

UDK 616-008.9:577.125
COBISS.SR-ID 191802377

SAVREMENA DIJAGNOSTIKA, KLASIFIKACIJA I TERAPIJA DISLIPIDEMIJA PREMA MEĐUNARODNIM SMERNICAMA 2025.-2026. - PREGLEDNI RAD

Silvana Babić (1), Mila Bastać (2), Pavle Nešović (3)

(1) KLINIKA ZA ORL, UKC BEOGRAD; (2) MEDSCAN TADIĆ DIJAGNOSTIKA, ZAJEČAR; (3) INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR BASTAĆ" ZAJEČAR

Sažetak: Dislipidemije predstavljaju jedan od ključnih, modifikabilnih faktora rizika za aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest (ASKVB), uključujući koronarnu bolest srca, cerebrovaskularnu ishemiju i periferne arterijske bolesti. Epidemiološki podaci pokazuju jasnu linearnu vezu između nivoa holesterola lipoproteina niske gustine (LDL-C) i učestalosti kardiovaskularnih događaja, potvrđujući LDL-C kao primarni uzročni faktor aterogeneze. Kod očigledno zdravih osoba, rizik za nastanak ASKVB je najčešće rezultat interakcije višestrukih faktora rizika, što je osnova za procenu i upravljanje ukupnim kardiovaskularnim (KV) rizikom. Skrininga faktora rizika mora da obuhvata i lipidni status kod muškaraca sa više od 40 godina starosti i kod žena sa više od 50 godina starosti ili nakon rane menopauze. Sistem za procenu rizika kao što je SCORE 2 i SCORE 2OP (Izračunavanje desetogodišnjeg rizika od smrtonosnih i nesmrtonosnih kardiovaskularnih događaja a OP je kod starih osoba) može doprineti kod donošenja logičnih odluka u lečenju da bi se izbeglo subdoziranje ili predoziranje leka. Određene osobe prezentovane sa visokim ili veoma visokim rizikom za razvoj KVB ne zahtevaju procenu rizika SCORE, već hitno zbrinjavanje svih faktora rizika. Ovo važi za pacijente sa dokazanom KVB, dijabetom ili hroničnom bubrežnom bolešću (HBB). U poslednjoj dekadi, a naročito u periodu 2023.-2026. godine, došlo je do značajnih promena u međunarodnim smernicama. Prema smernicama i preporukama Evropskog udruženja kardiologa (European Society of Cardiology - ESC), Evropskog društva za aterosklerozu (European Atherosclerosis Society -EAS), Američkog koledža kardiologije (American College of Cardiology - ACC), Američkog udruženja za srce (American Heart Association - AHA) i Američkog udruženja za dijabetes (American Diabetes Association - ADA), javlja se jasan pomak ka agresivnijem snižavanju LDL-holesterola, personalizaciji terapije i široj primeni kombinovanih terapijskih strategija. Rana dijagnostika i agresivna kontrola lipidnog profila ostaju centralne komponente prevencije aterosklerotske kardiovaskularne bolesti. Sve ove smernice ističu potrebu za ranijom, intenzivnijom i kombinovanom terapijom radi postizanja što nižih vrednosti aterogenih lipoproteina, sa posebnim fokusom na LDL-C i non-HDL-C (to je ukupni holesterol minus holesterol lipoproteina visoke gustine-HDL-C; obuhvata sve aterogene frakcije: LDL, VLDL, IDL, lipoprotein(a) i apolipoprotein B (apoB). Napredak u razumevanju lipidnog metabolizma i dostupnost novih terapija značajno su unapredili mogućnosti lečenja. Ovaj pregledni rad sistematski prikazuje savremene principe dijagnostike, klasifikacije, terapije i prognoze dislipidemija, uz poređenje ključnih preporuka vodećih smernica. Posebno se razmatraju novi terapijski modaliteti, uključujući Proproteinu konvertazu subtilizin/keksin tip 9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) inhibitore. Posebno je dat značaj genskoj terapiji RNK interferencije- ovim mehanizmom ćelija može „utišati“ (silence) određene gene putem male interferirajuće RNK (small interfering RNA - siRNA) što je mehanizam terapijskog dejstva inclisirana.

Ključne reči: dislipidemija, LDL holesterol, PCSK9 inhibitori, aterosklerozu, smernice.

UVOD

Dislipidemije obuhvataju poremećaje metabolizma lipida koji značajno doprinose razvoju aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (ASKV). Povišen holesterola lipoproteina niske gustine LDL-C predstavlja glavni uzročni faktor aterogeneze. Dislipidemije predstavljaju heterogenu grupu poremećaja metabolizma

lipida koje karakterišu povišene ili snižene koncentracije lipoproteina u plazmi. One su ključni, modifikabilni faktor rizika za aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest (ASCVD), uključujući koronarnu bolest srca, cerebrovaskularna oboljenja i periferne vaskularne bolesti. Epidemiološki podaci pokazuju jasnu linearnu vezu između nivoa LDL holesterola (LDL-C) i učestalosti

kardiovaskularnih događaja, potvrđujući LDL-C kao primarni uzročni faktor aterogeneze [1–7].

Kod očigledno zdravih osoba, rizik za nastanak ASKVB je najčešće rezultat interakcije višestrukih faktora rizika. Ovo je osnova za procenu i upravljanje ukupnim KV rizikom. Kod skrininga faktora rizika morali bi obuhvatiti i lipidni status kod muškaraca >40 godina starosti i kod žena >50 godina starosti ili nakon menopauze. Osavremenjeni elektronski internet Sistem za procenu rizika Heart Score (www.heartscore.org): **SCORE 2** i **SCORE 2OP** doprinosi kod donošenja logičnih odluka u lečenju da bi se izbeglo subdoziranje ili predoziranje hipolipemicima. Određene osobe prezentovane sa visokim ili veoma visokim ili ekstremnim rizikom za razvoj KVB ne zahtevaju procenu rizika, već hitno zbrinjavanje svih faktora rizika. Ovo važi za pacijente sa dokazanom ASKVB, dijabetes mellitusom (DM) ili hroničnom bubrežnom bolešću (HBB) stadijuma veće od G3b-4 ili manifestnom hroničnom bubrežnom insuficijencijom (HBI). Mora se napomenuti da su svi sistemi za procenu rizika prilično kruti i zahtevaju dodatnu pažnju prilikom kreiranja završnog stava u lečenju. Dodatni faktori koji utiču na procenu rizika

svrstani su u elektronskom sistemu za procenu kao što je Heart Score (www.heartscore.org). Pristup ukupnoj proceni rizika dozvoljava fleksibilnost, ukoliko se ne može dostići najbolji preventivni rezultat sa jednim faktorom rizika, rizik se svakako može sniziti sa jačim delovanjem na ostale faktore rizika.

