

University of Groningen

Dyslipidemia in the Young: From Genotype to Treatment

Balder, Jan-Willem

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2018

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Balder, J-W. (2018). Dyslipidemia in the Young: From Genotype to Treatment. [Groningen]: Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Addendum

Nederlandse samenvatting

Dankwoord

Curriculum vitae

References

Nederlandse samenvatting

Introductie

Wereldwijd zijn hart- en vaatziekten (HVZ) de belangrijkste doodsoorzaak. HVZ is een verzamelnaam voor onder meer een hartinfarct, een beroerte en perifere vaatlijden. Hoewel het exacte ontstaan van HVZ nog niet volledig in kaart is gebracht, zijn de risicofactoren geassocieerd met HVZ wel bekend. De belangrijkste risicofactoren zijn hypercholesterolemie (verhoogd cholesterol), roken, hypertensie (hoge bloeddruk), diabetes mellitus (suikerziekte), obesitas (overgewicht) en lichamelijke inactiviteit. Een belangrijk gedeelte van het risico op het ontwikkelen van HVZ hangt dus samen met de levensstijl. Mede dankzij onderzoek in grote groepen patiënten kan, aan de hand van bovengenoemde factoren, geschat worden wat het risico is dat iemand in de komende 10 jaar komt te overlijden ten gevolge van HVZ. Volgens richtlijnen is een hoog risico een indicator om preventieve maatregelen – om HVZ te voorkómen – te nemen. Het bevorderen van een gezonde levensstijl (gezonde voeding, voldoende beweging en stoppen met roken) is altijd de eerste keus van behandeling. Indien deze behandeling het risico niet voldoende reduceert, kan gestart worden met medicamenteuze behandeling. Bloeddruk- en cholesterolverlagers staan hierbij centraal. Bij welke groepen patiënten gestart moet worden met medicijnen is vastgelegd in richtlijnen. Deze richtlijnen zijn gebaseerd op grootschalig onderzoek. Een belangrijk nadeel van het geschatte 10-jaars risico op HVZ is dat jonge patiënten altijd een laag geschat risico hebben omdat er maar 10 jaar vooruit wordt gekeken. Het is dus mogelijk dat jongvolwassenen weliswaar een laag 10-jaars risico op HVZ hebben, maar wel een (zeer) sterk verhoogd levenslang risico.

Bij preventie van HVZ wordt onderscheid gemaakt tussen primaire en secundaire preventie. Primaire preventie is het voorkomen van de eerste manifestatie van HVZ, terwijl secundaire preventie gericht is op patiënten die al HVZ hebben. Patiënten die bekend zijn met HVZ hebben altijd een sterk verhoogd risico om opnieuw HVZ te krijgen en moeten derhalve agressief behandeld worden.

Bij sommige patiënten wordt een hoog cholesterol in het bloed niet veroorzaakt door een slechte levensstijl, zoals hierboven beschreven, maar door een fout (mutatie) in het DNA. In dergelijke gevallen is er veelal sprake van hoog cholesterol bij familieleden waardoor zij op relatief jonge leeftijd (< 60 jaar) met HVZ geconfronteerd worden. Deze aandoening heet familiale hypercholesterolemie (FH). FH komt veel voor: ongeveer 1 op de 225 mensen heeft deze aandoening. Patiënten die een dergelijke mutatie dragen, hebben vanaf jonge leeftijd een hoog cholesterol waardoor het risico op HVZ zeer groot kan zijn (tot wel 125 keer hoger). Behandeling met cholesterolverlagers vanaf jonge leeftijd (vanaf 8 jaar) is in Nederland toegestaan en het is begrijpelijk dat dit van groot belang is. Wereldwijd is minder dan 1% van de mensen met FH geïdentificeerd. Wat betreft de identificatie van

FH patiënten staat Nederland, door een nationaal screening programma van 1994 t/m 2013, aan de wereldtop: geschat is dat 50% van de FH'ers in kaart is gebracht. Bij sommige families waarbij er klinisch sprake is van FH, kan echter geen mutatie gevonden worden in de bekende stukjes DNA (genen). Onderzoek in deze families kan mogelijk leiden tot het ontdekken van nieuwe genen die betrokken zijn bij de regulatie van cholesterol in het bloed.

In dit proefschrift beschrijf ik (1) de behandeling van HVZ met cholesterolverlagers in een groot prospectief Nederlands cohortonderzoek; (2) de populatie distributie van bloedlipiden parameters (totaal cholesterol, lage-dichtheid lipoproteïne cholesterol [LDL-c], hoge-dichtheid lipoproteïne cholesterol [HDL-c], en triglyceride) van kinderen en volwassenen; en (3) genetische en leefstijl factoren die betrokken zijn bij extreem hoog en extreem laag LDL-c.

Behandeling van hart- en vaatziekten in Noord-Nederland

Lifelines is een groot prospectief cohortonderzoek van de drie noordelijke provincies van Nederland. Tussen 2006 en 2013 zijn meer dan 160,000 kinderen, mannen en vrouwen geïncludeerd. Bij inclusie hebben alle deelnemers vragenlijsten ingevuld over onder andere medische aandoeningen, medicijngebruik en leefstijl. Daarnaast ondergingen alle deelnemers een lichamelijk onderzoek en werd bloed afgenomen voor laboratoriumonderzoek. Er is sprake van een intensieve follow-up: elke 1.5 jaar vullen participanten vragenlijsten in en elke 5 jaar wordt bloed afgenomen.

In **Hoofdstuk 2** breng ik met behulp van Lifelines data de behandeling van HVZ met cholesterolverlagers in kaart. We vergelijken daarbij hoe patiënten volgens de richtlijn behandeld zouden moeten worden en of patiënten ook daadwerkelijk medicijngebruik rapporteren. Bij deze analyse maak ik onderscheid tussen primaire en secundaire preventie. Bij primaire preventie is er sprake van forse onderbehandeling: van elke 10 patiënten die volgens de richtlijn behandeld zouden moeten worden met medicijnen, gebruiken 8 patiënten geen cholesterolverlager. Bij secundaire preventie is dat 3 op de 10 patiënten. Bij vergelijking van deze data met eerder gepubliceerd werk op basis van gegevens uit Nederland zie ik dat er helaas geen sprake is verbetering van primaire en secundaire preventie over de laatste vijftien jaar. Opvallend is dat patiënten met een extreem lipidenprofiel (TC/HDL-c ratio > 8) op jonge leeftijd bijna allemaal niet behandeld worden. Bij primaire preventie worden mannen vaker onderbehandeld en bij secundaire preventie juist vrouwen.

Dit onderzoek kan het gebrek aan een goede implementatie van cardiovasculaire richtlijnen in Nederland niet verklaren. Mogelijk heeft dit te maken met een gebrek aan kennis van artsen en patiënten. Daarnaast is bekend dat het met langdurige therapietrouw (gebruiken van medicijnen door patiënten zoals voorgeschreven door de arts) slecht gesteld is. Het is dus goed mogelijk dat medicijnen initieel voorgeschreven zijn, maar dat het gebruik

later is afgenomen of zelfs gestaakt door de patiënt. Onderzoek in Denemarken, Engeland en Amerika laat ook zien dat onderbehandeling een veel voorkomend fenomeen is.

