

原 著

Non-HDL コレステロール値からみた 家族性高コレステロール血症児頻度の考察

宮崎 あゆみ¹⁾, 小栗 絢子²⁾, 市村 昇悦²⁾

¹⁾JCHO 高岡ふしき病院小児科

²⁾高岡市医師会

Evaluation of Familial Hypercholesterolemia Prevalence in Children Using Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels

Ayumi Miyazaki¹⁾, Ayako Oguri²⁾, and Shoetsu Shimura²⁾

¹⁾JCHO Takaoka-Fushiki Hospital, Department of Pediatrics, Toyama, Japan

²⁾Takaoka City Medical Association, Toyoma, Japan

Background: Atherosclerosis may gradually progress, even during infancy, in patients with familial hypercholesterolemia (FH). We evaluated FH prevalence in schoolchildren using the results of a screening program for preventing lifestyle-related disease.

Methods: In total, 14,609 (7,461 boys and 7,148 girls) 4th grade schoolchildren were examined during the screening program in Takaoka city from 2006 to 2015. The distribution of the serum non-HDL-cholesterol (non-HDL-C) levels and the prevalence of extremely high non-HDL-C values were used to determine childhood FH prevalence.

Results: There was only a weak correlation between the percentage of overweight (POW) and serum non-HDL-C levels ($r=0.30$). Since extremely high non-HDL-C levels (>200 mg/dL) did not correlate with POW, many of these children were suspected of having FH. Non-HDL-C level 200 mg/dL was almost equivalent to 4 standard deviations above the mean, and is the current recommended treatment threshold for children with FH according to Japanese guidelines. Although the prevalence of high non-HDL-C subjects (≥ 130 mg/dL) decreased over the course of the 10-year study, the prevalence of extremely high levels (≥ 200 mg/dL) did not change. The overall prevalence of children with extremely high non-HDL-C levels was 0.38%, which was considered close to the prevalence of treatment recommended FH in children.

Conclusion: Non-HDL-C levels may be useful for identifying children with FH who would benefit from treatment. In Japan, FH prevalence in children is similar to that estimated in adults.

Keywords: familial hypercholesterolemia, non-high-density lipoprotein cholesterol, cardiovascular risk factor, children, universal screening

背景: 幼少期から動脈硬化が進行する家族性高コレステロール血症 (FH) に関し, 小児生活習慣病予防健診結果から小児の頻度を考察する.

方法: 2006~2015 年度の 10 年間に高岡市健診を受診した小 4 児 14,609 名 (男 7,461 名, 女 7,148 名) を対象に, non-HDL コレステロール (non-HDL-C) 値の分布から超高値児を抽出し, 小児 FH の頻度との関連を考察した.

結果: 対象の non-HDL-C と肥満度とは弱く相関した ($r=0.30$) が, 散布図上概ね 200 mg/dL 以上に

2018 年 9 月 19 日受付, 2019 年 1 月 18 日受理

著者連絡先: 〒933-0115 富山県高岡市伏木古府元町 8-5 JCHO 高岡ふしき病院小児科 宮崎あゆみ

doi: 10.9794/jspccs.35.112

関連の弱い超高値児が散在し、その多くがFHと推察された。Non-HDL-C 200mg/dLはほぼ+4SD値、かつガイドライン上の小児FH治療閾値に相当した。10年間でnon-HDL-C 130mg/dL以上の高値児割合は減少したが、超高値児割合には有意な変化なく、全体での0.38%は小児の要治療FH頻度に近似する値と考えられた。