Prema aktuelnim svetskim, američkim i evropskim smernicama sve srpske nazive ADA, AHA/ACC, ESC/EAS (2023–2026), rana dijagnostika i agresivna kontrola lipidnog profila ostaju centralne komponente prevencije ASCVD. [3–5].

U periodu 2023.–2026. godine objavljene su nove verzije ključnih međunarodnih smernica za lečenje dislipidemija, uključujući: Evropsko kardiološko i Evropsko aterosklerotsko društvo (ESC/EAS), Američko udruženje za srce (AHA), Američki koledž kardiologa (ACC) i Američko udruženje za dijabetes (ADA).

Sve ove smernice ističu potrebu za ranijom, intenzivnijom i kombinovanom terapijom radi postizanja što nižih vrednosti aterogenih lipoproteina, sa posebnim fokusom na LDL-C, non-HDL-C i apolipoprotein B (apoB) [3–5] (Tabela 1).

Tabela 1. Uporedni prikaz ključnih preporuka ADA vs ESC/EAS (2023–2026)

ADA (2024–2026)	ESC/EAS (2023–2026)
LDL-C ciljevi za dijabetičare: strožiji (često <1,4 mmol/L)	LDL-C ciljevi po riziku: veoma strogi (<1,4 mmol/L za visok rizik; <1,0 mmol/L za ekstremni rizik)
Preporučuje merenje apoB kod većine pacijenata sa DM2	Nivoi apoB i non-HDL-C ravnopravni ciljevi terapije
Inclisiran preporučen kod problema sa adherencijom	Inclisiran uvršten u standardne terapijske algoritme
Favorizuje ranu kombinovanu terapiju	Insistira na „stepwise + combination“ pristupu
Personalizovan pristup terapiji	Matrični pristup po kategorijama rizika

CILJ RADA

Cilj ovog preglednog rada je da sveobuhvatno prikaže savremene principe dijagnostike, klasifikacije ranog skrininga, procene desetogodišnjeg kardiovaskularnog rizika SCORE 2 i SCORE 2OP alatima i terapijskog upravljanja dislipidemijama u skladu sa najnovijim međunarodnim standardima prema aktuelnim smernicama i vodilicama (ESC, EAC, ADA, AHA, ACC).

KLASIFIKACIJA DISLIPIDEMIJA

Primarne dislipidemije

- Porodična hiperholesterolemija (FH)
- Familijarna kombinovana hiperlipidemija

- Poligenska hiperlipidemija

Sekundarne dislipidemije

Najčešće uzrokovane:

- dijabetes melitus,
- gojaznost i metabolički sindrom,
- hronična bubrežna bolest,
- hipotireoza,
- bolesti jetre,
- lekovi (kortikosteroidi, antipsihotici, retinoidi, imunokompresivi) [15–17].

DIJAGNOZA DISLIPIDEMIJA

Standardni dijagnostički pristup

Dijagnostika uključuje merenje standardnog lipidnog profila: ukupni holesterol,

LDL-C, HDL-C, trigliceridi; izračunavanje non-HDL-C i apoB; procenu sekundarnih uzroka; procenu globalnog kardiovaskularnog rizika i ispitivanje porodične anamneze.

Skrining za dislipidemiju je uvek indikovano kod pacijenata sa kliničkim manifestacijama KVB, u kliničkim stanjima povećanog KV rizik i kad god se ukaže potreba za skriningom faktora rizika. U nekoliko kliničkih stanja, dislipidemija može doprineti povećanju rizika za razvoj KVB. Autoimuna hronična inflamatorna stanja kao što su reumatoidni artritis, sistemski lupus eritematosus (SLE) i psorijaza se smatraju stanjima u kojima je povećan KV rizik. Pored toga, kod žena, dijabetes i hipertenzija tokom trudnoće su rizični indikatori, a kod muškaraca, erektilna disfunkcija. Pacijenti sa hroničnom bubrežnom bolešću i manifestnom bubrežnom insuficijencijom takođe imaju uvećan KV rizik i kod njih je indikovano skrining za dislipidemiju.

Uvek je potrebno identifikovati kliničke manifestacije genetskih dislipidemija, kao što su ksantomi, ksantelazme i rani arcus cornealis (pre 45 godina), jer su oni indikatori ozbiljne lipoproteinske bolesti, pre svega porodične hiperholesterolemije (FH), koja je najčešće uzrok monogenetskih poremećaja i udružena je sa preranom ASKVB. Skrining za dislipidemiju je takođe indikovano kod pacijenata sa perifernom arterijskom bolešću (PAB) ili u prisustvu povećanja debljine intima-medija karotida (IMK) ili karotidnih plakova.

Skrining za dislipidemiju bi trebalo razmotriti kod svih odraslih muškaraca ≥ 40 godina ili kod žena ≥ 50 godina ili u ranoj postmenopauzi, posebno u prisustvu ostalih faktora rizika. Takođe, je indikovano za skrining potomaka pacijenata sa ozbiljnom dislipidemijom i njihovo praćenje u specijalizovanim klinikama, ako je potrebno. Takođe, preporučuje se skrining i članova porodica pacijenata sa preuranjenim ASKVB [2].

Evaluacija laboratorijskih parametara lipida i apolipoproteina [2]

Predložene analize koje se koriste za procenu lipida su ukupni holesterol (TC), trigliceridi (TG), HDL-C, LDL-C. Uzorci krvi uzeti nakon gladovanja i oni nakon obroka daju slične rezultate za totalni holesterol (TC), LDL-holesterol i HDL-holesterol. Trigliceridi (TGs) su uslovljeni hranom. Postoji značajna unutarpojedična varijacija kod serumskih lipida. Varijacije od 5-10% za TC i $>20\%$ za TG, posebno

kod pacijenata sa hipertrigliceridemijom (HTG), nisu retkost. Ovo je donekle zbog analitičke varijacije, ali je takođe i zbog spoljnih faktora poput ishrane, intenziteta fizičke aktivnosti, i sezonskih varijacija poput povišenog nivoa TC i HDL-holesterola tokom zime.

