

Г Л А С

CDXXX

ОДЕЉЕЊЕ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

КЊИГА 52

ACADEMIE SERBE DES SCIENCES ET DES ARTS

GLAS

CDXXX

CLASSE DES SCIENCES MEDICALES

№ 52

Rédacteur
DRAGAN MICIĆ
Membre régulier de l'Académie

BELGRADE
2020

ISSN 0371-4039

СРПСКА АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЕТНОСТИ

Г Л А С

CDXXX

ОДЕЉЕЊЕ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

КЊИГА 52

У р е д н и к
академик
ДРАГАН МИЦИЋ

БЕОГРАД
2020

Издавач
Српска академија наука и уметности
Кнеза Михаила 35, Београд

Технички уредник
Никола Стевановић

Лектор
Невена Ђурђевић

Коректор
Марија Алексић Шљука

Тираж
300

Штампа
Colorgrafx, Београд

РАДОВИ САОПШТЕНИ НА НАУЧНОМ СИМПОЗИЈУМУ
„НОВИНЕ У ЕНДОКРИНОЛОГИЈИ”,
одржаном у САНУ, 16. децембра 2019. године

САДРЖАЈ – CONTENT

Увод – Драган Мицић	9
Небојша Лалић <i>Савремена терапија типа 2 дијабетеса: достигнућа и дилеме</i>	11
Nebojša Lalić <i>Contemporary treatment of type 2 diabetes: achievements and dilemmas</i>	21
Ђ. Мацут, И. Божић-Антић, Ј. Бјекић-Мацут, С. Огњановић, О. Станојловић, Д. Војновић Милутиновић, Д. Мицић <i>Неалкохолна масна болест јетре и синдром полицистичних јајника: да ли постоји повезаност?</i>	23
Ђ. Macut, I. Božić-Antić, J. Bječić-Macut, S. Ognjanović, O. Stanojlović, D. Vojnović Milutinović, D. Micić <i>Nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome: is there a connection?</i>	41
Катарина Лалић <i>Новине у лечењу липидних поремећаја</i>	43
Katarina Lalić <i>Novelties in the treatment of lipid disorders</i>	54
Драган Мицић <i>Поновно добијање у телесној тежини: механизми настанка и терапијски приступ</i>	57
Dragan Micić <i>Body weight regain: mechanisms of occurrence and therapeutic approach</i>	70
Милан Петаков <i>Савремени концепт хипофизитиса</i>	73
Milan Petakov <i>Contemporary concept of hypophysitis</i>	81
Светлана Вујовић <i>Утицај гонадних стероида на кардиоваскуларне болести у менопаузи и инволутивном хипоандрогенизму</i>	83
Svetlana Vujiović <i>Influence of gonadal steroids on cardiovascular diseases in the menopause and involutive hypoandrogenism</i>	91
Снежана Половина <i>Гојазност и репродуктивни систем код мушкараца</i>	93
Snežana Polovina <i>Obesity and male gonadal function</i>	108

Мирјана Шумарац-Думановић <i>Фенотипови у гојазности и њихова парадоксална повезаност са кардиоваскуларним болестима</i>	109
Mirjana Šumarac-Dumanović <i>Phenotypes in obesity and their paradoxical connection with cardiovascular diseases</i>	122
Милош Жарковић <i>Новине у лечењу Гревјсове болести</i>	123
Miloš Žarković <i>Novelties in treatment of Graves' disease</i>	131
Александра Јотић <i>Гојазност у гестацијском дијабетесу: ризик за кардиоваскуларно обољење</i>	133
Aleksandra Jotić <i>Obesity in gestational diabetes: risk for cardiovascular disease</i>	138
Александра Кендерешки <i>GLP-1 аналози у терапији гојазности</i>	139
Aleksandra Kendereški <i>GLP-1 analogues in treatment of obesity</i>	149
Милена Митровић <i>Глукозни метаболизам и метаболички синдром код болесника са хроничном опструктивном болешћу плућа</i>	151
Milena Mitrović <i>Glucose metabolism and metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease</i>	157
Срђан Поповић, Драшко Гостиљац, Саша Илић <i>Да ли је витамин Д нови хормон?</i>	159
Srđan Popović, Draško Gostiljac, Saša Ilić <i>Is vitamin D a new hormone?</i>	167
Весна Димитријевић-Срећковић <i>Медитеранска исхрана у превенцији и лечењу депресије код гојазних</i>	169
Vesna Dimitrijević-Srećković <i>Mediterranean diet in the prevention and treatment of depression in obese people</i>	187
Саша П. Раденковић <i>Супклинички поремећаји функције штитне жлезде код старијих</i>	189
Saša P. Radenković <i>Subclinical thyroid dysfunction in the elderly population</i>	196

