar a significativo aumento de risco para a saúde, a HF é inadequadamente diagnosticada e tratada.² Como os desfechos clínicos estão relacionados ao grau e duração da exposição às taxas

elevadas de LDL-c, o reconhecimento e tratamento precoces têm papel vital.³ O rastreamento de familiares a partir de um caso diagnosticado de HF assume importância fundamental para que o cardiologista possa atuar na prevenção primária de eventos ateroscleróticos e não somente no manejo das complicações dela decorrentes.

INTERVENÇÕES SOBRE ESTILO DE VIDA

Embora a imensa maioria dos portadores de HF necessitará terapêutica medicamentosa precoce, as recomendações sobre estilo de vida, combatendo outros fatores de risco eventualmente presentes são importantes para obtenção de melhores resultados. Intervenções sobre hábitos alimentares, exercícios físicos, interrupção do tabagismo fazem parte do arsenal disponível para combate aos malefícios decorrentes da HF. A I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar⁴ enfatiza a necessidade dessas intervenções em paralelo ao uso da terapêutica medicamentosa na tentativa de adequado controle desses pacientes. O emprego de nutraceuticos, como os fitosteróis, em associação com a terapêutica farmacológica pode auxiliar no melhor controle das taxas séricas de colesterol na HF⁵ (Tabela 1).

Tabela 1. Modificações do estilo de vida e de outros fatores de risco.⁶

Modificações dietéticas contribuem para melhora do perfil lipídico.
Dieta saudável para o coração que inclui vegetais, frutas, laticínios desnatados, feijões, frutos secos, peixes e carnes magras deve ser encorajada.
Restringir a ingestão de gorduras saturadas para menos de 7% do total de calorias da dieta.
Evitar gorduras trans.
Se houver consumo de álcool, deve ser moderado.
Adição de fitosteróis (em torno de 2 gramas ao dia) reduz 10-15% do LDL-c.
Consumo de fibras insolúveis (10–20 gramas ao dia) pode proporcionar alguma redução do LDL-c.
Aconselhamento por nutricionista é benéfico.
Praticar atividade física regular.
Evitar ganho de peso e perder se for o caso.
Tratar o diabetes e a hipertensão.

TERAPIA FARMACOLÓGICA

Existe alto risco de desenvolvimento de doença cardiovascular de aparecimento precoce ao longo da vida em portadores de HF. O tratamento precoce é benéfico e a terapia em longo prazo pode reduzir substancialmente ou eliminar esse risco e pode diminuir as taxas de eventos cardiovasculares nos portadores da HF heterozigótica a níveis similares aos da população geral.⁷⁻⁹ A Diretriz do *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) de 2013 recomenda uso de estatina potente em adultos com taxas de LDL-c ≥ 190 mg/dL.¹⁰ A Associação Nacional Americana de Lípidos recomenda que tanto crianças como adultos com LDL-c ≥ 190 mg/dL (ou colesterol não HDL ≥ 220 mg/dL) após mudanças do estilo de vida, sejam iniciados em terapia farmacológica.^{11,12} A I Diretriz

Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar⁴ indica tratamento farmacológico para concentrações de LDL-c ≥ 190 mg/dL de forma isolada em indivíduos sem manifestação prévia de doença cardiovascular, após aplicação de medidas de estilo de vida saudável. Da mesma forma, indivíduos com LDL-c ≥ 160 mg/dL, mas que apresentem outros fatores de risco, também deverão ser tratados. Considerando os elevados valores de colesterolemia basais presentes na HF, redução de pelo menos 50% obtida com o tratamento medicamentoso é considerada de real valor terapêutico. Entretanto, os pacientes com HF em maior risco necessitam intensificação do esquema de tratamento para alcançar maiores reduções de LDL-c. São considerados, por essa Diretriz, como portadores de HF de maior risco aqueles com manifestação clínica de aterosclerose coronária ou equivalente cerebrovascular e/ou periférico; pacientes diabéticos com HF; indivíduos com HF tabagistas; presença de dois ou mais fatores de risco coronários clássicos associados à HF; antecedente de doença arterial coronária (DAC) muito precoce em parentes de primeiro grau: pai ou irmão com DAC abaixo de 45 anos e mãe ou irmã com DAC abaixo de 55 anos e presença de lipoproteína(a) elevada (> 60 mg/dL). Em portadores de HF sem tais características, a intensificação do tratamento farmacológico pode ser considerada se o LDL-c permanecer > 160 mg/dL ou se a redução inicial de 50% no LDL-c não for atingida.⁴

