

CLINICA

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI CON IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE

Cardiovascular risk stratification in patients with familial hypercholesterolemia

MANUELA CASULA^{1,2}, MARTA GAZZOTTI³

¹Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DiSFeB), Università degli Studi di Milano;

²IRCCS MultiMedica, Sesto S. Giovanni (MI);

³Fondazione SISA, Milano

SUMMARY

People with familial hypercholesterolemia (FH) have an increased risk of developing cardiovascular disease (CVD), mainly due to the elevated levels of LDL cholesterol (LDL-C) since birth. However, this risk is not the same in all FH subjects and appears to be modulated by other risk factors besides LDL-C. Among these, traditional risk factors have a different predictive value in FH subjects compared to the general population, since they can underestimate the CVD risk in FH subjects, already with an inherently high baseline risk. The aim of this work was to present the current knowledge regarding parameters and methods that can help implement the stratification of CVD risk in subjects with the FH phenotype, to better identify those who need a more intensive approach early. An in-depth study of the genotype can provide important information, since it has been suggested that the monogenetic or polygenic basis of the disease may have a different impact on CVD risk, as well as the assessment of the levels of other lipid parameters such as HDL and Lp(a). Cardiovascular imaging also represents a promising tool for overcoming the obstacles represented by the stratification of cardiovascular risk in FH, including carotid intima-media thickness, coronary calcium score and coronary angiography with computed tomography. Some of these factors have already been integrated into some risk algorithms developed for FH subjects, showing interesting results even though they cannot replace clinical judgment.

Keyword: *Familial hypercholesterolemia, cardiovascular risk stratification, atherosclerosis, cardiovascular disease.*

Introduzione

L'ipercolesterolemia familiare (FH) è una malattia genetica di frequente riscontro nella pratica clinica (1, 2), caratterizzata da elevati livelli di colesterolo LDL

Indirizzo per la corrispondenza

Manuela Casula

E-mail: manuela.casula@unimi.it

(LDL-C) sin dalla nascita, con conseguente insorgenza precoce dell'aterosclerosi e aumento del rischio di sviluppare malattie cardiovascolari (CVD) (3, 4).

I fattori di rischio tradizionali, quali età, sesso maschile, fumo di sigaretta, ipertensione arteriosa, livelli elevati di LDL-C e bassi di HDL-C, svolgono tutti un ruolo nei pazienti con FH, ma il loro valore predittivo è diverso da quello della popolazione generale. Sebbene il rischio cardiovascolare nei pazienti con FH sia principalmente determinato dal grado di innalzamento dei livelli di LDL-C, il rischio di malattia coronarica (*Coronary Heart Disease* – CHD) nella FH non è dovuto esclusivamente alla concentrazione plasmatica di LDL-C: la gravità e l'espressione clinica sono variabili persino all'interno della stessa famiglia, in cui tutti sono portatori dello stesso difetto genetico, che codifica per il recettore delle LDL (*LDLR*) (5). È stata riportata una significativa variabilità nell'incidenza di eventi cardiovascolari (CV) nei pazienti con FH, anche tra quelli portatori delle stesse mutazioni genetiche, con livelli comparabili di LDL-C (6, 7). Inoltre, alcuni pazienti con FH eterozigote (HeFH) possono andare incontro a eventi CV prematuri nonostante una terapia ipolipemizzante massimale, mentre altri non sviluppano CVD nonostante un marcato innalzamento di LDL-C (8). Le evidenze suggeriscono come una complessa interazione di molteplici modificatori di rischio CV, tra cui fattori ambientali e genetici, giochino un ruolo nello spiegare l'elevata eterogeneità del fenotipo clinico e la variabilità dell'incidenza di CVD nei pazienti FH, al di là dei livelli di LDL-C (9).

