



## What's hot?

## 한국인 가족성 고콜레스테롤혈증 진료에 대한 2022년 합의안

<sup>1</sup>연세대학교 의과대학 세브란스병원 심장내과, <sup>2</sup>서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 순환기내과 및 심장혈관센터,<sup>3</sup>서울대학교 의과대학 서울대학교병원 순환기내과, <sup>4</sup>성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 순환기내과,<sup>5</sup>서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 내분비대사내과, <sup>6</sup>경희대학교 의과대학 강동경희대병원 내분비대사내과이찬주<sup>1</sup> · 윤민재<sup>2</sup> · 강현재<sup>3</sup> · 김병진<sup>4</sup> · 최성희<sup>5</sup> · 정인경<sup>6</sup> · 이상학<sup>1</sup> ·  
한국지질동맥경화학회 가족성 고콜레스테롤혈증 사업단2022 Consensus Statement on the Management of  
Familial Hypercholesterolemia in KoreaChan Joo Lee<sup>1</sup>, Minjae Yoon<sup>2</sup>, Hyun-Jae Kang<sup>3</sup>, Byung Jin Kim<sup>4</sup>, Sung Hee Choi<sup>5</sup>, In-Kyung Jeong<sup>6</sup>, Sang-Hak Lee<sup>1</sup>,  
and on behalf of Task Force Team for Familial Hypercholesterolemia, Korean Society of Lipid and Atherosclerosis<sup>1</sup>Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul;<sup>2</sup>Cardiovascular Center, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam; <sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul; <sup>4</sup>Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; <sup>5</sup>Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam; <sup>6</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Familial hypercholesterolemia (FH) is the most common monogenic disorder. Due to the marked elevation of cardiovascular risk, the early detection, diagnosis, and proper management of this disorder are critical. Herein, the 2022 Korean guidance on this disease is presented. Clinical features include severely elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels, tendon xanthomas, and premature coronary artery disease. Clinical diagnostic criteria include clinical findings, family history, or pathogenic mutations in the *LDLR*, *APOB*, or *PCSK9*. Proper suspicion of individuals with typical characteristics is essential for screening. Cascade screening is known to be the most efficient diagnostic approach. Early initiation of lipid-lowering therapy and the control of other risk factors are important. The first-line pharmacological treatment is statins, followed by ezetimibe, and *PCSK9* inhibitors

Received: 2022. 8. 1

Revised: 2022. 9. 5

Accepted: 2022. 9. 6

Correspondence to Sang-Hak Lee, M.D., Ph.D.

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel: +82-2-2228-8460, Fax: +82-2-2227-7732, E-mail: shl1106@yuhs.ac

Copyright © 2022 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

as required. The ideal treatment targets are 50% reduction and  $< 70$  or  $< 55$  mg/dL (in the presence of vascular disease) of LDL-C, although less strict targets are frequently used. Homozygous FH is characterized by untreated LDL-C  $> 500$  mg/dL, xanthoma since childhood, and family history. In children, the diagnosis is made with criteria, including items largely similar to those of adults. In women, lipid-lowering agents need to be discontinued before conception. (Korean J Med 2022;97:339-352)

**Keywords:** Genetics; Atherosclerosis; Risk factors; Lipid metabolism; Hyperlipoproteinemia type II

## 합의안 요약

특징	<ul style="list-style-type: none"><li>- 가족성 고콜레스테롤혈증(familial hypercholesterolemia, FH) 환자에서는 총콜레스테롤과 저밀도 지단백 콜레스테롤(low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 수치가 심하게 올라간다. 하지만 특징적 신체 소견은 일부 환자에서만 나타난다.</li></ul>
위험도	<ul style="list-style-type: none"><li>- FH 환자는 심혈관 위험도가 높다.</li><li>- FH 환자에서 통상적인 심혈관 위험도 계산식 사용은 적절치 않다.</li></ul>
진단	<ul style="list-style-type: none"><li>- FH 진단 전에 다른 이차성과 일차성 원인이 배제되어야 한다.</li><li>- 성인에서 LDL-C <math>\geq 190</math> mg/dL이거나 조기 발병 관상동맥 질환이 있으면서 관상동맥 질환 혹은 심한 고콜레스테롤혈증 가족력이 있을 때 FH 진단을 위해 Dutch와 Simon Broome 진단기준을 사용한다. 현재로서는 이 두 가지 진단기준을 쓰는 것이 제일 합리적이다.</li><li>- 진단 목적에 따라 진단의 세부 기준(definite, probable, possible)을 사용하는 것이 적절하다.</li><li>- 유전 검사는 <i>LDLR</i>, <i>APOB</i>, <i>PCSK9</i>, 세 가지 유전자를 포함한다. 하지만 병인성 변이가 없다고 해서 FH 진단을 배제할 수는 없다.</li><li>- 유전 검사는 성인을 기준으로 LDL-C <math>&gt; 190</math> mg/dL이면서 FH에 합당한 가족력이 있을 때 권고할 수 있다.</li></ul>
선별 검사	<ul style="list-style-type: none"><li>- LDL-C 수치를 측정하는 것이 FH를 조기에 진단하고 치료하는 데 매우 중요하다.</li><li>- 다음 조건이 있으면 FH 환자인지 의심한다: 조기 발병 관상동맥 질환(남자 <math>&lt; 55</math>세, 여자 <math>&lt; 60</math>세), 혹은 심한 LDL-C 상승(성인 <math>\geq 190</math> mg/dL, 소아 <math>\geq 150</math> mg/dL), 혹은 환자 본인이나 가족 중 건의 황색종 혹은 조기 발생 심혈관 질환 가족력.</li><li>- 가족 중 첫 번째 환자가 진단되면 다른 가족과 친척에 대한 연쇄 선별 검사를 하는 것이 새로운 FH 환자를 조기 진단하는 데 제일 효율적인 방법이다.</li></ul>
치료	<ul style="list-style-type: none"><li>- FH로 진단되면 일찍 지질강하 치료를 하는 것이 중요하다.</li><li>- 다른 심혈관 위험요인을 동시에 조절하는 것이 필수적이다.</li><li>- 생활습관 교정을 동시에 한다.</li><li>- 일차약제는 스타틴이며, 대개 고강도로 투여한다. 이차약제로 에제티미브가 추가될 수 있다. 최대 용량 스타틴과 에제티미브 병합요법 후에도 LDL-C 목표치에 도달하지 못하는 경우 <i>PCSK9</i> 억제제를 투여할 수 있다.</li><li>- 죽상동맥경화성 심혈관 질환이나 주요 위험요인이 있는 FH 환자에서 이상적인 LDL-C 목표치는 기저치 대비 50% 경감에 더하여 <math>&lt; 55</math> mg/dL이며, 그렇지 않은 FH 환자에서는 <math>&lt; 70</math> mg/dL이다. 그러나 차선책으로 덜 엄격한 목표치가 권고되기도 한다.</li></ul>
동형접합 FH	<ul style="list-style-type: none"><li>- 유럽 진단기준은 DNA 돌연변이, LDL-C 상승(<math>&gt; 500</math> mg/dL), 소아 때부터 있는 건의 황색종, 가족력을 고려한다.</li><li>- 지질 전문가에 대한 의뢰와 심혈관 합병증에 대한 정기적인 선별 검사가 권고된다.</li><li>- 지질강하 치료를 일찍 시작하고 공격적으로 하는 것이 매우 중요하다.</li></ul>
특수 집단	<ul style="list-style-type: none"><li>- 소아에서는 LDL-C 상승(<math>&gt; 160</math> mg/dL나 가족 중 돌연변이 보유자가 있으면 기준이 더 낮을 수 있다)에 더해 조기 발병 관상동맥 질환 혹은 LDL-C 상승 혹은 유전 검사 양성 가족력이 있으면 진단할 수 있다.</li><li>- 사춘기 이후에 콜레스테롤 수치에 대한 반복 검사가 필요할 수 있다.</li><li>- 생활습관 교정과 함께 8-10세부터 스타틴을 고려할 수 있으며, LDL-C 목표치는 <math>&lt; 135</math> mg/dL이다.</li><li>- 임신 혹은 수유 전 여자 환자에서는 생활습관 교정을 유지하면서, 유지하던 지질강하 약제는 중지한다.</li><li>- 임신한 여자 FH 환자에서 고콜레스테롤혈증이 심한 경우, 담즙산 결합수지나 LDL 혈장교환술을 고려할 수 있다.</li></ul>

