

HIPERCOLESTEROLEMIILE PRIMARE LA COPIL - CAUZĂ DE ATEROSCLEROZĂ PRECOCE

RODICA MANASIA

Catedra Pediatrie I, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca, Clinica Pediatrie I

Rezumat

Bolile cardiovasculare constituie o importantă problemă de sănătate pe plan mondial, fiind consecința procesului de ateroscleroză (ATS) care apare în copilărie. Unele hipercolesterolemii (HC) observate la copil, cum este hipercolesterolemia familială cauzată de o anomalie a genei receptorului lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) comportă risc crescut de ATS precoce și de complicații cardiovasculare premature. Scopul articolului este prezentarea conduitei practice de depistare a HC familiale, a principiilor și modalităților de tratament dietetic și medicamentos.

Cuvinte cheie: forme genetice primare de HC, diagnostic, managementul HC, copil.

PRIMARY HYPERCHOLESTEROLEMIA IN CHILDREN, A CAUSE OF EARLY ATHEROSCLEROSIS

Abstract

Cardiovascular disease is a major health problem worldwide, as a result of the atherosclerotic process (ATS) that occurs in childhood. Certain types of hypercholesterolemia observed in children, such as familial hypercholesterolemia caused by an abnormality of the low density lipoprotein receptor gene, involve an increased risk of early ATS and premature cardiovascular complications. The aim of this paper is to present the practical aspects of running familial HC screening, as well as the principles and methods of diet and drug treatment.

Keywords: primary genetic forms of HC, diagnosis, management of HC, child.

Bolile cardiovasculare constituie o importantă problemă de sănătate pe plan mondial, prin morbiditatea și mortalitatea mari, mai ales în țările dezvoltate. Ateroscleroza (ATS) este un proces multifactorial care apare în copilărie, dar se dezvoltă silențios, lent, de-a lungul mai multor decenii.

Procesul de ATS începe prin apariția de striuri lipidice constituite prin acumularea în intima arterelor de macrofage bogate în esteri de colesterol (celule spumoase) și proliferarea celulelor musculare netede provenite din media arterei. Această leziune devine progresiv o placă fibroasă reprezentată de un centru lipidic acoperit de un strat de țesut fibros infiltrat cu celule inflamatorii. Evenimentele cardiovasculare clinice sunt consecința evoluției acestor

leziuni, prin obstrucția lumenului arterei sau prin erodarea părții fibroase superficiale ale plăcii, cu eliberarea de substanțe trombogene și formarea unui cheag sanguin [1,2].

Leziunile de ATS la copii au fost relevate inițial la autopsie. Sary, în 1989, a evidențiat prezența striurilor lipidice la 10-20% din copiii până la 3 ani și creșterea importantă a prevalenței lor (60%) la grupa de vârstă 12-14 ani [3,4].

Ecografia cu rezoluție înaltă a permis precizarea dezvoltării in vivo a ATS la copil. Mai multe studii au arătat creșterea grosimii intimă-medie a peretelui arterelor carotide și alterări ale funcției endoteliale la copiii cu hipercolesterolemie (HC) familială. Interesul măsurării grosimii intimă-medie rezultă din asocierea sa cu factorii de risc ai ATS și valoarea sa predictivă pentru apariția accidentelor ischemice coronariene și a AVC.

Factorii de risc pentru ATS sunt: concentrația plasmatică crescută a lipoproteinelor cu densitate joasă -

Articol intrat la redacție în data de: 14.02.2012

Primit sub formă revizuită în data de: 05.03.2012

Acceptat în data de: 10.03.2012

Adresa pentru corespondență: rodi_manasia@yahoo.com

colesterol (LDLC), scăderea lipoproteinelor cu densitate mare (HDL), hipertensiunea arterială (HTA), tabagismul și diabetul de tip 2. Majoritatea acestor factori de risc sunt consecința unei interacțiuni între factorii genetici și cei de mediu ca: alimentația, tabagismul și activitatea fizică.