As estatinas devem ser os medicamentos iniciais para todos os adultos portadores de HF e em crianças com HF a partir de 8 a 10 anos de idade.¹¹⁻¹⁴ A I Diretriz Brasileira da Hipercolesterolemia Familiar indica determinação do perfil lipídico e início da terapia farmacológica a partir dos 10 anos de idade para todos e acima dos dois anos se houver a presença de outros fatores de risco, sinais de hipercolesterolemia ou história familiar de DAC precoce ou dislipidemia importante.⁴ Para os casos de HF homozigótica, o tratamento deve ser iniciado assim que for feito o diagnóstico.¹⁴⁻¹⁶

As estatinas aumentam a expressão dos receptores de LDL pela redução da atividade da HMG-CoA-Redutase, enzima limitante da síntese de colesterol intracelular. A Tabela 2 mostra as estatinas disponíveis no mercado, suas vias de metabolização e as doses empregadas.

Estatinas com moderada ou alta potência na redução do LDL-c devem ser empregadas como primeira linha no tratamento (atorvastatina, rosuvastatina, sinvastatina, pitavastatina). Estatinas de baixa potência são usualmente inadequadas para portadores de HF. Adultos portadores de HF devem ter meta de tratamento de 50% de redução do LDL-c em relação ao basal ou mais. A terapia com estatina é efetiva em HF heterozigóticos e pode beneficiar, também, homozigóticos que tenham alguma atividade do receptor de LDL.^{15,16}

A segurança em longo prazo das estatinas em populações pediátricas ainda é desconhecida, mas os benefícios da terapia reduzem o risco em relação aos indivíduos não tratados.^{11,17,18} Crianças e adolescentes tratados com estatinas devem ser acompanhados regularmente com monitorização da CPK e das transaminases AST e ALT. Devem ser determinadas as concentrações basais, antes do início do medicamento e depois repetidas a cada 1 a 3 meses e depois anualmente. Se a CPK atingir taxas cinco vezes o limite superior da normalidade ou AST ou ALT acima de três vezes o limite superior

da normalidade, deve-se suspender o medicamento por três meses com reintrodução do mesmo fármaco em dose menor ou uma estatina diferente, se as taxas voltarem ao basal.¹⁹

TERAPIA COMBINADA

Muitos portadores de HF vão precisar mais do que uma medicação para obter redução ótima do LDL-c. Os pacientes requerem múltiplos fármacos na dependência de suas taxas basais de LDL-c e de sua resposta à terapia. Os produtos que podem ser adicionados às estatinas para redução do LDL-c são ezetimiba, sequestrantes de sais biliares (resinas) e a niacina (Tabela 3). A adição da ezetimiba a uma estatina é a conduta preferida em portadores de HF.^{2,3,13,16} Alguns pacientes podem requerer três ou mais medicações para obtenção de diminuição adequada do LDL-c.²⁰

Tabela 2. Estatinas para tratamento da HF.⁶

Estatina	Dosagem (mg)	Redução média do LDL-c (%)	Aspectos farmacológicos e de segurança
rosuvastatina	5–40	46–55	Reduzir dose na insuficiência renal, em asiáticos e em idosos
atorvastatina	10–80	37–51	Excreção renal mínima Substrato do CYP3A4
sinvastatina	5–80a	26–47	Substrato do CYP3A4, reduzir dose na insuficiência renal grave
lovastatina	10–80	21–40	Substrato do CYP3A4
pravastatina	10–80	20–36	Reduzir dose na insuficiência renal grave
fluvastatina	20–80	22–35	Tem mínima excreção renal
pitavastatina	1–4	32–43	Reduzir dose na insuficiência renal grave

a. A dose de sinvastatina 80 mg ao dia somente pode ser usada em pacientes que já tomam essa dose por mais de 1 ano e sem outras contraindicações.