Het tegenovergestelde van onderbehandeling is overbehandeling: het gebruik van cholesterolverlagers zonder aanbeveling van de cardiovasculaire richtlijn. **Hoofdstuk 3** laat zien – wederom met behulp van Lifelines data – dat overbehandeling vaak voorkomt. Van alle participanten die cholesterolverlagers gebruiken voor primaire preventie, is twee-derde niet volgens de richtlijn. Mijn analyses laten zien dat rokers en vrouwen vaker overbehandeld worden. Veel van de overbehandelde participanten hebben een laag geschat risico op HVZ. Zoals eerder beschreven is een nadeel van deze risico calculators dat jonge mensen altijd een laag risico hebben, terwijl er sprake kan zijn van een verhoogd levenslang risico op HVZ. Het is mogelijk dat artsen het ‘onderbuikgevoel’ gebruiken om patiënten met een verhoogd levenslang risico op HVZ te behandelen. Bij verdere analyse blijkt dat twee-derde van de overbehandelde patiënten inderdaad óf een sterk verhoogd cholesterol óf een positieve familieanamnese voor premature HVZ óf \geq twee risicofactoren voor HVZ hebben. Hoewel dergelijke behandeling niet is gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek, lijkt het logisch (boerenverstand) om te starten met medicatie.

Kortom, **Hoofdstuk 2** en **Hoofdstuk 3** laten zien dat cholesterolverlagers vaak niet voorgeschreven worden terwijl het volgens de richtlijn zou moeten, en vice versa. Deze studies zijn een oproep om de preventie van HVZ te verbeteren door betere implementatie van de bestaande richtlijnen en betere identificatie van patiënten met een laag 10-jaars risico, maar een verhoogd levenslang risico op HVZ.

Referentiewaarden lipide parameters

Voor de identificatie van individuen met een afwijkend lipidenprofiel is het van cruciaal belang om goede referentiewaarden te hanteren. De huidige referentiewaarden zijn gebaseerd op een Amerikaans populatie onderzoek uit de jaren '70 en '80. Het is goed mogelijk dat in de loop van de tijd, bijvoorbeeld door verschillen in leefstijl, medicijngebruik en meetmethodes, de concentraties van vetten in ons bloed zijn veranderd. Daarnaast kan er een verschil zijn tussen de Nederlandse en Amerikaanse populatie. Om dit te onderzoeken hebben we gebruik gemaakt van Lifelines data om de populatie distributie van de verschillende lipidenparameters van de Nederlandse populatie in kaart te brengen.

In **Hoofdstuk 4** laat ik zien dat de lipidenparameters bij volwassenen sterk afhankelijk zijn van leeftijd en geslacht. Bijvoorbeeld, het LDL-c stijgt bij mannen van 18 t/m 49 jaar met 64%, terwijl bij vrouwen het LDL-c stabiel is tussen 18 en 35 jaar, maar vervolgens toeneemt met 42% tot 59 jaar. Verder is er bij mannen een sterke stijging van het triglyceride tot een leeftijd van 44 jaar, waarna dit weer afneemt terwijl triglyceride waarden bij vrouwen nagenoeg stabiel blijven met het ouder worden. Bij vergelijking van deze data met het Amerikaanse onderzoek uit de jaren '70 en '80 zie ik een grote overlap. Een dergelijke grote overlap was niet verwacht.

In Amerikaanse en Europese richtlijnen wordt gebruikt gemaakt van één afkapwaarde om personen met verhoogd cholesterol te identificeren, namelijk LDL-c ≥ 4.9 mmol/l. Hierbij wordt dus geen rekening gehouden met leeftijd en geslacht. De data gepresenteerd in **Hoofdstuk 4** suggereren dat dit een onjuiste aanpak is. Hierdoor worden jonge personen met een extreem verhoogd LDL-c in vergelijking met leeftijdsgenoten ten onrechte als normaal beschouwd: een LDL-c van 4.0 mmol/l is voor een jong persoon sterk verhoogd, terwijl dit op hogere leeftijd veel vaker voorkomt. Omdat het risico op HVZ sterk afhankelijk is van de hoogte van het cumulatieve LDL-c, is het van levensbelang om jonge personen met sterk verhoogd LDL-c tijdig te identificeren. Cumulatief betekent het opgetelde LDL-c per levensjaar. Verhoogde waarden vanaf jonge leeftijd tellen dus extra zwaar.

De populatiedistributie van de lipidenparameters van kinderen (< 18 jaar) is beschreven in **Hoofdstuk 5**. Ook op kinderleeftijd zien we al verschillen op basis van leeftijd en geslacht. Daarnaast zijn er in Lifelines veel kinderen met een dusdanig hoog LDL-c dat er waarschijnlijk sprake is van FH. Hoewel Nederland bekend staat om de identificatie van personen met FH, valt er op dit gebied klaarblijkelijk nog steeds veel te winnen.

Concluderend beschrijven **Hoofdstuk 4** en **Hoofdstuk 5** referentiewaarden voor lipidenparameters die door artsen en patiënten gebruikt kunnen worden om lipidenprofielen zo goed mogelijk te beoordelen.

Leefstijl, genetica, en dyslipidemie

Zoals beschreven in de introductie is een gezonde leefstijl belangrijk voor een goed lipidenprofiel. Dit wordt bevestigd in zowel **Hoofdstuk 6** als **7**. **Hoofdstuk 6** laat voor het eerst in een grote en gezonde populatie zien dat non-LDL dyslipidemie (dit is een verzamelnaam voor verlaagd HDL-c, verhoogd triglyceride en verhoogd restant [remnant] cholesterol) een vaak voorkomend fenomeen is. In totaal is er bij 1 op de 4 Lifelines participanten sprake van non-LDL dyslipidemie. Daarnaast is non-LDL dyslipidemie sterk geassocieerd met een ongezonde leefstijl. Hierbij blijken voornamelijk obesitas (body mass index ≥ 30 kg/m²), diabetes mellitus en roken belangrijke risicofactoren.

In **Hoofdstuk 7** worden de data gepresenteerd van een onderzoek onder 240 gezonde jonge vrouwen met een extreem laag ($\leq 1^{\text{e}}$ percentiel) en extreem hoog ($\geq 99^{\text{e}}$ percentiel) LDL-c voor hun leeftijd. Vrouwen met een secundaire oorzaak van het extreme lipidenprofiel (door bijvoorbeeld medicatiegebruik, schildklierstoornissen of leverfunctiestoornissen) konden niet mee doen. Vervolgens onderzochten we of het extreme lipidenprofiel te maken had met genetica of leefstijl. Bij vergelijking van de leefstijl van de vrouwen met een extreem hoog LDL-c met een controle populatie, zie ik dat er in 52% van de gevallen sprake is van een zeer ongezonde leefstijl in vergelijking met 21% in een controle populatie. Samen zijn Hoofdstuk 6 en Hoofdstuk 7 een oproep om op nationaal niveau een gezondere leefstijl te bewerkstelligen om onnodige cardiovasculaire events te voorkomen.

