

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



НЕБОЈША М. ЛАЛИЋ\*\*\*

## САВРЕМЕНА ТЕРАПИЈА ТИПА 2 ДИЈАБЕТЕСА: ДОСТИГНУЋА И ДИЛЕМЕ

С а ж е т а к. – У патогенези типа 2 дијабетеса (Т2Д) постоји удружено деловање више различитих поремећаја који утичу на избор терапијског агенса. Показано је да глукагону сличан пептид 1 (glucagon like peptide-1, GLP-1), који се секретује у цревима, снажно подстиче глукозо-зависну секрецију инсулина. У пацијената са Т2Д, ефекат GLP-1 је значајно ослабљен, па терапијска апликација GLP-1 до фармаколошких нивоа може имати значајан повољан ефекат. У бубрезима долази до ресорпције глукозе, и то у проксималним тубулима, активацијом натријум-глукозних котранспортера 2 (sodium-glucose co-transporter-2; SGLT-2), чиме се спречава гликозурија и остварује одржавање нивоа глукозе у крви у уским, нормалним вредностима. Нови лекови, из групе SGLT-2 инхибитора (глифлозини), снажно инхибирају овај транспортни систем у бубрезима са последичним снижењем нивоа гликемије, и то инсулин-независним механизмом. Дуго се у третману Т2Д инсистирало на стриктној метаболичкој контроли, у циљу редукције компликација и кардиоваскуларне болести (КВБ), али резултати овог „глукоцентричног“ приступа нису довели до жељеног смањења компликација. Повољни резултати великих, рандомизованих студија КВ исхода нових лекова (GLP-1 рецептор агонисти и SGLT-2 инхибитори) потпуно су променили терапијски приступ у Т2Д, где редукција КВБ и бубрежних поремећаја постају подједнако важни терапијски циљеви. Ове две класе лекова су показале снажну кардио-реналну протективност, као и смањење ризика за срчану инсуфицијенцију (SGLT-2 инхибитори). Најновији водичи за лечење Т2Д наглашавају неопходност идентификације специфичних категорија Т2Д пацијената, код којих би примена ове две кла-

---

\* Медицински факултет Универзитета у Београду, Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма КЦС, Београд

\*\* Српска академија наука и уметности, и-мејл: lalic.nm@gmail.com

се лекова имала корист. Стога, у третману Т2Д, након иницијалне терапије метформином, у другом кораку треба применити GLP-1 рецептор агонисте са доказаном кардиопротективношћу, уколико постоји и доминира атеросклеротска КВБ, или SGLT-2 инхибиторе, уколико је код пацијента утврђена срчана инсуфицијенција или хронична бубрежна инсуфицијенција, и то независно од базалног HbA1c или индивидуално одређених циљних вредности HbA1c.

*Кључне речи:* тип 2 дијабетес, терапија, GLP-1 рецептор агонисти, SGLT-2 инхибитори

Тип 2 дијабетеса (Т2Д) је најчешћи облик шећерне болести, и сматра се да око 80–85% оболелих од дијабетеса има овај тип болести. У основи Т2Д, према широко прихваћеном моделу, постоји удружено деловање више различитих поремећаја, а пре свега, смањење осетљивости периферних ткива на инсулин (масно и мишићно ткиво и јетра), као и постојање оштећене и опадајуће секреције бета ћелија панкреаса. Изгледа да управо опадање способности инсулинске секреције има доминантну улогу у прогресији болести од стања компензоване инсулинске резистенције, преко преддијабетеса до манифестног дијабетеса. Наиме, познато је да веома рано у развоју Т2Д постоји оптерећење инсулинском резистенцијом, али да у овој фази глукозна толеранција није поремећена захваљујући компензаторном порасту инсулинске секреције. Међутим, у даљем току секреторна способност бета ћелија прогресивно опада, све до испољавања хипергликемије и манифестног дијабетеса. [1] Такође, прогресијом болести долази и до дисбаланса између инсулинске секреције, у смислу њеног даљег опадања, уз пораст продукције глукагона, који стимулише хепатичку продукцију глукозе, доприносећи развоју хипергликемије. Бројне епидемиолошке студије су показале да је Т2Д удружен са прекомерним уносом хране, гојазношћу и смањеном физичком активношћу. [2]