Este important de menționat metabolismul lipidelor. Se distinge un metabolism lipidic exogen și unul endogen. *Metabolismul exogen* are ca scop transportul lipidelor alimentare la ficat și comportă: formarea chilomicronilor bogăți în trigliceride în mucoasa intestinală, hidroliza chilomicronilor sub acțiunea lipoproteinlipazei endoteliale hormono-dependente; formarea particulelor reziduale și captarea acestora în ficat. *Metabolismul endogen* are ca scop aportul de colesterol și lipide la țesuturile periferice și are următoarele etape: sinteza de LDLC în ficat și distribuirea sa în circulație; hidroliza LDLC de către lipoproteinlipaza endotelială și formarea de IDL (intermediate density lipoprotein) și LDL și captarea LDL de către un receptor în ficat și alte țesuturi.

LDLC se formează în ficat și ajută la transportul colesterolului excesiv de la periferie la ficat. Doar ficatul poate să elimine colesterolul, transformându-l în acizi biliari. Aceste căi metabolice sunt influențate de compoziția lipidelor alimentare și de hormoni. Alimentația bogată în acizi grași saturați, obezitatea și rezistența la insulină contribuie la creșterea colesterolului și sunt, astfel, cauză posibilă a hipercolesterolemiei secundare și țintă a măsurilor preventive și terapeutice [5].

Forme genetice primare de hiperlipidemie

Aceste forme sunt importante în pediatrie și pentru dezvoltarea aterosclerozei (tabel I).

Tabel I. Hiperlipidemii primare (Miserez, Forum médical suisse 2001, 12:320-4).

	Prevalență	Ereditate/ deficit
HC poligenică	1 : 30	necunoscut
HC mixtă, familială	1 : 50	necunoscut
Deficit familial în ApoB-100	1 : 210	dominantă, deficit în Apo B-100
HC familială	1 : 500	dominantă, deficit al receptorului LDL
Dis-β-lipoproteinemie familială	1 : 1000	recesivă, deficit în ApoE

HC = hipercolesterolemie

Creșterea incluziunilor de colesterol în pereții vasculari este adesea la originea infarctului la vârsta mijlocie. Membrii familiei afectate pot prezenta xantoame pe tendonul lui Achile și pe fața de extensie a articulațiilor, precum și depozite de colesterol în cornee.

Diagnosticul și tratamentul la acești pacienți se impune cât mai precoce, pentru a evita dezvoltarea factorilor de risc secundari.

Forma heterozigotă de HC familială, cauzată de o anomalie a genei receptorului pentru LDL (mutație, deleție) se transmite autozomal dominant și este una din

cele mai frecvente tulburări congenitale ale metabolismului. Clinic, este silențioasă, dar LDLC este crescut de timpuriu, permanent și fix pe perioada copilăriei. Copiii cu HC familială heterozigotă dezvoltă o ATS progresivă, dovedită ecografic prin creșterea grosimii intimă-medie a pereților arterelor carotide și semne de disfuncție endotelială. Este o boală gravă, asociată cu risc mare de complicații cardiovasculare premature la adultul tânăr. La subiecții heterozigoți, probabilitatea morbidității coronariene la 50 ani este de 50% la sexul M și 20% la sexul F.

Diagnosticul se bazează pe: AHC (ereditate dominantă); dozarea repetată a lipidelor serice; genetică moleculară [5,6,7,8].

Forma homozigotă de HC familială este foarte rară (prevalența: 1 : 1 000 000) și se recunoaște ușor prin apariția de xantoame și manifestări ateromatoase înainte de 10 ani. Fără tratament, pacienții decedază, în general, în al 2-lea deceniu. Această formă este responsabilă de o afectare marcată cardiacă, cu depunere de colesterol la rădăcina aortei și apariția unei stenoze supralvalvulare. Riscul morții subite este prin infarct masiv. Gravitatea prognosticului impune tratament prin afereza-LDL (lipidelor cu densitate joasă) [9].

Deficitul Familial în ApoB se caracterizează printr-o tulburare de fixare a particulelor de LDLC pe receptorii lor, cu perturbări biochimice și simptome comparabile cu cele din HC familială. Diagnosticul se confirmă prin genetică moleculară [10,11].

HC ereditară poligenică se întâlnește la majoritatea copiilor și adolescenților cu LDLC ușor crescut. Și acești copii au risc ridicat de ATS la vârstă înaintată.