Hoofdstuk 7 laat verder zien dat extreem laag LDL-c bij jonge vrouwen vaak het gevolg is van genetica: bij 50% is er sprake van een polygenetische oorzaak (veel kleine foutjes in het DNA) en bij 16% een monogenetische oorzaak. Bij de vrouwen met een extreem hoog cholesterol is de genetische component kleiner: bij 21% is sprake van een polygenetische oorzaak en bij 17% een monogenetische oorzaak. Bij het vinden van een monogenetische mutatie bij verhoogd LDL-c kan de diagnose FH bevestigd worden. In dergelijke gevallen is behandeling met cholesterolverlagers en screening van familieleden van groot belang. In vergelijking met twee andere onderzoeken vind ik een bijna 10 keer hoger percentage van monogenetische mutaties. Hoewel bij deze twee onderzoeken een vergelijkbare cholesterol afkapwaarde is gebruikt, keek ik naar veel jongere participanten. Bij deze jongere populatie is dit cholesterol dus extremer. Dit bevestigt dat bij beoordeling van een lipidenprofiel rekening gehouden moet worden met leeftijd en geslacht. Met andere woorden: door het huidige gebruik van één enkele afkapwaarde om hypercholesterolemie te identificeren worden jonge patiënten met een sterk verhoogd LDL-c niet juist geïdentificeerd.

Bij mensen zijn mutaties in een nieuw gen (*STAP1*) geassocieerd met FH. Omdat *STAP1* voornamelijk tot expressie komt in cellen van het immuunsysteem, dringt de vraag zich op hoe *STAP1* betrokken kan zijn bij het cholesterol metabolisme. Om dit te onderzoeken heb ik een muizenmodel ontwikkeld met een mutatie in *STAP1* (**Hoofdstuk 8**). Eerst laat ik zien dat deze genetisch gemodificeerde muizen geen *STAP1* eiwit meer tot expressie brengen. Vervolgens heb ik het cholesterolgehalte in het bloed vergeleken met muizen zonder *Stap1* mutatie. Er waren echter geen verschillen, ook niet na een 4-weken hoogvet-hoog-cholesterol dieet interventie. Tijdens deze dieet-interventie is er wel sprake van een fors lagere gewichtstoename van de muizen met *Stap1* mutatie. Daarnaast laat lever histologie verschillen zien in het type leververvetting.

Waarom de *Stap1* mutaties bij muizen geen invloed lijken te hebben op het cholesterol metabolisme blijft nog onbeantwoord. Mogelijk heeft dit te maken met verschillen tussen het type mutatie van mensen en muizen (winst van functie vs. verlies van functie) of is het een fundamenteel verschil tussen mens en muis. Daarnaast kan de identificatie van *STAP1* bij mensen onjuist zijn, wat mogelijk is door de complexiteit van genetische analyses. Een ander argument tegen *STAP1* is dat er in de afgelopen jaren sinds de ontdekking maar één mutatie is gevonden in patiënten met FH.

Desondanks blijft *STAP1* een interessante mogelijk kandidaat gen voor FH en zijn aanvullende experimenten in het gegenereerde muizenmodel noodzakelijk om daar duidelijkheid in te verschaffen.

Algehele conclusie

De data gepresenteerd in dit proefschrift roepen op tot: (1) optimalisatie van de identificatie van hypercholesteremie bij jonge individuen door het gebruik van leeftijds- en geslachtsafhankelijke LDL-c afkapwaarden. Hierdoor kunnen personen met een verhoogd levenslang risico op HVZ als gevolg van dyslipidemie beter geïdentificeerd worden en kan gestart worden met leefstijlverbetering al dan niet in combinatie met medicamenteuze behandeling; (2) verbetering van de kennis en de implementatie van cardiovasculaire richtlijnen; en (3) aanvullende studies om zowel nieuwe metabole routes die betrokken zijn bij verstoringen van het LDL metabolisme als nieuwe genetische targets, zoals *STAP1*, te onderzoeken om zo de diagnose en behandeling van dyslipidemie te verbeteren.

Dankwoord

Voor zover dat op papier mogelijk is wil ik een aantal mensen in dit hoofdstuk bedanken voor hun – soms indirecte – bijdrage aan mijn proefschrift. Allereerst mijn mooie en lieve vrouw, **Marleen Balder-van Dieren**. Bedankt voor je geduld, vertrouwen, behulpzaamheid en het plezier dat je in mijn leven brengt. Bedankt dat je altijd voor mij klaar staat. Lieve **Piet** en **Rita Balder**, het allerbelangrijkste wat ik geleerd heb stond tot dusver niet in dit boekje beschreven. Namelijk dat geld, studie, carrière en aanzien er niet toe doen. Dat het gaat om ‘hoe’ je je werk doet en ‘hoe’ je met mensen omgaat. De christelijke normen en waarden die centraal stonden in mijn opvoeding hoop ik op mijn beurt ook weer door te geven. Jullie zijn een groot voorbeeld voor mij. Ook mijn oudere zussen en broer mogen genoemd worden. Lieve **Jan-Pieter Balder**, je bent een held. Wat je aanraakt verandert in goud. Bedankt voor ontwerpen van de lay-out van de kaft van mijn proefschrift. Lieve **Janneke Veldman, Annemarie Stapel, Maartje Huigen** (en hun partners). Jullie zijn toppers en het is altijd een feestje als we bij elkaar zijn. De familie heeft zich de afgelopen jaren, sinds het begin van mijn studie, flink uitgebreid met mooie kinderen: Bram, Ruben, Jozua, Joëlle, Boaz, Anna, Eline, Lydia, Maria, Amber en Daniël. Het is een wonder om jullie te zien opgroeien, ik wou dat ik er meer van kon zien. Ook de **familie Van Dieren** heeft een bijzondere plek in mijn hart. Snel na de AB-check voelde het als een tweede thuis. Wat jullie typeert is de dienstbaarheid, de betrokkenheid en de gezelligheid. Ik hoop op nog veel goede vakanties, kruidenbitter en klaverjas potjes.

Tijdens mijn promotietraject heb ik op zeer prettige wijze mogen samenwerken met mijn promotor **Professor J.A. Kuivenhoven**, alias Kuif. Beste Kuif, je bent een bioloog in hart en nieren, maar toch besef je als geen ander de klinische relevantie van cardiovasculair onderzoek. Je bent een man vol met innovatieve ideeën, ongeremd enthousiasme en perfectionisme. Jij levert nooit ‘half werk’. Door jouw manier van begeleiden heb je elk hoofdstuk van mijn proefschrift naar een hoger niveau weten te tillen. Desondanks heb ik me nooit een slaaf gevoeld – met uitzondering van één dag – omdat je mij de ruimte hebt gegeven eigen ideeën uit te werken. Ik hoop dat ik nog langere tijd de vruchten van onze samenwerking mag plukken. Eén van je beste ideeën was misschien wel om een samenwerking aan te gaan met **dr. P.J. Lansberg**. Beste Peter, je hebt een grote bijdrage geleverd aan mijn proefschrift. Mede dankzij jouw bijdrage hebben we, na bloed, zweet en tranen, de lipiden referentiewaarden weten te publiceren. Daarnaast ben je nauw betrokken geweest bij het opzetten, uitvoeren en opschrijven van de genetica studies in Lifelines. Waar mijn Engels en klinische blik tekort schoten, was jij er om dat ruimschoots aan te vullen. Jouw feedback is altijd goed onderbouwd en opbouwend. Ik hoop dat je je goede werk om familiale hypercholesterolemie op de kaart te krijgen nog lang voort kan zetten.

Professor P.W. Kamphuisen wil ik bedanken voor zijn bijdrage aan de klinische hoofdstukken en zijn kritische blik. Hoewel ik voornamelijk te vinden was op de afdeling Moleculaire Genetica werd ik altijd warm onthaald op de afdeling Vasculaire Geneeskunde en kon ik zelfs genieten van een vers gezette cappuccino. Beste **Dr. A.J.A. van de Sluis**, beste Bart. Jouw aanwezigheid op de afdeling doet de sfeer goed. Je hebt een grote bijdrage geleverd aan de opzet en uitvoering van het *STAP1* muizen project. Bedankt voor je vertrouwen en hulp om biologie beter te begrijpen. Beste **Niels Kloosterhuis, Marieke Smit, Daphne Dekker, Marijke Schreurs** en **Nicolette Huijckman**. Jullie bereidheid om studenten te helpen kent (bijna) geen grenzen. Ik heb altijd met veel plezier met jullie samen gewerkt, hopelijk was het wederzijds. En Nicolette.....groeten aan je partner.

Naast mijn promotietraject heb ik veel plezier gemaakt met de Geneeskunde vrienden: **Thom Bongaerts, Koen De Decker, Stefan Knapen (& Sandra Müller), Paul Schoonbeek** en **Sjoerd van den Berg**. Wat hebben we toch een hoop mooie anekdotes die ik hier vooral niet wil delen. Toch kan ik wel stellen dat mijn studietijd vele malen beter is door jullie. Daarbij wil ik met name nog paranimf Knapen bedanken dat je altijd voor me klaar staat, altijd binnen 1 minuut reageert op whatsapp en altijd ja zegt. Daarnaast wil ik **Rick Aalbers** (ook speciaal bedankt voor jouw bijdrage aan de interviews), **Aarnoud Boels, Heico Klaassen** en **Erik Hogenbrik** bedanken voor de goede vriendschap en de nodige afleiding door Heroes and Generals en FIFA 13 – 17.

*Daar alleen kan liefde wonen,
daar alleen is 't leven zoet,
waar men blij en ongedwongen,
voor elkander alles doet.*

Hieronymus van Alphen (1746 – 1803)

Curriculum vitae

Jan-willem Balder was born in Broek op Langedijk, the Netherlands, on the 30th of April in 1991. He graduated from pre-university education (Gymnasium) in 2009 (cum laude) at the C.S.G. Jan Arentsz in Alkmaar. He then moved to Groningen to study Medicine at the University of Groningen. In 2012 he obtained his Bachelor (Honours degree). Because of his interest in science he started his Master's program in Medicine with a research project at the Department of Pediatrics, section Molecular Genetics. He investigated the treatment of cardiovascular risk in primary and secondary prevention in a large sample of the Dutch population-based prospective cohort study Lifelines. This 20-week research project was prolonged to a MD/PhD program to combine clerkships with a PhD-training under supervision of Professor Kuivenhoven and Professor Kamphuisen. The main focus of his PhD research was cardiovascular genetics and cardiovascular treatment in the young. During his PhD project he presented his research at several national and international conferences. He did his junior internship in University Medical Center Groningen (UMCG), senior internship in Nij Smellinghe (Drachten) and his last internship in St. Antonius Hospital (Nieuwegein). Currently Jan-willem Balder is working as medical doctor at the Department of Cardiology in the Jeroen Bosch Hospital in 's-Hertogenbosch.

On the 7th of October in 2016 Jan-willem Balder married to Lena Marlies van Dieren, born in 's-Hertogenbosch, the Netherlands, on the 25th of March in 1994. At the time of writing they are expecting their first child.

References

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117-171.
2. Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 321-329.
3. 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.
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-952.
5. Steinberg D and Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 2311-2316.
6. Davies MJ, Woolf N, Rowles PM, et al. Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaques in human coronary arteries. *Br Heart J* 1988; 60: 459-464.
7. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *The Lancet* 2007; 370: 1829-1839.
8. Lewis GF and Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res* 2005; 96: 1221-1232.
9. Balder JW, Staels B and Kuivenhoven JA. Pharmacological interventions in human HDL metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2013; 24: 500-509.
10. Hobbs HH, Russell DW, Brown MS, et al. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein. *Annu Rev Genet* 1990; 24: 133-170.
11. Usifo E, Leigh SE, Whittall RA, et al. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. *Ann Hum Genet* 2012; 76: 387-401.
12. Alves AC, Etxebarria A, Soutar AK, et al. Novel functional APOB mutations outside LDL-binding region causing familial hypercholesterolaemia. *Hum Mol Genet* 2013; 23: 1817-1828.
13. Huijgen R, Hutten BA, Kindt I, et al. Discriminative ability of LDL-cholesterol to identify patients with familial hypercholesterolemia: a cross-sectional study in 26,406 individuals tested for genetic FH. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 354-359.

14. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, et al. 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.
15. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 2010; 466: 707-713.
16. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet* 2013; 381: 1293-1301.
17. Wang J, Dron JS, Ban MR, et al. Polygenic Versus Monogenic Causes of Hypercholesterolemia Ascertained Clinically. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36: 2439-2445.
18. Hooper AJ and Burnett JR. Update on primary hypobetalipoproteinemia. *Curr Atheroscler Rep* 2014; 16: 423.
19. Tarugi P and Aversa M. Hypobetalipoproteinemia: genetics, biochemistry, and clinical spectrum. *Adv Clin Chem* 2011; 54: 81-107.
20. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264-1272.
21. Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25: 161-168.
22. Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. *N Engl J Med* 2010; 363: 2220-2227.
23. Haffner SM. Diabetes, hyperlipidemia, and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 83: 17F-21F.
24. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-534.
25. Tsimihodimos V, Dounousi E and Siamopoulos KC. Dyslipidemia in chronic kidney disease: an approach to pathogenesis and treatment. *Am J Nephrol* 2008; 28: 958-973.
26. Crippin JS, Lindor KD, Jorgensen R, et al. Hypercholesterolemia and atherosclerosis in primary biliary cirrhosis: what is the risk?. *Hepatology* 1992; 15: 858-862.
27. Law MR, Wald NJ and Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1423.
28. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.

29. Wilt TJ, Bloomfield HE, MacDonald R, et al. Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1427-1436.
30. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016.
31. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003; 24: 729-741.
32. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2125-2134.
33. 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.
34. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34: 154-156.
35. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 331-340.
36. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163: 40-51.
37. Hlatky MA and Kazi DS. PCSK9 Inhibitors: Economics and Policy. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2677-2687.
38. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489-1499.
39. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1785-1822.
40. Authors/Task Force Members, Piepoli MF, Hoes AW, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: NP1-NP96.
41. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, et al. A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med* 2016.

42. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2017; 376: 1430-1440.
43. Santos RD, Raal FJ, Catapano AL, et al. Mipomersen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein B-100, reduces lipoprotein(a) in various populations with hypercholesterolemia: results of 4 phase III trials. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35: 689-699.
44. Waldmann E, Vogt A, Crispin A, et al. Effect of mipomersen on LDL-cholesterol in patients with severe LDL-hypercholesterolaemia and atherosclerosis treated by lipoprotein apheresis (The MICA-Study). *Atherosclerosis* 2017; 259: 20-25.
45. Panta R, Dahal K and Kunwar S. Efficacy and safety of mipomersen in treatment of dyslipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 217-225.
46. 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.
47. Roeters van Lennep J, Averna M and Alonso R. Treating homozygous familial hypercholesterolemia in a real-world setting: Experiences with lomitapide. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 607-617.
48. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, et al. Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 211-221.
49. Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, et al. Cardiovascular and Metabolic Effects of ANGPTL3 Antisense Oligonucleotides. *N Engl J Med* 2017; 377: 222-232.
50. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-1622.
51. Sacks FM, Pfeffer MA and Moye LA. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *New Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
52. Tonstad S, Rosvold EO, Furu K, et al. Undertreatment and overtreatment with statins: the Oslo Health Study 2000-2001. *J Intern Med* 2004; 255: 494-502.
53. Mantel-Teeuwisse AK, Verschuren WMM, Klungel OH, et al. Undertreatment of hypercholesterolaemia: a population-based study. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 389-397.
54. Koopman C, Vaartjes I, Heintjes EM, et al. Persisting gender differences and attenuating age differences in cardiovascular drug use for prevention and treatment of coronary heart disease, 1998-2010. *Eur Heart J* 2013.
55. Gamboa CM, Safford MM, Levitan EB, et al. Statin underuse and low prevalence of LDL-C control among U.S. adults at high risk of coronary heart disease. *Am J Med Sci* 2014; 348: 108-114.

56. Majumdar SR, Gurwitz JH and Soumerai SB. Undertreatment of hyperlipidemia in the secondary prevention of coronary artery disease. *J Gen Intern Med* 1999; 14: 711-717.
57. Johansen ME, Green LA, Sen A, et al. Cardiovascular risk and statin use in the United States. *Ann Fam Med* 2014; 12: 215-223.
58. Wiersma T, Smulders YM, Stehouwer CD, et al. Summary of the multidisciplinary guideline on cardiovascular risk management (revision 2011). *Ned Tijdschr Geneesk* 2012; 156: A5104.
59. Saraf S and Ray KK. Guidelines in the USA, a viewpoint contrary to those guidelines in Europe, Canada, Britain and the International Atherosclerosis Society. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25: 413-417.
60. Stolk RP, Rosmalen JG, Postma DS, et al. Universal risk factors for multifactorial diseases: LifeLines: a three-generation population-based study. *Eur J Epidemiol* 2008; 23: 67-74.
61. Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, et al. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation* 2005; 111: 499-510.
62. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 373: 929-940.
63. van den Haak P, Heintjes E, Plat AW, et al. Determination of non-treatment with statins of high risk patients in The Netherlands. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 271-278.
64. Stranges S and Guallar E. Cardiovascular disease prevention in women: a rapidly evolving scenario. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 1013-1018.
65. Hart RG, Eikelboom JW and Pearce LA. Sex, stroke, and atrial fibrillation. *Arch Neurol* 2012; 69: 1641-1643.
66. Laslett LJ, Alagona Jr P, Clark III BA, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy Issues: a report from the American college of cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: S1-S49.
67. Balder JW, Scholtens S, de Vries JK, et al. Adherence to guidelines to prevent cardiovascular diseases: The LifeLines cohort study. *Neth J Med* 2015; 73: 316-323.
68. Abookire SA, Karson AS, Fiskio J, et al. Use and monitoring of «statin» lipid-lowering drugs compared with guidelines. *Arch Intern Med* 2001; 161: 53-58.
69. Wu J, Zhu S, Yao GL, et al. Patient factors influencing the prescribing of lipid lowering drugs for primary prevention of cardiovascular disease in UK general practice: a national retrospective cohort study. *PLoS One* 2013; 8: e67611.
70. Homer K, Boomla K, Hull S, et al. Statin prescribing for primary prevention of cardiovascular disease: a cross-sectional, observational study. *Br J Gen Pract* 2015; 65: e538-44.

71. van Staa T, Smeeth L, Ng ES, et al. The efficiency of cardiovascular risk assessment: do the right patients get statin treatment?. *Heart* 2013.
72. Scholtens S, Smidt N, Swertz MA, et al. Cohort Profile: LifeLines, a three-generation cohort study and biobank. *Int J Epidemiol* 2015; 44: 1172-1180.
73. Sniderman AD, Thanassoulis G, Williams K, et al. Risk of Premature Cardiovascular Disease vs the Number of Premature Cardiovascular Events. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 492-494.
74. Finegold JA, Shun-Shin MJ, Cole GD, et al. Distribution of lifespan gain from primary prevention intervention. *Open Heart* 2016; 3: e000343-2015-000343. eCollection 2016.
75. 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.
76. Hulsegge G, Smit HA, van der Schouw YT, et al. Quantifying the benefits of achieving or maintaining long-term low risk profile for cardiovascular disease: The Doetinchem Cohort Study. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22: 1307-1316.
77. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 2032-2043.
78. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581-590.
79. JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart* 2014; 100 Suppl 2: ii1-ii67.
80. Navar-Boggan AM, Peterson ED, D'Agostino RB S, et al. Using age- and sex-specific risk thresholds to guide statin therapy: one size may not fit all. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1633-1639.
81. Thanassoulis G, Williams K, Kimler Altobelli K, et al. Individualized Statin Benefit for Determining Statin Eligibility in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2016; 133: 1574-1581.
82. Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, et al. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin?. *BMJ* 2013; 347: f6123.
83. Klijs B, Scholtens S, Mandemakers JJ, et al. Representativeness of the LifeLines Cohort Study. *PLoS One* 2015; 10: e0137203.
84. 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.
85. Stamler J, Wentworth D and Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823-2828.

86. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, et al. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA* 1999; 282: 2012-2018.
87. Wadhera RK, Steen DL, Khan I, et al. A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 472-489.
88. Solhpour A, Parkhideh S, Sarrafzadegan N, et al. Levels of lipids and apolipoproteins in three cultures. *Atherosclerosis* 2009; 207: 200-207.
89. Carroll MD, Kit BK, Lacher DA, et al. Trends in lipids and lipoproteins in US adults, 1988-2010. *JAMA* 2012; 308: 1545-1554.
90. Eliasson M, Janlert U, Jansson JH, et al. Time trends in population cholesterol levels 1986-2004: influence of lipid-lowering drugs, obesity, smoking and educational level. The northern Sweden MONICA study. *J Intern Med* 2006; 260: 551-559.
91. Kimberly MM, Leary ET, Cole TG, et al. Selection, validation, standardization, and performance of a designated comparison method for HDL-cholesterol for use in the cholesterol reference method laboratory network. *Clin Chem* 1999; 45: 1803-1812.
92. Friedewald WT, Levy RI and Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
93. Anonymous Plasma lipid distributions in selected North American populations: the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. The Lipid Research Clinics Program Epidemiology Committee. *Circulation* 1979; 60: 427-439.
94. Rifkind BM and Segal P. Lipid Research Clinics Program reference values for hyperlipidemia and hypolipidemia. *JAMA* 1983; 250: 1869-1872.
95. Holme I, Retterstol K, Norum KR, et al. Lifelong benefits on myocardial infarction mortality: 40-year follow-up of the randomized Oslo diet and antismoking study. *J Intern Med* 2016; 280: 221-227.
96. Tada H, Kawashiri MA, Konno T, et al. Prevalence, clinical features, and prognosis of patients with extremely low high-density lipoprotein cholesterol. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 1311-1317.
97. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, et al. Serum total cholesterol concentrations and awareness, treatment, and control of hypercholesterolemia among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2000. *Circulation* 2003; 107: 2185-2189.
98. Johnson CL, Rifkind BM, Sempos CT, et al. Declining serum total cholesterol levels among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys. *JAMA* 1993; 269: 3002-3008.
99. Rosinger A, Carroll MD, Lacher D, et al. Trends in Total Cholesterol, Triglycerides, and Low-Density Lipoprotein in US Adults, 1999-2014. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 339-341.