## 서론

가족성 고콜레스테롤혈증(familial hypercholesterolemia, FH; 본 논문에서는 다른 언급이 없으면 이형접합 형태를 지칭한다)은 상염색체 우성인 단일유전자 유전 질환 중 제일 흔하다. 인구 200-500명당 한 명꼴로 보고되지만[1,2], 지역적인 편차가 있을 수 있다. 다른 나라와 비슷할 것으로 추정되지만, 한국에서 정확한 유병률은 잘 알려지지 않았다. 한국에서 1980년대부터 FH 환자 사례가 보고되었다[3,4].

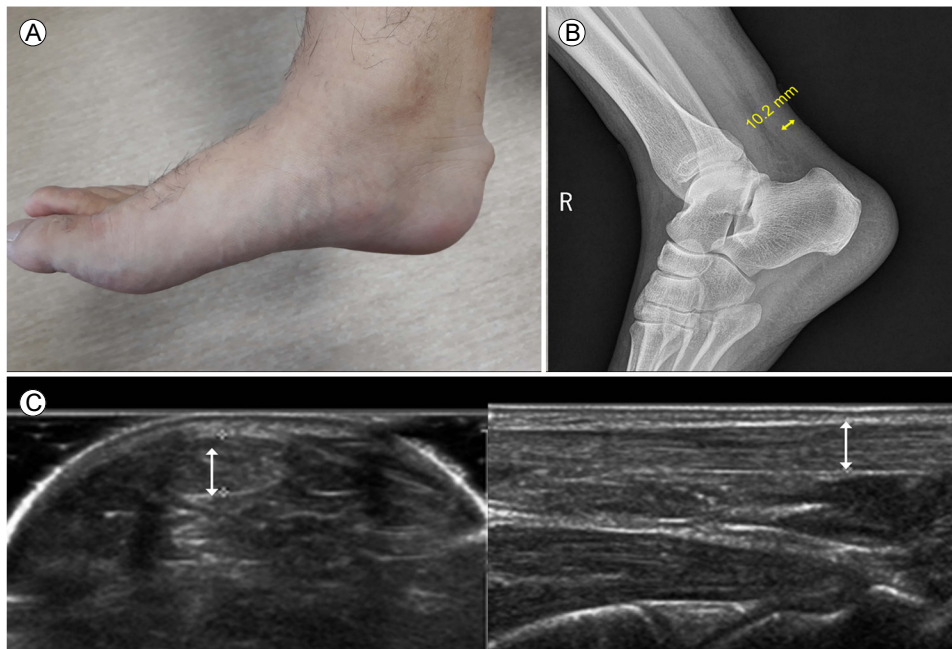
병인성 변이가 발견되는 대표적 유전자는 *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*인데, 각 유전자에 생기는 돌연변이는 다양하다. 드물게 다른 유전자에 희귀한 병인성 변이가 보고되기도 한다. 한편 FH에 맞는 표현형이 있는 환자 중 상당수에서 병인성 변이가 발견되지 않는다. 따라서 이 질환이 유전성임에도 불구하고, 진단을 하는 데는 임상진단기준이 중요하다. 세계적으로 통일된 진단기준은 없으며, 나라마다 몇 가지 다른 기준을 쓴다. 심혈관 위험도는 최고 10배까지 높아질 수 있는데, 관상동맥 질환 같은 합병증이 일반인에 비해 조기에 생긴다[5]. 그러므로 FH 조기 진단을 위한 적극적인 선별 검사가 매우 중요하다. 한국인 저밀도 지단백 콜레스테롤 (low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 수치 분포를 생각

해보면, 지금 통용되는 주요 외국 진단기준의 기준치를 사용할 때 많은 사람이 FH로 진단될 것으로 예상할 수 있다. 그러나 한국인 환자에 대한 자료는 적고 의료계 종사자들도 FH에 대해 잘 알지 못하며, 일반인의 이해도는 극히 낮다. 그래서 본고는 현재 한국의 FH 자료를 소개하여 관심을 갖게 하고, 이 질환의 조기 진단 촉진에 도움이 되게 하는 것이 목적이다. 또한 전문가 합의안을 정리하여 FH 환자에 대한 적절한 최신 치료에 대해 안내하고자 한다.

## 본론

### FH의 임상적 유전학적 특성

전형적인 신체 소견은 건의 황색종(Fig. 1A)과 조기 발생 각막혼탁이다. 그렇지만 이 소견의 민감도는 낮고 환자 다수에서 나타나지 않는다. 또한 발목 측면 X레이 촬영에서 아킬레스건이 두꺼운 것이 확인되기도 한다(Fig. 1B). 다리 하부 뼈와 발바닥을 90도가 되게 하고, 촬영 거리는 120 cm 정도로 하며, 50 kV와 5.0 mAs 조건 하에 촬영한다[6]. 아킬레스건 두께와 폭은 초음파로 검사하는 것도 가능하다(Fig. 1C). 발목을 90도로 하고, 영상은 횡단과 종단으로 얻는다. 한국 FH



**Figure 1.** (A) Lateral picture of Achilles tendon xanthoma. (B) Lateral ankle X-ray showing thickened Achilles tendon. (C) Ultrasonographic findings of thickened Achilles tendon (double arrow) with horizontal (left) and sagittal (right) views.

등록사업 2020에서는 임상진단된 FH 환자의 총콜레스테롤과 LDL-C 중간값이 각각 306과 221 mg/dL였으며, 건 황색종, 관상동맥 질환 유병률이 20%, 19%였다. 등록된 환자 중 60%, 36%, 3%에서 중증 고콜레스테롤혈증, 조기 발병 관상동맥 질환, 건 황색종의 가족력이 각각 있었다[7].