УВОД

У Српској академији наука и уметности 16. децембра 2019. године одржан је Научни симпозијум „Новине у ендокринологији“, у организацији Одбора за ендокринологију и факторе спољашње средине САНУ. Симпозијум је организовао академик Драган Мицић, председник Одбора за ендокринологију и факторе спољашње средине САНУ. Академик Владимир С. Костић, председник САНУ, отворио је Симпозијум и поздравио предаваче и слушаоце. У раду Симпозијума учествовало је 16 изврских предавача, академика и ендокринолога са Универзитета у Београду, Новом Саду и Нишу. Током Симпозијума, кроз предавања учесника, изнете су новине у области ендокринологије за различита патолошка стања и болести у овој области. На завршетку Симпозијума донета је одлука да сви предавачи доставе своја предавања како би се публиковала у *Гласу Одељења медицинских наука САНУ*.

Као организатор Научног симпозијума и уредник овог броја *Гласа Одељења медицинских наука*, желим да се захвалим свим учесницима Симпозијума на достављеним текстовима и прецизном поштовању рокова.

Објављивањем овог броја *Гласа Одељења медицинских наука*, саопштења са Научног симпозијума „Новине у ендокринологији“ постају доступна широј научној јавности, чиме испуњавамо једну од мисија САНУ.

Уредник
академик Драган Мицић

КАТАРИНА ЛАЛИЋ*

НОВИНЕ У ЛЕЧЕЊУ ЛИПИДНИХ ПОРЕМЕЋАЈА

С а ж е т а к. – Превенција исхемијске кардиоваскуларне болести (КВБ) захтева мултифакторијални приступ, пре свега у редукцији познатих фактора ризика као што су, између осталог, поремећаји у нивоу липида. Бројне студије су указале да повишени ниво LDL холестерола (h) представља снажан предиктор будућег КВ догађаја, те је снижење нивоа LDL-h постао главни терапијски циљ у свим препорукама. У том смислу, у најновијим препорукама из 2019. године, идентификована су четири нивоа КВ ризика: низак, умерен, висок и врло висок КВ ризик и према степену ризика постављене су циљне терапијске вредности за LDL-h. Новина у наведеним препорукама је да је циљни ниво LDL-h за пацијенте са врло високим КВ ризиком постављен јако ниско, на мање од 1,4 mmol/L. Стога, у наведеним препорукама измењен је и начин лечења ових пацијената у циљу постизања овако захтевних терапијских циљева. Лечење се започиње применом високопотентног статина или статина у максимално толерабилној дози, те уколико није постигнут терапијски циљ за LDL-h, неопходно је додати езетимиб. Коначно, ако и то није резултирало постизањем циљних вредности, у терапију треба додати PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) инхибитор. Новија испитивања указују и на неке нове препарате у развоју, као што су бемпедоинска киселина и инклизан, те ће у блиској будућности бити доступан велики број терапијских опција, што намеће потребу и новог, индивидуализованог приступа сваком пацијенту.

Кључне речи: LDL-холестерол, атеросклероза, статини, езетимиб, PCSK9 инхибитори

Атеросклероза и њене клиничке манифестације, пре свега исхемијска кардиоваскуларна болест (КВБ), представља један од највећих јавноздравствених проблема и водећи је разлог морталитета данас у

* Медицински факултет Универзитета у Београду, Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма КЦС, Београд; e-mail: katarina.s.lalic@gmail.com

целом свету. Превенција исхемијске КВБ захтева мултифакторијални приступ, пре свега у редукцији познатих фактора ризика, као што су, између осталог, поремећаји у нивоу липида. У том смислу, бројне студије су указале да повишени ниво LDL холестерола (h) представља снажан предиктор будућег КВ догађаја, те је снижење нивоа LDL-h постао главни терапијски циљ у свим препорукама.

У протеклих неколико деценија завршене су и бројне клиничке студије које су испитивале утицај примене статина на редукцију КВ догађаја, а које су јасно показале корист смањења нивоа LDL-h у примарној и секундарној превенцији КВБ. [1–6] Све новије препоруке истичу неопходност значајног снижења нивоа LDL-h, до граница које су пре пар година биле и незамисливе.

Резултати *Pravastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy* (PROVE-IT) студије представљају један од најбољих доказа и потврду хипотезе да је са превентивног аспекта и што се LDL-h тиче „што ниже – то боље“. [7] У студију је било укључено преко 4000 пацијената са акутним коронарним синдромом и почетним вредностима укупног холестерола 5,2 mmol/L или ниже, који су примали аторвастатин у максималној дози од 80 mg или правастатин у дози од 40 mg. У групи на аторвастатину постигнут је ниво LDL-h од 1,6 mmol/L (51% снижење), док је у групи на правастатину ниво LDL-h био 2,5 mmol/L (22% снижење) током две године праћења, уз истовремено значајно бољу редукцију КВ догађаја и морталитета (16% и 28%), али само у групи на аторвастатину код које је постигнута овако ниска циљна вредност LDL-h. Додатно, значај *PROVE-IT* студије огледа се и у налазу да је група на правастатину постигла чак и ниже вредности LDL-h него што су у тадашњим препорукама саветоване као циљне вредности (мање од 2,6 mmol/L), али ово снижење није било довољно и није значајно редукован ризик нових КВ догађаја.