У раној фази развоја Т2Д постоји умерено смањење укупне масе бета ћелија панкреаса, међутим, у тренутку клиничког испољавања болести око 50% бета ћелија панкреаса је афункционално, и овај проценат временом прогресивно расте. [3] Са друге стране, хронична хипергликемија и повишен ниво слободних масних киселина остварују додатне токсичне ефекте на бета ћелије панкреаса, утичући на њихову секреторну способност („глукозна токсичност“ и „липотоксичност“). [4] Истовремено, тзв. ефекат инкретина, познат последњих година, има велики значај у одржавању хомеостазе гликемије, а дефинише

се као појачање инсулинске секреције након орално унете глукозе у односу на еквивалентан интравенски унос глукозе и посредован је хормонима пореклом из црева. Међу њима најважнију улогу има глукAGONУ сличан пептид 1 (glucagon like peptide-1, GLP-1) који се секретује од стране Л ћелија дисталног танког црева и колона. Показано је да GLP-1 у људи снажно подстиче глукозно-зависну секрецију инсулина, али и да се врло брзо разграђује, за један до два минута. Разградња се одвија под дејством ензима дипептидил-пептидазе 4 (DPP-4), који га претвара у инактивни метаболит GLP-1, представљајући важну детерминанту, како у погледу његовог физиолошког ефекта тако и фармаколошке примене. GLP-1, поред стимулације инсулинске секреције, супримира секрецију глукAGONА, успорава пражњење желуца, и индукује осећај ситости. У пацијената са Т2Д, инкретински ефекат је значајно ослабљен, иако ниво самог GLP-1 не мора бити значајно снижен, већ се ради о комплексној интеракцији инкретина, али ова појава битно утиче на појаву и развој Т2Д, а терапијска апликација GLP-1 до фармаколошких нивоа може имати значајан повољан ефекат. [5]

Последњих година бројна истраживања патогенезе Т2Д су указала на посебну улогу бубрега у одржавању хомеостазе глукозе. У физиолошким условима, у бубрезима долази до ресорпције глукозе, и то у проксималним тубулима, активацијом натријум-глукозних котранспортера 2 (sodium-glucose co-transporter-2; SGLT-2). [6] На тај начин се спречава губитак глукозе бубрезима (гликозурија) и остварује одржавање нивоа глукозе у крви у уским, нормалним вредностима. Нови лекови из групе SGLT-2 инхибитора (глифлозини) снажно инхибирају управо описани транспортни систем у бубрезима, доводећи до снажне натриурезе, осмотске дурезе и гликозурије са последичним снижењем нивоа гликемије, и то инсулин-независним механизмом. Резултат наведене инхибиције је не само значајно побољшање нивоа гликемије већ и губитак у телесној тежини. Додатно, описаним механизмом долази и до инхибиције ренин-ангитензин система, што уз натриурезу доприноси снижењу артеријског притиска, као и до редуковања крутости артерија, смањења интраваскуларног волумена и побољшања интратрениалне хемодинамике. [7]

Кардиоваскуларне (КВ) компликације (не само атеросклеротска болест, већ и срчана инсуфицијенција) данас представљају водећи узрок повећаног морбидитета и морталитета у особа са Т2Д. [8,9] Међу-

тим, дуго се у третману Т2Д инсистирало на стриктној метаболичкој контроли и редукцији гликемије што ближе нормалним вредностима, у циљу редукције компликација и КВ болести (КВБ). Резултати наведеног „глукоцентричног“ приступа нису, међутим, довели до жељеног смањења компликација. Метаанализа 13 великих рандомизованих клиничких студија које су испитивале ефекте интензивне контроле гликемије, у поређењу са стандардном контролом гликемије, није показала значајан ефекат интензивне контроле гликемије на смањење ризика макроваскуларних компликација и морталитета, али је истовремено постојао значајно већи ризик појаве хипогликемија и добијања у телесној тежини. [10]