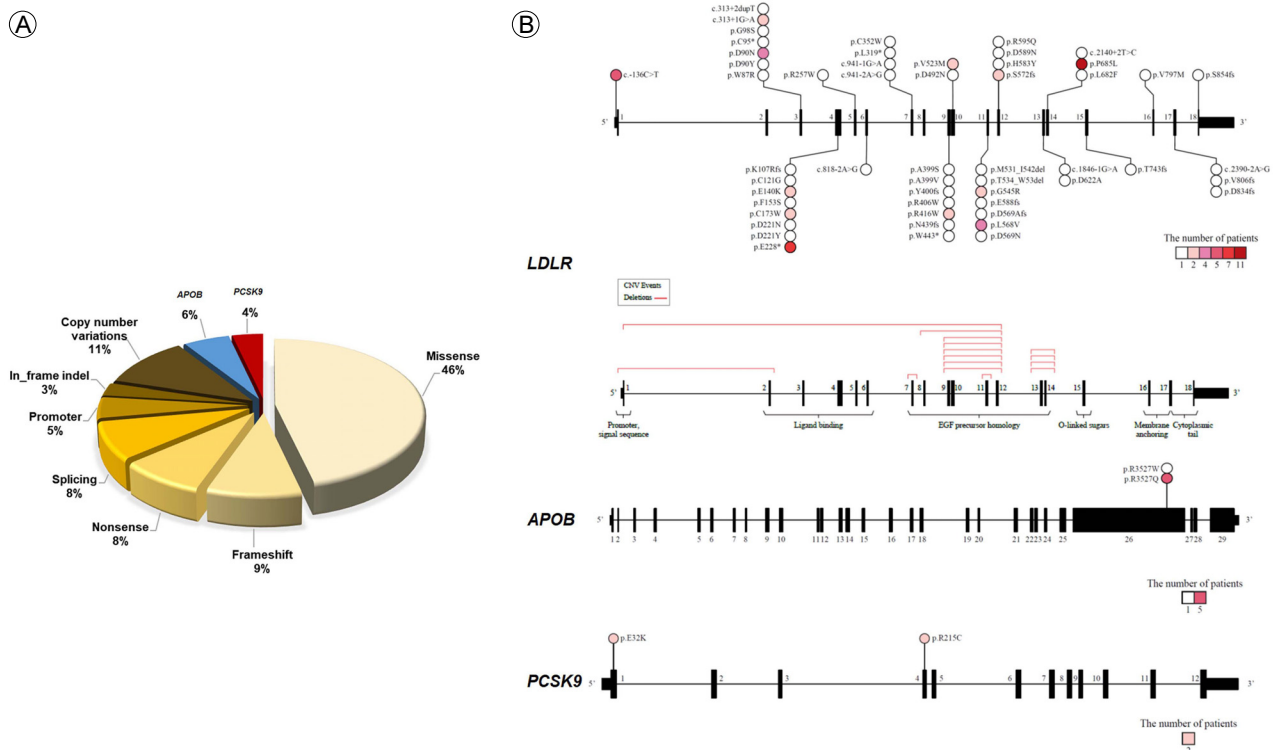
이 연구에서 환자 296명 중 104명(35.1%)에서 병인성 변이가 있었다. 과오 변이(missense variant), 유전자복제수 변이(copy number variation), 틀이동 변이(frameshift variant) 순서대로 흔하였다(Fig. 2A). *LDLR* 변이 중 제일 흔한 위치는 p.P685L이었다(Fig. 2B) [7].

### FH의 심혈관 위험도

치료하지 않으면 이형접합 FH (heterozygous FH, HeFH) 환자는 55세(남자) 혹은 60세(여자) 이전에 관상동맥 질환 위험도가 최대 10배까지 높을 수 있으며, 특히 definite나 probable 형에서 그러하다[5]. 한국지질동맥경화학회에서 지원된 한 연구에서 230만 명 정도의 국내 코호트를 분석하였는데, 중

간값 6.1년간 추적한 결과 LDL-C 190-224, 225-259,  $\geq 260$  mg/dL인 환자군에서 심혈관 위험도(심근경색증, 관상동맥 재개통, 허혈성 뇌졸중)가 LDL-C  $< 160$  mg/dL인 군에 비해 최대 2.4배 높았다. LDL-C  $\geq 190$  mg/dL인 환자에서 총사망률은 최대 2.3배였다[8].

FH 환자에서 잘 알려진 계산식을 통해 심혈관 위험도를 산출하는 것은 부적절하다. FH에서는 LDL-C 수치가 어릴 때부터 높아지기 때문에, 이런 계산식이 위험도를 과소평가할 수 있기 때문이다[9]. 따라서 지질강화 치료를 위한 미국 지침에서는 LDL-C  $\geq 190$  mg/dL인 사람들을 심혈관 위험도가 약물 치료를 받을 정도로 높은, 소위 스타틴 치료 이득군으로 분류한다[10]. 2019년 유럽지침은 FH 환자를 다른 위험요인 유무에 따라 초고위험군 혹은 고위험군으로 분류하였다[5]. 여기서 다른 위험요인은 전통적 요인을 일컫는데 나이, 남자, 고혈압, 흡연, LDL-C, 죽상동맥경화성 심혈관 질환, 체질량지수를 포함한다[11]. 한국지질동맥경화학회에서 지원한 한국 등록사업에서는 FH 환자에서 고혈압과 낮은 고밀도 지단백 콜레스테롤(high-density lipoprotein-cholesterol,



**Figure 2.** (A) Frequency of pathogenic variant types in familial hypercholesterolemia-associated genes in Korean patients. (B) Location and characteristics of pathogenic variants presented on each gene [7]. CNV, copy number variation; EGF, epidermal growth factor.

HDL-C) 수치가 임상 결과에 대한 예측 요인이었다[12].

## FH의 진단

### 임상진단

세계적으로 Dutch Lipid Clinic Network 진단기준이 제일 많이 사용되며(Table 1) [5], Simon Boome 기준도 흔히 쓰인

다(Table 2) [13]. 지금으로서는 한국인에서 이 두 가지 중 하나를 쓰는 것이 제일 합리적이라고 판단된다. 두 가지 기준 모두 LDL-C 수치, 건 황색종 같은 신체 소견, 조기 발병 관상 동맥 질환이나 중증 고콜레스테롤혈증 가족력, DNA 돌연변이를 포함한다. 이밖에 몇 나라에 독자적인 FH 임상진단기준이 있다. 캐나다와 일본에서는 LDL-C 수치, 임상 소견, 가족력을 포함한 모델을 분석하고 민감도와 특이도가 최적인

**Table 1. Dutch Lipid Clinic Network diagnostic criteria for FH [5]**

Criteria	Points
1) Family history	
1st-degree relative with known premature (men < 55 years; women < 60 years) coronary or vascular disease, or 1st-degree relative with known LDL-C > 95th percentile	1
1st-degree relative with tendinous xanthoma and/or arcus cornealis, or children < 18 years with LDL-C > 95th percentile	2
2) Clinical history	
Patient with premature CAD	2
Patient with premature cerebral or peripheral vascular disease	1
3) Physical examination	
Tendon xanthoma	6
Arcus cornealis at age < 45 years	4
4) LDL-C (without treatment)	
≥ 8.5 mmol/L (325 mg/dL)	8
6.5-8.4 mmol/L (251-325 mg/dL)	5
5.0-6.4 mmol/L (191-250 mg/dL)	3
4.0-4.9 mmol/L (155-190 mg/dL)	1
5) DNA analysis	
Functional mutation in the <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , or <i>PCSK9</i> genes	8
Choose only one score per group, the highest applicable, diagnosis is based on the total number of points	
‘definite’ FH: ≥ 9 points	
‘probable’ FH: 6-8 points	
‘possible’ FH: 3-5 points	

FH, familial hypercholesterolemia; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; CAD, coronary artery disease.

