

HİPERKOLESTEROLEMİLİ ÇOCUĞA YAKLAŞIM

Dr. Leyla Tümer

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı

- Hiperkolesterolemi multifaktoriyel bir metabolik bozukluktur.
- Hastalığa duyarlılığı arttıran genetik faktörlerin yanı sıra diyet ve fiziksel aktivite gibi çevresel faktörlerin de hastalığın gidişini belirlemede önemli rolü vardır.

Sınıflama

İdiyopatik hiperkolesterolemi: Poligenik, risk faktör ilişkili multifaktöriyel

Monogenik hiperkolesterolemi

- Ailesel hiperkolesterolemi
- Ailevi defektif ApoB
- Otozomal resesif hiperkolesterolemi
- PSCKP mutasyonu
- Sitositerolemi

İkincil Hiperkolesterolemi nedenleri

Endokrin

- Hipotiroidizm
- Hipopituitarizm
- Diabetes mellitus

Metabolik

- Gaucher hastalığı
- Glikojen depo hastalığı
- Tay-Sachs hastalığı
- Niemann-Pick hastalığı

Renal

- Nefrotik sendrom
- Hemolitik üremik sendrom

Karaciğer hastalıkları

- Hepatit
- Kolestaz (benign tekrarlayıcı intrahepatik kolestaz, konjenital bilier atrezi, Allagyle sendromu)

İlaçlar

- Androjenler
- Diüretikler (tiazid grubu, lüp diüretikleri)
- Glukokortikoidler
- İmmunosuppressifler (Siklosporin, tacrolimus)
- Oral kontraseptifler
- Beta blokürler
- Enzim indüksiyonu yapan antiepileptikler
- Retinoidler gibi

Diğer

- Anoreksiya nervosa

- SLE
- Klinefelter sendromu

Hiperkolesterolemi- Niye önemli?

1. Hiperkolesterolemi ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür
2. Türkiyede ölüm nedenleri sırasında 1. sırayı ateroskleroz ve koroner kalp hastalıkları almaktadır
3. Son 40 yıldır yapılan çalışmalar aterosklerozun çocukluk çağına başladığını ve tüm yaşam boyunca devam eden bir patoloji olduğunu göstermektedir.
4. Kolesterol düzeyleri çocukluk ve gençlik döneminde yüksek olabilir ve bu artmış konsantrasyonlar erişkin dönemde artmış ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riski ile birlikte.

Hangi değer yüksek ?

Yaş ve cinse göre oluşturulmuş persentillerin kullanılması önerilmektedir. Buna göre:

- **LDL %95 ↑ Anormal**
- **LDL %90-95 Sınır değer**
- **HDL %5 ↓ Anormal**
- **HDL %5-10 Sınır değer kabul edilir.**

Tablo 1'de Amerikan Pediatri Akademisinin önerdiği yaşa ve cinse göre persentiller verilmiştir.

	Erkek			Kadın		
	5-9 yaş	10-14 yaş	15-19 yaş	5-9 yaş	10-14 yaş	15-19 yaş
Total Kolesterol, mg/dl						
50. Persentil	153	161	152	164	159	157
75. Persentil	168	173	168	177	171	176
90. Persentil	183	191	183	189	191	198
95. Persentil	186	201	191	197	205	208
Trigliserid, mg/dl						
50. Persentil	48	58	68	57	68	64
75. Persentil	58	74	88	74	85	85
90. Persentil	70	94	125	103	104	112
95. Persentil	85	111	143	120	120	126
LDL, mg/dl						
50. Persentil	90	94	93	98	94	93
75. Persentil	103	109	109	115	110	110
90. Persentil	117	123	123	125	126	129
95. Persentil	129	133	130	140	136	137
HDL, mg/dl						
50. Persentil	38	37	30	36	37	35
75. Persentil	43	40	34	38	40	38
90. Persentil	49	46	39	48	45	43
95. Persentil	55	55	46	52	52	51

Tablo1: Yaşa ve cinse göre LDL ve HDL persentilleri

Tek ölçüm tanı için yeterli mi?