Прекретницу у терапијском приступу у Т2Д и промену додашњег глукоцентричног приступа донели су резултати студије *ACCORD* (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), која је била специфично дизајнирана са циљем испитивања ефекта интензивне гликемијске контроле ( $HbA1c < 6\%$  vs  $7-7,9\%$ ) на макроваскуларне (КВ болест, морталитет) и микроваскуларне компликације у пацијената са Т2Д. [11] Након 3,7 година праћења, студија је, међутим, превремено прекинута због повећаног КВ морталитета (22%) у групи Т2Д пацијената на интензивној терапији. Детаљнија анализа је показала да у овој студији није било селекције пацијената, већ је код свих, иако су у просеку имали преко 10 година трајања Т2Д и већ присутну КВБ или повећани ризик за КВБ, примењена интензивна терапија свим доступним лековима да би се остварила стриктна метаболичка контрола. Наведени приступ довео је до значајно веће учесталости хипогликемија у овако осетљивој популацији пацијената са већ присутним КВ компликацијама! Такође, показало се да је већи морталитет забележен код пацијената који су били на терапији розиглитазоном, посебно у комбинацији са инсулином, те не само да интензивнија метаболичка контрола дијабетеса, већ и врста медикамента којима се то остварује, може имати неповољан ефекат на лечење пацијената са Т2Д. Имајући ово у виду, бројни међународни водичи су променили приступ и сугерисали прво „индивидуализацију“ циљних вредности гликемија (нижи ниво  $HbA1c$  само код пацијената без компликација), и друго, примену терапије према индивидуалним карактеристикама пацијента. Тако је у препорукама Европске асоцијације за студије дијабетеса и Америчке дијабетесне асоцијације (European Association for the Study of Diabetes и American Diabetes Association, EASD/ADA)

из 2015. године препоручено да избор терапијског агенса зависи од његове ефикасности, постојећих ризика пацијената од хипогликемија или добијања у телесној тежини, потенцијалних нежељених ефеката лека и трошкова. [12] Међутим, наведене препоруке и даље нису узимале у обзир одабир терапије према присуству или одсуству КВ компликација.

Истовремено, имајући у виду резултате *ACCORD* студије и њеног неповољног исхода, Америчка агенција за храну и лекове (Food and Drug Administration, FDA) је 2008. године прописала да сваки нови лек за лечење дијабетеса мора доказати КВ сигурност у студијама КВ исхода (Cardiovascular Outcome Trials, CVOTs). [13] У наредних неколико година спроведене су овакве студије у три велике групе нових лекова, DPP-4 инхибитори, GLP-1 рецептор агонисти и SGLT-2 инхибитори. [14–27] Следећи препоруке FDA, све студије КВ исхода су биле врло слично дизајниране, рандомизоване, плацебо контролисане и укључиле су велики број Т2Д пацијената са естаблираном КВБ и/или повећаним КВ ризиком, који су током више година примали наведене лекове као додатак на постојећу терапију. Примарни циљ ових студија је било доказивање неинфериорности ових лекова у односу на плацебо, и то праћењем појаве великих, композитних КВ исхода (Мајор Adverse CV Event, MACE), тзв. троструки исходи (КВ смртност, нефатални инфаркт миокарда и нефатални мождани удар), док су у појединим студијама праћени и ренални исходи и појава хоспитализација због срчане инсуфицијенције, као секундарни циљеви. [14–27]

Прво су завршене студије са DPP-4 инхибиторима, и све су показале да је ова врста лекова изузетно сигурна и да не доводи до веће појаве нових КВ исхода или КВ смрти у поређењу са плацебом, те се могу примењивати и у овако високоризичних Т2Д пацијената. [14–17] Међутим, претходне мање преклиничке, као и клиничке студије, указивале су да би друге две врсте лекова, GLP-1 рецептор агонисти и SGLT-2 инхибитори, имајући у виду механизам њиховог повољног деловања на КВ систем, могле имати и позитивне ефекте, односно да би можда могле показати и супериорност. У том контексту, посебну пажњу изазвали су резултати прве студије са SGLT-2 инхибитором емпаглифлозином (EMPAREG OUTCOME) [18], где је показано да је емпаглифлозин у поређењу са плацебом супериоран у остваривању примарног циља студије (14% мање догађаја у трокомпонентном исходу – КВ смрт, нефатални инфаркт или нефатални шлог) и да је чак 38%