Tabela 3. Medicamentos não-estatinas disponíveis para o tratamento da HF, suas doses e efeitos colaterais.⁶

Medicação	Doses	Redução Média do LDL-c (%)	Aspectos farmacológicos e de segurança
ezetimiba	10 mg ao dia	15–20	Diarreia, dor abdominal, mialgias.
Sequestrantes de sais biliares colesevelam colestipol colestiramina	3.75 – 4.375 g/dia 4–15 g duas vezes/dia 4–12 g duas vezes/dia	15–18 12–30 7–30	Devem ser tomados com as refeições. Efeitos colaterais: obstipação, dor abdominal, meteorismo aumentado, náusea, flatulência, interferência com a absorção de outros medicamentos: varfarina, digoxina, hormônio tireoideano, diuréticos tiazídicos, amiodarona, glicipizida, estatinas (menos com o colesevelam).
niacina	500–2000 mg/dia	5–20	Efeitos colaterais: flushing, prurido, náuseas, aumento do meteorismo, elevação das transaminases, hiperuricemia e hiperglicemia.
Fibratos (genfibrozila*, fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, etofibrato)	Varia conforme o agente	0–20	Empregar dose reduzida na insuficiência renal. Efeitos colaterais: dor abdominal, aumento das enzimas hepáticas, mialgias, risco de rabdomiólise, aumento da creatinina.

*Obs: nunca associar genfibrozila às estatinas, pois potencializa o risco de rabdomiólise.

Os fibratos são mais úteis para redução dos triglicérides, mas podem ter certo efeito de diminuir o LDL-c, podendo, excepcionalmente ser adicionados à terapêutica de casos mais resistentes (Tabela 3).

A ezetimiba, as resinas e a niacina são, também, opções de tratamento para intensificação terapêutica ou para os intolerantes às estatinas; devem ser também consideradas em portadores de HF que não são de alto risco, mas cujo LDL-c não diminuiu por volta de 50% com a monoterapia com estatina na máxima dose tolerada. É importante observar que quando se dobra a dose da estatina, somente é obtida redução de 6 a 7% do LDL-c em relação ao basal. Assim, se redução adicional é necessária, outras medicações devem ser adicionadas. Outra opção para os intolerantes às estatinas é o uso destas em dias alternados ou até com menor frequência, em baixas doses (a máxima tolerada), enquanto são adicionados outros fármacos.

As interações medicamentosas com as estatinas são primariamente dependentes do metabolismo pelo citocromo P450, transportadores dos fármacos e glucuronidação; assim, deve-se ter cautela com o uso de medicamentos metabolizados pelo citocromo P450 CYP 3A4.²¹

A ezetimiba age na borda em escova do intestino delgado, diminuindo a absorção intestinal de colesterol. Ela reduz o LDL-c em torno de 15% a 20%, quando usada isoladamente e provê diminuição adicional de 20% em combinação com uma estatina, mas em certos indivíduos o efeito pode ser muito maior (hiperabsorvedores de colesterol).²²

Os sequestrantes dos ácidos biliares inibem a recaptação enterohepática e aumentam a perda fecal dos sais biliares. Eles diminuem o LDL-c por prevenirem a reabsorção de sais biliares no íleo terminal. Como eles não são absorvidos sistemicamente são considerados mais seguros do que outros produtos redutores do colesterol.²³ Da mesma forma que a ezetimiba, seu efeito na redução do LDL-c pode ser aditivo às estatinas e mesmo utilizado com a própria ezetimiba.²⁴ A necessidade de suspensões ou grande número de pílulas, efeitos colaterais gastrointestinais e múltiplas interações fármaco-fármaco limitam a aderência dos pacientes a esses produtos. O colesevelam, não é disponível no Brasil, mas em comparação com outras resinas, tem menos efeitos

gastrointestinais e menos interações medicamentosas. Ele é aprovado nos Estados Unidos para tratamento do diabetes e pode auxiliar os pacientes a obterem ambas as metas terapêuticas de glicemia e lipídica.²⁵