HC familială mixtă sau combinată duce cu vârsta la creșterea trigliceridelor și colesterolului cu risc important de ATS, dar care, de cele mai multe ori, nu este depistat în copilărie așa cum este și diagnosticul de dis-β-lipoproteinemie familială [12].

Diagnostic

Evaluarea unui copil cu HC implică cercetarea elementelor în favoarea unei transmiteri ereditare dominante, precum și a factorilor de risc asociați: clinici, de mediu și biologici. Aceasta se bazează pe examenul clinic al copilului, pe anamneză și pe profilul biologic al copilului și aparținătorilor.

Examenul clinic are ca obiective: căutarea factorilor de risc asociați: supragreutate sau obezitate (definită prin IMC > p97 pentru vârstă și sex), HTA, sedentarism, fumat activ sau pasiv, AHC de accidente cardiovasculare premature, înainte de 55 ani la sexul M și 60 ani la F; a depozitelor lipidice periferice (xantoame) și a unei cauze sau factor favorizant: hepatomegalie, edeme, medicamente, hipotiroidism (TSH) în caz de încetinire a ritmului de creștere. Examenul clinic se completează cu determinarea factorilor biologici de risc asociați: trigliceride crescute

(TG), HDLC scăzut, lipoproteine (a) (Lpa) crescute.

Forme ereditare monogenice

Odată afirmat caracterul primar al HC, abordarea diagnostică impune identificarea formelor ereditare monogenice. Această etapă se bazează pe ancheta familială și pe profilul biologic al copilului înainte și după câteva luni de tratament dietetic bine supravegheat. Transmiterea fiind dominantă, unul din cei 2 părinți și, statistic, jumătate din frați și surori, sunt egal cu HC. Ancheta familială comportă deci, o determinare a LDLC la aparținătorii de gradul I. Se va căuta, de asemenea, luarea de medicamente hipocolesterolemizante sau existența de accidente cardiovasculare premature în familia genitorilor [13,14].

Diagnosticul precis de HC familială se bazează pe confirmarea genetică. Aceasta se impune din câteva motive: este dificil uneori să se stabilească diagnosticul; este necesar să se identifice copiii cu HC familială care prezintă risc crescut cardiovascular, crescând astfel eficiența prevenirii acestui risc; numărul copiilor tratați cu statine va fi mai mare dacă diagnosticul este cert.

Modalitatea de depistare și vârsta

Modalitatea de depistare a HC familiale care este o tulburare frecventă, gravă pe termen mijlociu și lung, a cărui diagnostic se bazează pe explorarea unei anomalii lipidice și a cărui prognostic poate fi ameliorat printr-un tratament precoce, nu este bine stabilită. Unii autori propun o depistare ținută în funcție de AHC, dar care are o eficiență mediocră, alți autori propun depistarea generalizată dar care riscă un diagnostic prin exces și un tratament abuziv. S-a constatat că între 3 și 9 ani, sensibilitatea și specificitatea depistării HC familiale sunt sugestive. Depistarea unei HC impune explorarea unei anomalii lipidice după un post de 12 h. Aceasta constă în: CT, HDLC, LDLC și TG plasmatic, cu calcularea LDLC după Friedewald ($LDLC = CT - HDLC [TG/5]$); valoare în mg/dl, dacă LDLC nu se poate determina.

Principalele etape de abordare a hipercolesterolemiei (HC) la copil sunt redate în Fig. 1. Nu va fi omisă evaluarea cardiovasculară complexă.

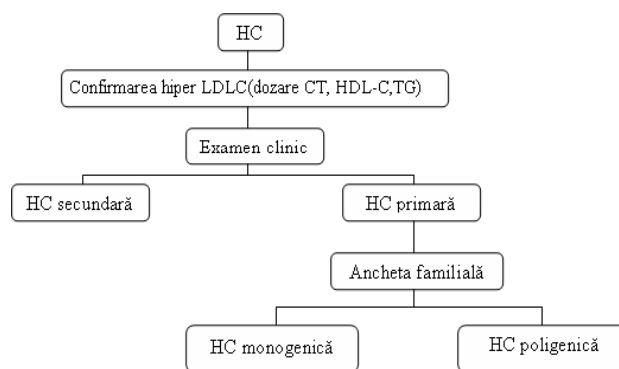


Fig. 1. Etapele principale de abordare a unei hipercolesterolemii (HC) la copil. CT: colesterol total; LDL: lipoproteine cu densitate joasă; HDL: lipoproteine cu densitate mare; TG: trigliceride (Girardet JP - modificat).

Managementul hipercolesterolemiei la copil

Valorile de referință ale lipidelor serice pentru diagnostic și tratament la copil și adolescent sunt rezumate în tabelul II [15].

Tabel II. Nivelul lipidelor serice de referință stabilite de APS (Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen) pentru diagnostic și tratament la copil și adolescent.

Colesterol total > 5,7 mmol/l	Indicație de dozare a HDL-col
HDL N (> 0,9 mmol/l)	
LDL > 4 mmol/l	Indicație de tratament dietetic
LDL > 3,4 – 4 mmol/l	Control la 2 ani
LDL > 6,5 mmol/l	Control ambulator în centru pediatric pentru boli metabolice
De la 7-8 ani după un tratament dietetic adecvat de cel puțin 6-12 luni	
LDL > 4,9 mmol/l	Tratament medicamentos
LDL > 4,2 mmol/l + factori de risc suplimentari*	Tratament medicamentos

*Factori de risc suplimentari: AHC pentru boli coronariene înainte de 55 ani, HTA, DZ (diabet zaharat), tabagism, HDL-col (lipoproteine cu densitate mare) < 1 mmol/l; LDL-col (lipoproteine cu densitate joasă) > 1,5 mmol/l este protector și poate fi scăzut din factorii de risc.

Etapele principale de tratament ale HC la copil sunt redate în Fig. 2.

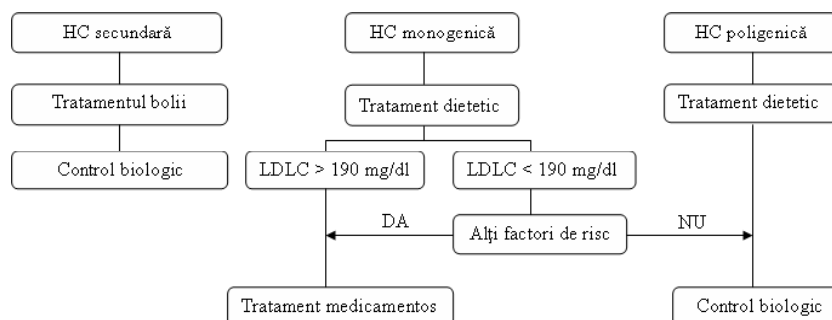


Fig. 2. Etapele principale de tratament ale HC la copil. LDL-C: lipoproteine cu densitate joasă; HDL-C: lipoproteine cu densitate mare (Girardet JP et al.; Arch de Ped, 2011).

Tratamentul dietetic

La baza tratamentului dietetic stă faptul că: acizii grași saturați (AGS) cresc LDLC (acidul lauric, miristic și palmitic sunt cei mai hipercolesterolemianți); acizii grași mononesaturați reduc LDLC; acizii grași polinesaturați scad LDLC, dar în doze mari scad și LDLC.

Recomandările practice ale tratamentului hipercolesterolemiei la copil (după Comitetul de nutriție a Societății franceze de pediatrie și Noua Societate franceză de ateroscleroză) sunt: limitarea aportului de lipide la 30-35% din aportul energetic total (AET) (N = 38% între 3-17 ani) și aportul de AGS < 10% din AET (N = 15-16%) și colesterol la 300 mg/zi. Se menține aportul de vitamine și calciu. Dacă nivelul colesterolului nu scade suficient, se recomandă limitarea AGS la 7% din AET și al colesterolului la mai puțin de 200 mg/zi. Diminuarea aportului AGS trebuie compensată prin creșterea aportului de AG mono și polinesaturați [16]. Recomandările dietetice se referă la reducerea consumului de grăsimi animale: mezeluri, carne grasă, unt, smântână, lapte și produse lactate grase, brânzeturi. Consumul de ouă se va limita la 2-3/săptămână. Se preferă: consumul de produse de origine vegetală, sărace în AGS: ulei de măsline și arahide (bogat în AG mononesaturați); ulei de floarea-soarelui, de porumb, de semințe de struguri bogate în acid linoleic, ulei din semințe de rapiță, soia, nuci, de germenii de grâu bogate în acid alfa-linoleic; consumul de carne slabă de pasăre, de lapte și produse lactate ecramate, de pește. Se vor evita alimentele de origine industrială bogate în acizi grași trans ce cresc LDLC și scad HDLC: produse de patiserie, semipreparate, ciocolată... Se va încuraja consumul de fructe și legume bogate în substanțe antioxidante (vit C, β -caroten) și compuși din familia polifenolilor.

Alimentația copilului trebuie să rămână echilibrată pentru a acoperi nevoile nutritive necesare unei creșteri normale. Nu trebuie să se neglijeze prevenirea și tratamentul celorlalți factori de risc cardiovascular: supragreutatea, HTA, sedentarismul, fumatul.

Controlul colesterolemiei este indicat la interval de 3-6 luni după modificarea alimentației. Aceasta poate determina o scădere a nivelului de colesterol în jur de 15% [17,18,19].

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

Tratamentul medicamentos se impune de la vârsta de 8-10 ani dacă LDLC rămâne crescut după schimbarea riguroasă a alimentației, deși nu există studii pe termen lung care să ateste beneficiul cardiovascular al hipolipemiantelor la copil. Eficiența tratamentului cu statine a fost demonstrată pe efectul asupra îngroșării intimă-medie a peretelui arterelor carotide. Acest efect este cu atât mai important cu cât tratamentul este instituit mai repede [20,21,22,23].

Decizia terapeutică în pediatrie se bazează pe extrapolarea datelor de la adult și pe studii pediatrice care

evaluează pe termen scurt toleranța și eficiența asupra parametrilor lipidici.

La copil sunt utilizate 2 clase terapeutice:

1. Statinele

2. Rășinile schimbătoare de ioni (numai după recomandările dietetice)

Alte 3 clase: **ezetimibul, fibratii și acidul nicotinic** au o utilizare excepțională în pediatrie, iar datele pediatrice asupra lor sunt limitate și arată o eficiență redusă sau nulă asupra LDLC [24].

1. Statinele

Sunt inhibitori de HMG-Co-A-reductază (hidroximetil-glutaril-coenzima A reductaza), enzimă cheie în sinteza endogenă a colesterolului. Statinele determină o scădere doză-dependentă a LDLC și a TG plasmatice, cu creșterea moderată a HDLC. Sunt indicate în HC familiale. La copil, sunt autorizate 2 statine: atorvastatina 5 mg (10-20 mg/zi) și rosuvastatina 5 mg. Au mai fost folosite în studii: lovastatina (10-40 mg/zi); simvastatina (10-40 mg/zi); pravastatina (10-40 mg/zi).

Statinele scad cu 30% LDLC, au o toleranță bună și un impact pozitiv asupra îngroșării intimă-medie și a funcției endoteliale. Asocierea unei statine cu ezetimib la cei cu HC familială se poate încerca și la copil [25,26,27,28,29].

2. Rășinile schimbătoare de ioni sunt puțin studiate la copil. Trei rășini pot fi folosite la această vârstă: *colestipol*, *colestiramina* și *colesevelam* [30,31].

Modul lor de acțiune constă în diminuarea absorbției intestinale a acizilor biliari întrerupând ciclul entero-hepatic. Se inhibă, astfel, rezorbtia colesterolului și a acizilor biliari.

În HC familială efectul este modest. Doza zilnică: 2x2 g, până la 24 g/zi în funcție de nivelul colesterolului. Efectele secundare sunt digestive (constipație, dispepsie) și o diminuare a concentrației plasmatice de vit D la doze foarte mari.

Tratamentul medicamentos al unei HC la copil dă rezultate asemănătoare cu cele de la adult. Trebuie însă respectate recomandările American Heart Association (AHA), American Academy of Pediatrics (AAP) și a National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) care sunt rezumate în tabelul III.