**Table 2. Simon Broome diagnostic criteria for FH [13]**

Definite FH	If they have a cholesterol level as defined below and tendon xanthomas, or these signs in 1st- or 2nd-degree relatives or DNA-based evidence of <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , or <i>PCSK9</i> mutation	
Possible FH	If they have a cholesterol level as defined below and at least one of the following: Family history of MI: at age < 50 years in 2nd-degree relative or at age < 60 years in 1st-degree relative Family history of high TC: > 7.5 mmol/L (290 mg/dL) in adult 1st- or 2nd-degree relative or > 6.7 mmol/L (260 mg/dL) in child, brother or sister aged < 16 years	
Cholesterol level	TC	LDL-C
Child	> 6.7 mmol/L (260 mg/dL)	> 4.0 mmol/L (155 mg/dL)
Adult	> 7.5 mmol/L (290 mg/dL)	> 4.9 mmol/L (190 mg/dL)

FH, familial hypercholesterolemia; MI, myocardial infarction; TC, total cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

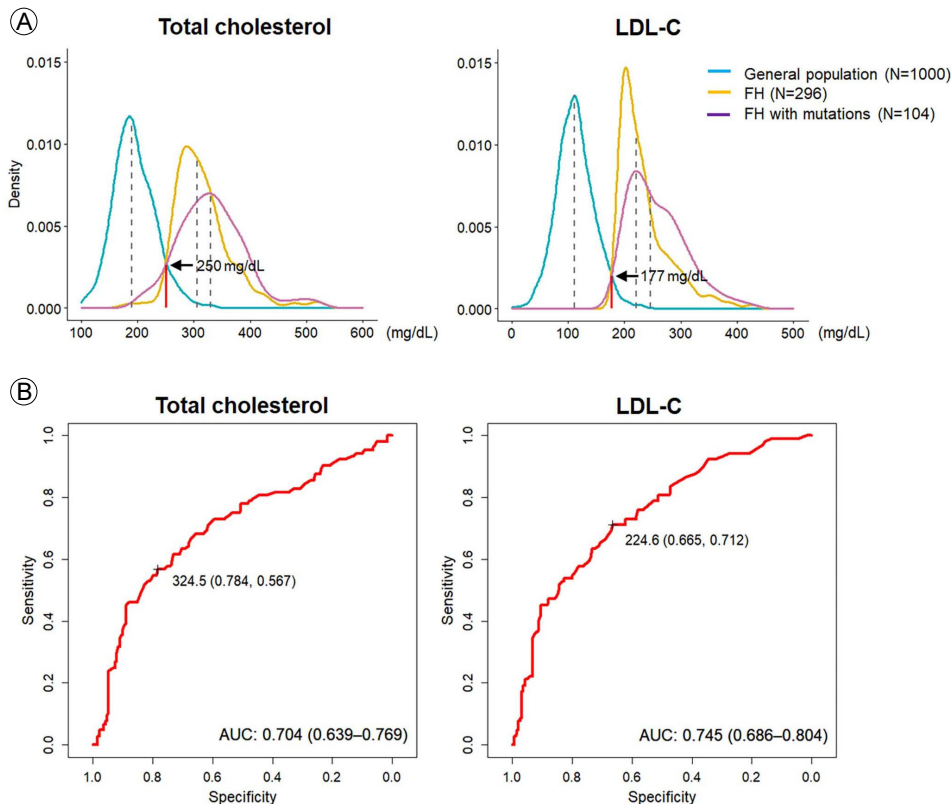
기준을 만들었다[14,15]. 한국 FH 등록사업 2020에서 Dutch나 Simon Broome 기준으로 definite나 probable 형으로 분류된 환자에서는 병인성 변이 보유자가 50-64%였다[7]. 당연한 얘기지만, 사용하는 기준에 따라 민감도와 특이도는 역상관계가 있다. 그러므로 definite 형을 위한 진단기준을 사용하면 환자를 발굴할 때에는 효과적이지 않으며, 연쇄 선별 검사를 하는 경우에는 특이도가 높은 기준을 쓰는 것이 적절할 것이다[16]. 진단 목적에 따라 진단기준을 고르는 것이 도움이 된다는 의미이다.

지금 FH 진단기준을 독자적으로 만들 만한 한국 자료는 충분치 않다. 그러나 한국 FH 등록사업 2020에서는 일반인과 FH 환자에서 LDL-C 수치 분포를 분석하였으며, 총콜레스테롤 250 mg/dL와 LDL-C 177 mg/dL를 경계값으로 제시하였다(Fig. 3A). 한편, 병인성 변이 보유에 대한 경계값은 총콜레스테롤과 LDL-C 수치 325 mg/dL와 225 mg/dL로 나타났다(Fig. 3B) [7]. 따라서 한국인에서 FH 선별 검사나 가족 내 연

쇄 선별 검사를 할 때 이 수치들을 참고할 수 있을 것이다.

### 유전 진단

FH가 유전 질환이기는 하지만 유전 검사는 FH가 의심되는 사람 중 일부에서만 하고 있다. 유전 검사는 1) 확실한 진단, 2) 세밀한 위험도 평가와 이에 따른 지질강화 치료 촉진, 3) 연쇄 선별 검사 효율화[17]에 도움이 된다. 최근 연구에 따르면 신체 소견이 비슷한 경우, 병인성 변이가 있는 환자가 없는 환자에 비해 심혈관 위험도가 3배 높다고 한다[18]. 언급하였듯이, 임상진단 시 진단형(예, definite, probable, possible)에 따라 병인성 변이 보유 비율은 다를 수 있다. FH에 맞는 표현형과 가족력이 있다면, 유전 검사에서 병인성 변이가 나오지 않아도 FH 진단을 배제할 수 없다. 이런 사례들은 다유전자성(polygenic)이거나, 기술적인 문제거나, *LDLRAP1* 유전자의 상염색체 열성인 병인성 변이거나, 새로운 유전자 변이에 기인한 경우일 수 있다.



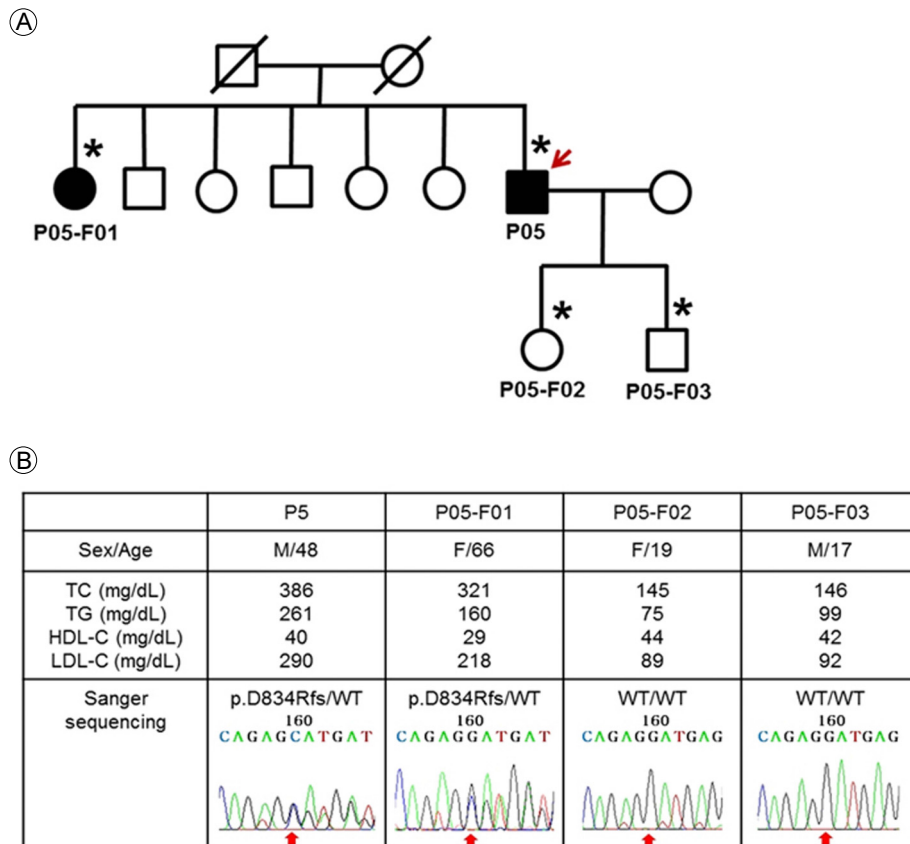
**Figure 3.** (A) Distribution of blood cholesterol levels in the general population and individuals with familial hypercholesterolemia (FH). (B) Receiver operating characteristic curves for total and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and the presence of pathogenic variants [7]. AUC, area under the curve.