LDL holesterol - U većini kliničkih studija LDL-holesterol je izračunat pomoću Friedewald-ove formule [2]:

$LDL-C = TC - HDL-C - TG / 2.2$; u mmol/L

$LDL-C = TC - HDL-C - TG / 5$ u mg/dL

Metodološke greške se mogu akumulirati jer se oslanjaju na 3 analize: za ukupni holesterol (TC), trigliceride (TGs) i HDL-holesterol. Direktno metode za određivanje LDL-holesterola su dostupne i one se sada široko koriste. Generalno, direktne i indirektno (izračunate) vrednosti LDL-holesterola pokazuje dobro slaganje. Nove formule za izračunavanje LDL-C kao što su Martin/Hopkins, Sampson, posebno su preporučene u ADA i AHA/ACC smernicama [3-4]. Direktno metode za utvrđivanje HDL-holesterola i LDL-holesterola su trenutno široko korišćene i one su pouzdane kod pacijenata sa normalnim vrednostima lipida. Međutim u hipertrigliceridemiji (HTG) mogu biti nepouzdan, i rezultati mogu varirati među komercijalnim testovima.

Lipoprotein(a)-LP(a) u nekoliko studija je pronađen kao dodatni nezavisni faktor rizika; u patofiziologiji aterosklerotskih vaskularnih bolesti i u aortnoj stenozu. LP(a) ima zajednička svojstva sa LDL, ali on sadrži jedinstven protein, apolipoprotein (a)-apo(a), koji je strukturno homolog plazminogenu. Merenja LP(a) su posebno stabilna tokom vremena. Statini ne smanjuju nivo LP(a), ali smanjenje LP(a) za 30% prikazano upotrebom Proprotein konvertaza subtilizin/keksin tip 9 (PCSK9) inhibitorima i nikotinskom kiselinom. Uticaj na kardiovaskularne (CVD) događaje koji ciljaju LP(a) gen nije dokazan. Lekovi koji utiču na Lp(a) gen snižavaju nivoe ovih cirkulišućih proteina za preko 80%.

Najveći broj sistema za procenu KV rizika koriste TC i LDL-holesterol, i upotreba ostalih mera, poput apoB, i non-HDL-holesterola, mada deluje logično, zasnovani su na post hoc analizama. TC i LDL-C ostaju primarni ciljevi lečenja, dok non-HDL-holesterol i apoB su identifikovani kao sekundarni ciljevi. Kod pacijenta sa povišenim nivoom TG, dodatni rizik nose TG bogati lipoproteini koji se moraju uzeti u obzir.

Totalni holesterol (TC) se preporučuje za procenu totalnog KV rizika uz pomoć starog SCORE sistema. Međutim, u pojedinačnim slučajevima, TC može biti obmanjujući. To se posebno odnosi na žene, koje često imaju povišen nivo HDL-holesterola, i kod osoba obolelih od dijabetesa ili sa povišenim vrednostima TG koji često imaju snižen nivo HDL holesterola. Procena ukupnog rizika nije potrebna kod osoba sa porodičnom hiperlipidemijom (uključujući i FH) ili one sa TC >7.5mmol/l (290mg/ml). Ovi pacijenti su uvek sa visokim rizikom i trebalo bi im ukazati posebnu pažnju.

Non-HDL-holesterol se koristi za procenu totalnog iznosa aterogenih lipoproteina u plazmi: VLDL, VLDL ostataka, holesterola srednje gustine (IDL), LDL, Lp(a) i ima visoku korelaciju sa nivoima apoB. Non-HDL-holesterol je lako izračunati:

$$\text{non-HDL} = \text{TC} - \text{HDL-holesterol.}$$

Prema updejtovanom vodiču ESC za dislipidemije [3] SCORE2 i SCORE2OP preporučuju non-HDL-holesterol kao bolji indikator rizika od LDL-holesterola. U nekoliko objavljenih analiza Sistema za procenu rizika, non-HDL-holesterol je u odnosu na druge mere pokazao kao superioran, dok u drugim, LDL-holesterol i non-HDL-holesterol daju slične informacije. U poređenju sa non-HDL-holesterolom, korišćenje LDL-holesterola u određenim situacijama ima prednosti. Non-HDL holesterol se jednostavno izračunava i ne zahteva dodatne analize. Non-HDL-holesterol takođe uključuje aterogene lipoproteine bogate trigliceridima (VLDL, IDL i ostatke), koji su od suštinskog značaja s obzirom na skorašnje informacije iz genetskih studija (GWASs) koje podržavaju zapažanja da TG igraju značajnu ulogu u aterogenezi. Sva dosadašnja istraživanja koriste LDL-holesterol, te je on primarni cilj lečenja. Međutim, non-HDL holesterol bi trebalo koristiti kao sekundarni cilj kada je LDL-ciljana vrednost dostignuta. Ciljana vrednost za non-HDL-holesterol se lako izračunava kao zbir LDL-holesterol ciljane vrednost na koju se doda 0.8 mm/L (30 mg/dL).

Lipoprotein visoke gustine - holesterol (HDL-holesterol)

Nizak HDL-holesterol se pokazao kao veoma značajan i nezavistan faktor rizika u nekoliko studija i koristi se u većini Sistema za procenu rizika, uključujući HeartScore. Veoma visoke vrednosti HDL-holesterola nisu udružene

sa ateroprotekcijom. Na osnovu epidemioloških studija, nivo HDL-holesterola koji je asociran sa povećanim rizikom je za muškarce < 1,0mmol/L (40mg/dL) i za žene < 1,2 mmol/L (48 mg/dL). Uloga HDL-holesterola za zaštitu protiv kardiovaskularnih oboljenja (CVD) dovedena je u pitanje u nekoliko studija koristeći Mendelian randomizaciju. Skorašnje studije ukazuju da disfunkcionalni HDL može biti više relevantan za razvoj ateroskleroze od nivoa HDL-holesterola.

Trigliceridi

Vrednosti triglicerida (TG) se određuju preciznim enzimskim tehnikama. Retke greške se dešavaju kod pacijenata sa hiperglicerolemijom, gde su detektovane greške kod veoma visokih vrednosti TG. Visoki nivoi TG su često udruženi sa niskim HDL-holesterolom i visokim nivoima LDL čestica male gustine. U brojnim meta analizama TG mogu se pokazati kao nezavistan faktor rizika. Pored toga, skoriji podaci o genetskim uzrocima podržavaju tvrdnju da visoki nivoi TG direktno uzrokuju kardiovaskularne (CV) bolesti. Skorašnje studije sugerišu da vrednosti TGs prilikom ne-pošćenja mogu da nose informacije u pogledu lipoproteinskih ostataka udruženih sa povećanim rizikom.