結論：Non-HDL-C測定は小児要治療FH抽出に有用である可能性が示唆され、その頻度は日本成人FHの推定頻度とも矛盾しない。

背 景

動脈硬化はLDLコレステロール(LDL-C)値と年齢とを掛け合わせた累積LDL-C値増加に比例して進行するとされる。家族性高コレステロール血症(FH)に関しては、ホモ接合体はもとよりヘテロ接合体であっても乳幼児期からLDL-C値が高く、累積LDL-C値の傾きが急峻となることから、より若年で心血管イベントを発症する危険性が高まることになる。そのため、FHをより早期に発見し、早期の治療介入をすることでその危険性を低減することが必要と考えられるようになってきている¹⁾。2017年には日本小児科学会と日本動脈硬化学会合同で「小児家族性高コレステロール血症診療ガイド2017」(以下、診療ガイド)が発表され、小児FHの診断、治療基準が明確となった²⁾。しかし、小児FHはその頻度や早期発見・治療の有用性に関してエビデンスに乏しいのも実状である³⁾。今回我々は、小児生活習慣病予防健診におけるnon-HDLコレステロール(non-HDL-C)値の分布や年次推移等から超高値の児童を抽出し、小児FHの頻度との関連を考察した。

方 法

富山県高岡市では、毎年市全域の小学4年生と中学1年生を対象に小児生活習慣病予防健診を実施している。今回の研究では、2006年度から2015年度の10年間に健診を受診した小4児14,609名(男7,461名、女7,148名)を対象に解析を行った。10年間の市小4全員に対する受診率は94%であった。

当健診では、身長、体重測定による肥満度算出、血圧測定、および給食後採血による総コレステロール(TC)、HDLコレステロール(HDL-C)、血糖の測定を行っている。肥満度は性別・年齢別・身長別標準体重を用いて算出し、各脂質測定は高岡市医師会臨床検査センターにおいて協和メデックスの各測定キットを用いて一律に実施している。脂質値の二次検診抽出指標としては、TC値とHDL-C値の差にあたるnon-HDL-C値を用いており、今回はこの値を、小

児FH頻度を推計する上での指標として用いることとした。本来はFHの病態からLDL-C値を用いることが妥当であるが、コスト面から当健診では測定していないこと、試験的にLDL-C値を測定した2010年度の健診者2,961名において、non-HDL-C値とLDL-C実測値との相関が極めて強い(non-HDL-C=1.076×LDL-C+7.85, r=0.982)と確認されていることから⁴⁾、non-HDL-C値を指標として代用することが可能と判断した。

まず、non-HDL-C値に関し、その分布や肥満度との関係を観察し、FHが高率に含まれると推定される閾値を求めた。次に、研究期間10年を前半(2006~2010年度)と後半(2011~2015年度)とに区分し、non-HDL-C平均値や高non-HDL-C血症児割合の変化を比較するとともに、推定閾値以上の超高non-HDL-C血症児頻度を算出した。当健診における高non-HDL-C血症抽出基準は、2010~2011年度健診全データ解析の結果⁵⁾、90パーセンタイル値にあたる130mg/dL以上としている。

なお、当健診は保護者からの申込により実施されており、申込時には児童生徒データ集計結果の学術的利用があり得ることを文書で説明した上で承諾を得ている。本研究に関しては、当院倫理審査委員会において承認を得た。

統計学的解析にはSPSS ver.23を用い、non-HDL-Cと肥満度との関係解析にはPearsons相関係数検定を、各データの前期、後期比較にはt検定およびカイ二乗検定を行った。

結 果

2006年度から2015年度10年間全体の対象児童のプロフィールをTable 1に示す。体格や血圧の男女差は軽度であったが、TCは女兒が、HDL-Cは男児が大であるため、non-HDL-C平均値および標準偏差(SD)は男児103.6(23.7)mg/dL、女兒107.5(24.0)mg/dLと、女兒が有意に大であった(p<0.001)。また、10年間のnon-HDL-C平均値、高non-HDL-C血症児割合の年次推移をみると、男児女児いずれにお