Anormal sonuç elde edildiğinde en az 3 hafta sonra testin tekrarı gereklidir.

Tek başına total kolesterol ölçümü yeterli mi?

Total kolesterol
LDL
Trigliserid
HDL birlikte bakılmalıdır

Açlık - Tokluk kan düzeyi ?

- En az 8 saat, ideali 12-14 saat açlık sonrası kan örneği alınmalıdır.
- Akut değişikliklerden (hastalık,hospitalizasyon gibi) değerlerin etkilenebileceği unutulmamalıdır.
-

Çocuklarda hiperkolesterolemi taraması yapılmalı mıdır?

Taramada Amaç:

- Progresif ateroskleroza olan ve erişkin dönemde KVH riski en yüksek olan çocuk ve adolesanları tanımlamaktır.

Problem:

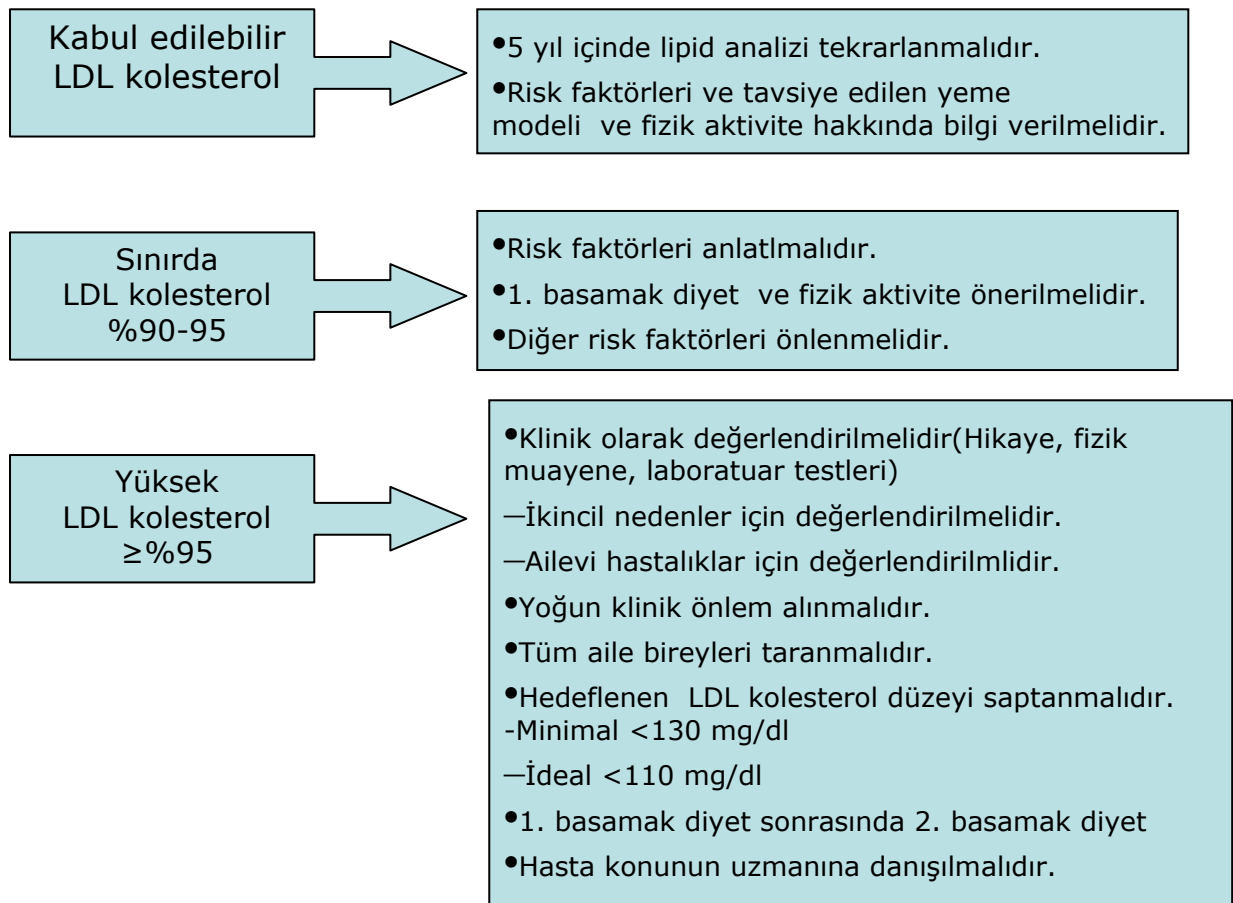
- Ailesel hiperkolesterolemisi olmayan çocuklarda halen ateroskleroz gelişimini yeterince tanımlayacak klinik uygulamayı invaziv olmayan bir yöntem yoktur.
- Tüm araştırmacılar ve klinisyenler risk tanımlamasını kolesterol düzeyine göre yapmaktadırlar.
- Erişkinlerde geliştirilmiş risk skorlaması vardır, böyle bir skorlama ne yazık ki çocuklar için henüz yoktur.
- Özellikle poligenik multifaktöriyel hiperkolesterolemilerde çocukluk çağındaki belli kolesterol düzeylerinin erişkindeki KVH riskini belirleyeceğine dair kesin veriler de yoktur.

