

# FAMILIJARNA HIPERHOLESTEROLEMIJA I KASKADNI SKRINING ZA DETEKCIJU NOVIH PACIJENATA

## FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA AND CASCADE SCREENING FOR THE DETECTION OF NEW PATIENTS

**Nataša Rajković<sup>1,2</sup>**

**Ljiljana Popović<sup>1,2</sup>**

**Sandra Singh Lukač<sup>1,2</sup>**

**Iva Rasulić<sup>1,2</sup>**

**Ana Petakov<sup>2</sup>**


**Milica Krstić<sup>1</sup>**


**Katarina Lalić<sup>1,2</sup>**


<sup>1</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

<sup>2</sup> Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

 Doc. dr Nataša Rajković

 Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetski klinički centar Srbije, Dr Subotića 13, Beograd, Srbija

 nrajkovic@mts.rs

### Sažetak

Familijarna hiperholesterolemija (*Familial Hypercholesterolemia*, FH) je metaboličko oboljenje koje se nasleđuje autozomno dominantno, a manifestuje povišenim nivoom holesterola i razvojem premturane aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (*Atherosclerotic Cardiovascular Diseases*, ASCVD). Prevalenca heterozigotne forme FH je 1 na 250-500 stanovnika, a homozigotne forme je 1 na milion. Molekularnu osnovu ovog oboljenja čini izmena gena za LDL receptor (*Low Density Lipoprotein Receptor*, LDLR), gena za Apolipoprotein B (ApoB), ili gena za PCSK9 (*Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9*, PCSK9) enzim. Kod pacijenata sa FH u laboratorijskim analizama dominira povišen nivo holesterola u lipoproteinu niske gustine, iznad 95 percentila za uzrast i pol (*Low Density Lipoprotein cholesterol*, LDL-C), uz najčešće normalne vrednosti nivoa holesterola u lipoproteinu velike gustine (*High Density Lipoprotein cholesterol*, HDL-C), nivoa holesterola u lipoproteinu vrlo niske gustine (*Very Low Density Lipoprotein cholesterol*, VLDL-C) i triglicerida. Zlatni

standard za postavljanje dijagnoze FH je genetska analiza i detekcija mutacije, ali je zbog ekonomskih razloga često nedostupna. Dijagnoza se danas postavlja primenom sistema skorovanja u okviru dobro validiranih upitnika, u kojima se na osnovu istovremene analize lične i porodične anamneze, kliničkog nalaza tetivnih ksantoma ili kornealnog arkusa, kao i biohemijskih analiza lipidnog profila, procenjuje verovatnoća postojanja FH. Pored jasno postavljenih preporuka za dijagnostiku FH, izrazito je nizak stepen dijagnostikovanja ovih pacijenata, čak i u razvijenim zdravstvenim sistemima, kao i nizak stepen njihovog lečenja. Veliki broj neprepoznatih pacijenta sa FH, i višestruko povećan rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti kod mladih nelečenih pacijenta sa FH, usloveli su globalne napore da se bolest ranije dijagnostikuje i adekvatnim lečenjem smanje komplikacije kod pacijenata. Kaskadni skrining u otkrivanju novog pacijenta podrazumeva analizu srodnika, prvog, drugog i trećeg kolena, pacijenata sa poznatim FH (indeksni slučaj, *proband*). Po otkrivanju novog slučaja, on postaje novi *proband*, i njegovi srodnici se u novim kaskadama analiziraju. Postoje tri osnovna modela kaskadnog skrininga: klinički, genetski i hibridni model. Danas se najčešće primenjuje selektivni klinički kaskadni skrining. Selektivnim kaskadnim skriningom se detektuje bolest kod osoba sa visokim rizikom za njeno ispoljavanje. Ekspertski konsenzus panel preporučuje hibridni model, da se kod svih pacijenata sa definitivnom ili verovatnom FH uradi i genetsko testiranje, a da se u kaskadnom skriningu nastavi određivanje i nivoa holesterola i genetska analiza kod njihovih rođaka u visokom riziku. Adekvatno otkrivanje pacijenata sa FH i njihovo pravovremeno lečenje značajno smanjuju njihov kardiovaskularni morbiditet i mortalitet, i u potpunosti opravdavaju sprovođenje kaskadnog skrininga. Sprovođenje skrininga kroz svakodnevnu kliničku praksu ne daje adekvatne rezultate. Zato je

neophodno program skrininga organizovati na nacionalnom nivou, uključujući organizovanje lipidoloških centara i mogućnost genetskog skrininga i genetskog savetovanja.