мањи ризик КВ смрти, док је ризик за хоспитализацију због срчане инсуфицијенције мањи за 35% уколико су испитивани пацијенти током три године примали емпаглифлозин. Овом студијом је по први пут показано да се применом лека који пре свега коригује гликемију може остварити значајан, повољан ефекат на КВ исходе. Врло брзо су биле завршене још две студије са друга два SGLT-2 инхибитора, канаглифлозином (*CANVAS* студија) [19] и дапаглифлозином (*DECLARE* студија) [20], које су показале сличне резултате, пре свега на значајно смањење хоспитализације због срчане инсуфицијенције, а што је касније потврђено и метаанализом наведених студија. [21] Додатно, у све три студије уочени су и повољни ефекти примене SGLT-2 инхибитора на реналне исходе, што је значајно утицало на измену дотадашњих препорука и донело нову корист ране примене ових лекова у пацијентата са Т2Д.

Неколико великих студија КВ исхода са GLP-1 рецептор агонистима је такође показало кардиопротективност и супериорност примене ове врсте лекова у односу на плацебо у Т2Д пацијентата са КВБ и/или високим КВ ризиком. Примена лираглутида у *LEADER* студији [23], која је прва завршена, показала је значајно смањење трокомполитног КВ исхода (за 13%), али и значајно смањење ризика за КВ смртност (22%). Сличну кардиопротективност (смањење трокомполитног КВ исхода), али без ефекта на КВ смртност, показала је и примена семаглутида у *SUSTAIN-6* студији [24], албиглутида у *HARMONY* студији [26] и дулаглутида у недавној публикованој *REWIND* студији. [27] Истовремено, ни у једној од наведених студија није било ефекта на смањење хоспитализација због срчане инсуфицијенције, као што је то уочено применом SGLT-2 инхибитора, али су сви испитивани GLP-1 рецептор агонисти имали повољне ефекте на реналне исходе. [28]

Различит профил кардио-реналне протекције ове две класе антихипергликемијских лекова (GLP-1 рецептор агонисти и SGLT-2 инхибитори) уочен у претходно наведеним студијама врло брзо је инкорпориран у скоро све водиче за лечење Т2Д. Основна промена огледала се у идентификацији специфичних категорија Т2Д пацијентата, код којих би примена ове две класе лекова имала корист. У најновијим препорукама ADA/EASD објављеним крајем 2018. године [29], које су додатно измењене почетком ове године [30], основни циљ лечења Т2Д пацијентата померен је са глукоцентричног приступа на превенцију КВ исхода. У том смислу, у третману Т2Д пацијентата приступ зависи од