A niacina, uma vitamina do complexo B, solúvel em água, reduz o LDL-c e aumenta o HDL-c. A dose máxima é de dois gramas ao dia e quando adicionada a uma estatina é efetiva em reduzir o LDL-c.¹² Os fibratos diminuem os triglicérides e aumentam o HDL-c; seu efeito sobre o LDL-c é variável, podendo reduzi-lo, não modificá-lo, ou até aumentá-lo. Por causa do aumento do risco de miosite, quando associados às estatinas, os fibratos devem ser usados com cautela. Particularmente o genfibrozil não deve ser adicionado a qualquer estatina.²¹

Mulheres portadoras de HF e que estão em idade fértil, devem ser avisadas para usar contracepção efetiva enquanto utilizarem medicação e para suspender o uso de qualquer estatina, niacina ou ezetimiba por pelo menos quatro semanas antes de interromper a contracepção.¹² Aquelas que eventualmente engravidarem durante a terapia ou que estiverem amamentando, devem ser aconselhadas a suspender o medicamento imediatamente. As resinas, por não serem absorvidas para a circulação, são os únicos fármacos que podem ser utilizados durante gestação ou amamentação.¹² Para gestantes portadoras de HF homozigótica ou heterozigóticas com doença aterosclerótica, a LDL aférese deve ser considerada.^{12,14} Em nosso país, esse processo não está disponível, portanto a plasmaferese pode ser indicada.

LDL AFÉRESE

A LDL aférese é importante modalidade de tratamento para os portadores de HF homozigótica e para os heterozigotos que não atingem as metas de tratamento apesar da terapia ótima tolerada.^{12,26} É um tratamento extracorpóreo de filtração da LDL, removendo essas partículas da circulação e tem mostrado, em estudos clínicos, ser capaz de prevenir e reduzir a progressão da doença cardiovascular.^{14,26,27} Entretanto, como referido, esse tratamento não está disponível em nosso meio.

CONSIDERAÇÕES SOBRE A HF HOMOZIGÓTICA

O tratamento deve ser iniciado no momento em que se faz o diagnóstico e envolve dieta apropriada para a idade do paciente, estatina, ezetimiba, outros medicamentos e LDL-aférese onde disponível.^{14,15,28,29}

No modo de ver dos autores, esses pacientes, quando diagnosticados, devem ser encaminhados para centros de referência, uma vez que seu tratamento e acompanhamento exigem conhecimento e recursos apenas disponíveis nesses locais.

Dois novos medicamentos para tratamento da forma homozigótica da HF em indivíduos acima dos 18 anos foram aprovados nos Estados Unidos e na Europa e estão em avaliação para comercialização em nosso país: lomitapida e mipomersen.^{30,31}

A lomitapida é um inibidor da proteína microsomal de transferência de triglicérides (MTP) disponível em cápsulas e usada em adição a outras medicações redutoras do colesterol, modificações do estilo de vida e LDL-aférese se necessário. A função da MTP, que se encontra no lúmen do retículo

endoplasmático de enterócitos e hepatócitos, é a de auxiliar na transferência dos triglicérides para a apolipoproteína B para formar quilomícrons e VLDL.³² A lomitapida possibilitou alguns portadores da forma homozigótica da HF descontinuar ou diminuir a frequência da LDL aférese em alguns estudos clínicos.^{33,34} A maior preocupação com o emprego desse produto, motivo pelo qual, somente foi aprovado para prescrição em portadores de HF homozigótica, é a possível toxicidade hepática inerente a seu mecanismo de ação.³²

O mipomersen é aplicado por injeção subcutânea semanalmente. É um nucleotídeo antisense que produz redução do LDL-c por ligar-se ao RNA mensageiro e inibir a síntese da apolipoproteína B100.³⁵ Leva a reduções das taxas séricas de LDL-c, apo B e Lp(a).^{31,36,37} Os efeitos colaterais relatados incluem: reações no local das injeções, sintomas semelhantes aos da gripe, aumento de ALT e esteatose hepática.³⁵⁻³⁷