Gli eventi coronarici precoci sono un fenomeno accertato nei pazienti con FH, con un'età media di insorgenza dei sintomi coronarici pari a 45 anni negli uomini e 55 anni nelle donne (10). Poiché, ad

eccezione dei casi più gravi, i segni fisici dell'FH non sono presenti fin dalle prime decadi di vita ma si sviluppano più tardi, definire una diagnosi in individui giovani è spesso difficile. L'età di insorgenza e la gravità della CVD nei pazienti con FH sono abbastanza variabili, perciò è difficile decidere quanto aggressivo debba essere il trattamento per prevenire la progressione dell'aterosclerosi e come monitorare tale progressione in questi pazienti. La stratificazione del rischio di aterosclerosi coronarica subclinica nei pazienti con FH consentirebbe di identificare i soggetti eleggibili per un trattamento intensivo in età più giovane. Attualmente non è disponibile un test di *screening* affidabile per prevedere l'entità e la progressione dell'aterosclerosi e degli eventi cardiovascolari maggiori nei soggetti FH asintomatici. Le attuali linee guida raccomandano di non utilizzare i classici algoritmi di rischio, come il Framingham o lo SCORE, nei pazienti FH, in quanto questi punteggi di rischio si basano su dati provenienti dalla popolazione generale e sottostimano significativamente il rischio cardiovascolare nell'arco della vita dei pazienti con FH: è stato proposto l'utilizzo di alcuni *marker* di aterosclerosi, così come la valutazione di alcuni fattori strettamente associati al rischio cardiovascolare nei soggetti FH (11).

Genotipo

In molti individui con un fenotipo clinico di FH non è possibile identificare una variante monogenica associata alla patologia (12, 13). Questi soggetti possono avere una causa poligenica, ambientale o monogenica sconosciuta di ipercolesterolemia. Rimane tuttora dibattuto il ruolo dell'indagine genetica in questi soggetti; al di là delle ripercussioni sullo *screening* familiare, è stato suggerito che la base monogenica o

poligenica abbia un effetto differente sul rischio cardiovascolare, a parità di livelli di LDL-C (14). Trinder e coll. hanno condotto uno studio di coorte utilizzando i dati dalla UK Biobank e analizzando l'associazione del genotipo con il rischio di rivascolarizzazione coronarica e carotidea, infarto miocardico, ictus ischemico e mortalità per tutte le cause tra soggetti con FH monogenica, ipercolesterolemia poligenica (>95° percentile del punteggio poligenico) o ipercolesterolemia non genetica a livelli comparabili di LDL-C. È stato riscontrato un *trend* significativo e graduale verso un maggior rischio di CVD tra i soggetti con ipercolesterolemia non genetica, ipercolesterolemia poligenica e FH monogenica (*hazard ratio* [HR] 1,26; IC95% 1,03-1,55; P=0,03). Questi risultati sono coerenti con quelli di una precedente indagine che ha rilevato l'associazione della FH monogenica con un rischio di CVD significativamente maggiore rispetto all'ipercolesterolemia poligenica, a livelli simili di LDL-C (15). Una possibile spiegazione dell'aumento del rischio è che l'ipercolesterolemia monogenica possa manifestarsi più precocemente nel corso della vita rispetto all'ipercolesterolemia poligenica, portando a una maggiore esposizione cumulativa a elevati livelli di LDL-C (16). È possibile che nel gruppo poligenico altri fattori di rischio per CHD siano meno prevalenti, per esempio livelli più elevati di lipoproteina(a) o livelli più bassi di colesterolo ad alta densità (HDL-C) (10). È anche possibile che l'ipercolesterolemia poligenica risponda meglio della FH monogenica ai farmaci ipocolesterolemizzanti (17).

Fattori lipidici

Il peso relativo dell'HDL-C nella predizione del rischio CV nei pazienti FH è piuttosto elevata rispetto ad altri punteg-