FH 유전 검사에서 표적 유전자는 *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*이다. 비용이 점점 낮아짐에 따라 최근 많은 기관에서 차세대 염기서열 분석(next generation sequencing)에 결손/중복(deletion/duplication) 분석을 더해 이 세 가지 유전자를 검사한다. 외국 자료와 비슷하게 한국 환자에서도 병인성 변이 보유자 중 10% 정도에서 유전자복제수변이(copy number variation)가 발견되는데, 이 종류의 변이는 결과 검증을 위해 다중 결찰의존 프로브 증폭(multiplex ligation-dependent probe amplification)이나 TaqMan 방법이 필요하다[7]. 병인성 변이로 의심되는 변이가 발견되는 경우에는 이것이 원인 변이인지 올바르게 해석하는 것이 매우 중요하다. *LDLR* 변이에 대한 데이터베이스는 세계적으로 몇 개가 있다. FH 관련 유전자의 병인성은 American College of Medical Genetics and

Genomics와 Association of Molecular Pathology 지침에 따라 분류한다[19]. 그렇지만 발견되는 변이 중 많은 수가 의미가 불확실한 변이(variant of uncertain significance)로 해석된다[20]. 이런 경우 변이의 기능성은 가족 내 공동 분리(co-segregation)를 통해 확인할 수 있다(Fig. 4) [21].

유전 검사를 할 대상은 흔히 성인에서 LDL-C  $\geq 190$  mg/dL 이면서 다른 이차성 원인이 없을 때, 소아나 청소년에서 LDL-C  $\geq 160$  mg/dL이면서 조기 발병 관상동맥 질환이나 중증 고콜레스테롤혈증 가족력이 있는 경우이다. 국내에서 유전 검사 비용을 건강보험에서 부분적으로 지원하고 있으므로, 의료계 종사자들이 FH에 대해 더 잘 알게 되면 환자에 대한 임상적, 유전학적 진단율이 올라갈 듯하다.



**Figure 4.** A Pedigree analysis of a patient with *LDLR* p.D834Rfs/- mutation. (A) A simplified pedigree of the P05 family. The upper right arrow indicates the proband; squares indicate males, and circles indicate females. Open and filled symbols indicate unaffected and affected individuals, respectively. Asterisks indicate family members who underwent clinical examinations and molecular analyses. (B) Clinical examination data and sequencing chromatograms. Vertical arrows indicate mutation site [21]. WT, wild-type; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

## 감별 진단

다른 이차성, 일차성 고콜레스테롤혈증이 배제되어야 한다. 이차성 원인에는 갑상선기능 저하증, 신증후군, 담즙 정체, 급성 간헐성 포르피린혈증, 약제(예, thiazide, cyclosporine) 등이 있다[22]. 다른 일차성 원인으로는 시토스테롤혈증, 가족성 복합 고지혈증 등이 있다. 시토스테롤혈증은 희귀 유전 질환으로 ABCG5/8의 기능상실 돌연변이에 기인하는데, 혈중 식물성 스테롤 농도가 높다. 20만 명 중 한 명 꼴로 발생한다. LDL-C 수치는 다양하지만 소아 등 일부 환자에서는 매우 높으며, 식사의 영향을 받을 수 있다. 확진은 병인성 돌연변이가 확인되어야 하는데, 시토스테롤 측정과 유전 검사를 할 수 없는 기관이 많은 것이 진단의 걸림돌이다[23]. 가족성 복합 고지혈증 환자는 초저밀도 지단백 농도와 LDL-C 수치가 높고, HDL-C 수치가 낮다. 유병률은 100-200명당 한 명꼴인데, 조기 발병 관상동맥 질환에 대한 주요 원인 중 하나다. 분자적 배경은 불확실하지만 다유전자성 원인으로 설명되기도 하며, 이차성 요인들도 표현형에 영향을 줄 수 있다. 환자들은 전형적으로 총 콜레스테롤 수치가 200-400 mg/dL, 중성지방 200-600 mg/dL, HDL-C < 40-50 mg/dL이며, 가족력이 있다. 이 질환에 대해 지금까지 표준화된 정의가 없지만, apoB ( $\geq 120$  mg/dL)와 중성지방( $\geq 133$  mg/dL)이 동시에 높은 것이 제일 흔한 단서이다[24].

## FH의 선별 검사

여러 나라에서 FH 유병률은 기존에 보고된 자료보다 높을 가능성이 있는데, 이는 FH의 임상적 중요성에 대한 인식이 부족해서 진단이 덜 되기 때문이다. FH에 대한 지침과 합의안들은 조기 진단을 위해 선별 검사, 특히 연쇄 선별 검사의 중요성을 언급하고 있다[6,17,25,26]. 또한 각 국가의 상황과 합의안에 맞게 선별 검사를 하는 것을 제안한다. FH 환자들이 죽상동맥경화성 심혈관 질환이 생기기 전까지는 대개 증상이 없기 때문에 LDL-C 수치를 측정하는 것은 조기 진단과 치료를 위해 매우 중요하다. 2018년 한국 이상지질혈증 지침은 21세 이상 성인 혹은 더 어리더라도 다른 위험요인(예, 심혈관 질환이나 중증 이상지질혈증 가족력)이 있는 경우 4-6년에 한 번 이상지질혈증에 대한 선별 검사를 할 것을 권고하고 있다[27].

관상동맥 질환이 < 55세(남자) 혹은 < 60세(여자)에 생겼을 때 혹은 LDL-C 수치가 심하게 높을 때(성인에서  $\geq 190$

mg/dL 혹은 소아에서  $\geq 150$  mg/dL), 혹은 환자 자신 혹은 가족, 친척 중 건 황색종이 있을 때 혹은 조기 발병 심혈관 질환 가족력이 있을 때 FH를 의심해야 한다[5,27]. 피부 황색종, xanthelasma, 조기 발생 각막혼탁도 FH 선별 검사를 위한 고려사항이다. 그러나 많은 FH 환자가 이 질환으로 의심되기 전에 지질강화 약제를 이미 시작하기 쉬우며, 이 때문에 진단이 지연되는 경향이 있다. 그래서 FH에 맞는 임상 소견과 가족력을 확인할 수 있게 의료계 종사자 사이에 FH 인지도를 개선하는 것이 매우 중요하다.

가족 내에 처음 진단된 index 환자의 가족에 대한 연쇄 선별 검사는 새로운 FH 환자를 조기에 진단, 치료하기 위한 효율과 가성비가 제일 좋은 방법으로 잘 알려져 있다. 연쇄 선별 검사는 일차적 가족, 친척에 대한 지질 수치와 유전 검사를 포함한다. 잘 구성된 선별 검사 프로그램이 FH의 예후를 개선할 수 있으므로 많은 나라에서 자국에 적절한 프로그램을 도입하고 있다. 일괄(universal) 선별 검사는 FH 환자 발굴을 위한 방법 중 하나인데, 일부 국가에서 시행되고 있다[13].

## FH의 치료

FH가 진단되면 지질강화 치료를 되도록 빨리 시작하는 것이 매우 중요하다. 다른 심혈관 위험 요인이 있다면 동시에 조절하는 것도 필수적인데, 이는 FH 치료 목적이 죽상동맥경화성 심혈관 질환 예방에 있기 때문이다. 식사 조절이나 운동같은 비약물 치료는 이상지질혈증에 대한 다른 지침과 대동소이하다[13,27]. 간략히 말하면 총 지방, 포화지방, 트랜스지방, 콜레스테롤, 탄수화물, 당류, 알코올 섭취는 제한하며, 이들의 상한선을 제시하고 있다. 한편, 섬유소가 풍부한 음식, 통곡, 다양한 곡류, 야채, 생선, 신선한 과일을 적극적으로 먹을 것을 권고한다. 유산소 운동, 저항성 운동을 규칙적으로 하는 것이 추천되는데[27], 중간 강도 유산소 운동을 일주일에 4-6회, 30분 이상 하며, 일주일에 2회 이상 저항성 운동을 하는 것을 권고하고 있다.