Међутим, колико ниско је сувише ниско, односно, да ли овако ниске циљне вредности LDL-h могу бити безбедне? Познато је да је холестерол есенцијална компонента неопходна за синтезу ћелијских мембрана, стероидних хормона и витамина Д, али и да се око 80% дневних потреба за холестеролом синтетише *de novo* у јетри. На тај начин, и у условима потпуне рестрикције холестерола у исхрани, не долази до здравствених проблема. Такође, епидемиолошке студије показују да особе са урођено ниским вредностима LDL-h имају дужи животни век. [8] Слично, у особа са хетерозиготним обликом хипобеталипопротеинемije ниво укупног холестерола може бити изузетно

низак (и до 2 mmol/L) уз LDL-h од свега 0,8 mmol/L [9], а што је такође повезано са дуговечношћу, пре свега због одсуства атеросклерозе. [10] Искуства и субанализе из великих клиничких студија показују да у пацијената код којих је постигнут овако низак ниво циљног LDL-h није забележена повећана учесталост нежељених ефеката као што су малигнитети или некардиоваскуларни морталитет. [1–7] Најчешћи нежељени ефекти забележени у овим студијама, миалгије или хепатотоксичност, нису били повезани са ниским нивоима LDL-h, већ са врстом или дозом примењеног статина. [1–7]