Tratamentul adjuvant se bazează pe *uleiul de pește* bogat în acizi grași polinesaturați omega 3 care nu a făcut obiectul unor studii specifice de pediatrie și *vitamine anti-oxidante*, ce limitează oxidarea vasculară a LDLC, dar utilizarea lor la adult pe termen lung este controversată iar la copil nu există experiență.

Tratamentul medicamentos impune o supraveghere clinică și biologică (transaminaze, CPK) efectuată inițial la 1-3 luni, apoi minimum o dată/an. Tratamentul se va întrerupe dacă valorile prag sunt de 3 ori la limita superioară a normalului pentru transaminaze și de 5 ori pentru CPK.

Tabel III. Recomandările AHA, AAP și NICE privind indicațiile și obiectivele tratamentului medicamentos la copilul cu hipercolesterolemie. LDLC: lipoproteine cu densitate joasă; HC: hipercolesterolemie; DZ: diabet zaharat (Girardet JP et al.; Arch de Ped, 2011).

	AHA 2007	AAP 2008	NICE 2008
Valori prop LDLC (g/l)	>1,90 (>1,60 + alți factori de risc)	>1,90 (>1,60 + alți factori de risc) (>1,30 + DZ)	HC familială
Vârsta	>10 ani (≤10ani + alți factori de risc)	8 ani	10 ani
Medicament de primă intenție	Statine	Statine sau rășini	Statine sau rășini
Obiectiv terapeutic (LDLC g/l)	Minimal: LDLC<1,30 Ideal: LDLC<1,10	Inițial: LDLC<1,60 Ideal: LDLC<1,30 LDLC<1,10 (+ alți factori de risc)	Neprecizat

Prescrierea de contraceptive hormonale estro-progestative este contraindicată dacă HC nu este controlată terapeutic. Adolescențele vor fi informate asupra riscurilor statinelor în sarcină și a necesității întreruperii lor în acest caz.

Tratamentul nemedicamentos în HC familială la copil este excepțional. Este vorba de tratamente extreme aplicate formelor homozigote, rezistente la medicamente. Astfel se poate recurge la tratament chirurgical care constă în scurt-circuit ileal, anastomoza porto-cavă și transplant hepatic. Tratamentul actual de preferat constă în epurare iterativă a plasmei de LDL prin afereza-LDL pe coloană cu afinitate chimică sau imunologică. Terapia genică este în studiu [32].

Concluzii

Depistarea HC familiale la copil este recomandată în cazul antecedentelor familiale de accident ischemic precoce sau HC. Pentru aceasta se determină LDLC plasmatic între 3-9 ani. Toate HC copilului trebuie să beneficieze de un tratament dietetic non restrictiv, bazat pe un echilibru alimentar, asociat cu activitate fizică constantă. Tratamentul medicamentos se indică în HC monogenice, când LDLC rămâne superior la 190 mg % după 6 luni de regim igienico-dietetic, posibil după 8 ani. Statinele reprezintă tratamentul de primă alegere, în doze foarte mici. Rășinile se justifică în caz de intoleranță la statine. Fibratii și acidul nicotinic sunt contraindicate la copil. La asocieri se recurge doar în cazuri severe. Tratamentul medicamentos impune bilanț clinic și biologic regulat (transaminaze, CPK).

Bibliografie

1. Stry HC. Lipid and monophage accumulations in arteries of children and the development of atherosclerosis. Am J Clin Nutr. 2000;72:12975-13065
2. Stry HC. The development of calcium deposits in atherosclerotic lesions and their persistence after lipid repression. Am J Cardiol, 2001, 19;88:16E-19E
3. Stry HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. Artherosclerosis,