일차적인 치료약제는 스타틴이며, 대개 고강도로 투여하게 된다. 많은 FH 환자가 스타틴 단독요법으로 LDL-C 목표치에 도달하지 못할 수 있으며, 이차 약제로 에제티미브가 추가될 수 있다. 견딜 수 있는 최대용량 스타틴을 투여하고 에제티미브가 추가된 뒤에도 목표치에 도달하지 못하면, PCSK9 억제제를 추가할 수 있다(Table 3) [5,15,28,29]. 한국 지질동맥경화학회에서 지원한 한 연구에 따르면 한국인 FH



환자에서 최대용량 스타틴/에제티미브 병합요법을 한 뒤에 LDL-C < 100 mg/dL나 LDL-C 50% 경감을 달성한 비율은 높지 않았다[30]. 지질강하 치료에 대한 효과가 FH 환자의 유전형의 영향을 받을 수 있다[31].

**스타틴:** 대부분의 국제적 지침이 현재 FH 환자에 대한 일차 약제로 권될 수 있는 최대 용량 스타틴을 권고한다(Table 3) [5,29]. FH 환자에서 스타틴에 대한 무작위 배정 임상시험은 수행된 적이 없다. 하지만 네덜란드에서 수행된 코호트 연구에서 최신 지침보다 낮은 용량 스타틴을 사용하였는데도 FH 환자에서 관상동맥성 심장 질환 위험도가 76% 낮다고 보고하였다[32]. 또한 네덜란드에서 이루어진 후향적 연구에서 중간 강도-고강도 스타틴 치료 이후 관상동맥 질환 발생과 사망률이 50% 감소됨을 확인하였다[33]. 메타분석 연구에서도 고강도 스타틴 치료가 유익함을 알 수 있다[34].

**에제티미브:** 대부분의 최근 지침에서 에제티미브는 지질

강하 치료의 이차 약제로 권고된다(Table 3). 콜레스테롤 흡수 억제제로서 중간 강도 스타틴과 병합하였을 때 심혈관 사건 발생을 경감하는 것이 알려져 있다[35]. 다른 한 연구는 스타틴과 에제티미브 병합요법이 스타틴 단독요법과 비교할 때 경화반을 퇴행시킨다고 보고하였다[36]. 스타틴/에제티미브 병합요법은 LDL-C 강하효과가 강하며(기저 수치로부터  $\geq 50\%$ ) 비교적 안전한 지질강하 치료이다[37].

**PCSK9 억제제-단클론 항체:** 이 약제는 심혈관 위험도가 매우 높은 FH 환자에서 권될 수 있는 최대용량 스타틴/에제티미브를 사용한 뒤에도 LDL-C 목표치에 도달하지 못한 경우 권고된다(Table 3). FOURIER [38]와 ODYSSEY-OUTCOMES 연구[39]가 이 계열 약제인 evolocumab과 alirocumab의 심혈관 이득을 각각 증명하였는데, 이것이 FH 환자에서 항-PCSK9 항체 사용에 대한 과학적 근거를 마련하였다. 이들 약제에 의한 LDL-C 강하 정도는 FH가 없는 환자에서보다 작지 않다[5].

**Table 3. Recommendation of drugs for lipid-lowering therapy [5,29]**

Drugs		Recommendation	2019 European	2018 American	2018 Korean
Statins		Up to maximal tolerable dose to reach LDL-C target.	I	I	I
Ezetimibe		Combine with a statin when the LDL-C target is not reached.	I	IIa	IIa
		In the case of statin intolerance.	IIa		IIa
PCSK9 inhibitors		In secondary prevention with very high-risk <sup>a</sup> When high LDL-C persists despite maximal tolerable dose statin/ezetimibe.	I	IIa	IIb
		In primary prevention with FH & very high-risk <sup>a</sup> When high LDL-C persists despite maximal tolerable dose statin/ezetimibe.	I	IIb	
		In the case of statin intolerance	IIb		
Bile acid-binding resin		Combine with a statin when the LDL-C target is not reached.		IIb	IIb
		In the case of statin intolerance		IIb	IIa

Class I recommendation means “is recommended or is indicated” and defined when evidence and/or general agreement that a given treatment is beneficial. Class II recommendation is defined when conflicting evidence and/or divergence of opinion about the efficacy of the given treatment. Class IIa means “should be considered” and is defined when weight of evidence/opinion is in favor of efficacy. Class IIb means “may be considered” and defined when efficacy is less well established by evidence.

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; FH, familial hypercholesterolemia.

<sup>a</sup>In European guidelines, very high-risk group is defined as documented atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), diabetes mellitus (DM) with target organ damage or  $\geq$  three major risk factor, type 1 DM of long duration, severe chronic kidney disease (estimated glomerular filtration rate [eGFR] < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), calculated SCORE (risk assessment model to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe)  $\geq 10\%$ , or FH with ASCVD or major risk factors. In American guidelines, very high-risk of future ASCVD events is defined as multiple major ASCVD events or one major event and multiple high-risk conditions as follows. Major ASCVD events include recent acute coronary syndrome, history of myocardial infarction or ischemic stroke, and symptomatic peripheral artery disease. High-risk conditions include age 65 years, heterozygous FH, history of coronary revascularization, DM, hypertension, chronic kidney disease (eGFR 15 to 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), current smoking, persistently elevated LDL-C  $\geq 100$  mg/dL despite maximal tolerable dose statin and ezetimibe, and history of congestive heart failure. In Korean guidelines, very high-risk group is defined as coronary artery disease, atherosclerotic ischemic stroke and transient ischemic attack, and peripheral artery disease.

이 약제들은 스타틴 부작용을 겪은 환자들에게도 고려된다. 그렇지만 다른 경구 약제보다 비싼데, 따라서 특정 위험군에서 가성비를 고려하여 항 *PCSK9* 항체를 시작할 적절한 LDL-C를 정하는 것은 어려우면서도 중요한 문제이다[29,40,41].

**담즙산 결합수지:** 중증 고콜레스테롤혈증에서 이 약제 추가를 고려할 수 있다(Table 3). 담즙산 결합수지는 LDL-C 강화 효과가 있지만, 임상 경과를 본 연구가 없기 때문에 사용권고는 비교적 제한적이다.

**기타 치료와 새로운 치료:** mipomersen은 올리고뉴클레오타이드 유도체이며, apoB mRNA와 결합하여 모든 apoB 함유 지단백 생산을 억제한다. 이 약제의 활성은 LDLR 발현에 비의존적인데, 특히 동형접합 FH (homozygous FH, HoFH) 환자를 위한 보조 약제로서 개발되었다. 이 환자에서 mipomersen은 LDL-C 수치를 21% 강하시켰다. 부작용은 주사 부위 반응, 간 효소 수치 상승, 간 지방량 증가 등이다[42]. 현재 이 약제는 국내에서 유통되지 않는다. Lomitapide는 microsomal triglyceride transfer protein 억제제이며, 골지체에서 apoB 함유 지단백의 조립과 분비를 줄인다. 이 약제는 HoFH 환자에서 LDL-C 수치를 38-50% 강하시킨다[43]. Lomitapide 또한 LDLR에 비의존적으로 LDL-C 수치를 강하하는데, 간에 중성지방 축적, 지방간염 (hepatosteatosis), 간 효소 수치 상승을 초래할 수 있다. 이 약제도 국내에서 유통되지 않는다. Inclisiran은 합성 small interfering RNA이며, *PCSK9* 합성을 억제하고 LDL-C 수치를 낮추는데 매우 효과적이다. HeFH 환자에서 수행한 임상시험에서 위약에 비해 LDL-C 수치를 48% 강하시켰으며, 부작용 빈도는 비슷하였다[44]. 투여 간격이 길어서 환자 순응도가 좋을 것으로 기대된다. 이 약제는 심혈관 치명률과 이환율에 대한 대규모 임상시험이 진행 중이며, 2021년에 미국에서 승인되었으나 아직 국내에는 도입되지 않았다. Angiopoietin-like 3 (ANGPTL3)는 lipoprotein lipase와 endothelial lipase를 억제하는 단백질이다. Evinacumab은 ANGPTL3에 대한 항체이며, HeFH [45]와 HoFH 환자에서[46] 각각 수행된 2상, 3상 임상시

험에서 LDL-C와 중성지방 수치를 최대 56% 강하시켰다.