Tarama ile ilgili en son öneriler:

- Ailede dislipidemi öyküsü (+)se
KVH erkeklerde 55 yaştan önce
Kadınlarda 65 yaştan önce
- Aile öyküsü bilinmiyorsa veya güvenilir değilse
- Diğer risk faktörleri (+)se
Aşırı kilo BMI 85. p üzerinde
Obezite BMI 95.p üzerinde
Hipertansiyon (kan basıncı 95.p üzerinde)
Sigara
Diyabet gibi
tarama yapılması önerilmektedir.

- İlk tarama 2 yaşından sonra yapılmalıdır.
- 10 yaşından daha geç yapılmamalıdır.
- Açlık lipid profili alınmalı, sadece kolesterol bakılmamalıdır.
- İlk tarama normale 3-5 yıl sonra tekrarlanmalıdır.

Hiperkolesterolemi saptandığında izlem nasıl olmalıdır ? (Şekil 1)



Şekil1: Hiperkolesterolemili hastada izlem

Hiperkolesterolemili hastada diyet nasıl planlanmalıdır?

Tablo2: Hiperkolesterolemide basamak diyeti

	<u>1. basamak</u>	<u>2. basamak</u>
Total yağ (% kalori)	≈ %30	%20-30
Doymuş yağ (%)	%10 ↓	%7↓
Poliansature yağ (%)	%10dan fazla olmayacak	Aynı
Monounsature yağ (%)	Geri kalan total yağ kalorisi	Aynı
Trans yağ asitleri (%)	%1 ↓	Aynı
Kolesterol (mg/gün)	<300mg	<200mg
Karbonhidrat (% kalori)	≈ %55	Aynı
Protein (% kalori)	%15-20	Aynı
Kalori	Normal büyüme gelişmeyi sağlayacak, ideal kiloyu koruyacak veya ideal kiloya inmeyi sağlayacak	

Diyetle ilgili son görüşler:

- Yaşa uygun sağlıklı diyet ve fiziksel aktivite, dengeli kalori alımı daha fazla meyve, sebze balık tahıl ve düşük yağlı süt ürünleri tüketimi önerilmektedir.
- Aşırı kilolu obez çocuklarda primer tedavi kilo kontrolüdür.
- İyi yönlendirilmeden ve izlenmeden verilen yağ ve kolesterol kısıtlı diyet karbonhidrat alımını arttırmakta ve HDL düşüklüğüne ve trigliseridde yükselmeye neden olmaktadır.
- Son çalışmalarda total yağ oranını değiştirmeden sature yağları poliansature yağlarla değiştirme ile LDL de %15oranında düşüş sağlanabildiği gösterilmiştir.
- Aşırı kolesterol ve yağ kısıtlı diyetler HDL düzeylerini ve LDL partikül özelliklerini olumsuz etkileyebilir.