**Ključne reči:** familijarna hiperholesterolemija, dislipidemija, kaskadni skrining, genetsko testiranje, primarna prevencija

## Uvod

Familijarna hiperholesterolemija (FH) je metaboličko oboljenje koje se nasleđuje autozomno dominantno, a manifestuje povišenim nivoom holesterola i razvojem premturane aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (ASCVD). Dugotrajna izloženost visokim vrednostima LDL-C u toku života povećava rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti (*Cardiovascular Disease CVD*) kod ovih pacijenata 10 do 20 puta<sup>1</sup>. Prevalenca heterozigotne forme FH je 1 na 250-500 stanovnika, što je čini najčešćom genetskom bolešću koja ima i značajnu kliničku manifestaciju, a prevalenca homozigotne forme je 1 na milion<sup>2</sup>.

Molekularnu osnovu ovog autozomno dominantnog oboljenja čini izmena gena za LDL receptor (*Low Density Lipoprotein Receptor*, LDLR), gena za Apolipoprotein B (ApoB) ili gena za PCSK9 enzim. Mutacije u genu za LDLR čine 85 do 90% slučajeva FH<sup>3</sup>. Izmjena gena za ApoB je u osnovi 5 do 10% FH kod pacijenata u severnoj Evropi. Povišen nivo Lp(a) ima genetsku osnovu u sklopu FH, ali je uslovljen poligenetskom mutacijom<sup>4</sup>.

Kod pacijenata sa FH u laboratorijskim analizama dominira povišen nivo LDL-C (iznad 95 percentila za uzrast i pol), uz najčešće normalne vrednosti HDL-C, VLDL i triglicerida. Kod heterozigota ukupni holesterol je 7,5-13 mmol/L, a LDL-C 5,1-10,3 mmol/L. Povišene vrednosti u ranom detinjstvu su značajan dijagnostički podatak. Često je povišen i Lp(a). Prisustvo tetivnih ksantoma i ksantelazmi je patognomonično u kliničkom nalazu<sup>5</sup>.

Po preporukama evropske asocijacije za aterosklerozu (*European Atherosclerosis Society*, EAS), na FH treba posumnjati kada je ukupni holesterol > 8 mmol/L kod odraslog ispitanika, ili je LDL-C > 5 mmol/L kod odraslih ili > 4 mmol/L kod dece, ako su prisutni tetivni ksantomi kod ispitanika ili člana porodice ili je prisutna premturna ateroskleroza kod ispitanika/člana porodice, kao i naprasna srčana smrt kod nekog člana porodice. Važno je pacijenta sa sumnjom na FH uputiti u referentni lipidološki centar<sup>1</sup>.

Zlatni standard za postavljanje dijagnoze FH je detekcija mutacije genetskom analizom, ali je ona iz ekonomskih razloga često nedostupna. Dijagnoza se danas postavlja primenom sistema skorovanja, u okviru dobro validiranih upitnika, u kojima se na osnovu istovremene analize lične i porodične anamneze, kliničkog nalaza i biohemijskih analiza lipidnog profila, procenjuje verovatnoća postojanja FH. U Univerzitetkom kliničkom centru Srbije primenjuju se dijagnostički kriterijumi holandske lipidološke mreže (*Dutch Lipid Clinic Network*) (tabela 1)<sup>6</sup>. Pored navedenih, koriste se i Simon Brum (*Simon Broome*)<sup>7</sup> i MEDPED (*Making Early Diagnosis to Prevent Early Death*) dijagnostički kriterijumi (tabela 2)<sup>8</sup>.