지단백 혈장교환술은 혈액으로부터 지단백을 제거하는 방법으로서, 약물 치료에 대한 지질강화 반응이 충분치 않을 때 쓰기도 한다. 이 방법은 HoFH나 중증 HeFH 환자에서 가끔 사용된다. 이 방법은 LDL-C 수치를 50-70% 강하시킨다. 그렇지만 침습적인 방법이기 때문에 환자의 삶의 질에 부정적 영향이 있을 수 있다[5].

**LDL-C 목표치:** 이상적인 LDL-C 목표치는 죽상동맥경화성 심혈관 질환이나 주요 위험요인이 있을 때 기저치 대비 50% 경감에 더하여 < 55 mg/dL, 두 가지 모두 없을 때 < 70 mg/dL이다[5]. 하지만 3가지 지질강화 약제를 병합하더라도 많은 FH 환자에서 이 목표치에 도달하는 것이 어려울 수 있기 때문에[47], 전자에서 LDL-C 50% 강하에 더하여 < 70 mg/dL, 후자에서 < 100 mg/dL가 많은 지침에서 현실적인 차선책으로 거론된다[6,28,48]. 한국지질동맥경화학회에서 지원한 한 연구에서 중증 고콜레스테롤혈증 환자를 분석한 결과, 심혈관 질환이 없는 환자에서 스타틴 치료 후 LDL-C < 100 mg/dL에 도달한 환자에서 도달하지 않은 환자보다 심혈관 사건 발생이 적은 것을 알 수 있었다[8].

## HoFH

HoFH는 희귀하지만 치명적인 질환이다. 유병률은 100만 명당 1명 정도지만, 최근 연구에서는 16-30만 명당 1명이라고 보고되기도 한다[9]. HeFH보다 HoFH 환자에서 혈관이 지질에 대해 노출되는 정도가 더 심하기 때문에, 20세 이전에 관상동맥 질환이 발생하는 예도 드물지 않다.

임상적으로 광범위한 황색종, 매우 조기에 발병하고 진행하는 심혈관 질환, 치료 전 LDL-C 수치 > 500 mg/dL 혹은 치료 후 LDL-C 수치 ≥ 300 mg/dL가 특징이다. 상당수 환자가 20세 이전에 관상동맥 질환과 대동맥 판막 협착증이 생기고, 30세 이전에 사망할 수 있다. 소아에서는 초기 증상과 징

**Table 4. EAS diagnostic criteria for HoFH [25]**

- 1) Genetic confirmation of two mutant alleles at *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, or *LDLRAP1* or
- 2) An untreated LDL-C > 13 mmol/L (500 mg/dL) or treated LDL-C > 8 mmol/L (300 mg/dL)<sup>a</sup> with either:  
Cutaneous or tendon xanthoma at age < 10 years or  
Untreated elevated LDL-C consistent with HeFH in both parents

EAS, European Atherosclerosis Society; HoFH, homozygous familial hypercholesterolemia; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HeFH, heterozygous familial hypercholesterolemia.

<sup>a</sup>These LDL-C are only indicative, and lower levels, especially in children or in treated patients, do not exclude HoFH.

후로서 판막에 콜레스테롤 다량 축적에 기인한 대동맥 판막 협착증과 폐쇄부전이 나타날 수 있다[25].

**진단:** HoFH에 대해 제일 잘 알려진 진단기준은 2014년 유럽 동맥경화학회 FH 합의 패널에서 나온 것이다[25]. 이 기준은 DNA 돌연변이, LDL-C 수치, 신체 소견, 가족력을 포함한다(Table 4). 그러나 유전 진단기준을 너무 엄격하게 적용하면 약물 치료에 대한 보험 적용 등에 영향을 줄 수 있다. 유전 분석은 임상진단을 확인하고 환자 가족에 대한 검사를 촉진하며, 임상 양상이 HoFH와 HeFH의 경계선에 있을 때 진단을 돕기 위해 고려된다[25,49].

**감시:** HoFH가 의심되는 환자는 종합적인 처치를 위해 전문가에게 의뢰할 필요가 있다. 관상동맥 질환이나 대동맥판막 질환에 대한 정기적 선별 검사가 권고된다. 환자는 진단 시에 심혈관 평가를 받고 이후 매년 심장초음파, 부하 검사를 하며, 가능한 경우 컴퓨터단층관상동맥조영술을 매 5년마다 하는 것이 권고된다. 응급상황에 대한 교육이 필요하고, 매 6개월마다 임상적 평가를 할 것을 권장한다.

**치료:** HoFH는 소아기에 일찍 발견하는 것이 매우 중요하다. HoFH에서 치료 목적은 지질강화 치료를 최대한 일찍 시작하며, 콜레스테롤 수치를 최대한 낮추는 것이다. LDL-C 목표치는 성인, 소아, 죽상동맥경화성 심혈관 질환 환자에서 각각 100, 135, 70 mg/dL이다. 생활습관 교정, 스타틴/에제티미브, 지단백 혈장교환술(할 수 있는 경우)이 치료에 필수적이다. 지단백 혈장교환술은 5세 혹은 늦어도 8세에 시작할 것이 권고된다. PCSK9 억제제, lomitapide, mipomersen 같은 새로운 치료제가 추가될 수 있다. 한국에서 mipomersen과 lomitapide는 유통되지 않고 있으나, PCSK9 억제제 중 evolocumab은 HoFH에서 승인되었다. 항 ANGPTL3 항체인 evinacumab도 일부 국가에서 HoFH 환자에게 승인되었다. 다른 심혈관 위험 요인 조절도 중요하며, 아스피린도 고려할 필요가 있다.

## 특수 집단의 FH

### 소아

**진단:** 소아에서 FH는 높은 LDL-C에 동반된 조기 발병 관상동맥 질환 혹은 높은 LDL-C 혹은 유전 검사 양성 of 가족력을 기반으로 진단한다[50]. 위와 같은 가족력이 있는 소아에서 받아들여지는 기준 LDL-C 수치는  $\geq 160$  mg/dL이다. 만일 부모 중 한쪽이 유전 검사에 양성 소견이 있다면, 자녀에서 진단을 위한 LDL-C 수치는 더 낮게 잡을 수도 있다. FH로

의심되는 소아는 5세부터 선별 검사를 한다. 가족 내에 병인성 돌연변이가 발견되었을 때에는 가능하면 유전 검사가 권고된다. 사춘기 시기에 콜레스테롤 수치가 변할 수 있기 때문에 FH 확인을 위해서는 이 시기 이후에 재검을 해야 한다. 소아에서 HoFH에 대한 선별 검사는 최대한 이른 시기에 해야 한다.