100. Arnett DK, Jacobs DR, Jr, Luepker RV, et al. Twenty-year trends in serum cholesterol, hypercholesterolemia, and cholesterol medication use: the Minnesota Heart Survey, 1980-1982 to 2000-2002. *Circulation* 2005; 112: 3884-3891.
101. Ghandehari H, Kamal-Bahl S and Wong ND. Prevalence and extent of dyslipidemia and recommended lipid levels in US adults with and without cardiovascular comorbidities: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *Am Heart J* 2008; 156: 112-119.
102. Kaufman HW, Blatt AJ, Huang X, et al. Blood cholesterol trends 2001-2011 in the United States: analysis of 105 million patient records. *PLoS One* 2013; 8: e63416.
103. Mora S, Rifai N, Buring JE, et al. Comparison of LDL cholesterol concentrations by Friedewald calculation and direct measurement in relation to cardiovascular events in 27,331 women. *Clin Chem* 2009; 55: 888-894.
104. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA* 2013; 310: 2061-2068.
105. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-1656.
106. Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2578-2589.
107. Knowles JW, Rader DJ and Khoury MJ. Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia and the Use of Genetic Testing. *JAMA* 2017; 318: 381-382.
108. Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, et al. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet* 2001; 357: 165-168.
109. Wald DS, Bestwick JP and Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: screening strategy based on a meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 599.
110. 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: 2889-2934.
111. Kusters DM, Avis HJ, de Groot E, et al. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA* 2014; 312: 1055-1057.
112. Braamskamp MJ, Kastelein JJ, Kusters DM, et al. Statin Initiation During Childhood in Patients With Familial Hypercholesterolemia: Consequences for Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 455-456.

113. Braamskamp MJAM, Langslet G, McCrindle BW, et al. Effect of Rosuvastatin on Carotid Intima-Media Thickness in Children With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: The CHARON Study (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label). *Circulation* 2017; 136: 359-366.
114. Martin AC, Coakley J, Forbes DA, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: a new paediatric model of care. *J Paediatr Child Health* 2013; 49: E263-72.
115. Martin AC, Gidding SS, Wiegman A, et al. Knowns and unknowns in the care of pediatric familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 2017; 58: 1765-1776.
116. Hickman TB, Briefel RR, Carroll MD, et al. Distributions and trends of serum lipid levels among United States children and adolescents ages 4-19 years: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Prev Med* 1998; 27: 879-890.
117. Porkka KV, Raitakari OT, Leino A, et al. Trends in serum lipid levels during 1980-1992 in children and young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 64-77.
118. Azizi F, Rahmani M, Madjid M, et al. Serum lipid levels in an Iranian population of children and adolescents: Tehran lipid and glucose study. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 281-288.
119. Dathan-Stumpf A, Vogel M, Hiemisch A, et al. Pediatric reference data of serum lipids and prevalence of dyslipidemia: Results from a population-based cohort in Germany. *Clin Biochem* 2016; 49: 740-749.
120. Kit BK, Kuklina E, Carroll MD, et al. Prevalence of and trends in dyslipidemia and blood pressure among US children and adolescents, 1999-2012. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 272-279.
121. Yip PM, Chan MK, Nelken J, et al. Pediatric reference intervals for lipids and apolipoproteins on the VITROS 5,1 FS Chemistry System. *Clin Biochem* 2006; 39: 978-983.
122. Kit BK, Carroll MD, Lacher DA, et al. Trends in serum lipids among US youths aged 6 to 19 years, 1988-2010. *JAMA* 2012; 308: 591-600.
123. Balder JW, de Vries JK, Nolte IM, et al. Lipid and lipoprotein reference values from 133,450 Dutch Lifelines participants: Age- and gender-specific baseline lipid values and percentiles. *J Clin Lipidol* 2017; 11: 1055-1064.
124. Stasinopoulos DM and Rigby RA. Generalized additive models for location scale and shape (GAMLSS) in R. *Journal of Statistical Software* 2007; 23: 1-46.
125. Rigby RA and Stasinopoulos DM. Using the Box-Cox t distribution in GAMLSS to model skewness and kurtosis. *Statistical Modelling* 2006; 6: 209-229.
126. Webber LS, Srinivasan SR, Wattigney WA, et al. Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 884-899.
127. Lauer RM and Clarke WR. Use of cholesterol measurements in childhood for the prediction of adult hypercholesterolemia. The Muscatine Study. *JAMA* 1990; 264: 3034-3038.

128. 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.
129. Martin AC, Bell DA, Brett T, et al. Beyond cascade screening: detection of familial hypercholesterolaemia at childhood immunization and other strategies. *Curr Opin Lipidol* 2017; 28: 321-327.
130. Wald DS, Bestwick JP, Morris JK, et al. Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. *N Engl J Med* 2016; 375: 1628-1637.
131. Martin AC, Allen C, Pang J, et al. Detecting familial hypercholesterolemia: The Jack and the Beanstalk principle. *J Clin Lipidol* 2017; 11: 575-578.
132. Klancar G, Groselj U, Kovac J, et al. Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1250-1257.
133. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010; 121: 586-613.
134. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents and National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011; 128 Suppl 5: S213-56.
135. Skinner AC and Skelton JA. Prevalence and trends in obesity and severe obesity among children in the United States, 1999-2012. *JAMA Pediatr* 2014; 168: 561-566.
136. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, et al. Cardiometabolic Risks and Severity of Obesity in Children and Young Adults. *N Engl J Med* 2015; 373: 1307-1317.
137. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 427-436.
138. Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res* 2016; 118: 547-563.
139. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Hovingh GK, et al. Levels and changes of HDL cholesterol and apolipoprotein A-I in relation to risk of cardiovascular events among statin-treated patients: a meta-analysis. *Circulation* 2013; 128: 1504-1512.
140. Bruckert E. Epidemiology of low HDL-cholesterol: results of studies and surveys. *European Heart Journal Supplements* 2006; 8: F17-F22.
141. Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, et al. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey. *J Lipid Res* 2001; 42: 1298-1307.
142. van der Ende MY, Hartman MH, Hagemeyer Y, et al. The LifeLines Cohort Study: Prevalence and treatment of cardiovascular disease and risk factors. *Int J Cardiol* 2017; 228: 495-500.