**Tabela 1.** *Dutch Lipid Network* - klinički kriterijumi za dijagnozu heterozigotne FH

	KRITERIJUM	POENI
Porodična anamneza: prvi rođaci (roditelji, deca, braća ili sestre) uz prisustvo:	a) premturane* kardiovaskularne bolesti	1
	b) vrednosti LDL-C > 95 <sup>th</sup> percentila za godine i pol:	
	1) kod odraslog rođaka	1
	2) kod rođaka mlađeg od 18 godina	2
	c) ksantoma ili <i>arcus cornealis</i>	2
Lična anamneza: pacijent ima premturno*	a) koronarnu bolest	2
	b) cerebralnu ili perifernu vaskularnu bolest	1
Fizikalni pregled pacijenta:	a) prisutni ksantomi	6
	b) <i>arcus cornealis</i> kod pacijenta mlađeg od 45 godina	4
Vrednost LDL-C pacijenta (mmol/L)	a) ≥ 8,5	8
	b) 6,5-8,4	5
	c) 5,0-6,4	3
	d) 4,0-4,9	1
DNA analiza:	Prisutne mutacije LDL receptora ili drugih FH relevantnih gena	8
Dijagnoza		Skor poena
	Sigurna FH	≥ 8,5
	Verovatna FH	6-7
	Moguća FH	3-5

Preuzeto iz: Fouchier SW, Defesche JC, Umans-Eckenhausen MW, Kastelein JP. The molecular basis of familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Hum Genet.* 2001 Dec;109(6):602-15.

**Tabela 2.** USA MEDPED program - Granične vrednosti ukupnog i LDL-C za dijagnozu FH kod srodnika pacijenta sa FH

Starost pacijenta (godine)	UKUPAN HOLESTEROL I LDL-C (u zagradi) u mmol/L		
	STEPEN SRODSTVA		
	Prvi *	Drugi **	Treći ***
< 18	5,2 (4,0)	5,9 (4,3)	6,2 (4,4)
18-29	6,2 (4,4)	6,5 (4,6)	6,7 (4,8)
30-39	7,0 (4,9)	7,2 (5,2)	7,5 (5,4)
≥ 40	7,5 (5,3)	7,8 (5,6)	8,0 (5,8)

**Legenda:** \* roditelji, deca, braća i sestre; \*\* deda, baba, unuci, tetke, stričevi, ujaci, nećaci, nerođena braća i sestre; \*\*\* pradeda, prababa, praunuče, ostali rođaci

**Preuzeto iz:** Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol.* 1993 Jul 15;72(2):171-6.

Međutim, i pored ovako jasno postavljenih preporuka za dijagnostiku FH, izrazito je nizak stepen dijagnostikovanja ovih pacijenata, čak i u razvijenim zdravstvenim sistemima. Procenjuje se da u Sjedinjenim Američkim Državama ima 1,3 miliona osoba sa FH, a da je manje od 10% dijagnostikovano<sup>9</sup>. U jednoj studiji koja je analizirala podatke iz 180 zemalja, pokazano je da se u većini zemalja FH dijagnostikuje u manje od 1% slučajeva, izuzev Holandije gde je dijagnostikovano 76%, i Norveške 43%<sup>10</sup>. Poseban problem je i neadekvatno lečenje ovih pacijenata. Po rezultatima velike danske populacione studije, prevalencije CVD kod njihovih ispitanika sa definitivnom ili verovatnom FH je bila 33%, a samo 48% pacijenata je dobijalo statinsku terapiju<sup>11</sup>.

Veliki broj neprepoznatih pacijenata sa FH i višestruko povećan rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti kod mladih nelečenih pacijenata sa FH, usloveli su globalne napore da se bolest ranije dijagnostikuje i adekvatnim lečenjem smanje komplikacije, ali i troškovi lečenja ovih pacijenata<sup>12</sup>. Po preporukama Svetske zdravstvene organizacije (*World Health Organisation, WHO*), FH ispunjava kriterijume za primenu kaskadnog skrininga za otkrivanje novih pacijenata<sup>13</sup>.