Table 1 Characteristics of the subjects (4th grade schoolchildren from 2006 to 2015 in Takaoka city)

	all	male	female	<i>P</i>
n	14,609	7,461	7,148	
height(cm)	136.6 (6.1)	136.4 (5.8)	136.9 (6.3)	<0.001
weight(kg)	32.1 (6.7)	32.4 (6.9)	31.9 (6.5)	<0.001
POW(%)	0.5 (14.6)	0.8 (15.1)	0.2 (14.0)	0.008
BMI(kg/m ²)	17.1 (2.7)	17.3 (2.8)	16.9 (2.5)	<0.001
SBP(mmHg)	102.8 (11.5)	102.9 (11.4)	102.8 (11.7)	0.61
DBP(mmHg)	61.8 (8.6)	61.5 (8.7)	62.0 (8.6)	0.003
TC(mg/dL)	170.8 (25.0)	169.8 (24.6)	172.0 (25.4)	<0.001
HDL-C(mg/dL)	65.3 (13.6)	66.1 (13.4)	64.5 (12.5)	<0.001
non-HDL-C(mg/dL)	105.5 (23.9)	103.6 (23.7)	107.5 (24.0)	<0.001

Values were presented as mean (standard deviation).

The difference was determined by unpaired *t*-test between values of male and female and *p*<0.05 was considered significant. BMI; body mass index (weight/height²), DBP; diastolic blood pressure, HDL-C; high-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C; non-high-density lipoprotein cholesterol (TC-HDL-C), POW; percentage overweight, SBP; systolic blood pressure, TC; total cholesterol

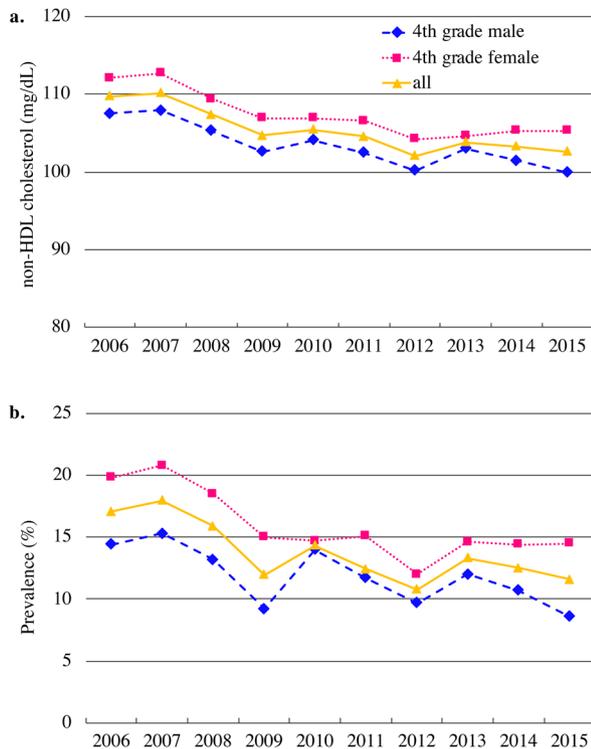


Fig. 1 Annual change of a. mean non-HDL cholesterol levels and b. prevalence of high non-HDL cholesterolemia

いても漸減傾向が認められた (Fig. 1).

今回は小児 FH 頻度の考察という目的のため、男女を区別せず全体としての解析を行った。まず 10 年間全児童の non-HDL-C 値と肥満度との関係のみたところ、弱い相関が認められる一方、概ね non-HDL-C 値が 200 mg/dL 以上の超高値部分に、相関の一群か