**치료:** FH인 소아는 적절한 식사에 대한 교육이 필요하며, 8-10세부터 스타틴으로 치료한다. 언제 약물 치료를 시작할지는 소아의 표현형, 특히 LDL-C 수치를 고려해 결정하며, LDL-C 목표치는  $< 135$  mg/dL이다[5]. 스타틴 치료는 저용량으로 시작하고 목표치 달성을 위해서 증량한다. 2021년에 미국 식품의약품안전청은 항 PCSK9 항체인 evolocumab [51]을 10세 이상인 소아 FH 환자에서 병합요법 약제로 승인하였다.

### 임신부

여자 FH 환자에서 피임과 임신은 주요 사안이며 적절하게 논의해야 한다. 일반적으로 호르몬제 피임은 금기이며, 다른 피임법이 선호된다. 임신을 원하는 여자 환자는 상담을 하고 심혈관 검사를 하는 것이 좋다.

지질 수치 조절을 위해 생활습관 교정이 권고된다. 최근 일부 자료가 스타틴의 태아 기형 유발 효과를 부정하고 있지만, 태아 뇌 성숙에 대한 약간의 효과를 배제하기 어렵다[52]. 쓰고 있던 지질강화 약제는 임신이나 수유로부터 1-3달 전에 중지할 필요가 있다[6]. 심한 FH인 경우 담즙산 결합수지 그리고/혹은 지단백 혈장교환술을 고려할 수 있다[5]. 그렇지만 약제 시작 시점이나 치료 목표치에 해당하는 공식적 LDL-C 수치는 없다.

**중심 단어:** 유전학; 죽상동맥경화증; 위험요인; 지질 대사; 2형 고지단백혈증

## CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## FUNDING

This work was supported by the Korean Society of Lipid and Atherosclerosis. The funder had no role in study design, data

collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

CJL, MY, HJK, BJK, SHC, IKJ, and SHL contributed to drafting and revising the manuscript. All authors reviewed and approved the manuscript.

## ACKNOWLEDGMENTS

None.

## REFERENCES

1. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol* 2004;160:407-420.
2. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur Heart J* 2016;37:1384-1394.
3. Lee SJ, Kwark JK, Koh KA, Choi WH, Park WK, Kim SW. A case of familial hypercholesterolemia combined with diabetes mellitus. *Korean J Med* 1989;37:558-565.
4. You JH, Kil HR, Seo JJ, Chung YH. A case of familial hypercholesterolemia. *J Korean Pediatr Soc* 1989;32:1288-1294.
5. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019;290:140-205.
6. Harada-Shiba M, Arai H, Ishigaki Y, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia 2017. *J Atheroscler Thromb* 2018;25:751-770.
7. Kim H, Lee CJ, Kim SH, et al. Phenotypic and genetic analyses of Korean patients with familial hypercholesterolemia: results from the KFH Registry 2020. *J Atheroscler Thromb* 2022;29:1176-1187.
8. Lee CJ, Park S, Han K, Lee SH. Cardiovascular risk and treatment outcomes in severe hypercholesterolemia: a nationwide cohort study. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e024379.
9. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478-3490.
10. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2889-2934.
11. 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;135:2133-2144.
12. Shin DG, Han SM, Kim DI, et al. Clinical features of familial hypercholesterolemia in Korea: predictors of pathogenic mutations and coronary artery disease: a study supported by the Korean Society of Lipidology and Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2015;243:53-58.
13. Schmidt EB, Hedegaard BS, Retterstol K. Familial hypercholesterolaemia: history, diagnosis, screening, management and challenges. *Heart* 2020;106:1940-1946.
14. Harada-Shiba M, Arai H, Okamura T, et al. Multicenter study to determine the diagnosis criteria of heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan. *J Atheroscler Thromb* 2012;19:1019-1026.
15. Brunham LR, Ruel I, Aljenedil S, et al. Canadian Cardiovascular Society position statement on familial hypercholesterolemia: update 2018. *Can J Cardiol* 2018;34:1553-1563.
16. Starr B, Hadfield SG, Hutten BA, et al. Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:791-803.
17. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, et al. Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:662-680.
18. Tada H, Kawashiri MA, Nohara A, Inazu A, Mabuchi H, Yamagishi M. Impact of clinical signs and genetic diagnosis of familial hypercholesterolaemia on the prevalence of coronary artery disease in patients with severe hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2017;38:1573-1579.
19. Chora JR, Iacocca MA, Tichy L, et al. The Clinical Genome Resource (ClinGen) Familial Hypercholesterolemia Variant Curation Expert Panel consensus guidelines for LDLR variant classification. *Genet Med* 2022;24:293-306.
20. Iacocca MA, Chora JR, Carrie A, et al. ClinVar database of global familial hypercholesterolemia-associated DNA variants. *Hum Mutat* 2018;39:1631-1640.

21. Han SM, Hwang B, Park TG, et al. Genetic testing of Korean familial hypercholesterolemia using whole-exome sequencing. *PLoS One* 2015;10:e0126706.
22. Rader DJ, Kathiresan S. Disorders of lipoprotein metabolism. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. New York (NY): McGraw-Hill Education LLC, 2018 [cited 2022 Jul 15]. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2129&sectionid=192288734>.
23. Tada H, Nomura A, Ogura M, et al. Diagnosis and management of sitosterolemia 2021. *J Atheroscler Thromb* 2021;28:791-801.
24. Brahm AJ, Hegele RA. Combined hyperlipidemia: familial but not (usually) monogenic. *Curr Opin Lipidol* 2016;27:131-140.
25. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management: a position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35:2146-2157.
26. Representatives of the Global Familial Hypercholesterolemia Community, Wilemon KA, Patel J, et al. Reducing the clinical and public health burden of familial hypercholesterolemia: a global call to action. *JAMA Cardiol* 2020;5:217-229.
27. Rhee EJ, Kim HC, Kim JH, et al. 2018 Guidelines for the management of dyslipidemia in Korea. *J Lipid Atheroscler* 2019;8:78-131.
28. Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: guidelines and new therapies. *Atherosclerosis* 2018;277:483-492.
29. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285-e350.
30. Oh J, Lee CJ, Kim DI, et al. Target achievement with maximal statin-based lipid-lowering therapy in Korean patients with familial hypercholesterolemia: a study supported by the Korean Society of Lipid and Atherosclerosis. *Clin Cardiol* 2017;40:1291-1296.
31. Kim H, Lee CJ, Pak H, et al. GENetic characteristics and REsponse to lipid-lowering therapy in familial hypercholesterolemia: GENRE-FH study. *Sci Rep* 2020;10:19336.
32. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008;337:a2423.
33. Besseling J, Hovingh GK, Huijgen R, Kastelein JJ, Hutten BA. Statins in familial hypercholesterolemia: consequences for coronary artery disease and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:252-260.
34. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
35. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397.
36. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:495-507.
37. Kim K, Bang WD, Han K, Kim B, Lee JM, Chung H. Comparison of the effects of high-intensity statin therapy with moderate-intensity statin and ezetimibe combination therapy on major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction: a nationwide cohort study. *J Lipid Atheroscler* 2021;10:291-302.
38. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-1722.
39. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-2107.
40. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2018;39:1131-1143.
41. Nohara A, Ohmura H, Okazaki H, et al. Statement for appropriate clinical use of PCSK9 inhibitors. *J Atheroscler Thromb* 2018;25:747-750.
42. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375:998-1006.
43. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013;381:40-46.
44. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;382:1520-1530.
45. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, et al. Evinacumab in patients with refractory hypercholesterolemia. *N Engl J*

- Med 2020;383:2307-2319.
46. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;383:711-720.
  47. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet* 2021;398:1713-1725.
  48. 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;4:850-861.
  49. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, et al. The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:2167-2192.
  50. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;36:2425-2437.
  51. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, et al. Evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;383:1317-1327.
  52. Graham DF, Raal FJ. Management of familial hypercholesterolemia in pregnancy. *Curr Opin Lipidol* 2021;32:370-377.