## Kaskadni skrining

Kaskadni skrining podrazumeva analizu srodnika prvog, drugog i trećeg kolena pacijenata sa poznatom FH (indeksni slučaj, *proband*). Po otkrivanju novog slučaja, on postaje novi *proband* i njegovi srodnici se analiziraju u novim kaskadama. Kako se radi o oboljenju koje se nasleđuje autozomno dominantno, verovatnoća pojave bolesti kod srodnika prvog kolena je 50%, a kod srodnika drugog kolena 25%<sup>9</sup>.

Postoji više modela za kaskadni skrining. Evaluacijom njihove efikasnosti i efektivnosti u otkrivanju novih pacijenata sa FH, dolazilo se i do novih podataka o samoj FH i kompleksnosti ovog metaboličkog poremećaja. Kaskadni programi razlikuju se po nomenklaturi, klasifikaciji, primenjenim testiranjima. Postoje tri osnovna modela kaskadnog skrininga: klinički, genetski i hibridni model<sup>14</sup>.

## Klinički model kaskadnog skrininga

Po preporukama evropskog udruženja za aterosklerozu (*European Atherosclerosis Society, EAS*) i evropskog udruženja kardiologa (*European Society of Cardiology, ESC*), klinički kaskadni skrining za FH, podrazumeva analiziranje lipidnog statusa članova porodice *proband*-a sa FH<sup>1</sup>. Klinički model skrininga može da bude univerzalan ili selektivan. Danas se najčešće primenjuje selektivni kaskadni skrining. Selektivnim kaskadnim skriningom detektuje se bolest kod osoba sa visokim rizikom za njeno ispoljavanje. Osnovu skrininga predstavlja adekvatno dijagnostikovanje indeksnog slučaja sa FH. Nakon otkrivanja indeksnog slučaja, njegovoj deci, roditeljima, braći i sestrama određuje se nivo holesterola<sup>13</sup>.<sup>14</sup> Po dobijanju vrednosti holesterola kod srodnika, prema USA MEDPED skor sistemu, kod njih se postavlja dijagnoza FH<sup>8</sup>, kao što je prikazano u tabeli 2.

U nekim zemljama primenjuje se univerzalni model skrininga. Univerzalni skrining podrazumeva šire ispitivanje u populaciji, ne samo u okviru visoko rizičnih grupa. Pre nekoliko godina, istraživači iz Slovenije pokazali su efikasnost ovog modela skrininga. Oni su sproveli genetsko testiranje sve dece sa ukupnim holesterolom većim od 6 mmol/L ili većim od 5 mmol/L i pozitivnom porodičnom anamnezom, i pokazali da je kod polovine ispitivane dece detektovana mutacija za FH, a da je jedan od njihovih roditelja imao verovatnu FH<sup>15</sup>. Univerzalni skrining preporučuje i ekspertski komitet za FH Nacionalne asocijacije za proučavanje lipida (*National Lipid Association, NLA*) u Americi. Testiraju se sva deca uzrasta od 9 do 11 godina ili starija od dve godine, ako imaju porodičnu istoriju povišenog holesterola ili rane AS-CVD<sup>16</sup>.

## Genetski model kaskadnog skrininga

Identifikovanje kauzalne mutacije genetskim testiranjem je zlatni standard za postavljanje dijagnoze FH. Rođake indeksnog slučaja je potrebno testirati i analizirati prisustvo otkrivene mutacije. Genetsko testiranje u kaskadnom skriningu značajno povećava verovatnoću otkrivanja novih pacijenata sa FH. Značajno je naglasiti da nemogućnost otkrivanja mutacije ne isključuje dijagnozu FH. Ako ispitivani rođak, kod koga nije potvrđena mutacija, ima nivo

holesterola koji zahtevaju lečenje, neophodno je uvesti statine u terapiju<sup>14</sup>. Poligeni mehanizam nasleđivanja je najčešći uzrok hiperholesterolemije kod tih pacijenata. Formalno, ne postoji vodič za kliničko kaskadno testiranje u Americi, ali je značaj genetskog testiranja za FH u otkrivanju novih pacijenata jasno prepoznat i od Centra za kontrolu bolesti (*Center for Disease Control, CDC*), koji je dao preporuku da je FH jedno od četiri oboljenja za koje je potrebno genetsko testiranje<sup>17</sup>.