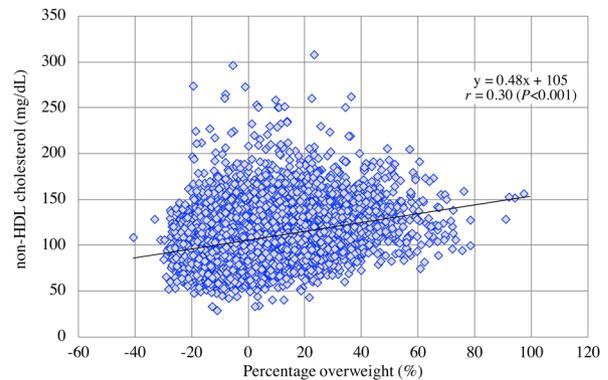


Fig. 2 Relationship between non-HDL cholesterol levels and percentage overweight

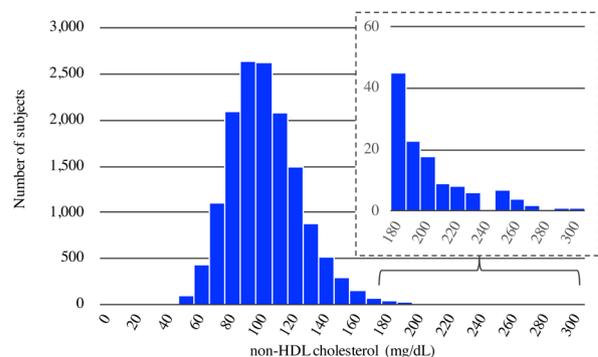


Fig. 3 Distribution of non-high-density lipoprotein cholesterol levels

らはやや外れた児が散在している様子が観察された (Fig. 2). non-HDL-C 値のヒストグラムは正規分布の形状を示したが、右側尾部はスムーズに減衰せず、変節点は明確でないものの、なだらかな丘状分布が

観察された (Fig. 3). 次に non-HDL-C 値における外れ値を検討したところ, 正規分布で外れ値とされる +3SD は, 平均値 (SD) が 105.5 (23.9) mg/dL であることから 177 mg/dL, +4SD が 201 mg/dL と算出された. また, 外れ値検定法のスミルノフ・グラブス検定では 213 mg/dL という値が得られた. さらに, 前述の LDL-C 実測値と non-HDL-C 値との単回帰式から換算すると, 診療ガイド上の診断基準 LDL-C 140 mg/dL は non-HDL-C 158 mg/dL, 治療考慮基準 LDL-C 180 mg/dL は non-HDL-C 202 mg/dL に相当した. 以上を総合的に判断し, 散布図から視覚的に判断した non-HDL-C 値 200 mg/dL が正規分布上ほぼ +4SD で十分外れ値に相当し, 外れ値検定の値にも近いこと, それ以上の児 (超高値児) の多くが診療ガイド上は治療を考慮するレベルの FH (要治療 FH) と推定され, 抽出が必須と考えられることから, 以降

この数値を閾値として用いることとした.

次に, 当健診 10 年間を前半 (2006~2010 年度) と後半 (2011~2015 年度) に区分して比較すると, 肥満度, 血圧, non-HDL-C 値等において後半で有意な低下が認められた (Table 2). 高 non-HDL-C 血症児割合に関しても, 前半 15.1% から後半 12.1% へと有意な減少が認められたが, その内訳を見ると, 130~149 mg/dL の軽度高値群, 150~199 mg/dL の中等度高値群は共に減少が有意であるのに対し, 200 mg/dL 以上の超高値群は, 前半 0.35%, 後半 0.42% と有意な変化なくむしろ微増しており, 10 年間全体の割合は 0.38% と算出された.

当健診では家族歴を含めた簡単なアンケートも実施しているが, 高 non-HDL-C 児に関し, 高コレステロールや心血管イベントの家族歴を正確に確認することは困難であった. よって, これまでに二次検診で当

Table 2 Comparison between values of two periods (2006–2010 vs 2011–2015)

	2006–2015	2006–2010	2011–2015	<i>P</i>
M/F	7,461/7,148	3,951/3,774	3,510/3,374	
height (cm)	136.6 (6.1)	136.7 (6.2)	136.6 (6.0)	0.43
weight (kg)	32.1 (6.7)	32.3 (6.9)	31.9 (6.5)	<0.001
POW (%)	0.5 (14.6)	1.0 (14.9)	-0.1 (14.3)	<0.001
BMI (kg/m ²)	17.1 (2.7)	17.2 (2.7)	17.0 (2.6)	<0.001
SBP (mmHg)	102.8 (11.5)	103.7 (11.7)	101.9 (11.3)	<0.001
DBP (mmHg)	61.8 (8.6)	62.0 (8.6)	61.4 (8.7)	<0.001
TC (mg/dL)	170.8 (25.0)	171.8 (24.9)	169.7 (25.1)	<0.001
HDL-C (mg/dL)	65.3 (13.6)	64.3 (12.6)	66.4 (13.3)	<0.001
non-HDL-C (mg/dL)	105.5 (23.9)	107.5 (23.6)	103.3 (24.0)	<0.001
prevalence				
≥130 mg/dL	13.9%	15.2%	12.1%	<0.001
130–149 mg/dL	9.4%	10.7%	8.3%	<0.001
150–199 mg/dL	4.1%	4.4%	3.4%	<0.001
≥200 mg/dL	0.38%	0.35%	0.42%	0.30