gi predittivi del rischio (Framingham e SCORE) nella popolazione generale. Nella FH, l'LDL-C estremamente elevato porta a un'aterosclerosi subclinica precoce; è stato suggerito come la capacità di trasporto inverso del colesterolo, rappresentata dai livelli di HDL-C, diventi un fattore chiave per limitare la progressione dell'aterosclerosi e il verificarsi di eventi CVD (18). La funzionalità delle HDL definisce il grado di protezione dall'aterosclerosi: si ritiene dunque che influisca sui futuri eventi cardiovascolari. Diversi studi hanno riportato una diminuzione delle funzioni delle HDL nei pazienti con FH: in uno studio che ha analizzato 259 soggetti con FH e 208 soggetti senza FH, le dimensioni delle HDL erano significativamente più piccole nei soggetti con FH (19). Un altro studio ha analizzato i principali componenti del trasporto inverso del colesterolo in 12 soggetti con FH e 12 soggetti sani (20): le particelle HDL2 dei pazienti con FH mostravano una ridotta capacità di efflusso del colesterolo attraverso lo *scavenger receptor* SR-BI e ABCG1. Per quanto riguarda l'associazione della funzionalità delle HDL con l'aterosclerosi nei soggetti con HeFH, Ogura e coll. hanno riportato che una ridotta capacità di efflusso del colesterolo era associata a un maggior rischio di malattia cardiovascolare su base aterosclerotica (ASCVD) (21). Questi risultati suggeriscono la valutazione delle funzionalità delle HDL come potenziale misura per predire i rischi cardiovascolari aterosclerotici nei pazienti con HeFH.

La lipoproteina(a) [Lp(a)] è un fattore di rischio accertato per le malattie cardiovascolari (22) e, indipendentemente dai livelli di LDL-C, è stato costantemente riportato che il suo livello sierico è significativamente più alto nei pazienti con FH, soprattutto in quelli con un evento coronarico precoce (23). Nello studio SA-

FEHEART, che ha analizzato 1960 soggetti HeFH e 957 soggetti non FH, è emerso un aumento del livello di Lp(a) nei soggetti FH con ASCVD (24). Inoltre, il livello di Lp(a) era un predittore di ASCVD nei soggetti FH. L'aumento del rischio era indipendente dall'età, dal sesso, dallo stato di fumatore, dalle altre lipoproteine e dal tipo di mutazione nel gene *LDLR*. In particolare, livelli di Lp(a) >50 mg/dL con mutazione *LDLR* negativa (ovvero associata a una assenza quasi completa della funzionalità recettoriale) erano associati al maggior rischio cardiovascolare. Lo studio SAFEHEART ha riportato anche un'altra analisi di 2927 familiari di 755 soggetti con HeFH (25). Nel corso di un follow-up di oltre 5 anni, nei soggetti con HeFH e un livello elevato di Lp(a), il rischio cardiovascolare era maggiore, indipendentemente dai fattori di rischio convenzionali. Un recente studio ha fornito ulteriori evidenze sull'associazione della Lp(a) con la stenosi della valvola aortica nei soggetti con HeFH (26), e il ruolo predittivo di Lp(a) sugli eventi di ASCVD è stato confermato anche in una coorte giapponese di soggetti HeFH (27).

Tecniche di imaging

Sebbene esistano molti marcatori clinici e di laboratorio in grado di fornire informazioni prognostiche incrementalmente, il perfezionamento della stratificazione del rischio con misure di aterosclerosi coronarica subclinica in soggetti FH asintomatici sembra essere il più promettente. È importante chiarire che il ruolo della diagnostica per immagini nell'FH è molto diverso rispetto all'uso abituale nella popolazione generale. Nel contesto dell'FH, l'utilità dell'*imaging* è quella di identificare i soggetti che potrebbero essere idonei ad approcci terapeutici più aggressivi, oltre alle modifiche dello stile di vita e alla te-

rapia con statine. Le modalità di *imaging* studiate nei pazienti con FH includono lo spessore dell'intima-media carotidea (cIMT), il punteggio del calcio coronarico (CAC) e l'angiografia con tomografia computerizzata (TC) coronarica.

Spessore dell'intima-media carotidea

Per quanto riguarda la cIMT, diversi studi clinici hanno dimostrato che le variazioni della cIMT rimangono sensibili alle variazioni dei livelli di LDL-C e che la cIMT può essere utilizzata nella valutazione della progressione dell'aterosclerosi carotidea (28). I pazienti con FH in età pediatrica presentano valori di cIMT più elevati rispetto ai controlli di pari età con livelli lipidici normali (29), il che suggerisce l'utilità di un marcatore non invasivo del rischio cardiovascolare su base aterosclerotica (ASCVD). In effetti, i bambini con FH avviati alla terapia con statine e seguiti per 20 anni hanno riportato una minore progressione della cIMT e un minor numero di eventi cardiovascolari rispetto ai loro genitori (30). Nonostante questa osservazione, non è stata dimostrata una correlazione tra la cIMT e la malattia vascolare aortica o coronarica nei pazienti con FH (31).