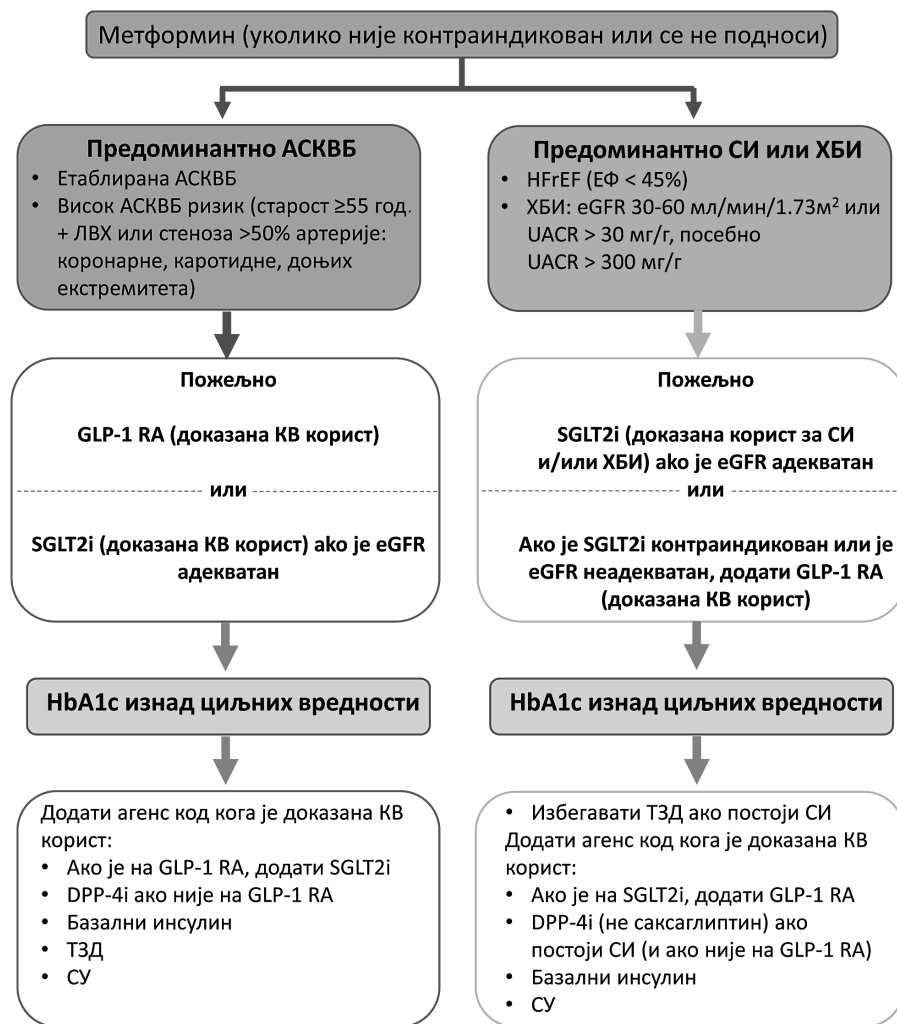
присуства КВБ и/или високог КВ ризика. Уколико пацијент има наведене карактеристике, неопходно је, након иницијалне терапије метформинем, у другом кораку применити GLP-1 рецептор агонисте са доказаном кардиопротективношћу, уколико преобладава атеросклеротска КВБ, или SGLT-2 инхибиторе, уколико код пацијента преобладава срчана инсуфицијенција или хронична бубрежна инсуфицијенција, и то независно од базалног HbA1c или индивидуално одређене циљне вредности HbA1c. У каснијем току, уколико се не постиже задовољавајућа гликорегулација, даље интензивирање терапије постиже се додавањем других антихипергликемијских лекова (*детљи на Графикону 1.*).

Како немају сви пацијенти са Т2Д етаблирану КВБ или нису у високом КВ ризику, код таквих пацијената терапијски алгоритам је базиран на остварењу индивидуалних циљних вредности HbA1c и прилагођен је карактеристикама појединачног пацијента. У наведеним препорукама метформин и даље остаје прва линија терапије. Уколико се након три до шест месеци применом метформина не постижу циљне вредности HbA1c, избор терапијског средства зависи да ли код пацијента постоји *ризик од хипогликемија* и тада се може изабрати неки од следећих лекова: DPP-4 инхибитори, GLP-1 рецептор агонисти, SGLT-2 инхибитори или тиазолидиндиони. Са друге стране, ако је *гојазност* основна карактеристика пацијента, односно, уколико је циљ да не дође до пораста телесне тежине или је неопходно редуковати телесну тежину, у терапији треба применити или GLP-1 рецептор агонисте са доказаним ефектима на смањење телесне тежине или SGLT-2 инхибиторе. Коначно, уколико не постоји могућност примене наведених савремених препарата, терапија се може наставити применом сулфониуреје или тиазолидиндиона. [30]

У целини, после деценија стагнације, у протеклих 20-так година дошло је до развоја бројних нових терапијских агенаса за лечење Т2Д, од којих су две групе (GLP-1 рецептор агонисти и SGLT-2 инхибитори) у великим рандомизованим клиничким студијама показале значајну кардио-реналну протективност. Иако то представља изузетан напредак, са друге стране представља и посебан клинички изазов, како изабрати прави лек за одређеног пацијента у покушају остварења не само индивидуалних гликемијских циљева већ и превенције хроничних компликација дијабетеса.

Графикон 1.

Избор терапијског агенса код Т2Д пацијената са високим КВ ризиком или са етаблираном АСКВБ или СИ или ХБИ (модификовано према реф. 30)



АСКВБ: атеросклеротска кардиоваскуларна болест; GLP-1 RA: glucagon like peptide-1 receptor agonist; DPP4i: dipeptil petidase 4 inhibitor; eGFR: estimated glomerular filtration rate; ЛВХ: хипертрофија леве коморе; SGLT2i: sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; СИ: срчана инсуфицијенција; СУ: сулфонилуреја; Т2Д: тип 2 дијабетес; ТЗД: тиазолидиндиони; UACR: уринарни албумин-креатин однос; ХБИ: хронична бубрежна инсуфицијенција; HFrEF: срчана инсуфицијенција са редукованом ејекционом фракцијом