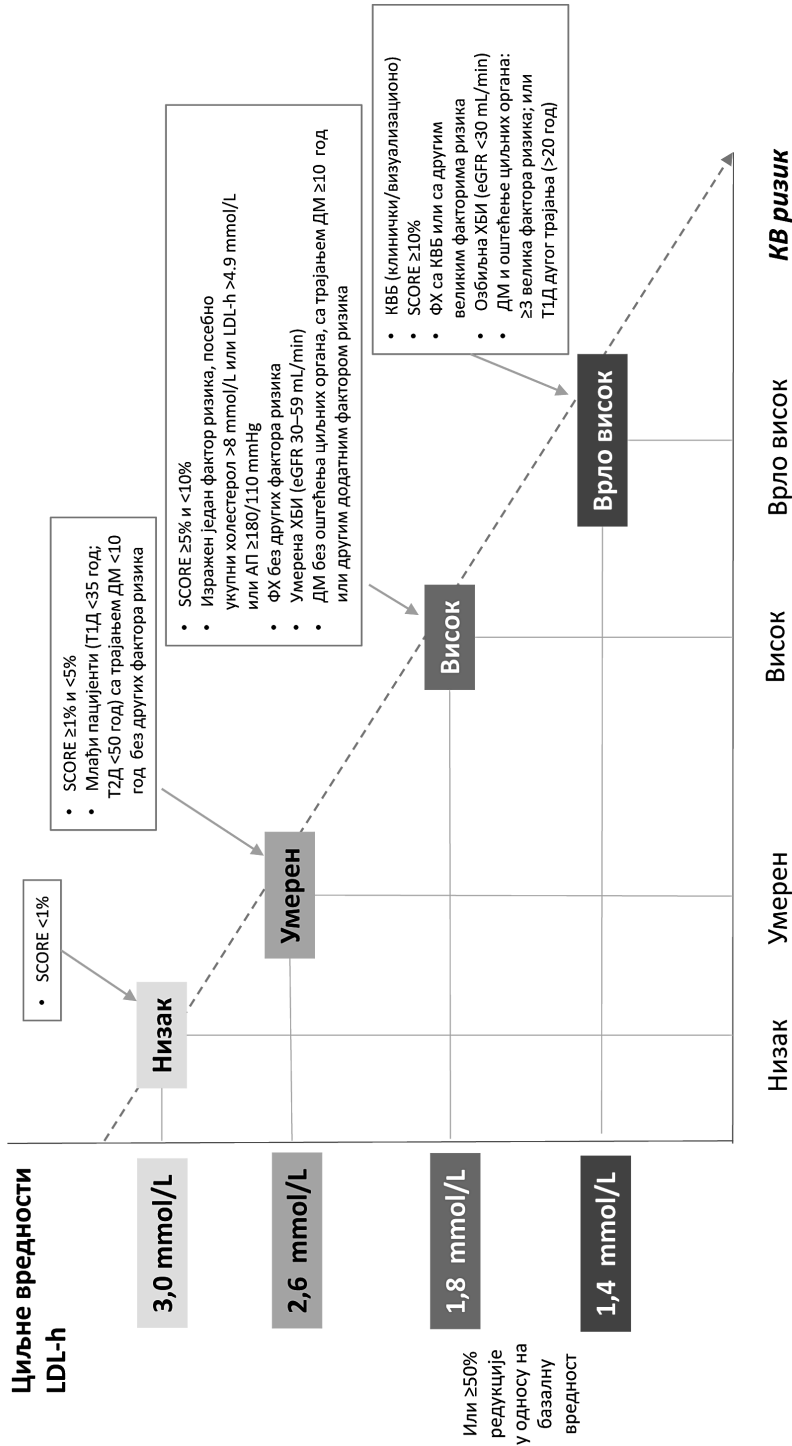
ВОДИЧИ И ПРЕПОРУКЕ

И поред наведених резултата клиничких испитивања о повезаности ниског нивоа LDL-h и редукције КВ ризика, водичи и препоруке током протекле деценије нису уврстиле овако ниске вредности LDL-h као циљне вредности. Прву велику прекретницу у увођењу нижих циљних вредности LDL-h као препорученог терапијског циља донеле су препоруке *National Cholesterol Education Program* (NCEP) (Adult Treatment Panel III ATP III), 2004. године. [11,12] У овим препорукама основни циљ терапије је било снижавање LDL-h као примарног терапијског циља, али у зависности од степена КВ ризика. Тако, за пацијенте са веома високим КВ ризиком (манифестна коронарна болест удружена са дијабетесом или другим факторима ризика) по први пут су циљне вредности LDL-h биле мање од 1,8mmol/L, док за пацијенте са КВБ или другим обољењима која се сматрају еквивалентом КВ (дијабетес, стеноза каротидних артерија или периферна артеријска болест, 10-годишњи ризик већи од 20%) LDL-h треба да буде нижи од 2,6mmol/L. За пацијенте са умерено високим ризиком (10-годишњи ризик 10–20%) циљне вредности LDL-h биле су 2,6–3,4mmol/L. Код пацијената са ниским КВ ризиком (мање од два КВ фактора ризика) терапију је, према препорукама *NCEP ATP III*, требало започети тек када је LDL-h већи од 5mmol/L, док су терапијске циљне вредности за LDL-h у овој групи пацијената биле мање од 4,1mmol/L. [11] Следећих 10-так година у свим осталим водичима и препорукама о лечењу дислипидемија и превенцији КВБ, како кардиолошких тако и дијабетолошких удружења, остале су практично исте циљне вредности за LDL-h.

Крајем 2013. године, велику новину у одређивању циљних вредности доносе Амерички колеџ кардиолога и Америчко удружење за срце (American College of Cardiology and American Heart Association;

ACC/AHA), где се више не одређују специфичне циљне вредности нивоа LDL-h, већ се идентификују четири групе пацијената код којих постоји корист примене статина, а са циљем редукције почетног нивоа LDL-h за најмање 50% применом *високоинтензивне терапије статинима (аторвастатин 40–80мг или росувастатин 20–40 мг)* или за 30–50% применом умерено интензивне терапије статинима (у нижим дозама)! [13] Високоинтензивна терапија статинима предлаже се за све пацијенте (1) са већ прележаном атеросклеротском КВБ (ИМ, ангина, коронарна реваскуларизација, ТИА, мождани удар), без обзира на то да ли имају дијабетес или не и (2) пацијенте са примарно високим нивоом LDL-h ($> 4,9\text{mmol/L}$). Умерено интензивна терапија статинима саветује се код (3) пацијената са дијабетесом, старости 40–75 година и нивоом LDL-h $1,8\text{--}4,9\text{ mmol/L}$ и (4) пацијената без дијабетеса, старости 40–75 година, нивоом LDL-h $1,8\text{--}4,9\text{ mmol/L}$ и процењеним 10-годишњим ризиком за КВБ $\geq 7,5\%$. [13] Наведене препоруке су изазвале доста контроверзи у стручној јавности и само делимично су прихваћене од стране других стручних удружења.

Коначно, у последњим заједничким препорукама Европског удружења за атеросклерозу (European Atherosclerosis Society) и Европског удружења кардиолога (European Society of Cardiology) публикованих крајем 2019. године, LDL-h и даље остаје примарни терапијски циљ, али се истиче неопходност индивидуализације степена КВ ризика и подешавање индивидуалних терапијских циљева према степену ризика (*Графикон 1*). [14] У том смислу, идентификована су четири нивоа КВ ризика: низак, умерен, висок и врло висок КВ ризик и према степену ризика постављене су циљне терапијске вредности за LDL-h (детаље видети на *Графикону 1*). Интересантно, по први пут је циљни ниво LDL-h за групу пацијената са врло високим КВ ризиком постављен јако ниско, на *мање од 1,4 mmol/L!* Стога, у наведеним препорукама [14] измењен је и начин лечења ових пацијената у циљу постизања овако захтевних терапијских циљева. У предложеном терапијском алгоритму (детаљи на *Графикону 2*) лечење се започиње применом високопотентних статина или статина у максимално толерабилној дози, и уколико није постигнут терапијски циљ за LDL-h неопходно је додати езетимиб. Коначно, ако ни то није резултирало постизањем циљних вредности, у терапију треба додати PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) инхибитор. Као што се из наведеног види, после дугог низа година примене статина као најпо-