U više zemalja pokazano je da primena kaskadnog skrininga za ranu detekciju i terapiju članova porodice pacijenata sa FH, može da redukuje mortalitet i morbiditet ovih pacijenata. Prema podacima iz SAFEHEART registra (*Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort*), potvrđeno je da je detekcijom 9.000 novih FH, u ispitivanom periodu od 10 godina, prevenirano 847 koronarnih događaja, uključujući 203 smrtna ishoda<sup>12, 13</sup>. Kaskadno testiranje po hibridnom modelu preporučeno je za otkrivanje novih slučajeva FH i prema NICE (*National Institute for Health and Care Excellence, NICE*) preporukama britanskog nacionalnog Instituta za zdravlje pokazalo se efikasnim u primeni u Velikoj Britaniji<sup>18, 19</sup>. Efikasnost kaskadnog skrininga potvrđena je i primenom u Holandiji, gde je u proseku za svakog *proband*-a identifikovano 8 rođaka sa FH<sup>20</sup>. Kaskadni skrining se efikasno primenjuje u Australiji<sup>21</sup> i Brazilu<sup>22</sup>. Studija Tada i saradnika pokazala je da primena kaskadnog skrininga detektuje FH kod članova porodice 18 godina ranije nego kod *proband*-a (39 vs 57 godina) i da primena i najmanje doze statina za 33% redukuje razvoj velikih kardiovaskularnih događaja u odnosu na indeksni slučaj<sup>23</sup>.

## Hibridni model kaskadnog skrininga

Kako se nivo LDL-C kod pacijenta sa FH i bez FH preklapa, ako se radi samo kliničko testiranje, 20% članova porodice koji imaju LDLR mutaciju će ostati nedijagnostikovani. Zato je neophodno da se sprovede i genetsko kaskadno testiranje. Takođe, treba napomenuti da negativna genetska analiza ne isključuje postojanje FH, te je razumljivo da je hibridni model skrininga jedini sveobuhvatan model<sup>24</sup>.

## Zaključak

FH je često metaboličko oboljenje koje i pored jasno postavljenih preporuka za dijagnostiku i lečenje ima izrazito nizak stepen otkrivanja i adekvatnog lečenja pacijenata, čak i u razvijenim zdravstvenim sistemima. Adekvatno otkrivanje pacijenata sa FH i njihovo pravovremeno lečenje značajno smanjuju kardiovaskularni morbiditet i mortalitet i u potpunosti opravdavaju sprovođenje kaskadnog skrininga. Sprovođenje skrininga kroz svakodnevnu kliničku praksu ne daje adekvatne rezultate. Zato je neophodno program skrininga organizovati na nacionalnom nivou, uključujući organizovanje lipidoloških centara i mogućnost genetskog skrininga i genetskog savetovanja<sup>30</sup>.

Ekspertski konsenzus panel preporučuje hibridni model (da se kod svih pacijenata sa definitivnom ili verovatnom FH uradi i genetsko testiranje, a da se kaskadnim skriningom nastavi određivanje nivoa holesterola i genetska analiza kod njihovih rođaka u visokom riziku)<sup>25</sup>. Razumljivo je da genetsko testiranje iziskuje visoka novčana izdvajanja, te je to razlog što ga nije moguće uvek primeniti, iako postoje jasne preporuke.