Punteggio del calcio coronarico

Il punteggio CAC è stato valutato nelle popolazioni FH per un'ulteriore stratificazione del rischio di ASCVD. Una metanalisi pubblicata nel 2020 (32) ha dimostrato che l'assenza di CAC, forte marcatore di basso rischio (33), è stata riscontrata comunemente tra i soggetti con FH (45% della popolazione in studio). Questa osservazione è importante se si considera che la malattia coronarica si manifesta molto più precocemente nelle persone con FH rispetto alla popolazione generale. Infatti, Miname e coll. (34) hanno seguito 206

persone con FH geneticamente determinata per 3,7 anni e hanno riscontrato che la CAC era l'unico marcatore indipendentemente associato a futuri eventi ASCVD: punteggi CAC elevati erano correlati a una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari avversi maggiori, mentre in assenza di CAC non sono stati osservati eventi. Lo studio di Gallo e coll. (35) supporta il ruolo della CAC come strumento di stratificazione del rischio di ASCVD nella HeFH: gli autori hanno seguito 1624 pazienti francesi e spagnoli con FH confermata dal test genetico per una mediana di 2,7 anni, sottoposti al test CAC: i partecipanti che hanno presentato eventi clinici hanno mostrato punteggi CAC più elevati (387 [range interquartile: 146-879] vs 8 [range interquartile: 0-109]) e una maggiore frequenza di CAC >100 (82,72% vs 26,18%); solo 3 partecipanti (3,7%) con eventi avevano un punteggio CAC pari a 0 rispetto ai 627 (40,64%) senza eventi.

Il punteggio CAC sembrerebbe dunque avere un ruolo importante nella discriminazione precoce delle forme più gravi di HeFH, nonostante l'assenza di fattori di rischio aggiuntivi tradizionali. I risultati di questa valutazione possono tradursi in un miglioramento e in un'intensificazione personalizzata della terapia ipolipemizzante. Sono necessari ulteriori studi per comprendere meglio il processo fisiopatologico alla base delle calcificazioni coronariche in questa malattia genetica e spiegarne l'elevata variabilità del fenotipo.

Angiografia con tomografia computerizzata (TC) coronarica

Infine, è stato dimostrato che la TC coronarica può contribuire a stratificare il rischio nei pazienti asintomatici con FH. La TC coronarica è una modalità di *imaging* non invasiva utile per valutare l'aterosclerosi coronarica in pazienti sintoma-

tici e asintomatici ad alto rischio. L'esame diretto del lume vasale mediante TC ha dimostrato una capacità diagnostica paragonabile a quella dei metodi invasivi per la visualizzazione dei dettagli anatomici e del grado di stenosi del lume coronarico e per la valutazione del carico lipidico della placca (36). L'*imaging* cardiovascolare rappresenta uno strumento promettente per superare le principali sfide rappresentate dalla stratificazione del rischio cardiovascolare nella FH. Data l'espressione eterogenea del fenotipo FH, l'uso selettivo dell'*imaging* offre un metodo promettente di stratificazione, nonostante il rischio di base intrinsecamente elevato di questa popolazione.

Integrazione dei fattori in algoritmi di rischio

Gli studi pubblicati sulla FH eterozigote (HeFH) hanno suggerito diversi fattori di rischio clinici associati all'ASCVD. Tenendo conto di queste evidenze, l'*International Atherosclerosis Society* (IAS) ha recentemente proposto una definizione di FH grave (37), questa comprende tre diversi approcci basati sullo stato clinico dei pazienti: nei soggetti con HeFH senza storia di ASCVD, la diagnosi di FH grave è definita dai livelli di LDL-C senza trattamento e dal numero di fattori di rischio correlati (*Figura 1*), in quelli con aterosclerosi coronarica subclinica dalla presenza alla TC di calcificazione o di stenosi dell'arteria coronaria, mentre in quelli con storia clinica di ASCVD la FH è, per definizione, grave.

Pérez-Calahorra e coll. hanno valutato l'associazione tra FH grave e malattia cardiovascolare, trovando che la forma grave era associata alla presenza di malattie cardiovascolari (*odds ratio* [OR] 3,016; IC95% 3,136-4,257; $P < 0,001$) (39). Uno studio

| Diagnosi di FH severa basata su definizione IAS | | |
|--|---|--|
| FH senza ASCVD | FH con aterosclerosi subclinica | FH con ASCVD clinica |
| <p>Elevati livelli di LDL-C non in trattamento + fattori di rischio</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDL-C > 400 mg/dL • LDL-C > 310 mg/dL + 1 fattore di rischio* • LDL-C > 190 mg/dL + 2 fattori di rischio* <p>* Fattori di rischio per FH severa Età > 40 anni senza trattamento, fumo, sesso maschile, ipertensione, diabete mellito, malattia renale cronica, BMI > 30 kg/m², storia familiare di CAD prematura, HDL < 40 mg/dL, Lp(a) > 50 mg/dL</p> | <p>CAC score</p> <ul style="list-style-type: none"> > 100 Agatston oppure > 75th percentile per età e sesso* <p>Angiografia TC</p> <ul style="list-style-type: none"> Ostruzioni > 50% oppure Presenza di placche non ostruttive in più di un vaso <p><small>* CAC score calcolati usando i criteri di <i>Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis</i></small></p> | <p>Definizione di ASCVD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pregresso infarto del miocardio • Rivascolarizzazione coronarica • Stroke ischemico non embolico • Attacco ischemico transitorio • <i>Claudicatio</i> intermittente |

Figura 1 - Definizione di HeFH grave secondo la IAS (modificata da (38)).

recente ha esaminato se la definizione di gravità in accordo con l'IAS potesse predire la mortalità cardiaca: i soggetti con FH grave presentavano il 64% in più di mortalità per malattia coronarica rispetto a quelli non gravi (P=0,007).

Nel 2017 è stato proposto il Montreal FH-SCORE, un calcolatore del rischio di ASCVD specifico per soggetti FH (40, 41). Lo *score* utilizza cinque fattori di rischio clinici: età, HDL-C, sesso maschile, ipertensione e fumo, arrivando a spiegare il 43,8% della variazione di frequenza delle CVD. Un valore maggiore di 20 è risultato associato a un rischio di 10,3 volte superiore di sviluppare eventi futuri rispetto valori inferiori.

Pérez de Isla e coll. hanno stabilito l'equazione di rischio SAFEHEART utilizzando il registro prospettico spagnolo (42). Questo studio ha incluso 2404 pazienti con HeFH con un *follow-up* medio di osservazione di 5,5 anni: età, sesso maschile, storia di precedenti ASCVD, ipertensione, aumento dell'indice di massa corporea, fumo, livelli di LDL-C e di Lp(a) sono risultati predittori indipendenti di futura

insorgenza di ASCVD; più recentemente (35), l'aggiunta della CAC al modello ha mostrato di migliorare significativamente la predizione. Inoltre, l'aggiunta della CAC ha riclassificato il rischio in quasi la metà (45,4%) dei partecipanti allo studio: rispettivamente nel 40% e nel 50% di quelli considerati ad alto e basso rischio dal SAFEHEART. Una limitazione dell'equazione di rischio SAFEHEART è che questa coorte includeva pazienti con FH in contesti di prevenzione primaria e secondaria; un'altra limitazione è rappresentata dal fatto che il SAFEHEART includeva solo individui spagnoli e nessun'altra etnia.

L'FH-Risk SCORE (43) è stato sviluppato utilizzando un'ampia coorte prospettica multinazionale di pazienti con FH senza storia di ASCVD. Questo punteggio di rischio include sesso, età, HDL-C, LDL-C, ipertensione, fumo e livelli di Lp(a). Un FH-Risk-SCORE più alto è stato associato a una peggiore sopravvivenza libera da ASCVD a 10 anni (HR 5,52; IC95% 3,94-7,73; P<0,0001), sopravvivenza libera da eventi a 10 anni (HR 4,64; IC95% 2,66-8,11; P<0,0001) e sopravvivenza a 30 anni dov-

ta a morte per cause cardiache (HR 10,73; IC95% 2,51-45,79; P=0,0014).