Values were presented as mean (standard deviation). The difference was determined by unpaired *t*-test or Chi-squared test between values of 2 periods and *p*<0.05 was considered significant. BMI; body mass index (weight/height²), DBP; diastolic blood pressure, HDL-C; high-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C; non-high-density lipoprotein cholesterol (TC–HDL-C), POW; percentage overweight, SBP; systolic blood pressure, TC; total cholesterol

Table 3 Profiles of extremely high non-HDL-C subjects (≥200 mg/dL)

NO.	age	gender	POW(%)	non-HDL-C (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)	family history of hypercholesterolemia
1	10y	F	-5.7	214	195	mother (FH)/sisteres
2	10y	M	-14.2	218	200	father/sister
3	10y	F	10.7	206	194	sister
4	9y	F	-1.1	212	197	brother
5	10y	M	-14.1	239	224	grandmother/mother
6	9y	F	-9.6	254	244	father
7	9y	F	21.0	213	187	mother/sister

FH; familial hypercholesterolemia, LDL-C; low-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C; non-high-density lipoprotein cholesterol (TC–HDL-C), POW; percentage overweight

院を受診した小4の高コレステロール血症児のうち、non-HDL-C値が200mg/dL以上であった7名につき検討を行うこととした。それらのプロフィールを調査したところ、すべての児童にLDL-C値180mg/dL以上の高コレステロール血症、および問診による高コレステロール血症の家族歴を認めたが、家族がFHと確定診断されていたのは1例のみであった (Table 3)。

考 察

成人の生活習慣病対策において、脂質異常症は重要な心血管危険因子と認識されており、近年はより早期の介入の必要性が唱えられるようになってきている。2016年度の日本循環器学会では金沢宣言「ストップCVD」として、成人の循環器医側から、子どもや若者に対する対策が喫緊の課題との提言がなされた。実際には小児科において1980年代後半からすでに小児生活習慣病予防の形での健診が始められており、地域による偏りはあるものの現在も各地に広がりつつある。1994年に開始された高岡市小児生活習慣病予防健診においても、健診継続により、今回示したように肥満児の減少やコレステロール値の低下など、その成果が着実に現れている。しかしFHに関しては、小児では症状に乏しいことから、小児医療の中での関心が薄いのも事実である。

今回我々は、高岡市健診のデータを用いて小児FH頻度の考察を試みた。まず研究対象期間10年間の小学4年生全体のnon-HDL-C値と肥満度との関係を観察すると、概ね200mg/dL以上に相関の一群から外れた超高値児の散在が観察されたが、その多くがFHの可能性があると考えたことを発端に、まずこの値が閾値として妥当であるか検証を試みた。その結果、200mg/dLは正規分布上+4SDという外れ値にあたること、換算上診療ガイドにおけるLDL-Cの治療閾値180mg/dLにほぼ等しいことなどから⁴⁾、抽出閾値として妥当と判断した。ヒストグラムではこの200mg/dL以降、変節点は不明確ながら低い丘状の分布が存在しており、FHのLDL-C値分布が正常群とは別のピークを有することから⁶⁾、その所見と考えた。さらに当健診では、non-HDL-C 130mg/dL以上の高値児割合自体は継続の効果として漸減してきているにもかかわらず、200mg/dL以上の超高値児割合に有意な変化がなかったが、この事実は、超高値児の多くは遺伝が関与するFHとの推定を裏付けるものといえる。これらから、超高値児の10年間全体での0.38%という割合は、小児の要治療FH頻度に近似すると判断した。

成人FHの頻度に関しては、1989年Mabuchiらが北陸におけるホモFHの発生数と北陸の人口から推定した約1/500 (0.2%)が長らく通説となってきたが⁷⁾、近年ではより頻度が大きいとする報告が多くなっている。ドイツでは0.73%⁸⁾、アメリカでは0.40%⁹⁾との報告があるが、両方ともDutch Lipid Clinic Network score (DLCNS)というLDL-C値や既往歴、家族歴などによるスコア制に基づくものである。Mabuchiら自身も2017年には1/199 (0.5%)という頻度を改めて報告しているが⁶⁾、これも実際のカウント値ではなく前述同様の推定値である。よって、今回北陸の一都市である当市の小児に0.38%に近い要治療FHが存在する可能性があるという事実は、Mabuchiらの推定を裏付けるものといえる。小児～若年者における頻度に関しては、近年になりオーストラリアからの0.37%¹⁰⁾、ブラジルからの0.49%¹¹⁾という数値の報告が見られるが、文献それぞれにFH抽出の方法論が異なるため単純に比較はできない。このうちブラジルからのKaestnerらの報告は、12～17才の75,000人に関し、LDL-C 160mg/dL以上、もしくはnon-HDL-C 190mg/dL以上例の頻度を算出して0.49%と推計しており、我々の頻度と矛盾しない。我々の方法で抽出した超高値児0.38%の中には肥満児も散見され、非FH例が紛れ込んでいる可能性はある。試みに全対象から30%以上の肥満児を除いて200mg/dL異常児割合を計算すると0.35%となり、若干の低下が見られた。しかし肥満かつFHの児も存在し、より深刻な治療対象となるため除外は適切でないと考えられる。加えて200mg/dL未満にも治療域には達しないFH例が相当数存在するはずであることから、0.38%は小児FH頻度の最低ラインと考えるべきであろう。

FHの診断に関しては、2017年に出された診療ガイドにおいて、高LDL-C血症、およびFHあるいは早発性冠動脈疾患の家族歴の2項目を満たした場合とされている²⁾。しかし成人では今日FHと診断されないままに治療されている例が多いことから、家族のFH診断を必須とすると、小児では確定診断が困難となる。実際、当院二次検診におけるnon-HDL-C 200mg/dL以上例7例においては、全例に高コレステロールの家族歴は認めたものの、家族がFHと診断されている例は1例のみであった。ただし、同じ健診を受けた兄弟例の存在や児の家族に関する詳細な問診から、逆にFH家系疑いの認識を得られる場合も少なくなかった。文献的には、小児FHの診断方法として、成人FH例からその家系を芋づる式に調査するカ

スクリーニングが効率的と奨励している報告もあるが⁶⁾、近年は悉皆調査、すなわちユニバーサルスクリーニング推奨の方向にある¹⁰⁾。当健診での高 non-HDL-C 血症児抽出はまさにユニバーサルスクリーニングであり、時代の要請に合致したものと考えられる。さらには、小児の早期診断から、前述のようにその家族への逆方向のカスケードスクリーニングも可能と考えられる。ただ現状では、日本においてユニバーサルスクリーニング可能な方法で小児健診が行われている地域は極めて少ない。

FH の予後は、スタチンその他薬剤の登場に伴い著しく改善している。先の Mabuchi らのグループは、ヘテロ FH における狭窄病変出現開始年齢に関し、1989 年の男 17 才、女 25 才から⁶⁾、その後のスタチン治療普及の結果、2015 年には男 23 才、女 34 才まで後退していることを示した¹²⁾。スタチン治療は 2016 年から小児にも正式に適応が拡大されたため、より早期からの治療を行えば、動脈硬化の進行をさらに遅らせることができるかもしれない。しかし小児期の早期発見とスタチンによる早期治療に関しては、有効性や安全性は報告されているものの¹³⁾、将来の心血管イベントの発症を抑えるかどうかのエビデンスは現時点では存在しない³⁾。今後のエビデンス構築が急務であろう。