I pored jasnih preporuka za sprovođenje skrininga za FH i evidentnih efekata njegovog sprovođenja, skrining se još uvek ne sprovodi u punoj planiranoj meri u većini zemalja. Ejmi Piterson (*Amy Peterson*) sa saradnicima objavila je rezultate studije u kojoj je analizirala sprovođenje kaskadnog skrininga od strane 500 lekara opšte medicine i 500 kardiologa u Sjedinjenim Američkim Državama, i pokazala je da 54% lekara uvek sprovodi skrining kod odraslih, a da bi 74% ispitivanih lekara uputilo decu pedijatru radi skrininga. Pravovremeno uvođenje statina je mnogo veći problem. Najčešće bi započeli terapiju kod pacijenata od 18 do 27 godina, 17% bi predložilo statine kod dečaka, a samo 14% kod devojčica kojima je potrebna statinska terapija<sup>26</sup>, iako su im poznate preporuke Udruženja pedijatara<sup>27</sup> i Udruženja kardiologa<sup>28</sup> da se statini mogu primenjivati od osme godine života. Određenu zabunu u tom smislu unose i neke preporuke za terapiju povišenog holesterola, koje kažu da je testiranje dece i uvođenje terapije racionalno, ali efikasnost nije jasno potvrđena<sup>29</sup>.

## Abstract

Familial Hypercholesterolemia (FH) is a metabolic disorder that is inherited in an autosomal dominant manner and is characterized by elevated cholesterol levels and the development of premature atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). The prevalence of heterozygous FH is 1 in 250-500 individuals, while the prevalence of homozygous FH is 1 in a million. The molecular basis of this condition involves mutations in the genes encoding the LDL receptor (Low-Density Lipoprotein Receptor, LDLR), Apolipoprotein B (ApoB), or Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9) enzyme. In patients with FH, laboratory analyses are dominated by elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) above the 95th percentile for age and gender, with most commonly normal values of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C), and triglycerides. The gold standard for diagnosing FH is genetic analysis and mutation detection, but it is often inaccessible due to economic reasons. Today, the diagnosis is made by applying a scoring system within well-validated questionnaires, which assess the probability of FH based on the simultaneous analysis of personal and family history, clinical findings of tendon xanthomas or corneal arcus, as well as biochemical analysis of the lipid profile. Despite clear diagnostic recommendations for FH, there is an extremely low rate of diagnosis of these patients, even in developed healthcare systems, as well as a low rate of treatment. A large number of unrecognized FH patients, along with a significantly increased risk of cardiovascular diseases in untreated young FH patients, have prompted global efforts to diagnose the disease earlier and reduce complications through appropriate treatment. Cascade screening in the detection of new patients involves analyzing the relatives, first-, second-, and third-degree, of patients with known FH (index case, proband). Upon identifying a new case, that individual becomes the new proband, and their relatives are analyzed in subsequent cascades. There are three basic models of cascade screening: clinical, genetic, and hybrid models. Currently, selective clinical cascade screening is most commonly applied. Selective cascade screening detects the disease in individuals at high risk of its manifestation. The expert consensus panel recommends a hybrid model, where genetic testing is performed in all patients with definite or probable FH, and in cascade screening, both cholesterol levels and genetic analysis are continued in their high-risk relatives. Adequate detection of FH patients and timely treatment significantly reduce their cardiovascular morbidity and mortality, justifying the implementation of cascade screening. Conducting screening through routine clinical practice does not yield satisfactory results. Therefore, it is necessary to organize a screening program at the national level, including the establishment of lipidology centers and the provision of genetic screening and genetic counseling services.