Il ruolo del diabete è stato indagato in diversi studi. Sebbene sia evidente come la sua presenza possa peggiorare il quadro di rischio CV di un paziente FH e si configuri come uno degli obiettivi del trattamento farmacologico, la sua capacità predittiva in aggiunta ad altri fattori di rischio è risultata minima, poiché la prevalenza di questa patologia è solitamente bassa nei soggetti FH (44, 45).

Conclusioni

I dati sinora raccolti suggeriscono come sia possibile dare priorità a fattori di rischio diversi dal solo valore di LDL-C nel trattamento dei pazienti con FH, poiché essi svolgono un ruolo cruciale nel perfezionamento della stratificazione del rischio cardiovascolare. Un'applicazione clinica di questo approccio potrebbe essere quella di modulare il trattamento in base al rischio nella prevenzione primaria. Na-

turalmente, il primo passo del trattamento farmacologico rimane l'ottimizzazione della terapia con statine in tutti i soggetti con FH, indipendentemente dal rischio di ASCVD previsto a 10 anni. Inoltre, il trattamento dovrebbe essere iniziato in giovane età, poiché l'esposizione cronica a LDL-C elevate è il fattore di rischio più importante per l'ASCVD nei pazienti con FH. Come secondo passo, i medici dovrebbero valutare e trattare altri fattori di rischio per l'ASCVD, come l'ipertensione, il diabete e il fumo, attraverso modifiche dello stile di vita o trattamenti farmacologici appropriati. Come terzo passo, i pazienti con un rischio moderato o elevato di eventi ASCVD potrebbero essere prioritariamente sottoposti a una terapia ipolipemizzante aggiuntiva. Sebbene queste stratificazioni del rischio possano essere applicate ai pazienti con FH nella pratica clinica, sono necessarie ulteriori indagini per determinare se questo approccio è in grado di migliorare gli esiti cardiovascolari della malattia. Inoltre, è importante sottolineare che l'u-

RIASSUNTO

I soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare (FH) presentano un aumentato rischio di sviluppare malattia cardiovascolare (CVD), principalmente determinato dall'incremento dei valori di colesterolo LDL (LDL-C) fin dalla nascita. Tuttavia, questo rischio non è lo stesso in tutti i soggetti FH e pare essere modulato da altri fattori di rischio oltre al LDL-C. Tra questi, i fattori di rischio tradizionali hanno un valore predittivo differente nei soggetti FH rispetto alla popolazione generale, poiché possono sottostimare il rischio CVD in soggetti FH, già con un rischio di base intrinsecamente elevato. Scopo di questo lavoro è stato quello di presentare le conoscenze attuali riguardo a parametri e metodiche che possono contribuire ad implementare la stratificazione del rischio CVD in soggetti con fenotipo FH, per meglio identificare quelli che necessitano precocemente di un approccio più intensivo. L'approfondimento del genotipo può fornire informazioni importanti, poiché è stato suggerito come la base monogenetica o poligenica della patologia possa avere un impatto differente sul rischio CVD, così come la valutazione dei livelli di altri parametri lipidici quali HDL e Lp(a). Anche l'*imaging* cardiovascolare rappresenta uno strumento promettente per superare gli ostacoli rappresentati dalla stratificazione del rischio cardiovascolare nella FH, includendo lo spessore dell'intima-media carotidea, il punteggio del calcio coronarico e l'angiografia coronarica con tomografia computerizzata. Parte di questi fattori sono già stati integrati in alcuni algoritmi di rischio sviluppati per i soggetti FH, mostrando risultati interessanti pur non potendo sostituire il giudizio clinico.

Parole chiave: *Ipercolesterolemia familiare, stratificazione del rischio, aterosclerosi, malattia cardiovascolare.*

so degli *score* di rischio non deve sostituire il giudizio clinico, poiché molti altri fattori che non fanno parte degli algoritmi proposti possono modulare il quadro clinico del paziente, come il diabete, l'insufficienza renale, lo stile di vita, i fattori ambientali o genetici, nonché la presenza di malattie infiammatorie.