NOVOS MEDICAMENTOS

Fármacos em desenvolvimento têm o potencial de trazer efeitos aditivos aos das estatinas ou outras medicações hipolipemiantes para obtenção de maiores reduções do LDL-c proporcionando melhor prognóstico para os portadores de HF.²⁰ A mais promissora das novas terapias para tratamento da HF é, sem dúvida, o grupo dos anticorpos monoclonais inibidores da PCSK9.³⁸ A PCSK9 é uma protease que produz aumento do LDL-c por ligar-se aos receptores de LDL, causando sua degradação e, conseqüentemente, reduzindo a quantidade de LDL que é clareada do plasma.³⁹ Mutações que levam a ganho de função da PCSK9 resultam em elevação das taxas séricas de LDL-c e maior risco cardiovascular, enquanto mutações que produzem perda de função levam a baixas taxas de LDL-colesterol ao longo da vida e estão associadas a baixo risco de desenvolvimento de DCV.⁴⁰ Aplicados por meio de injeções subcutâneas a cada duas ou quatro semanas, esses anticorpos monoclonais que inibem a ligação da PCSK9 aos receptores de LDL têm produzido reduções do LDL-c de 40% a 70%, dependendo da dose empregada, em grande variedade de situações clínicas, incluindo a HF.⁴¹⁻⁴⁵ Três desses medicamentos estão sendo submetidos à avaliação na prevenção de eventos cardiovasculares em estudos clínicos: o alirocumabe, o evolocumabe e o bococizumabe. Os dois primeiros já foram aprovados para uso por entidades reguladoras de vários países, incluindo o nosso.

Outra linha de pesquisa que até o momento não tem sido coroada de êxito é a que envolve os inibidores da CETP (proteína transferidora de colesterol esterificado). Essa proteína é responsável pela transferência de colesterol das partículas de HDL para outras lipoproteínas como a LDL e VLDL, que potencialmente são aterogênicas. Os estudos mostraram que humanos com maior atividade dessa proteína têm HDL-c mais baixo e maior tendência à aterosclerose e suas complicações. Por outro lado, nos indivíduos em que a atividade é baixa, o HDL-c é mais alto e existe menor propensão para o aparecimento de eventos cardiovasculares.⁴⁶ O primeiro produto a ser testado em estudos clínicos foi o torcetrapibe, que apesar de produzir aumento expressivo do HDL-c e redução adicional do LDL-c, aumentou a mortalidade e teve as pesquisas suspensas. Outros dois, o dalcetrapibe e o evacetrapibe, apesar de não serem danosos, não produziram melhora do risco cardiovascular, restando apenas o estudo clínico com o anacetrapibe,

que ainda está em andamento.^{47,48} Esses produtos não foram testados especificamente em portadores de HF, mas o Painel de Consenso da Sociedade Europeia de Cardiologia os coloca como possível opção futura para o tratamento de casos de HF homozigótica.¹⁵