143. Aatola H, Hutri-Kahonen N, Juonala M, et al. Lifetime risk factors and arterial pulse wave velocity in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *Hypertension* 2010; 55: 806-811.
144. Costanza MC, Cayanis E, Ross BM, et al. Relative contributions of genes, environment, and interactions to blood lipid concentrations in a general adult population. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 714-724.
145. Filippatos TD, Florentin M, Georgoula M, et al. Pharmacological management of diabetic dyslipidemia. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10: 187-200.
146. Hager MR, Narla AD and Tannock LR. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18: 29-40.
147. Anagnostis P, Stevenson JC, Crook D, et al. Effects of menopause, gender and age on lipids and high-density lipoprotein cholesterol subfractions. *Maturitas* 2015; 81: 62-68.
148. Mantel-Teeuwisse AK, Kloosterman JM, Maitland-van der Zee AH, et al. Drug-Induced lipid changes: a review of the unintended effects of some commonly used drugs on serum lipid levels. *Drug Saf* 2001; 24: 443-456.
149. Gutierrez-Repiso C, Soriguer F, Rojo-Martinez G, et al. Variable patterns of obesity and cardiometabolic phenotypes and their association with lifestyle factors in the Di@bet.es study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 947-955.
150. Athyros VG, Katsiki N, Doumas M, et al. Effect of tobacco smoking and smoking cessation on plasma lipoproteins and associated major cardiovascular risk factors: a narrative review. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 1263-1274.
151. Vu KN, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, et al. Causal Role of Alcohol Consumption in an Improved Lipid Profile: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *PLoS One* 2016; 11: e0148765.
152. Slagter SN, van Vliet-Ostaptchouk JV, Vonk JM, et al. Combined effects of smoking and alcohol on metabolic syndrome: the LifeLines cohort study. *PLoS One* 2014; 9: e96406.
153. Kelley GA, Kelley KS, Roberts S, et al. Comparison of aerobic exercise, diet or both on lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2012; 31: 156-167.
154. Obarzanek E, Sacks FM, Vollmer WM, et al. Effects on blood lipids of a blood pressure-lowering diet: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 80-89.
155. Varbo A, Benn M, Smith GD, et al. Remnant cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and blood pressure as mediators from obesity to ischemic heart disease. *Circ Res* 2015; 116: 665-673.
156. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-612.
157. van Disseldorp J, Faddy MJ, Themmen AP, et al. Relationship of serum antimüllerian hormone concentration to age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2129-2134.

158. Hanley JA and McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148: 839-843.
159. Ford ES, Giles WH and Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
160. Kim SM, Han JH and Park HS. Prevalence of low HDL-cholesterol levels and associated factors among Koreans. *Circ J* 2006; 70: 820-826.
161. Ge P, Dong C, Ren X, et al. The High Prevalence of Low HDL-Cholesterol Levels and Dyslipidemia in Rural Populations in Northwestern China. *PLoS One* 2015; 10: e0144104.
162. Kim JK, Alley D, Seeman T, et al. Recent changes in cardiovascular risk factors among women and men. *J Womens Health (Larchmt)* 2006; 15: 734-746.
163. Fernandez-Sola J. Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 576-587.
164. Edwards MK, Blaha MJ and Loprinzi PD. Influence of sedentary behavior, physical activity, and cardiorespiratory fitness on the atherogenic index of plasma. *J Clin Lipidol* 2017; 11: 119-125.
165. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet* 2016; 388: 1302-1310.
166. Jousilahti P, Laatikainen T, Peltonen M, et al. Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population based observational study. *BMJ* 2016; 352: i721.
167. Laitinen TT, Pahkala K, Magnussen CG, et al. Lifetime measures of ideal cardiovascular health and their association with subclinical atherosclerosis: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Int J Cardiol* 2015; 185: 186-191.
168. Rader DJ and Hovingh GK. HDL and cardiovascular disease. *Lancet* 2014; 384: 618-625.
169. Bruikman CS, Stoekenbroek RM, Hovingh GK, et al. New Drugs for Atherosclerosis. *Can J Cardiol* 2017; 33: 350-357.
170. Nordestgaard BG and Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014; 384: 626-635.
171. Lerner DJ and Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111: 383-390.
172. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 1397-1405.

173. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993-2000.
174. Wilmot KA, O'Flaherty M, Capewell S, et al. Coronary Heart Disease Mortality Declines in the United States From 1979 Through 2011: Evidence for Stagnation in Young Adults, Especially Women. *Circulation* 2015; 132: 997-1002.
175. Ahmad Z, Li X, Wosik J, et al. Premature coronary heart disease and autosomal dominant hypercholesterolemia: Increased risk in women with LDLR mutations. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 101-108.
176. Pilia G, Chen WM, Scuteri A, et al. Heritability of cardiovascular and personality traits in 6,148 Sardinians. *PLoS Genet* 2006; 2: e132.
177. Soutar AK and Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4: 214-225.
178. Garcia CK, Wilund K, Arca M, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science* 2001; 292: 1394-1398.
179. 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.
180. Khera AV, Emdin CA, Drake I, et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 2349-2358.
181. Lifelines, <https://www.lifelines.nl> (accessed 01/01 2018).
182. Genome of the Netherlands Consortium. Whole-genome sequence variation, population structure and demographic history of the Dutch population. *Nat Genet* 2014; 46: 818-825.
183. Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2578-2589.
184. Fokkema IF, den Dunnen JT and Taschner PE. LOVD: easy creation of a locus-specific sequence variation database using an «LSDB-in-a-box» approach. *Hum Mutat* 2005; 26: 63-68.
185. Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, et al. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype. *Nucleic Acids Res* 2014; 42: D980-D985.
186. Johansson LF, van Dijk F, de Boer EN, et al. CoNVaDING: Single Exon Variation Detection in Targeted NGS Data. *Hum Mutat* 2016; 37: 457-464.
187. Bennet AM, Di Angelantonio E, Ye Z, et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *JAMA* 2007; 298: 1300-1311.
188. Futema M, Shah S, Cooper JA, et al. Refinement of variant selection for the LDL cholesterol genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries. *Clin Chem* 2015; 61: 231-238.

189. Abul-Husn NS, Manickam K, Jones LK, et al. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U.S. health care system. *Science* 2016; 354: aaf7000.
190. Kindt I, Mata P and Knowles JW. The role of registries and genetic databases in familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol* 2017; 28: 152-160.
191. Iacocca MA and Hegele RA. Recent advances in genetic testing for familial hypercholesterolemia. *Expert Rev Mol Diagn* 2017; 17: 641-651.
192. Karalis DG, Hill AN, Clifton S, et al. The risks of statin use in pregnancy: A systematic review. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 1081-1090.
193. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17: 405-424.
194. Li H and Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics* 2009; 25: 1754-1760.
195. Tarasov A, Vilella AJ, Cuppen E, et al. Sambamba: fast processing of NGS alignment formats. *Bioinformatics* 2015; 31: 2032-2034.
196. McKenna A, Hanna M, Banks E, et al. The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome Res* 2010; 20: 1297-1303.
197. Van der Auwera GA, Carneiro MO, Hartl C, et al. From FastQ data to high confidence variant calls: the Genome Analysis Toolkit best practices pipeline. *Curr Protoc Bioinformatics* 2013; 11: 11.10.1-11.10.33.
198. Wang K, Li M and Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res* 2010; 38: e164.
199. Cingolani P, Platts A, Wang le L, et al. A program for annotating and predicting the effects of single nucleotide polymorphisms, SnpEff: SNPs in the genome of *Drosophila melanogaster* strain w1118; iso-2; iso-3. *Fly (Austin)* 2012; 6: 80-92.
200. Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature* 2016; 536: 285-291.
201. Lindenbaum P, Le Scouarnec S, Portero V, et al. Knime4Bio: a set of custom nodes for the interpretation of next-generation sequencing data with KNIME. *Bioinformatics* 2011; 27: 3200-3201.
202. Fouchier SW, Kastelein JJ and Defesche JC. Update of the molecular basis of familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Hum Mutat* 2005; 26: 550-556.
203. Musunuru K, Strong A, Frank-Kamenetsky M, et al. From noncoding variant to phenotype via SORT1 at the 1p13 cholesterol locus. *Nature* 2010; 466: 714-719.