Bibliografia

- Brunham LR, Hegele RA. What Is the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia? Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2021; 41 (10): 2629-2631.
- Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. Journal of the American College of Cardiology. 2020; 75 (20): 2553-2566.
- Yuan G, Wang J, Hegele RA. Heterozygous familial hypercholesterolemia: an underrecognized cause of early cardiovascular disease. CMAJ. 2006; 174 (8): 1124-1129.
- Besseling J, Kindt I, Hof M, Kastelein JJ, Hutten BA, Hovingh GK. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: a study of a cohort of 14,000 mutation carriers. Atherosclerosis. 2014; 233 (1): 219-223.
- Ferrieres J, Lambert J, Lussier-Cacan S, Davignon J. Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia patients with the same LDL receptor gene mutation. Circulation. 1995; 92 (3): 290-295.
- Sijbrands EJ, Westendorp RG, Defesche JC, de Meier PH, Smelt AH, Kastelein JJ. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study. BMJ. 2001; 322(7293): 1019-1023.
- Santos RD. Phenotype vs. genotype in severe familial hypercholesterolemia: what matters most for the clinician? Current opinion in lipidology. 2017; 28 (2): 130-5.
- Galema-Boers AM, Lenzen MJ, Engelkes SR, Sijbrands EJ, Roeters van Lennep JE. Cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia using optimal lipid-lowering therapy. Journal of clinical lipidology. 2018; 12 (2): 409-416.
- Bianconi V, Banach M, Pirro M, International Lipid Expert P. Why patients with familial hypercholesterolemia are at high cardiovascular risk? Beyond LDL-C levels. Trends Cardiovasc Med. 2021; 31 (4): 205-125.
- Neil HA, Seagroatt V, Betteridge DJ, et al. Established and emerging coronary risk factors in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. Heart. 2004; 90 (12): 1431-1437.
- Sharifi M, Rakhit RD, Humphries SE, Nair D. Cardiovascular risk stratification in familial hypercholesterolaemia. Heart. 2016; 102 (13): 1003-1008.
- Taylor A, Wang D, Patel K, et al. Mutation detection rate and spectrum in familial hypercholesterolaemia patients in the UK pilot cascade project. Clinical genetics. 2010; 77 (6): 572-580.
- Mozas P, Castillo S, Tejedor D, et al. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in Spain: identification of 39 novel and 77 recurrent mutations in LDLR. Human mutation. 2004; 24 (2): 187.
- Trinder M, Francis GA, Brunham LR. Association of Monogenic vs Polygenic Hypercholesterolemia With Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. JAMA cardiology. 2020; 5 (4): 390-309.
- Trinder M, Li X, DeCastro ML, et al. Risk of Premature Atherosclerotic Disease in Patients With Monogenic Versus Polygenic Familial Hypercholesterolemia. Journal of the American College of Cardiology. 2019; 74(4): 512-522.
- Sharifi M, Higginson E, Bos S, et al. Greater preclinical atherosclerosis in treated monogenic familial hypercholesterolemia vs. polygenic hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2017; 263: 405-411.
- D'Erasmo L, Minicocci I, Di Costanzo A, et al. Clinical Implications of Monogenic Versus Polygenic Hypercholesterolemia: Long-Term Response to Treatment, Coronary Atherosclerosis Burden, and Cardiovascular Events. J Am Heart Assoc. 2021; 10 (9): e018932.
- Hellerstein M, Turner S. Reverse cholesterol transport fluxes. Current opinion in lipidology. 2014; 25 (1): 40-47.
- Hogue JC, Lamarche B, Gaudet D, et al. Relationship between cholesteryl ester transfer protein and LDL heterogeneity in familial hypercholesterolemia. J Lipid Res. 2004; 45 (6): 1077-1083.
- Bellanger N, Orsoni A, Julia Z, et al. Atheroprotective reverse cholesterol transport pathway is defective in familial hypercholesterolemia. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2011; 31 (7): 1675-1681.
- Ogura M, Hori M, Harada-Shiba M. Association Between Cholesterol Efflux Capacity and Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients

- With Familial Hypercholesterolemia. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2016; 36 (1): 181-188.
22. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *European heart journal*. 2010; 31 (23): 2844-2853.
 23. Nenseter MS, Lindvig HW, Ueland T, et al. Lipoprotein(a) levels in coronary heart disease-susceptible and -resistant patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2011; 216 (2): 426-432.
 24. Alonso R, Andres E, Mata N, et al. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 63 (19): 1982-1989.
 25. Ellis KL, Perez de Isla L, Alonso R, Fuentes F, Watts GF, Mata P. Value of Measuring Lipoprotein(a) During Cascade Testing for Familial Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019; 73 (9): 1029-1039.
 26. Perez de Isla L, Watts GF, Alonso R, et al. Lipoprotein(a), LDL-cholesterol, and hypertension: predictors of the need for aortic valve replacement in familial hypercholesterolaemia. *European heart journal*. 2021; 42 (22): 2201-2211.
 27. Naito R, Daida H, Masuda D, et al. Relation of Serum Lipoprotein(a) Levels to Lipoprotein and Apolipoprotein Profiles and Atherosclerotic Diseases in Japanese Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: Familial Hypercholesterolemia Expert Forum (FAME) Study. *J Atheroscler Thromb*. 2022; 29 (8): 1188-1200.
 28. Baldassarre D, Hamsten A, Veglia F, et al. Measurements of carotid intima-media thickness and of interadventitia common carotid diameter improve prediction of cardiovascular events: results of the IMPROVE (Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012; 60 (16): 1489-1499.
 29. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet*. 2004; 363 (9406): 369-370.
 30. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2019; 381 (16): 1547-1556.
 31. Miname MH, Santos RD. Reducing cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia: Risk prediction and lipid management. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019; 62 (5): 414-422.
 32. Mszar R, Grandhi GR, Valero-Elizondo J, et al. Absence of Coronary Artery Calcification in Middle-Aged Familial Hypercholesterolemia Patients Without Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13 (4): 1090-1092.
 33. Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, et al. Role of Coronary Artery Calcium Score of Zero and Other Negative Risk Markers for Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2016; 133 (9): 849-858.
 34. Miname MH, Bittencourt MS, Moraes SR, et al. Coronary Artery Calcium and Cardiovascular Events in Patients With Familial Hypercholesterolemia Receiving Standard Lipid-Lowering Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019; 12 (9): 1797-804.
 35. Gallo A, Perez de Isla L, Charriere S, et al. The Added Value of Coronary Calcium Score in Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021; 14 (12): 2414-2424.
 36. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijff JD, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 52 (25): 2135-2144.
 37. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, et al. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4 (10): 850-861.
 38. Kataoka Y, Funabashi S, Doi T, Harada-Shiba M. How Can We Identify Very High-Risk Heterozygous Familial Hypercholesterolemia? *J Atheroscler Thromb*. 2022; 29 (6): 795-807.
 39. Perez-Calahorra S, Sanchez-Hernandez RM, Plana N, et al. Value of the Definition of Severe Familial Hypercholesterolemia for Stratification of Heterozygous Patients. *Am J Cardiol*. 2017; 119 (5): 742-748.
 40. Paquette M, Brisson D, Dufour R, Khoury E, Gaudet D, Baass A. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia: Validation and refinement of the Montreal-FH-SCORE. *Journal of clinical lipidology*. 2017; 11 (5): 1161-1167 e3.
 41. Paquette M, Dufour R, Baass A. The Montreal-FH-SCORE: A new score to predict cardiovas-

- cular events in familial hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology*. 2017; 11 (1): 80-86.
42. Perez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation*. 2017; 135 (22): 2133-2144.
43. Paquette M, Bernard S, Cariou B, et al. Familial Hypercholesterolemia-Risk-Score: A New Score Predicting Cardiovascular Events and Cardiovascular Mortality in Familial Hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2021; 41 (10): 2632-2640.
44. Paquette M, Bernard S, Ruel I, Blank DW, Genest J, Baass A. Diabetes is associated with an increased risk of cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology*. 2019; 13 (1): 123-128.
45. Besseling J, Kastelein JJ, Defesche JC, Hutten BA, Hovingh GK. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *Jama*. 2015; 313 (10): 1029-1036.