- Önerilen total yağ oranını çok azaltmadan alınan yağ çeşidini düzenlemektir.
- Önerilen yağ çeşidi oranları:

Doymuş yağ oranı: total kalorinin %7'si
Poliansature yağ: %10dan fazla olmayacak şekilde
Monounsature yağ : Geri kalan total yağ kalorisi
Kolesterol: 200mg/gün
Trans yağ asitleri: %1↓

- Diyete çözümlü lif eklenmesi ile LDL düzeyinde yaklaşık %7 düşme sağlanabileceği gösterilmiştir. Lifler safra asitlerindeki kolesterolle bağlanarak enterohepatik siklustan uzaklaştırır. Önerilen doz: çocuğun **yaşı + 5g/gün' dür (maksimum 15 yaşta 20g/gün)**.
- **Bitkisel stanol ve steroller:** Kolesterol emilimini azaltır. Erişkinlerde kolesterol düzeyini %5- 10 oranında azalttığı gösterilmiştir. Çocuklarda bitkisel stanol ve sterollerle ilgili çalışma azdır ancak günde 1,2-1,6 gram verildiğinde LDL düzeylerinde %8-11 oranında azalma olduğu gösterilmiştir. Özellikle çocuklar için yağda eriyen vitaminlerin, özellikle beta karotenin emilimini azaltabileceği şeklinde çekinceler vardır.

Hiperkolesterolemide farmakolojik tedavi gerektiren durumlar:

10 yaş üzerinde tedavi endikasyonu:

Hasta	Sınır değeri
Hiç KVH riski yok	Diyete rağmen (6-12 ay) LDL düzeyleri ısrarla 190mg/dl ↑
Risk faktörleri (+) (obezite, HT, sigara, aile öyküsü)	Diyete rağmen (6-12 ay) LDL düzeyleri ısrarla 160mg/dl ↑
Diyabetli çocuklar	LDL 130mg/dl ↑

8 yaş üzerinde tedavi endikasyonu?

LDL'de çok yükselme varsa (> 500mg/dl) ailevi hiperkolesterolemide olduğu gibi Ayrı değerlendirilmesi gereken durumlar: DM, böbrek hastalığı, konjenital kalp hastalığı, kollajen damar hastalığı, kanser kemoterapisi almış çocuklar gibi özel durumlar.

- Çocuklarda hangi yaşta başlamalı ve hangi ilaç kullanılmalı kanıta dayalı yaklaşım yapmak güçtür.
- Hangi yaşta aterosklerotik olaylar hızlanıyor tam bilinmemekle beraber patoloji çalışmaları yaşla fibröz plak sıklığının arttığını göstermektedir.

Lipid Düşürücü İlaçlar:

Safra asidi reçineleri

- Etki mekanizması: Barsak lümeninde safra asitlerini bağlayarak enterohepatik dolaşımı geri alımlarını engeller. Hepatositlerde kolesterolden safra asiti yapımı uyarılır, hücre içi kolesterol konsantrasyonu azalır. Bu durum hepatosit yüzeyinde LDL reseptör sayısında artışa neden olur ve LDL kolesterol klerensi artar,
- 4-5g/gündoza kullanıldığında LDL kolesterolda yaklaşık 30mg/dl düşüş
- Yan etkileri: Gastrointestinal sistem, konstipasyon, kramplar ve gaz
- Yan etkileri nedeniyle çocuklarda kullanımı zordur.

Fibrik asit türevleri (Fibratlar)

- Etki mekanizması: VLDL, ApoB sentezini inhibe eder ve klerensini artırır: VLDL yapımını azaltır.
- Periferik lipolizi inhibe eder ve serbest yağ asitlerinin hepatic ekskresyonunu azaltır. Hepatik trigliserid yapımını azaltır.
- Hipertrigliseridemilerde tercih edilmelidir.