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic Yield of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients with Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2578-89.
2. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. 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(45):3478-90a.
3. Najam O, Ray KK. Familial Hypercholesterolemia: a Review of the Natural History, Diagnosis, and Management. *Cardiol Ther*. 2015;4(1):25-38.
4. Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT, Casella Filho A, Araujo DB, Cesena FY, et al. [First Brazilian Guidelines for Familial Hypercholesterolemia]. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(2 Suppl 2):1-28.
5. Machado VA, Fonseca FA, Fonseca HA, Malina DT, Fonzar WT, Barbosa SA, et al. Plant sterol supplementation on top of lipid-lowering therapies in familial hypercholesterolemia. *Int J Cardiol*. 2015;184:570-2.
6. Bouhairie VE, Goldberg AC. Familial hypercholesterolemia. *Cardiol Clin*. 2015;33(2):169-79.
7. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, McDowell I, Durrington P, et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Eur Heart J*. 2008;29(21):2625-33.
8. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008;337:a2423.
9. Braamskamp MJ, Hutten BA, Wiegman A. Early initiation of statin treatment in children with familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26(3):236-9.
10. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934.
11. Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD, National Lipid Association Expert Panel on Familial H. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S30-7.
12. Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM, National Lipid Association Expert Panel on Familial H. Management of familial hypercholesterolemias in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S38-45.
13. Robinson JG, Goldberg AC, National Lipid Association Expert Panel on Familial H. Treatment of adults with familial hypercholesterolemia and evidence for treatment: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S18-29.
14. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *J Clin Lipidol*. 2014;8(2):148-72.
15. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2146-57.
16. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):262-8.
17. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Buller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(3):331-7.
18. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP, et al. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007;115(14):1948-67.
19. Varghese MJ. Familial hypercholesterolemia: A review. *Ann Pediatr Cardiol*. 2014;7(2):107-17.
20. Pang J, Lansberg PJ, Watts GF. International Developments in the Care of Familial Hypercholesterolemia: Where Now and Where to Next? *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(5):505-19.
21. Kellick KA, Bottorff M, Toth PP. The National Lipid Association's Safety Task F. A clinician's guide to statin drug-drug interactions. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl):S30-46.
22. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E, Ezetimibe Study G. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2002;105(21):2469-75.
23. Insull W, Jr. Clinical utility of bile acid sequestrants in the treatment of dyslipidemia: a scientific review. *South Med J*. 2006;99(3):257-73.
24. Huijgen R, Abbink EJ, Bruckert E, Stalenhoef AF, Imholz BP, Durrington PN, et al. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther*. 2010;32(4):615-25.
25. Zieve FJ, Kalin MF, Schwartz SL, Jones MR, Bailey WL. Results of the glucose-lowering effect of WelChol study (GLOWS): a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study evaluating the effect of colesevelam hydrochloride on glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2007;29(1):74-83.
26. Thompson GR. LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2003;167(1):1-13.
27. Thompson GR. Managing homozygous familial hypercholesterolemia from cradle to grave. *Atheroscler Suppl*. 2015;18:16-20.
28. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles JW, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(22):2167-92.
29. Ito MK, Watts GF. Challenges in the Diagnosis and Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Drugs*. 2015;75(15):1715-24.
30. Rader DJ, Kastelein JJ. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2014;129(9):1022-32.
31. Gouni-Berthold I, Berthold HK. Mipomersen and lomitapide:

- Two new drugs for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Atheroscler Suppl.* 2015;18:28-34.
32. 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(2):148-56.
 33. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2013;381(9860):40-6.
 34. Roeters van Lennep J, Averna M, Alonso R. Treating homozygous familial hypercholesterolemia in a real-world setting: Experiences with lomitapide. *J Clin Lipidol.* 2015;9(4):607-17.
 35. Stein EA, Dufour R, Gagne C, Gaudet D, East C, Donovan JM, et al. Apolipoprotein B synthesis inhibition with mipomersen in heterozygous familial hypercholesterolemia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess efficacy and safety as add-on therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2012;126(19):2283-92.
 36. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng MJ, Cromwell WC, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;375(9719):998-1006.
 37. McGowan MP, Tardif JC, Ceska R, Burgess LJ, Soran H, Gouni-Berthold I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of mipomersen in patients with severe hypercholesterolemia receiving maximally tolerated lipid-lowering therapy. *PLoS One.* 2012;7(11):e49006.
 38. Stein EA. What role will proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors play in hyperlipidemia management? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2016;23(2):97-105.
 39. Abifadel M, Elbitar S, El Khoury P, Ghaleb Y, Chemaly M, Mousalli ML, et al. Living the PCSK9 adventure: from the identification of a new gene in familial hypercholesterolemia towards a potential new class of anticholesterol drugs. *Curr Atheroscler Rep.* 2014;16(9):439.
 40. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354(12):1264-72.
 41. Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, Xu F, Scott R, Raal FJ. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2013;128(19):2113-20.
 42. Stein EA, Raal F. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol by monoclonal antibody inhibition of PCSK9. *Annu Rev Med.* 2014;65:417-31.
 43. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, Gaudet D, Weiss R, Dufour R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomized controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9836):29-36.
 44. 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(12):1108-18.
 45. Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, Wasserman SM, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation.* 2012;126(20):2408-17.
 46. Ansell B, Hobbs FD. The potential for CETP inhibition to reduce cardiovascular disease risk. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(12):2467-78.
 47. Di Bartolo B, Takata K, Duong M, Nicholls SJ. CETP Inhibition in CVD Prevention: an Actual Appraisal. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18(5):43.
 48. Kosmas CE, DeJesus E, Rosario D, Vittorio TJ. CETP Inhibition: Past Failures and Future Hopes. *Clin Med Insights Cardiol.* 2016;10:37-42.