今回の研究の限界としては、健診からの FH 疑い例の抽出に LDL-C 値ではなく non-HDL-C 値を用いたこと、および non-HDL-C 200 mg/dL 以上の超高値児割合を小児 FH 頻度の推計に用いたことが挙げられる。前者は non-HDL-C と LDL-C の強い相関から問題は少ないと考えるが、後者に関しては 200 mg/dL が外れ値ではあるものの、診療ガイドの治療閾値に匹敵するという以外の根拠に乏しいのは事実である。しかし、そもそも FH と正常者との明確な閾値は存在せず、少なくとも要治療 FH をほぼ抽出することができる意味で適切な抽出基準と考えられ、non-HDL-C 200 mg/dL という値は今後の小児健診において重要なスクリーニング値となるであろう。

結 論

小児生活習慣病健診における non-HDL-C 値分布から超高値児を抽出したところ、その頻度は要治療 FH に近似すると推察され、かつ成人 FH の推定頻度も裏付ける結果となった。本研究で健診における non-HDL-C 測定が要治療 FH の抽出に有用であると示唆されたことから、今後この結果が FH 早期発見の参考

となり、成人期の心血管イベント予防に寄与することを期待したい。

謝 辞

当健診実施に関わる高岡市教育委員会事務局、学校関係者、高岡市医師会事務局および臨床検査センター関係者各位、並びにこの研究への理解と貴重なアドバイスをいただいた藤田一会長、成瀬隆倫副会長はじめ乳幼児学校保健委員会小児生活習慣病委員各位、および前富山大学市田路子学長補佐に深謝いたします。

利益相反

日本小児循環器学会の定める利益相反に関する開示事項はない。

著者の貢献度

宮崎あゆみは論文の構想、デザイン、データの収集・分析および考察を行い、論文を作成した。小栗絢子、市村昇悦はデータの収集・分析および考察を行い、論文作成の際に批判的校閲に関与した。

付 記

本論文の要旨は、第 121 回日本小児科学会学術集会（2018 年 4 月、福岡）、および第 54 回日本小児循環器学会学術集会（2018 年 7 月、横浜）にて発表した。

引用文献

- 1) Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al: European Atherosclerosis Society Consensus Panel: Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: Gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015; **36**: 2425–2437
- 2) 斯波真理子, 太田孝男, 大竹 明, ほか: 小児家族性高コレステロール血症診療ガイド 2017. *日本小児科学雑誌* 2017; **121**: 1–8
- 3) Lozano P, Henrikson NB, Dunn J, et al: Lipid screening in childhood and adolescence for detection of familial hypercholesterolemia: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2016; **316**: 645–655
- 4) 宮崎あゆみ, 小栗絢子, 市田路子: 小児におけるトリグリセリドおよび LDL コレステロール測定の意義. *日小児循環器会誌* 2012; **28**: 274–281
- 5) 宮崎あゆみ, 小栗絢子, 市田路子: 小児生活習慣病予防健診における non-HDL コレステロールの意義. *日小児循環器会誌* 2014; **30**: 66–73
- 6) Mabuchi H: Half a century tales of familial hypercholesterolemia in Japan. *J Atheroscler Thromb* 2017; **24**: 189–207
- 7) Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, et al: Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1989; **79**: 225–232

- 8) Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, et al: Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: Prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: 3956–3964
- 9) de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, et al: Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation* 2016; **133**: 1067–1072
- 10) Pang J, Martin AC, Mori TA, et al: Prevalence of familial hypercholesterolemia in adolescents: Potential value of universal screening? *J Pediatr* 2016; **170**: 315–316
- 11) Kaestner TL, Bento VF, Pazin DC, et al: Prevalence of high cholesterol levels suggestive of familial hypercholesterolemia in Brazilian adolescents: Data from the study of cardiovascular risk in adolescents. *J Clin Lipidol* 2018; **12**: 403–408
- 12) Tada H, Kawashiri M, Okada H, et al: Assessment of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia by coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol* 2015; **115**: 724–729
- 13) Vuorio A, Docherty KF, Humphries SE, et al: Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia—trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: Are we approaching a consensus? *Atherosclerosis* 2013; **226**: 315–320