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] De Fronzo RA. The triumvirate B cell, muscle, liver a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; 371:668–85.
- [2] Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006; 444:840–846.
- [3] U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44(11):1249–58.
- [4] Kahn S. The importance of  $\beta$ -cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4047– 4058.
- [5] Chon S, Riveline JP, Blondeau B, Gautier JF. Incretin-based therapy and pancreatic beta cells. *Diabetes Metab* 2014, 40(6):411–422.
- [6] Lu Y, Griffen SC, Boulton DW, Leil TA. Use of systems pharmacology modeling to elucidate the operating characteristics of SGLT1 and SGLT2 in renal glucose reabsorption in humans. *Front Pharmacol* 2014; 5:274.
- [7] Rosenwasser RF, Sultan S, Sutton D, et al. SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013;6:453–67.
- [8] Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:88–98.
- [9] Bell DSH. Heart failure: a serious and common comorbidity of diabetes. *Clinical Diabetes* 2004;22:61–5.
- [10] Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all-cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:4169.
- [11] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2545–59.
- [12] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 140–149.
- [13] Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry diabetes mellitus: evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes; 2008.
- [14] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med* 2013;369(14):1317–26.
- [15] White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2013;369(14):1327–35.

- [16] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in Type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2015;373(3):232–42.
- [17] Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321(1):69–79.
- [18] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2015;373(22):2117–28.
- [19] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2017;377(7):644–57.
- [20] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2019;380(4):347–57.
- [21] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31–9.
- [22] Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *New Engl J Med* 2015;373(23):2247–57.
- [23] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2016;375(4):311–22.
- [24] Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2016;375(19):1834–44.
- [25] Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2017;377(13):1228–39.
- [26] Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392 (10157):1519–29.
- [27] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394(10193):121–30.
- [28] Standl E. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular outcomes: an updated synthesis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):741–3.
- [29] Davies MJ, D’Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41(12): 2669–2701.
- [30] Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020 Feb; 43(2): 487–493.

*Nebojša M. Lalić*

CONTEMPORARY TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES:  
ACHIEVEMENTS AND DILEMMAS

S u m m a r y

The pathogenesis of type 2 diabetes (T2D) involves the combined action of a number of different disorders influencing the choice of therapeutic agents. Glucagon-like peptide 1 (glucagon like peptide-1, GLP-1) secreted in the gut has been shown to strongly stimulate glucose-dependent insulin secretion. Given that the effects of GLP-1 are significantly impaired in patients with T2D, therapeutic application of pharmacological levels of GLP-1 may have significant beneficial effects. Glucose reabsorption takes place in the kidneys, namely, in the proximal tubules, through the activation of sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2), which prevents glycosuria and maintains blood glucose levels within a narrow, normal range. New medications, from the group of SGLT-2 inhibitors (gliflozin drugs), strongly inhibit this transport system in the kidneys, leading to a consequent drop in blood sugar levels, via insulin-independent mechanism. Even though for a very long time physicians insisted on strict metabolic control in the treatment of patients with type 2 diabetes, in order to reduce complications and cardiovascular diseases (CVD), the results of this “glucocentric” approach did not lead to the desired reduction of complications. Favorable results of large, randomized studies focusing on cardiovascular (CV) effects of new drugs (GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors), have completely changed the therapeutic approach in T2D, in which reducing the risk of cardiovascular diseases (CVD) and renal disorders have become equally important therapeutic objectives. These two classes of drugs have exhibited strong cardio-renal protective effects, and they have also reduced the risk for heart failure (SGLT-2 inhibitors). The latest guidelines for the treatment of T2D accentuate the necessity of identifying specific categories of T2D patients in whom the use of these two classes of medications would be beneficial. Therefore, in the treatment of T2D, after initial metformin therapy, GLP-1 receptor agonists, which have demonstrated cardioprotective effects, should be used in the second step of the treatment in patients with dominant atherosclerotic CVD, or SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure or chronic kidney failure, regardless of basal HbA1c or individually determined target HbA1c levels.

*Key words:* type 2 diabetes, therapeutics, GLP-1 receptor agonists, SGLT-2 inhibitors