1989;9:19-32

4. Stry HC. Natural history of calcium deposits in atherosclerosis progression and repression. Z Kardiol, 2000;89 Suppl 2:28-35
5. Nuoffer JM. Atherosclerose et hyperlipidemies primaires - un probleme pediatrique? Pediatria, 2005;16:34-37
6. Abidafel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutation in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet 2003;34:154-156
7. Golstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercol. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle diseases. New York:mc Graw-Hill,2001; 2863-2913
8. Benlian P, Turquet A, Carrat F, et al. Diagnosis scoring for clinical identification of children with heterozygous familial hypercol. J pediat Gastroenterol Nutr, 2009; 48:456-463
9. Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolemia: sceening strategy based on a meta-analysis. B med J, 2007; 335-599
10. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia in: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors The metabolic and molecular basis of inherited diseases new-York: MC Graw-Hill, 2001; 2863-2913
11. Widhalm K, Dirisamer A, Lindemayr A, et al. Diagnosis of families with familial hypercholesterolemia and/or Apo-B-100 defect by means of DNA analysis of LDL-receptor gene mutations. J Inherit Metab Dis, 2007; 30:239-247
12. Viola S, Benlian P, Morali A, et al. Apolipoprotein B Arg3500 Gln mutation prevalence in children with hypercholesterolemia: a French multicenter study. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2001; 33:122-126
13. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, et al. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. Am J Epidemiol, 2004; 160:407-420
14. Wiegman A, Rodenburg J, de Jongh S, et al. Family history and cardiovascular risk in familial hypercholesterolemia: data in more than 1000 children. Circulation, 2003; 107:1473-1478
15. Magnussen CG, Venn A, Thomson R, et al. The association of pediatric low and high-density lipoprotein cholesterol dyslipidemia classifications and change in dyslipidemia status with carotid intima-media thickness in adulthood evidence from the cardiovascular risk in Young Finns study, the Bogalusa heart study, and the CDAH (Childhood Determinants of Adult health) study. J Am Coll cardiol, 2009;53:860
16. Girardet JP, Luc G, Rieu D, et al. Recommendationms for children with hypercholesterolemia. Arch pediatri, 2011; 18:217-229
17. Ford ES, Li C, Zhao G et al: *Concentrations of low-density lipoprotein cholesterol and total cholesterol among children and

adolescents in US. *Circulation*, 2009; 119:1108-1115

18. Obarzanek E, Kimm SY, Barton BA, et al. Long-term safety and efficacy of a cholesterol-lowering diet in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol: seven-year results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC). *Pediatrics*, 2001; 107:256-264

19. Lebars MA, Rieu D, Girardet JP. Traitement dietetique de hypercholesterolemie de l'enfant. *Arch Pediatr*, 2010; 17:1126-1132

20. National Institute for Health and Clinical Excellence. Identification and management of Familial hypercholesterolemia: full guideline. 2008. Available from: [Http://guidance.nice.org.uk/CG71](http://guidance.nice.org.uk/CG71)

21. Ferreira WP, Bertolami MC, Santos SN, et al. One-month therapy with simvastatin restores endothelial function in hypercholesterolemic children and adolescents. *Pediatr Cardiol*, 2008; 52:1421-1429

22. de Ferranti S, Ludwig DS. Storm over statins-the controversy surrounding pharmacologic treatment of children. *N Engl J med*, 2008; 359:1309-1312

23. Arambepola C, Farmer AJ, Perera R, et al. Statin treatment for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 2007; 195:339-347

24. van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52:1421-1429

25. Avis HJ, Vissers MN, Stein EA, et al. A systematic review

and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb vasc Biol*, 2007; 27:1803-1810

26. van der Graaf A, Rodenburg J, Vissers MN, et al. Atherogenic lipoprotein particle size and concentrations and the effect of pravastatin in children with familial hypercholesterolemia. *J pediatr*, 2008; 152:873-878

27. van der Graaf A, Niernan MC, Firth JC, et al. Efficacy and safety of fluvastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Acta Paediatr*, 2006; 95:1461-1466

28. Avis HJ, Hutten BA, Gagne C, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll cardiol*, 2010; 55:1121-1126

29. Ferreira WP, Bertolami MC, Santos SN, et al. One-month therapy with simvastatin restores endothelial function in hypercholesterolemic children and adolescents. *Pediatr Cardiol*, 2007; 28:8-13

30. Knapp HH, Schrot H, Ma P, et al. Efficacy and safety of combination simvastatin and colesvelam in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Med*, 2002; 110:352-360

31. Tonstad S, Knudtzon J, Sivertsen M, et al. Efficacy and safety of cholestyramin therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. *J pediatr*, 1996; 129:42-49

32. Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: Consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and patient organization. *Atherosclerosis*, 2011. Status:Postprint(author's version)