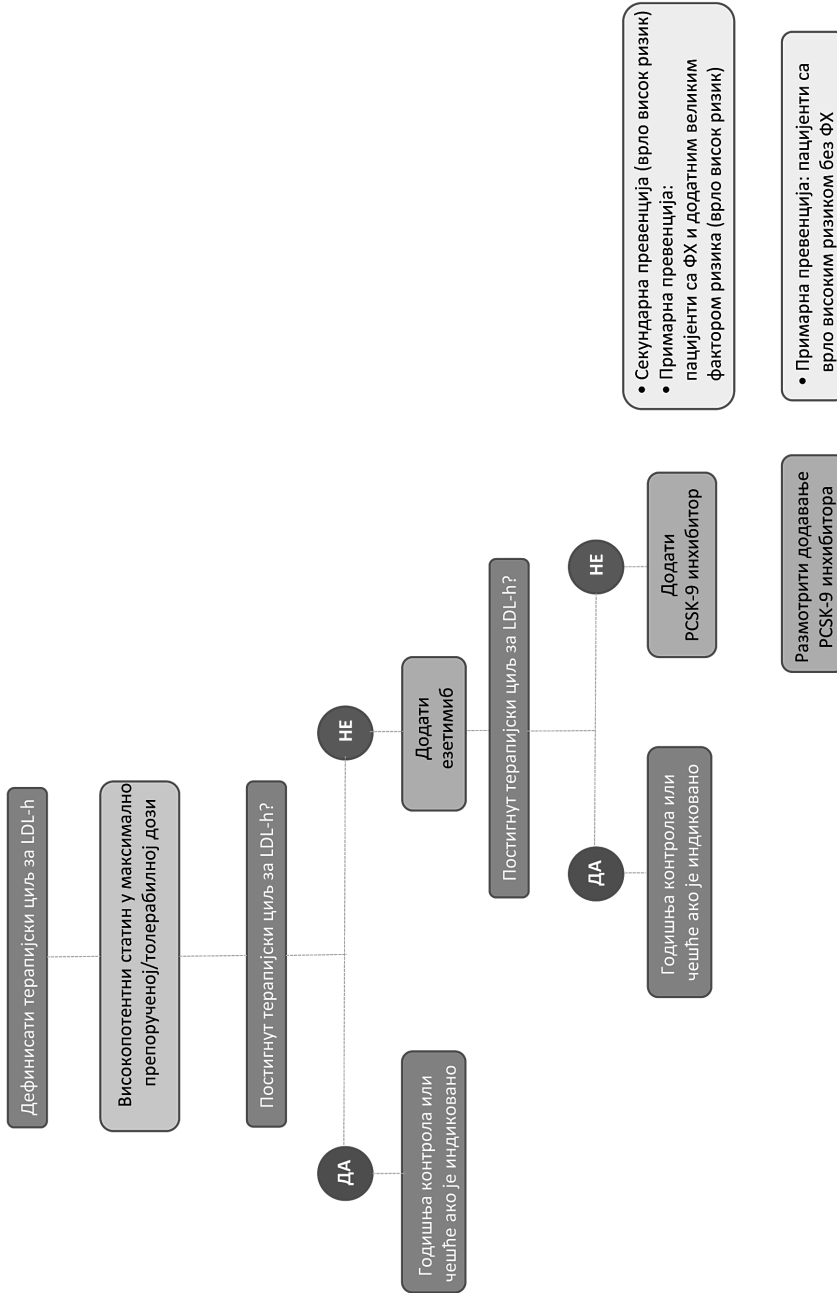


Графикон 1. Терапијске циљне вредности за LDL-h према категоријама КВ ризика (модификовано према реф. 14)

АП = артеријски притисак; ДМ = дијабетес мелитус; ХБИ = хронична бубрежна инсуфицијенција;

КВБ = кардиоваскуларна болест; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation; Т1Д= тип 1 дијабетеса;

Т2Д = тип 2 дијабетеса; ФХ = фамилијарна хиперхолестеролемија.



Графикон 2. Терапијски алгоритам за фармаколошко снижење LDL-h (модификовано према реф. 14)

PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; ФХ = фамилијарна хиперхолестеролемија.

тентнијих лекова за снижење нивоа LDL-h, у препоруке су ушла два нова препарата, езетимиб и PCSK9 инхибитори, о којима ће у наставку бити више речи.