204. Marques-Pinheiro A, Marduel M, Rabes JP, et al. A fourth locus for autosomal dominant hypercholesterolemia maps at 16q22.1. *Eur J Hum Genet* 2010; 18: 1236-1242.
205. Fouchier SW, Dallinga-Thie GM, Meijers JC, et al. Mutations in STAP1 are associated with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Circ Res* 2014; 115: 552-555.
206. Braenne I, Kleinecke M, Reiz B, et al. Systematic analysis of variants related to familial hypercholesterolemia in families with premature myocardial infarction. *Eur J Hum Genet* 2016; 24: 191-197.
207. Masuhara M, Nagao K, Nishikawa M, et al. Molecular cloning of murine STAP-1, the stem-cell-specific adaptor protein containing PH and SH2 domains. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 268: 697-703.
208. Stoecker K, Weigelt K, Ebert S, et al. Induction of STAP-1 promotes neurotoxic activation of microglia. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 379: 121-126.
209. Ran FA, Hsu PD, Wright J, et al. Genome engineering using the CRISPR-Cas9 system. *Nat Protoc* 2013; 8: 2281-2308.
210. Peterson AS, Fong LG and Young SG. PCSK9 function and physiology. *J Lipid Res* 2008; 49: 1595-1599.
211. Farese RV, Jr, Ruland SL, Flynn LM, et al. Knockout of the mouse apolipoprotein B gene results in embryonic lethality in homozygotes and protection against diet-induced hypercholesterolemia in heterozygotes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 1774-1778.
212. Veniant MM, Withycombe S and Young SG. Lipoprotein size and atherosclerosis susceptibility in Apoe(-/-) and Ldlr(-/-) mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1567-1570.
213. Somanathan S, Jacobs F, Wang Q, et al. AAV vectors expressing LDLR gain-of-function variants demonstrate increased efficacy in mouse models of familial hypercholesterolemia. *Circ Res* 2014; 115: 591-599.
214. Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet* 2013; 45: 1274-1283.
215. Liu DJ, Peloso GM, Yu H, et al. Exome-wide association study of plasma lipids in >300,000 individuals. *Nat Genet* 2017; 49: 1758-1766.
216. Futema M, Plagnol V, Li K, et al. Whole exome sequencing of familial hypercholesterolaemia patients negative for LDLR/APOB/PCSK9 mutations. *J Med Genet* 2014; 51: 537-544.
217. Pirillo A, Garlaschelli K, Arca M, et al. Spectrum of mutations in Italian patients with familial hypercholesterolemia: New results from the LIPIGEN study. *Atheroscler Suppl* 2017; 29: 17-24.
218. Amor-Salamanca A, Castillo S, Gonzalez-Vioque E, et al. Genetically Confirmed Familial Hypercholesterolemia in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1732-1740.

219. Ma J, Dempsey AA, Stamatou D, et al. Identifying leukocyte gene expression patterns associated with plasma lipid levels in human subjects. *Atherosclerosis* 2007; 191: 63-72.
220. Reed DR, Lawler MP and Tordoff MG. Reduced body weight is a common effect of gene knockout in mice. *BMC genetics* 2008; 9: 4.
221. Boissel N, Leroy H, Brethon B, et al. Incidence and prognostic impact of c-Kit, FLT3, and Ras gene mutations in core binding factor acute myeloid leukemia (CBF-AML). *Leukemia* 2006; 20: 965-970.
222. Budd D and Ginsberg H. Hypocholesterolemia and acute myelogenous leukemia. Association between disease activity and plasma low-density lipoprotein cholesterol concentrations. *Cancer* 1986; 58: 1361-1365.
223. Rea D, Mirault T, Cluzeau T, et al. Early onset hypercholesterolemia induced by the 2nd-generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib in patients with chronic phase-chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2014; 99: 1197-1203.
224. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1119-1131.
225. Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino RB S, et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *N Engl J Med* 2014; 370: 1422-1431.
226. Karmali KN, Goff DC, Jr, Ning H, et al. A systematic examination of the 2013 ACC/AHA pooled cohort risk assessment tool for atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 959-968.
227. Orchard TJ, Donahue RP, Kuller LH, et al. Cholesterol screening in childhood: does it predict adult hypercholesterolemia? The Beaver County experience. *J Pediatr* 1983; 103: 687-691.
228. Langsted A, Freiberg JJ and Nordestgaard BG. Extent of undertreatment and overtreatment with cholesterol-lowering therapy according to European guidelines in 92,348 Danes without ischemic cardiovascular disease and diabetes in 2004-2014. *Atherosclerosis* 2017; 257: 9-15.
229. Finnikin S, Ryan R and Marshall T. Statin initiations and QRISK2 scoring in UK general practice: a THIN database study. *Br J Gen Pract* 2017; 67: 665.
230. Luymes CH, de Ruijter W, Poortvliet RK, et al. Change in calculated cardiovascular risk due to guideline revision: A cross-sectional study in the Netherlands. *Eur J Gen Pract* 2015; 21: 217-223.
231. Unverzagt S, Oemler M, Braun K, et al. Strategies for guideline implementation in primary care focusing on patients with cardiovascular disease: a systematic review. *Fam Pract* 2014; 31: 247-266.
232. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002; 288: 455-461.
233. Jin J, Sklar GE, Min Sen Oh V, et al. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 269-286.

234. Say RE and Thomson R. The importance of patient preferences in treatment decisions--challenges for doctors. *BMJ* 2003; 327: 542-545.
235. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127: e6-e245.
236. Wonderling D, Umans-Eckenhausen MA, Marks D, et al. Cost-effectiveness analysis of the genetic screening program for familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Semin Vasc Med* 2004; 4: 97-104.
237. Van Biervliet JP, Vinaimont N, Caster H, et al. A screening procedure for dyslipoproteinemia in the newborn. Apoprotein quantitation on dried blood spots. *Clin Chim Acta* 1982; 120: 191-200.
238. Beeso J, Wong N, Ayling R, et al. Screening for hypercholesterolaemia in 10,000 neonates in a multi-ethnic population. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 833-837.
239. Besseling J, Reitsma JB, Gaudet D, et al. Selection of individuals for genetic testing for familial hypercholesterolaemia: development and external validation of a prediction model for the presence of a mutation causing familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2016; 38: 565-573.
240. Haase CL, Tybjærg-Hansen A, Qayyum AA, et al. LCAT, HDL cholesterol and ischemic cardiovascular disease: a mendelian randomization study of HDL cholesterol in 54,500 individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E248-E256.