Nikotinik asit (Niacin)

- Etki mekanizması: VLDL'nin hepatic üretimini azaltır.
- LDL ve Trigliseridi düşürür, HDL'yi yükseltir. Lipoprotein (a)'yı da düşürür.
- Yan etkileri nedeniyle pediatrik kullanımı zordur. Rutin önerilmemelidir.
- Yan etkileri: Yüzde yanma, kızarma (%76), hepatic yetmezlik, KCFT'de %26 yükselme, miyopati, glukoz intoleransı, hiperürisemi

Statinler (HMG coenzim A redüktaz inhibitörleri)

- Çocuklarda farmakolojik tedavide 1. seçenek olarak önerilmektedir.
- Çocuk çalışmaları çoğunlukla ailevi hiperkolesterolemili olgularda yapılmıştır.
- Kolesterol düşürücü etkisi %20-50 dir (Bazal değer ve doza bağlı olarak).
- Çocuklarda 2 yıl süreli kullanımının güvenilir olduğu gösterilmiştir.
- Etki mekanizması:
 - HMG-CoA redüktaz enzimini (kolesterol sentezinde görevli) yarışmalı olarak engeller.
 - Hücre içi kolesterol düzeyini azaltarak karaciğer hücrelerinde LDL r sentezinin artmasına ve kandan LDL alınımının hızlanmasına neden olurlar.
 - Ayrıca endotel işlevini iyileştirir.
 - İnflamasyon cevabını düzenler.
 - Aterom plak stabilitesini korur.
 - Tromboz oluşumunu engeller.
- Yan etkileri: Karaciğer fonksiyon testlerinde ve kreatin kinaz düzeyinde yükselme, miyalji, kramplar ve rabdomiyoliz görülebilir.

Çocuklarda Statin kullanımı için öneriler:

Başlangıç

- İlaç seçimi doktorun tercihine bağlıdır.
- Günde tek doz en düşük dozdan başla genellikle gece yatmadan önce önerilir.
- Bazal CK, ALT, AST değerlerini alınmalıdır.
- Hasta yan etkiler konusunda eğitilmelidir.
Özellikle miyopati: kas krampları, güçsüzlük, asteni varsa son günlerdeki fiziksel aktivite sorgulanmalı
ilaç kesilip CK düzeyine bakılmalıdır.
- Kız hastalarda hamilelik konusunda uyarı yapılmalıdır.
- Diğer ilaçlarla etkileşim için uyarılmalıdır : Niasin ,eritromisin, fibrik asit türevleri gibi.
- 4 hafta sonra açlık lipid profilini alınmalıdır.
CK, ALT, AST düzeylerine bakılmalıdır.
CK için eşik değeri 10 kat yükseklik
ALT ve AST için 3 kat yükseklik
LDL için hedef değerler minimum <130mg/dl ideal< 110mg/dl
- Eğer hedef değerler sağlanmışsa ve laboratuvar bozukluk yoksa tedaviye devam edilmeli, 8 hafta sonra kontrol yapılmalı ve daha sonra 3 ayda bir izlem yapılmalıdır.
- Eğer laboratuvar bozukluk varsa veya semptomlar varsa ilaç geçici olarak kesilmeli, 2 hafta sonra kan testleri tekrarlanmalıdır. Kan değerleri düzeldiyse yakın izleme tekrar başlanabilir.
- Hedef değerler elde edilemediyse doz 2 katına çıkarılabilir. 4 hafta sonra lipid profili tekrarlanır. Önerilen maksimum doza kadar çıkılabilir.

İzlem

- Büyüm izlenmelidir. (boy, vücut ağırlığı, BMI), seksüel gelişim ve Tanner evresi
- Açlık lipoprotein profili, CK, ALT, AST 3-6 ayda bir
- Diyet ve ilaca uyumu izlenmeli ve desteklenmelidir.
- Her kontrolde diğer risk faktörleri aranmalıdır (kilo alımı, sigara, hareketsizlik).

Kolesterol emilimini inhibe edenler (Ezetimibe)

- En yeni grup ilaçlardır.
- Etki mekanizması: Kolesterol emilimini engellerler ancak reçinelerin tersine emilip enterohepatik dolaşıma girerler ve sistemik etkileri olabilir.
- Ezetimibe: erişkinde LDL düzeyini %20 azalttığı gösterilmiş.
- 12 yaş ve üstünü de içeren bir çalışmada statinlerle birlikte kullanıldığında ilave kolesterol düşürücü etkisinin yaklaşık %15 olduğu bildirilmiştir.
- Esas olarak statinlerle birlikte kullanılmaktadır.
- Yan etki : gastrointestinal semptomlardır.

Monogenik hiperkolesterolemiler

Monogenik hiperkolesterolemiler hayat boyu süren ve klinik ve biyokimyasal olarak ağır bulgularla çocukluk veya adolesan dönemde ortaya çıkan metabolik bozukluklardır (Tablo 3). Bu nedenle semptomsuz dönemi uzatmak ve uygun tedaviyi sağlamak için erken ve dramatik yaklaşımlara ve izleme gereksinimleri vardır. Yine komplikasyonları önlemek için de erken tanı ve uygun tedavi önemlidir .

Monogenik Hastalıklar	Etkilenen Gen	Gen Ürünleri	Kalıtım	Biyokimyasal Özellikler	Klinik Özellikler	Ortaya çıktığı yaş
Homozigot Ailevi Hiperkolesterolemi (HoFH)	LDLR	Düşük Dansiteli Lipoprotein Reseptörü	OD	Çok yüksek plazma total kolesterol Yüksek plazma LDL kolesterol Normal plazma trigliserit	Korneal arkus Aşil ve el ekstansörleri nde tendom ksantomları Ekstremiteler ve dirsek üzerinde tüberöz ve deri ksantomları	Çocukluk, adolesan
Heterozigot Ailevi Hiperkolesterolemi (HeFH)	LDLR	Düşük Dansiteli Lipoprotein Reseptörü	OD	Artmış plazma LDL koesterol Normal plazma trigliserit	Korneal arkus Ksantalesma Tendon ksantomu	Genç erişkinler
Ailevi Defektif Apolipoprotein B (FDB) PCSK9 gen mutasyonu	APOB PCSK9	Apo B-100 Proprotein konvertaz subtilisin/kexin 9	OD	HeFH gibi	HeFH gibi	HeFH gibi
Otozomal Resesif Hiperkolesterolemi (ARH)	ARH	ARH adaptör protein	OR	Aşırı derecede yüksek plazma kolesterol	HoFH benzeri	Değişken
Fitosterolemi	ABCG5 ABCG8	ATP-bağlayıcı kaset G5, G8	OR	Çok yüksek plazma sitosterol ve kampesterol (her ikisi >0.1 mmol/L; normal <0.1 mmol/L) Düşükten yükseğe	Tekrarlayan eklem artritleri (diz ve dirsekler) Splénomegali Tendon ksantomları Tüberöz ksantomlar	Çocukluk

plazma total
kolesterolu

Erken yaşta
ateroskleroz

Tablo 3: Monogenik hiperkolesterolemiler

Son 10 yılda neler deęiřti?

Son 10 yılda çocuklarda hiperkolesterolemi tanı, izlem ve tedavisindeki değişiklikler Tablo 4'de özetlenmiştir.

	1999	2009
Tarama	<p>Tokluk total kolesterol veya açlık lipidleri alınmalı Ailede ateroskleroz veya ↑ kolesterol (+)se taranmalı Aile öyküsü bilinmiyorsa taranabilir Diğer risk faktörleri (+) se taranabilir En az 5 yılda bir</p> <p>Her cins ve yaş için aynı sınır değerler</p> <p>Trigliserid ve HDL için özel bir öneri yok</p>	<p>Açlık lipid profili alınmalı Aynı taranmalı Aynı taranmalı 2 yaşından başlayarak 3-5 yılda bir yaş ve cinse göre persentiller Mutlaka ölçülmeli</p>
Diyet ve Egzersiz	<p>Diyete 2 yaşında başla</p> <p>Tedaviye 1. basamak diyetle başla (Total yağ %20-30, doymuş yağ <%10 Kolesterol <300mg/gün) 3 ay sonra diyet etkin değilse 2. basamak diyet (total yağ %20-30) Doymuş yağ<%7, kolesterol< 200mg/gün Düzenli egzersiz teşvik edilmeli</p>	<p>Obezite ve aile Öyküsü varsa Düşük yağlı sütle 1 yaşında diyetle başlanabilir Doymuş yağ<%7 Trans yağ<%1 Kolesterol 200mg/gün Lif: yaş + 5g/gün</p> <p>Kiloyu idealde tutmak, Trigliserid ve HDL'i düzenlemek için fiziksel aktivite önerilmeli</p>
İlaç	<p>1. seçenek safra asiti bağlayan ajanlar En düşük ilaç başlama yaşı 10 İlaç endikasyonu LDL> 190mg/dl Aile öyküsü (+)se veya 2(+) risk faktörü Varsa LDL> 160mg/dl</p>	<p>Statinler 8</p> <p>ilave olarak LDL>130 eğer hasta DM ise</p>
Monogenik HK LDL r.ve Apo B gen defektleri		<p>Yeni genler</p>

Tablo 4: Çocuklarda hiperkolesterolemi tanı, izlem ve tedavisindeki değişiklikler

Kaynaklar

Zappalla FR, Gidding SS. Lipid management in children. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2009 Mar;38(1):171-83.

Kwiterovich PO Jr. Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Nov;93(11):4200-9. Epub 2008 Aug 12.

Holmes KW, Kwiterovich PO Jr. Treatment of dyslipidemia in children and adolescents. *Curr Cardiol Rep.* 2005 Nov;7(6):445-56

Mc Grindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP, Hayman LL, Daniels SR; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee; American Heart Association Council of Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing. 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 Apr 10;115(14):1948-67.

Iughetti L, Predieri B, Balli F, Calandra S. Rational approach to the treatment for heterozygous familial hypercholesterolemia in childhood and adolescence: a review. *J Endocrinol Invest.* 2007 Sep;30(8):700-19.

Daniels SR, Greer FR; Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics.* 2008 Jul;122(1):198-208

Olson RE. Is it wise to restrict fat in the diets of children? *J Am Diet Assoc.* 2000 Jan;100(1):28-32.

Magnussen CG, Raitakari OT, Thomson R, Juonala M, Patel DA, Viikari JS, Marniemi J, Srinivasan SR, Berenson GS, Dwyer T, Venn A. Utility of currently recommended pediatric dyslipidemia classifications in predicting dyslipidemia in adulthood: evidence from the Childhood Determinants of Adult Health (CDAH) study, Cardiovascular Risk in Young Finns Study, and Bogalusa Heart Study. *Circulation.* 2008 Jan 1;117(1):32-42.

Tonstad S. Role of lipid-lowering pharmacotherapy in children. *Paediatr Drugs.* 2000 Jan-Feb;2(1):11-22

Shamir R, Fisher EA. Dietary therapy for children with hypercholesterolemia. *Am Fam Physician*. 2000 Feb 1;61(3):675-82, 685-6.

Derinoz O, Tumer L, Hasanoglu A, Pasaoglu H, Aksakal FN, Ceyhan MN. Cholesterol screening in school children: is family history reliable to choose the ones to screen? *Acta Paediatr*. 2007 Dec;96(12):1794-8. Epub 2007 Oct 30.

Shamir R, Feig JE, Fisher EA. Therapeutic approach to childhood hypercholesterolemia. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007 Dec;5(2):649-55. Review.

Avis HJ, Vissers MN, Stein EA, Wijburg FA, Trip MD, Kastelein JJ, Hutten BA. A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007 Aug;27(8):1803-10. Epub 2007 Jun 14.

Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007 Apr;4(4):214-25

Jenssen BP, Jacobson MS. Screening adolescents for lipid disorders: what is the best approach? *Adolesc Med State Art Rev*. 2008 Dec;19(3):507-20

Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2003 Jun;111(12):1795-803.

Rahalkar AR, Hegele RA. Monogenic pediatric dyslipidemias. *Mol Genet Metab*. 2008 93: 282-294