ЛЕКОВИ У ТЕРАПИЈИ ПОВИШЕНОГ ХОЛЕСТЕРОЛА

Статини

Статини су мали молекули који селективно инхибирају активност ензима HMG-CoA редуктазе, кључног ензима неопходног за синтезу холестерола. Резултат ове инхибиције је смањење интрацелуларне синтезе холестерола, са последичном активацијом једног транскрипционог фактора (SREBP-2) који промовише ген за синтезу LDL рецептора и доводи до његове „*up*“ регулације (повећано преузимање холестерола од стране ћелије). Резултат наведених процеса је директно смањење нивоа не само LDL-h, већ и non-HDL-h и аполипопротеина Б. [15,16]

Од 1976. године, када су статини први пут синтетисани, бројне рандомизоване студије, било да се радило о секундарној или примарној превенцији, јасно су показале да снижење нивоа LDL-h снажно корелира са смањењем ризика за нове КВ догађаје и са смањењем морталитета. Метаанализа наведених студија јасно показује да снижење нивоа LDL-h за само 1 mmol/L резултира значајним смањењем и апсолутног и релативног ризика нових КВ догађаја, чак независно од присутног КВ ризика на почетку, пола, година старости и нивоа липида пре терапије. [17–19] Имајући у виду све наведене доказе, статини су у свим досадашњим препорукама, укључујући и најновије из 2019. године [14], предложени као прва терапијска линија не само за постизање врло захтевних циљних нивоа LDL-h, већ и за превенцију нових атеросклеротских КВ догађаја.

Езетимиб

Езетимиб, који је синтетисан пре више од две деценије, инхибира селективну апсорпцију холестерола у гастроинтестиналном тракту (танко црево), блокирајући *Niemann-Pick C1-like protein 1* рецептор. Резултат ове инхибиције је не само смањена ресорпција холестерола у танком цреву (било из хране или доспелог у црево преко жучи), већ и индиректан пораст синтезе LDL рецептора. [20] Примењен као монотерапија, езетимиб смањује ниво LDL-h за око 20–25%. [21] Иако

је лек езетимиб давно синтетисан, овако релативно скромно снижење нивоа LDL-h, као и недостатак доказа да примењен као монотерапија смањује ризик за нове КВ догађаје, потиснули су овај лек у други план, и дуго је био резервисан за примену код пацијената који не толеришу статине. Међутим, резултати често цитиране *IMPROVE-IT* студије [22] су показали да комбинација статин + езетимиб доводи до редукције ризика за нове КВ догађаје и да је ова терапија врло безбедна. *IMPROVE-IT* студија обухватила је велики број пацијената (преко 18.000) са акутним коронарним синдромом којима је примењена терапија само статином (симвастатин) или комбинацијом статина и езетимиба и који су даље праћени више од седам година. Укратко, резултати су показали да је у групи која је лечена комбинацијом статин + езетимиб дошло до смањења и одржавања нивоа LDL-h од свега 1,4 mmol/L (што је било значајно ниже у односу на тада препоручене циљне вредности у важећим водичима), док је тај ниво у групи леченој само статином био око 1,8 mmol/L. Друго, и овако мала разлика у нивоу LDL-h резултирала је значајним додатним смањењем КВ ризика и нових КВ догађаја. Резултати ове рандомизоване студије су поново скренули пажњу на то да је могуће постићи и ниже циљне вредности LDL-h и да снижење нивоа LDL-h од свега 0,4 mmol/L резултира корисним ефектом у превенцији КВ догађаја. Друго, комбинација статин+езетимиб је врло супериорна и безбедна у постизању овако ниских нивоа LDL-h, те су најновије препоруке, на основу управо ове студије, уврстиле езетимиб као другу терапијску линију у лечењу пацијената са дислипидемијом и повећаним ризиком за КВБ. (*Графикон 2*) [14]

Моноклонска антитела на PCSK9 (PCSK9 инхибитори)

Физиолошки, PCSK9 се везује за LDL рецептор и онемогућава поновни излазак LDL рецептора на површину ћелије. Резултат ове инхибиције доводи до „down“ регулације LDL рецептора и последичног смањеног преузимања холестерола у ћелију, односно до његовог пораста у циркулацији. Стога, инхибиција или блокирање PCSK9 резултирало би у обрнутом смеру – повећаној активности LDL рецептора и смањењу нивоа холестерола. Недавно су синтетисана моноклонска антитела која се везују за каталитички домен PCSK9 и на тај начин блокирају везивање PCSK9 за LDL рецептор. Описаним механизмом, анти-PCSK9 антитела директно повећавају ниво и активност LDL рецептора и последично значајно снижење нивоа циркулишућег

холестерола. [23] Неколико PCSK9 инхибитора је ушло у клиничку употребу (еволокумаб, алирокумаб) која је врло једноставна, односно примењују се супкутанним инјекцијама два пута месечно. Такође, доста нових молекула са сличним механизмом је у развоју.