**Keywords:** Familial hypercholesterolemia, dyslipidemia, cascade screening, genetic testing, primary prevention

## Literatura

1. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019 Nov;290:140-205.
2. de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation*. 2016 Mar 15;133(11):1067-72.
3. Varret M, Abifadel M, Rabès JP, Boileau C. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia. *Clin Genet*. 2008 Jan;73(1):1-13.
4. Paquette M, Chong M, Thériault S, Dufour R, Paré G, Baass A. Polygenic risk score predicts prevalence of cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017 May-Jun;11(3):725-732.e5.
5. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2003 Jun;111(12):1795-803.
6. Fouchier SW, Defesche JC, Umans-Eckenhuis MW, Kastelein JP. The molecular basis of familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Hum Genet*. 2001 Dec;109(6):602-15.
7. Heath KE, Humphries SE, Middleton-Price H, Boxer M. A molecular genetic service for diagnosing individuals with familial hypercholesterolaemia (FH) in the United Kingdom. *Eur J Hum Genet*. 2001 Apr;9(4):244-52.
8. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol*. 1993 Jul 15;72(2):171-6.
9. Santos RD, Frauches TS, Chacra AP. Cascade Screening in Familial Hypercholesterolemia: Advancing Forward. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(9):869-80.
10. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al: European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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 Dec;34(45):3478-90a.
11. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Nov;97(11):3956-64.
12. Lázaro P, Pérez de Isla L, Watts GF, Alonso R, Norman R, Muñiz O, et al. Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017 Jan-Feb;11(1):260-71.
13. Louter L, Defesche J, Roeters van Lennep J. Cascade screening for familial hypercholesterolemia: Practical consequences. *Atheroscler Suppl*. 2017;30:77-85.
14. Singh S, Bittner V. Familial hypercholesterolemia-epidemiology, diagnosis, and screening. *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17(2):482.
15. Groselj U, Kovac J, Sustar U, Mlinaric M, Fras Z, Podkrajsek KT, et al.



- Universal screening for familial hypercholesterolemia in children: The Slovenian model and literature review. *Atherosclerosis*. 2018;277:383-91.
16. Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011 Jun;5(3 Suppl):S30-7.
  17. Roberts MC, Dotson WD, DeVore CS, Bednar EM, Bowen DJ, Ganiats TG, et al. Delivery Of Cascade Screening For Hereditary Conditions: A Scoping Review Of The Literature. *Health Aff (Millwood)*. 2018;37(5):801-8.
  18. Wald DS, Bestwick JP, Morris JK, Whyte K, Jenkins L, Wald NJ. Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. *N Engl J Med*. 2016; 375(17):1628-37.
  19. Hadfield SG, Horara S, Starr BJ, Yazdgerdi S, Marks D, Bhatnagar D, et al. Steering Group for the Department of Health Familial Hypercholesterolaemia Cascade Testing Audit Project. Family tracing to identify patients with familial hypercholesterolaemia: the second audit of the Department of Health Familial Hypercholesterolaemia Cascade Testing Project. *Ann Clin Biochem*. 2009;46(Pt 1):24-32.
  20. Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet*. 2001;357(9251):165-8.
  21. Bell DA, Pang J, Burrows S, Bates TR, van Bockxmeer FM, Hooper AJ, et al. Effectiveness of genetic cascade screening for familial hypercholesterolaemia using a centrally co-ordinated clinical service: an Australian experience. *Atherosclerosis*. 2015;239(1):93-100.
  22. Jannes CE, Santos RD, de Souza Silva PR, Turolla L, Gagliardi AC, Marsiglia JD, et al. Familial hypercholesterolemia in Brazil: cascade screening program, clinical and genetic aspects. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):101-7.
  23. Tada H, Okada H, Nomura A, Nohara A, Yamagishi M, Takamura M, Kawashiri MA. Prognostic impact of cascade screening for familial hypercholesterolemia on cardiovascular events. *J Clin Lipidol*. 2021;15(2):358-65.
  24. Knowles JW, Rader DJ, Khoury MJ. Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia and the Use of Genetic Testing. *JAMA*. 2017; 318(4):381-2.
  25. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, Ahmad ZS, Ahmed CD, Ballantyne CM, et al. Convened by the Familial Hypercholesterolemia Foundation. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(6):662-80.
  26. Peterson AL, Bang M, Block RC, Wong ND, Karalis DG. Cascade Screening and Treatment Initiation in Young Adults with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Med*. 2021;10(14):3090.
  27. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; 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(Suppl 5):S213-56.
  28. de Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, Baker A, Gooding H, Kelly AS, et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139(13):e603-e634.
  29. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 25;73(24):e285-e350.
  30. Leren TP, Bogsrud MP. Cascade screening for familial hypercholesterolemia should be organized at a national level. *Curr Opin Lipidol*. 2022;33(4):231-6.

**Konflikt interesa:** Nema

**Primljeno:** 02. 04. 2023.

**Prihvaćeno:** 18. 04. 2023.

**Onlajn:** 01. 06. 2023.