APOLIPOPROTEINI

Postoje dobre imunohemijske metode za određivanje apolipoproteina u konvencionalnim autoanalizatorima. Analitička performansa je dobra i analize ne zahtevaju uslove pošćenja i nisu osetljive na povišene nivoje triglicerida (TG).

Apolipoprotein B (ApoB) je glavni apolipoprotein iz aterogenetske porodice lipoproteina (VLDL, IDL i LDL). ApoB je dobar za procenu velikog broja ovih čestica u plazmi. Ova karakteristika je veoma važna u slučaju visoke koncentracije lipoproteina male gustine LDL. Nekoliko prospektivnih studija je pokazalo je da apoB jednak LDL-holesterolu i non-HDL-holesterolu prilikom predviđanja rizika. ApoB nije ocenjen kao primarni cilj za lečenje u kliničkim ispitivanjima, ali nekoliko post hoc analiza kliničkih ispitivanja predlaže da apoB može da se koristi ne samo kao marker rizika, već i kao cilj lečenja.

Apolipoprotein A1. ApoA1 je glavni protein HDL-holesterola i obezbeđuje zadovoljavajuće procene koncentracije HDL-holesterola. Međutim, svaka čestica HDL može da nosi jednu do pet ApoA1 molekula.

Apolipoprotein CIII. Apo CIII je prepoznat kao potencijalno važan novi faktor rizika. Apo CIII je ključni regulator za metabolizam TG i visoki nivoi serumskog apo CIII su udruženi sa visokim nivoima serumskih VLDL i serumskih TGs. Pored toga, gubitak funkcije mutacijama je udružen sa niskim nivoima TG kao i sa smanjenim rizikom za kardiovaskularne bolesti

Genetska dijagnostika [4]

Genetska dijagnostika se preporučuje kod sumnje na porodičnu hiperholesterolemiju (FH), izuzetno visokih vrednosti LDL-C (>4,9 mmol/L ili >190 mg/dL) i porodične anamneze rane ishemijske bolesti srca.

TERAPIJSKI PRISTUPI

Terapija dislipidemija zasniva se na kombinaciji nefarmakoloških i farmakoloških strategija, usmerenih prvenstveno na redukciju LDL-holesterola, ali i na kontrolu triglicerida, povećanje HDL-holesterola i redukciju ukupnog aterogenog opterećenja. Savremene smernice saglasne su u ključnom principu: “što niže – to

bolje” u odnosu na LDL-C, posebno kod pacijenata sa visokim i veoma visokim kardiovaskularnim rizikom [1–9].

1. Nefarmakološki pristupi

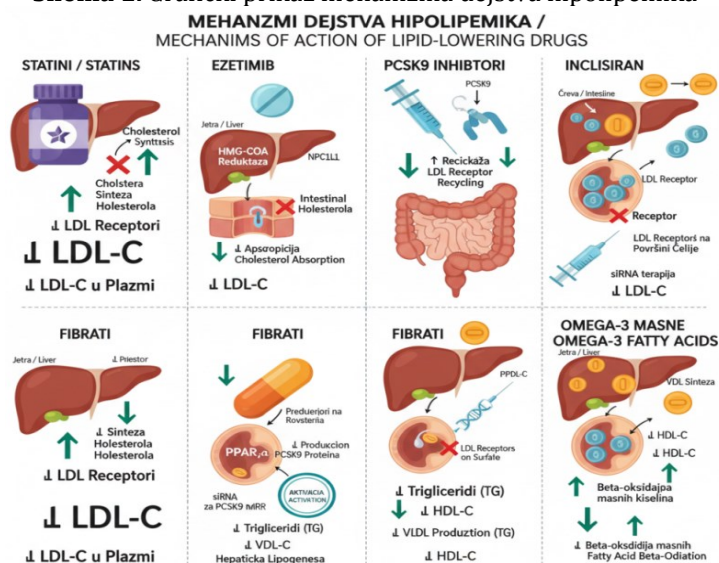
Modifikacija životnog stila - ovi pristupi predstavljaju osnovu terapije kod svih pacijenata sa dislipidemijom, bez obzira na rizik. Najvažnije intervencije obuhvataju redukcija unosa zasićenih i trans masti; mediteranski ili DASH tip ishrane; povećanje unosa vlakana i biljnih sterola; aerobna fizička aktivnost ≥150 min nedeljno; redukcija telesne mase za ≥5–7% kod gojaznih pacijenata; prestanak pušenja; redukcija alkohola kod hipertrigliceridemije. Iako promene životnog stila smanjuju LDL-C za 5–15%, kod pacijenata sa visokim rizikom najčešće nisu dovoljne kao monoterapija [16–22].

2. Farmakološka terapija dislipidemija (Tabela 2 i Shema 1)

Tabela 2. Terapijske klase lekova — poređenje preporuka smernica

Terapija	ADA	AHA/ACC	ESC/EAS
Statini	Osnova terapije; cilj što niži LDL-C	Prva linija	Prva i osnovna linija
Ezetimib	Druga linija ili dodatak	Dodatak statinu	Obavezno u visokom riziku
PCSK9 inhibitori	Kod neispunjavanja ciljeva	Poželjni nakon ACS	Obavezni za visok/vrlo visok rizik
Inclisiran	Kod loše adherencije	Alternativa PCSK9 inhibitorima	Integrisan u algoritme
Fibrati	Kod TG > 5.6 mmol/L	Kod teške HTG	Kod TG > 5.6 mmol/L
Omega-3 (EPA)	Kod rezidualnog rizika	REDUCE-IT populacija	Dodatna opcija

Shema 1. Grafički prikaz mehanizma dejstva hipolipemika



Statini (inhibitori HMG-CoA reductaze)

Statini su i dalje prva linija terapije kod većine pacijenata. Dele se na: visokointenzivne (atorvastatin 40–80 mg, rosuvastatin 20–40 mg) i srednje-intenzivne (simvastatin, pravastatin, lovastatin, pitavastatin). Efekti su redukcija LDL-C: 30–60% u zavisnosti od doze i smanjenje rizika od infarkta miokarda, šloga i kardiovaskularne (CV) smrti za 25–40% [8–10]. Nuspojave su miopatije, povišenje jetrenih enzima, vrlo retko rabdomioliza.

Ezetimib (inhibitor apsorpcije holesterola)

Ezetimib inhibira NPC1L1 transporter u tankom crevu i time smanjuje apsorpciju holesterola. Klinički značaj jeste da je preporučen kao *druga linija* kod bolesnika kod kojih LDL-C ostaje iznad cilja uz maksimalnu dozu statina jer daje dodatnih 20–25% redukcije LDL-C, bezbedan je i dobro podnošljiv [13].

Proteinska konvertaza subtilizin/keksin tip 9 (Protein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) inhibitori

ili PCSK9 inhibitori su monoklonska antitela: Evolokumab i Alirokumab. Blokiraju PCSK9 protein, čime povećavaju recikliranje LDL receptora i obaraju LDL-C za 50–65%. Indikacije su pacijenti sa vrlo visokim rizikom (preboleli infarkt, polivaskularna bolest); pacijenti sa FH; bolesnici koji na maksimalnoj terapiji statinom + ezetimibom a ne postižu ciljne vrednosti [10–

11]. Velike studije (FOURIER, ODYSSEY Outcomes) pokazale su značajno smanjenje KV-mortaliteta i infarkta miokarda.

Inklisiran (siRNA terapija)

Inklisiran je mala interferirajuća RNK (siRNA) koja blokira sintezu PCSK9 u hepatocitima. Prednosti su da se primenjuje samo dva puta godišnje i postiže se trajna redukcija LDL-C od ~50% i da je idealan za pacijente sa lošom adherencijom. Uključivanje u smernice: ESC/EAS 2023–2026 uključuje inklisiran u standardni algoritam za vrlo visok rizik a ADA ga preporučuje ako terapijska adherencija predstavlja problem [5–7].

Fibrati

Fenofibrat i Bezafibrat. Indikacije za fibrate: trigliceridi >5,6 mmol/L (>500 mg/dL), prevencija pankreatitisa, rezidualna hipertrigliceridemija kod DM2.

Omega-3 masne kiseline (EPA formulacije) - visoke doze EPA (2–4 g/d) koriste se za smanjenje TG i stabilizaciju plaka. REDUCE-IT studija pokazala je smanjenje KV-ishoda kod pacijenata sa povišenim TG [39].

NOVINE U SMERNICAMA 2023–2026 (ADA, ESC/EAS, AHA/ACC)

U poslednje tri godine došlo je do nekoliko važnih promena koje značajno utiču na svakodnevnu kliničku praksu. (Tabela 3 i Shema 2.)

Shema 2. Grafički prikaz terapijskog algoritma i poređenja smernica

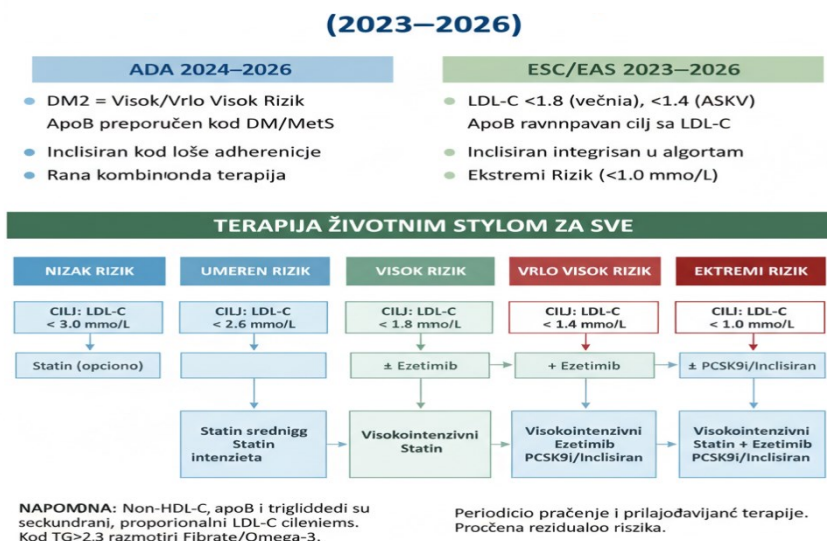


Tabela 3. Uporedni LDL-C ciljevi po smernicama (ADA, AHA/ACC, ESC/EAS)

Kategorija rizika	ADA 2024–2026	AHA/ACC 2023–2025	ESC/EAS 2023–2026
Umeren rizik	LDL-C < 2.6 mmol/L	LDL-C < 2.6 mmol/L	LDL-C < 2.6 mmol/L
Visok rizik	LDL-C < 1.8 mmol/L	LDL-C < 1.8 mmol/L	LDL-C < 1.8 mmol/L
Veoma visok rizik	LDL-C < 1.4 mmol/L	LDL-C smanjiti maksimalno (često <1.4 mmol/L)	LDL-C < 1.4 mmol/L
Ekstremni rizik	—	—	LDL-C < 1.0 mmol/L
FH (heterozigotna)	cilj ≥50% redukcije LDL-C	≥50% redukcije LDL-C	<1.8 mmol/L; ako ASKV <1.4 mmol/L
FH (homozigotna)	specijalizovani centri	PCSK9 + lomitapid	PCSK9 + lomitapid/evinacumab

1. ADA 2024–2026 – Dijabetes i dislipidemija

Pacijenti sa DM2 automatski spadaju u kategoriju visokog ili veoma visokog rizika. LDL-C cilj kod većine dijabetičara: <1,8 mmol/L, a kod ASKV<1,4 mmol/L. Preporučeno je merenje apoB kod osoba sa gojaznošću, metaboličkim sindromom i visokim TG a inkisiran je preporučen kod loše adherencije. Naglasak je na ranoj primeni kombinovane terapije.

2. AHA/ACC 2023–2025 - personalizovani pristup terapiji; PCSK9 inhibitori sve češće već nakon prvog infarkta; LDL-C cilj: "što niže, to bolje", ali bez formalnog numeričkog cilja u nekim situacijama; važnost doživotnog praćenja LDL-C kod pacijenata sa FH; snažna uloga

ne-HDL-C kod pacijenata sa visokom koncentracijom TG.

3. ESC/EAS 2023–2026 – Najagresivniji pristup LDL-C. Uvedena je kategorija "ekstremni rizik" polivaskularna bolest, ponovljeni ACS). LDL-C ciljevi: visok rizik <1,8 mmol/L, veoma visok rizik <1,4 mmol/L, ekstremni rizik <1,0 mmol/L. LDL-C, non-HDL-C i apoB su ravnopravni ciljani parametri; inkisiran zvanično uključen u terapijski algoritam; snažniji naglasak na redukciji remnantnih lipoproteina i TG.

Terapijski uporedni algoritam po stepenu kardiovaskularnog rizika je prikazan na Tabeli 4 i 5.

Tabela 4. Uporedni terapijski algoritam po stepenu kardiovaskularnog rizika

Rizik	ADA	AHA/ACC	ESC/EAS
Nizak rizik	Životni stil ± statin	Životni stil	Životni stil ± statin
Umeren rizik	Statin srednje jačine	Statin po proceni	Statin srednje jačine
Visok rizik	Visokointenzivni statin	Visokointenzivni statin	Visokointenzivni statin + ezetimib
Veoma visok rizik	Statin + ezetimib; PCSK9 po potrebi	Visokointenzivni statin + ezetimib + PCSK9 rani	Statin + ezetimib + PCSK9 obavezno
Ekstremni rizik	—	—	Statin + ezetimib + PCSK9 ± inkisiran
FH	Maksimalna kombinovana terapija	Statin + ezetimib, PCSK9	Statin + ezetimib + PCSK9

Tabela 5. Preporuke za specifične populacije

Populacija	ADA	AHA/ACC	ESC/EAS
Dijabetes	Automatski visok rizik	Većina u visokom riziku	Strogi ciljevi LDL-C (<1.4 mmol/L)
CKD	LDL-C <1.8 mmol/L	Oprez sa statinima kod GFR <30	FoKUS na apoB i non-HDL-C
Stariji	Korist proporcionalna apsolutnom riziku	Individualizacija	Statini preporučeni do 75 god.
FH	Statin + ezetimib + PCSK9	Rano testiranje članova porodice	Najagresivniji pristup
Nakon ACS	LDL-C <1.4 mmol/L brzo	PCSK9 nakon prvog ACS	PCSK9 u prvoj liniji nakon ACS

1. Efekat snižavanja LDL-holesterola na kardiovaskularne ishode

U velikoj metaanalizi Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, koja je obuhvatila više

od 170.000 pacijenata, pokazano je da svako smanjenje LDL-C za 1 mmol/L (~39 mg/dL) redukuje rizik od velikih vaskularnih događaja za oko 22% [23]. Ovaj efekat je prisutan kod

muškaraca i žena, kod mlađih i starijih, kod dijabetičara, kod pacijenata sa prethodnim infarktom miokarda i u primarnoj i sekundarnoj prevenciji. Snižavanje LDL-C je korisno u gotovo svim kliničkim populacijama.

2. Statini – dokazi iz kliničkih studija

Visokointenzivni statini dokazano smanjuju infarkt miokarda za 25–35%, ishemijski moždani udar za 20–30%, kardiovaskularnu smrt za 15–20% [6–8]. Pored LDL-redukcije, statini imaju i pleiotropne efekte stabilizaciju plaka, antiinflamatorno dejstvo i poboljšanje endotelne funkcije [24].

3. Ezetimib – klinički ishodi

IMPROVE-IT studija (ezetimib + statin) pokazala je dodatno snižavanje LDL-C za ~23%, 6% relativno smanjenje primarnog KV-ishoda ($p=0.016$) [11]. Ovo potvrđuje važnost kombinovane terapije.

4. PCSK9 inhibitori – najveći benefit kod najrizičnijih pacijenata

FOURIER studija (evolokumab) pokazuje LDL-C smanjen na ~0,8 mmol/L, 15% redukcija KV događaja, 27% smanjenje rizika od infarkta miokarda [10]. ODYSSEY Outcomes (alirokumab) značajno smanjenje KV mortaliteta nakon akutnog koronarnog sindroma [11]. Ključnoje: što je LDL-C niži – korist je veća.

5. Inclisiran – nova era dugotrajne kontrole lipida

Inclisiran, kao siRNA terapija, smanjuje LDL-C trajno i stabilno. Prednosti su primena na svakih 6 meseci, bolja adherencija i ~50% redukcije LDL-C [12]. Još uvek se očekuju velike studije ishoda, ali dosadašnji podaci su obećavajući.

6. Trigliceridi i rezidualni rizik

Povišeni trigliceridi i remnantske čestice lipoproteina značajno povećavaju rizik od KV događaja, naročito kod pacijenata sa dijabetesom i metaboličkim sindromom [19–20]. REDUCE-IT studija (EPA 4 g/dan) pokazala je 25% redukciju velikih KV događaja i 20% smanjenje KV mortaliteta [39]. Ovo potvrđuje da je rezidualni rizik važan i da nije dovoljan samo LDL-C.

NAJNOVIJE AMERIČKE PREPORUKE ZA LEČENJE DISLIPIDEMIJA IZ 2026

Novo američke preporuke preporuke [40] vraćaju fokus na ciljne vrednosti LDL holesterola: kod pacijenata sa graničnim ili intermedijarnim rizikom ciljne vrednosti su <2,6 mmol/L, kod visokorizičnih pacijenata <1,8 mmol/L, a kod pacijenata sa veoma visokim

rizikom (tj. u sekundarnoj prevenciji) treba težiti vrednostima LDL <1,4 mmol/L.

Usvojen je **PREVENT-ASCVD kalkulator**, koji predviđa 10-godišnji i 30-godišnji rizik od neželjenih kardiovaskularnih događaja (infarkt miokarda, moždani udar ili kardiovaskularni mortalitet). Karakteristike pacijenata koje su važne za procenu ovog rizika su starost, pol, sistolni krvni pritisak, antihipertenzivna terapija, prisustvo dijabetesa, status pušenja, kao i laboratorijski markeri (ukupan i LDL holesterol). Ovo su neophodne varijable za osnovni model. Kod proširenog modela potreban je podatak o indeksu telesne mase (BMI) i bubrežnoj funkciji, dok potpuni model uključuje i albuminuriju i HbA1c [40].

Novost je procena osim 10-godišnji kardiovaskularni rizik i 30-godišnji rizik za osobe starosti između 30 i 59 godina. Nove preporuke osnažuju primenu dodatnih biomarkera za procenu rezidualnog kardiovaskularnog rizika, kao što je **lipoprotein(a)**, čije se određivanje savetuje jednom u životu, kao i **apolipoprotein B**, koji je posebno koristan kod pacijenata sa dijabetesom i hipertrigliceridemijom.

Veća pažnja se pridaje određivanju **koronarnog kalcijumskog skora (CAC)** [40], naročito u slučajevima neizvesnosti da li započeti terapiju statinima ili ne. To je najčešće slučaj kod pacijenata sa graničnim ili intermedijarnim rizikom. Važan deo novih preporuka odnosi se na ranije i intenzivnije smanjenje LDL holesterola. Ovo se oslanja na koncept da duže izlaganje povišenom LDL holesterolu određuje kardiovaskularni rizik. Stoga je važno ranije uvesti terapiju i tako smanjiti izlaganje visokom LDL holesterolu, što dovodi do izraženije redukcije kardiovaskularnog rizika. S tim u vezi, komplementarna preporuka jeste **univerzalni lipidni skrining** i prevencija tokom života. Ne treba čekati na razvoj kardiovaskularnih događaja, već se savetuje periodična provera lipidnog statusa, uz poseban osvrt na skrining osoba sa dijabetesom, kardio-renalno-metaboličkim sindromom kao i kod dece [40].

PROGNOZA

Dislipidemije, ako se ne dijagnostikuju i ne leče adekvatno, značajno povećavaju rizik od aterosklerotske kardiovaskularne bolesti, prerane invalidnosti i smrtnosti. Međutim,

savremeni terapijski pristupi omogućavaju dramatično poboljšanje prognoze.

1. Prognoza

Prognoza zavisi od početnih vrednosti LDL-C, prisustva komorbiditeta, stepena adherencije, genetskih faktora (posebno kod FH) i pravovremenosti terapije. Kod pacijenata koji postižu ciljne vrednosti LDL-C prema ESC/EAS (<1.4 mmol/L za visok rizik), rizik od novih KV događaja može se smanjiti i do 50% [5].

2. Kliničke implikacije

Savremene smernice 2023–2026 podvlače sledeće principe: LDL-C je glavni terapijski cilj, Niži LDL-C = bolja prognoza. Kombinovana terapija je pravilo, a ne izuzetak. Statin + ezetimib + PCSK9 inhibitor / inclisiran. ApoB i non-HDL-C su jednako važni kao i LDL-C. Posebno kod pacijenata sa visokim trigliceridima i dijabetesom. Personalizacija terapije. Različiti ciljevi za različite kategorije rizika.

KARDIOVASKULARNI BENEFITI I ISHODI

Snižavanje aterogenih lipoproteina, posebno LDL-holesterola, predstavlja najefikasniju farmakološku strategiju u prevenciji aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (ASKV). Brojne randomizovane kliničke studije, genetičke analize i meta-analize pokazuju jasnu uzročnu vezu između redukcije LDL-C i smanjenja rizika od velikih kardiovaskularnih događaja [8–12,25–34].

1. Efekat snižavanja LDL-holesterola na kardiovaskularne ishode

U velikoj metaanalizi Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, koja je obuhvatila više od 170.000 pacijenata, pokazano je da svako smanjenje LDL-C za 1 mmol/L (~39 mg/dL) redukuje rizik od velikih vaskularnih događaja za oko 22% [25]. Ovaj efekat je prisutan kod muškaraca i žena, kod mlađih i starijih, kod dijabetičara, kod pacijenata sa prethodnim infarktom miokarda i u primarnoj i sekundarnoj prevenciji. *Snižavanje LDL-C je korisno u gotovo svim kliničkim populacijama.*

2. Statini – dokazi iz kliničkih studija

Visokointenzivni statini dokazano smanjuju infarkt miokarda za 25–35%, ishemijski moždani udar za 20–30%, kardiovaskularnu smrt za 15–20% [8–10]. Pored LDL-redukcije, statini imaju i pleiotropne efekte stabilizaciju plaka, antiinflamatorno dejstvo i poboljšanje endotelne funkcije [26].

3. Ezetimib – klinički ishodi

IMPROVE-IT studija (ezetimib + statin) pokazala je dodatno snižavanje LDL-C za ~23%, 6% relativno smanjenje primarnog KV-ishoda ($p=0,016$) [11]. Ovo potvrđuje važnost kombinovane terapije.

4. PCSK9 inhibitori – najveći benefit kod najrizičnijih pacijenata

FOURIER studija (evolokumab) pokazuje LDL-C smanjen na ~0,8 mmol/L, 15% redukcija KV događaja, 27% smanjenje rizika od infarkta miokarda [8]. ODYSSEY Outcomes (alirokumab) značajno smanjenje KV mortaliteta nakon akutnog koronarnog sindroma [9]. Ključno je: što je LDL-C niži – korist je veća.

5. Inclisiran – nova era dugotrajne kontrole lipida

Inclisiran, kao siRNA terapija, smanjuje LDL-C trajno i stabilno. Prednosti su primena na svakih 6 meseci, bolja adherencija i ~50% redukcije LDL-C [12]. Još uvek se očekuju velike studije ishoda, ali dosadašnji podaci su obećavajući.

6. Trigliceridi i rezidualni rizik

Povišeni trigliceridi i remnantske čestice lipoproteina značajno povećavaju rizik od KV događaja, naročito kod pacijenata sa dijabetesom i metaboličkim sindromom [19–20]. REDUCE-IT studija (EPA 4 g/dan) pokazala je 25% redukciju velikih KV događaja i 20% smanjenje KV mortaliteta [39]. Ovo potvrđuje da je rezidualni rizik važan i da nije dovoljan samo LDL-C.

GENSKA TERAPIJA I BUDUĆE PERSPEKTIVE

[41]

In vivo gensko ili bazno uređivanje (GENE OR BASE EDITING) predstavlja novu terapijsku strategiju koja se u poslednje vreme testira za lečenje dislipidemija ciljajući gene PCSK9 i ANGPTL3. VERVE-101 je eksperimentalna terapija zasnovana na CRISPR baznom uređivanju, koja sadrži mRNA za adeninski bazni editor usmeren na gen PCSK9, sa ciljem trajnog „utišavanja“ (inaktivacije) tog gena [42].

Kod ne-ljudskih primata, infuzija leka VERVE-101 dovela je do smanjenja LDL-C za 69% uz postojan efekat do 476 dana nakon doziranja, bez značajnih neželjenih događaja. Nakon potvrđene efikasnosti kod primata, prva studija na ljudima obuhvatila je 10 pacijenata sa heterozigotnom porodičnom hiperlipidemijom (HeFH) i prosečnim nivoom LDL-C od 201 mg/dL. Jedna intravenozna infuzija genske terapije zasnovane na CRISPR tehnologiji putem

ciljano usmerenih lipidnih nanočestica dovela je do značajnog smanjenja LDL-C do 55% [43]. Naslednik pomenute terapije, Verve-102, predstavlja sredstvo za bazno uređivanje gena PCSK9 sa unapređenim usmeravanjem na jetru i redizajniranim nanočesticama, i trenutno je u fazi kliničkog razvoja. Danas raspolažemo brojnim efikasnim strategijama za suzbijanje lipidnih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti (KVB). Još obećavajuće inovacije nagoveštavaju dalji napredak u ovoj oblasti. Međutim, primena dokazanih terapija, prihvatanje od strane pacijenata, doslednost u sprovođenju lečenja i obezbeđivanje pravednog pristupa savremenim terapijskim dostignućima ostaju izazovi koje zajednica mora da prevaziđe [4].

ZAKLJUČAK

Dislipidemije ostaju jedan od najvažnijih faktora rizika za aterosklerozu i kardiovaskularni mortalitet. Snižavanje aterogenih lipoproteina, posebno LDL holesterola, predstavlja najefikasniju farmakološku strategiju u prevenciji aterosklerotske kardiovaskularne bolesti

(ASKV). Brojne randomizovane kliničke studije, genetičke analize i meta analize pokazuju jasnu uzročnu vezu između redukcije LDL C i smanjenja rizika od velikih kardiovaskularnih događaja. Napredak u razumevanju lipidnog metabolizma i dostupnost novih terapija značajno su unapredili mogućnosti lečenja. Integracija preporuka ADA, AHA/ACC i ESC/EAS omogućava optimalan i individualizovan pristup, posebno kod bolesnika sa visokim i veoma visokim rizikom. Novost američkog vodiča ACC/AHA iz 2026. godine je procena osim 10-godišnjeg kardiovaskularnog nefatalnog i fatalnog rizika i rizik i 30-godišnji rizik za osobe starosti između 30 i 59 godina. Nove preporuke osnažuju primenu dodatnih biomarkera za procenu rezidualnog kardiovaskularnog rizika, kao što je **lipoprotein(a)**, **apolipoprotein B**, ne-HDL holesterol, koronarni kalcijumski skor, indeks telesne mase i A1C kao i **apolipoprotein B**, koji je posebno koristan kod pacijenata sa dijabetesom i hipertrigliceridemijom. Nastavak istraživanja u oblasti lipidologije, razvoj novih lekova i unapređena genetska dijagnostika doprineće još efikasnijoj prevenciji ASKV u budućnosti.

REFERENCE:

1. 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. *Circulation*. 2019;139(25):e1082–1143.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188.
3. Farkouh KE, Srivatsa S, Farkouh EM. The limitations of biomarkers in addressing bias in alcohol and cardiovascular disease research. *Eur Heart J*. 2025;46(48):5296–5297.
4. Tokgözoğlu L, Libby P. Lipoprotein disorders and cardiovascular diseases. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Bhatt DL, Solomon SD, et al., editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2027.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S1–S221.
6. Virani SS, Morris PB, Agarwala A, et al. AHA/ACC Guideline on the Management of Lipids – 2023 Update. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81:184–218.
7. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2023 ESC/EAS Guidelines on cardiovascular disease prevention. *Eur Heart J*. 2023;44:1–111.
8. Ference BA, Ginsberg H, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA*. 2017;318:1655–1663.
9. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388:2532–2561.
10. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease (FOURIER). *N Engl J Med*. 2017;376:1713–1722.
11. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome (ODYSSEY Outcomes). *N Engl J Med*. 2018;379:2097–2107.
12. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *Lancet*. 2020;396:797–806.
13. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes (IMPROVE-IT). *N Engl J Med*. 2015;372:2387–2397.
14. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effects of high-dose eicosapentaenoic acid on coronary plaque. *Eur Heart J*. 2022;43:1016–1024.
15. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA Guideline for the management of high blood pressure. *Hypertension*. 2018;71:e13–e115.
16. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention. *Eur Heart J*. 2016;37:2315–2381.
17. Toth PP, Banach M. Statin intolerance. *J Clin Lipidol*. 2021;15:415–431.
18. Ganda OP, Bhatt DL, Mason RP. Clinical utility of reducing triglycerides in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44:2185–2195.
19. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: A scientific statement from the AHA. *Circulation*. 2011;123:2292–2333.
20. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2020;41:99–109.

21. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the management of overweight and obesity. *Circulation*. 2014;129:139–143.
22. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics – 2021 update. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:159–240.
23. Kahn R, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of insulin resistance. *Diabetes Care*. 2022;45:188–199.
24. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia. *J Clin Lipidol*. 2022;16:394–427.
25. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. LDL-cholesterol reduction and the impact on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;388:643–651.
26. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab (CANTOS). *N Engl J Med*. 2017;377:1119–1131.
27. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Cell*. 1986;46:1–10.
28. Tavori H, Fan D, Blakemore J, et al. PCSK9 and LDL receptor regulation. *Circulation*. 2015;132:164–176.
29. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN. Contemporary lipid-lowering strategies. *Eur Heart J*. 2021;42:2215–2223.
30. Ademi Z, Park H, Lee J. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitors. *Pharmacoeconomics*. 2021;39:981–994.
31. Lloyd-Jones DM, Braun LT, Ndumele CE, et al. Lifetime risk assessment and its significance. *Circulation*. 2022;145:e1085–e1143.
32. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2019;140:e596–e646.
33. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with lipids and coronary disease. *N Engl J Med*. 2009;361:1383–1392.
34. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, et al. Mendelian randomization of apoB. *Eur Heart J*. 2018;39:3389–3396.
35. Reiner Ž, Guardamagna O, Nair D, et al. Diagnosis and management of familial hypercholesterolaemia. *Clin Lipidol*. 2018;13:1–12.
36. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia – screening and diagnosis. *Eur Heart J*. 2013;34:3478–3490.
37. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, et al. Lipid management in clinical practice. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1397–1414.
38. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibition and cardiovascular outcomes (DECLARE-TIMI 58). *N Engl J Med*. 2019;380:347–357.
39. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl (REDUCE-IT). *N Engl J Med*. 2019;380:11–22.
40. Blumenthal RS, Morris PB, Gaudino M, Johnson HM, Anderson TS, Bittner VA, et al. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia. *Circulation*. 2026;153:e00–e00. doi:10.1161/CIR.0000000000001423.
41. Rosenthal N, Ylä-Herttua S. Gene therapy and future perspectives. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomasek GF, Bhatt DL, Solomon SD, et al., editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2027.
42. Lee RG, Mazzola AM, Braun MC, et al. Efficacy and safety of an investigational single-course CRISPR base-editing therapy targeting PCSK9 in nonhuman primates and mouse models. *Circulation*. 2023;146(3):242–253.
43. Naddaf M. First trial of base editing in humans lowers cholesterol – but raises safety concerns. *Nature*. 2023;623(7988):671–672.