Досадашње студије су показале да примена PCSK9 инхибитора као монотерапије снажно смањује ниво LDL-h за 50–60%, али и ниво non-HDL-h и аполипопротеина Б (40–50%). [24, 25] У комбинацији са статином, и еволокумаб и алирокумаб значајно редукују нове КВ догађаје (и до 15%) остварујући у дуготрајном периоду јако ниске нивое LDL-h (чак ниже од 1 mmol/L). У поређењу са плацебом, нису примећени озбиљнији нежељени догађаји, изузев реакције на месту апликације инјекције лека (еволокумаб у 0,5% и алирокумаб у 1,7% пацијената). [24, 25]

PCSK9 инхибитори се данас препоручују као трећа терапијска линија у већини савремених терапијских водича и препорука. Генерално, примењују се код пацијената са врло високим КВ ризиком или код пацијената код којих није могуће постићи циљни LDL-h применом максимално толерабилних доза високопотентних статина, самостално или у комбинацији са езетимибом. [14] Позиционирање PCSK9 инхибитора као тек треће терапијске опције, и поред њихове доказане потентности и ефикасности, одражава високу цену ових лекова у поређењу са статинима и езетимибом!

НОВЕ ТЕРАПИЈСКЕ МОГУЋНОСТИ (ЛЕКОВИ У РАЗВОЈУ)

Бемпедоинска киселина

Претходне генетске студије су показале да особе са ниском активношћу ензима АТР-цитрат лиазе, једног од ензима неопходних у каскадној синтези холестерола (слично као HMG-CoA редуктаза), имају ниже нивое укупног холестерола и низак КВ ризик. [26] Стога, инхибиција АТР-цитрат лиазе би могла бити потенцијално значајна у смањењу нивоа холестерола и смањења укупног КВ ризика. Недавно је откривено да бемпедоинска киселина може инхибирати АТР-цитрат лиазу и довести до снижења нивоа холестерола. У дози од 180 мг, таблете бемпедоинске киселине снижавају ниво LDL-h за 28,5% када се додају на езетимиб у особа које не толеришу статине, док примена овог новог лека у комбинацији са високопотентним и умерено потентним статинима додатно редукује LDL-h за 18,1%. [27–29] Додатно,

новија студија показује да фиксна комбинација бемпедоинске киселине са езетимибом снижава LDL-h за чак 48%, у поређењу са монотерапијом. [27] Такође, рандомизована, вишегодишња студија кардиоваскуларних исхода применом бемпедоинске киселине у пацијената са високим LDL-h који не толеришу статине је тренутно у току (CLEAR Outcomes, NCT02993406), а одобрење употребе бемпедоинске киселине у клиничкој пракси се очекује ускоро и у Америци и у Европи.

Инкисиран

Један од унутрашњих путева модулације експресије гена у хуманим ћелијама је и кроз каталитичку деградацију mRNA преко комплекса *RNA-induced silencing complex* (RISC). „*Antisense*“ (бесмислено, у слободном преводу) везивање одређених молекула (или протеина) за RISC може довести до поремећаја транскрипције mRNA са последичним смањењем синтезе протеина кодираног том mRNA. [30] Инкисиран је синтетички siRNA (small interfering RNA) који специфично интерферира са mRNA која кодира PCSK9, чиме долази до значајног смањења активације PCSK9 и последичног снижења LDL-h. Овај лек се даје у виду супкутане инјекције два пута годишње, а студије фазе 2 су показале да снажно снижава LDL-h (за 53%), али и ниво non-HDL-h и аполипопротеина Б (око 40%) код пацијената са хиперхолестеролемијом на терапији статинима. [31, 32] Безбедносни профил је јако добар, нежељени ефекти су били слични као код плацеба. Лек је још у развоју, а тренутно су у току три студије фазе 3, као и опсежна рандомизована студија KB исхода.

На крају, изузетно висока атерогеност дислипидемија, посебно хиперхолестеролемије, намеће потребу боље процене фактора ризика и рано започињање терапије ради интензивне редукције LDL-h, као примарног циља лечења. Најновије препоруке истичу значај постизања што нижег нивоа LDL-h (мање од 1,4 mmol/L), што са друге стране намеће потребу примене све новијих и ефикаснијих лекова. Имајући у виду да су још 1986. године Голдштајн и Браун (Goldstein JL, Brown MS), добитници Нобелове награде, сугерисали да би оптимални, физиолошки ниво LDL-h (са најнижим ризиком од атеросклерозе) био око 0,65 mmol/L [33], питање је да ли ћемо се у годинама које долазе суочити са још нижим циљним вредностима LDL-h. Нови изазов који се онда намеће је како применити различите терапијске приступе и како индивидуализовати и оптимизовати терапију за сваког појединачног пацијента.

ЛИТЕРАТУРА:

- [1] Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 20:614–620, 1997.
- [2] Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 361:2005–2016, 2003.
- [3] Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ, Davis BR, Cole TG, Pfeffer MA, Braunwald E: Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial: the Care Investigators. *Circulation* 98:2513–2519, 1998.
- [4] Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, Breazna A, LaRosa J, Grundy S, Waters D: Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 29:1220–1226, 2006.
- [5] Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J: Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 28:1151–1157, 2005.
- [6] Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ: Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 29:1478–1485, 2006.
- [7] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–502.
- [8] Stamler J, Daviglius ML, Garside DB, et al. Relationship of baseline serum cholesterol levels in three large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA* 2000;284:311–8.
- [9] Malloy MJ, Kane JP. Disorders involving deficiencies of lipoproteins that contain B apolipoproteins. In: Betteridge DJ, Ilingworth DR, Shepherd J, editors. *Lipoproteins in Health and Disease*. New York, NY: Oxford University Press, 1999:863–77.

- [10] Glueck CJ, Kelley W, Gupta A, Fontaine RN, Wang P, Gartside PS. Prospective 10-year evaluation of hypobetalipoproteinemia in a cohort of 772 firefighters and cross-sectional evaluation of hypocholesterolemia in 1,479 men in the National Health and Nutrition Examination Survey I. *Metabolism* 1997;46:625–33.
- [11] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143–3421.
- [12] Scott M. Grundy, James I. Cleeman, C. Noel Bairey Merz, H. Bryan Brewer, Luther T. Clark, Donald B. Hunninghake, Richard C. Pasternak, Sidney C. Smith, Neil J. Stone for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program, Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, and American Heart Association. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004; 110:227-239.
- [13] Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PWF. 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. *Circulation*. 2014;129:S1–45.
- [14] Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen M, Tokgozoglul L, Wiklund O, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 111-188.
- [15] Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterol synthesis produced by *Penicillium citrinum*. *J Antibiot (Tokyo)* 1976; 29: 1346–48.
- [16] Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 431–38.
- [17] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81.

- [18] 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: 581–90.
- [19] 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: 1397–405.
- [20] Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002; 106: 1943–48.
- [21] Kosoglou T, Meyer I, Veltri EP, et al. Pharmacodynamic interaction between the new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and simvastatin. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 309–19.
- [22] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–97.
- [23] Seidah NG, Awan Z, Chretien M, Mbikay M. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res* 2014; 114: 1022–36.
- [24] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–22.
- [25] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–107.
- [26] Ference BA, Ray KK, Catapano AL, et al. Mendelian randomization study of ACLY and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019; 380: 1033–42.
- [27] Thompson PD, MacDougall DE, Newton RS, et al. Treatment with ETC-1002 alone and in combination with ezetimibe lowers LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients with or without statin intolerance. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 556–67.
- [28] Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2018; 277: 195–203.
- [29] Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019; 380: 1022–32.
- [30] Khvorova A, Watts JK. The chemical evolution of oligonucleotide therapies of clinical utility. *Nat Biotechnol* 2017; 35: 238–48.
- [31] 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: 1430–40.
- [32] Ray KK, Stoekenbroek RM, Kallend D, et al. Effect of an siRNA therapeutic targeting PCSK9 on atherogenic lipoproteins: prespecified secondary end points in ORION 1. *Circulation* 2018; 138: 1304–16.
- [33] Brown MS, JL Goldstein JL. A Receptor-Mediated Pathway for Cholesterol Homeostasis. *Science* 1986; 232 (4746): 34–47.

Katarina Lalić

NOVELTIES IN THE TREATMENT OF LIPID DISORDERS

S u m m a r y

The prevention of ischemic cardiovascular disease (CVD) requires a multifactorial approach, primarily in terms of the reduction of risk factors such as, inter alia, lipid disorders. A great number of studies has indicated that elevated LDL cholesterol (h) is a significant predictor of a future CV event, and therefore lowering LDL-h levels has become the main therapeutic objective included in all guidelines. In this respect, in the latest 2019 guidelines, four different levels of CV risks have been identified: low, moderate, high and very high CV risk, and according to the degree of risk, LDL-h target therapeutic values have been set. A novelty in the aforementioned guidelines is that they give a pretty low LDL-h target level for patients at very high risk, of less than 1.4 mmol/L! Consequently, in the above guidelines, the manner of treatment of these patients has been changed too, so as to achieve such demanding therapeutic objectives. Treatment is started with high-intensity statin therapy or maximally tolerated statin therapy and if the LDL-h therapeutic goal is not achieved, it is necessary to add ezetimibe. Finally, if this either does not result in the achievement of target values, a PCSK9 (pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitor should be added to the therapy. Recent research findings also indicate that some new medications are in development, such as bempedoic acid and inclisiran, and that in the near future a large number of therapeutic options will be available, which imposes the need for a new, individualized approach to each patient.

Key words: LDL-cholesterol, atherosclerosis, statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitors