

**EFEKTI KRATKOTRAJNE INSULINOTERAPIJE  
NA INSULINOSEKRETORNU FUNKCIJU  
TIP 2 DIJABETESNIH BOLESNIKA**

Milica PEŠIĆ, Slobodan ANTIC, Dragan DIMIĆ,  
Saša ŽIVIĆ i Saša RADENKOVIĆ

*Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma  
Kliničkog centra u Nisu*

Klasično shvatanje o defektu insulinske sekrecije i insulinskoj rezistenciji u tipu 2 dijabetesa dopunjeno je saznanjima o značajnoj ulozi hiperglikemije u dodatnom narušavanju insulinosekretorne funkcije i pojačavanju postreptorskih defekata u delovanju insulinaefekat nazvan glukozna toksiciteta. Interes za primenom kratkotrajne insulinoterapije u tipu 2 dijabetesa, čiji je cilj korekcija glikemije i uklanjanje efekta glukozne toksiciteta. Ispitivanjem je obuhvaćeno 35 tip 2 dijabetesnih bolesnika koji su u toku 4 nedelje bili podvrgnuti različitim režimima insulinske terapije. Rezultati jasno pokazuju da insulinoterapija vodi ne samo korekciji glikemije, već i popravljanju insulinosekretorne funkcije i umanjenju insulinske rezistencije u ovih bolesnika. Režim intenzivirane insulinske terapije pokazuje veću efektivnost u odnosu na režim sa dve dnevne doze insulina.

*Ključne red:* tip 2 dijabetes, insulinosekretorna funkcija, insulinska rezistencija, glukozna toksiciteta

## **Uvod**

Insulin nezavisni (tip 2) dijabetes je hronična bolest sa prevalencijom od oko 8% u većini evropskih zemalja i sa stalnom tendencijom povećanja broja obolelih (Bagus, 2001). Klasično shvatanje o narušenoj insulinosekretornoj funkciji (beta ćelijskom defektu) i insulinorezistenciji dopunjeno je saznanjima o značajnoj ulozi same hiperglikemije u dodatnom potenciranju već postojećih funkcionalnih abnormalnosti. Danas se pouzdano zna da jednom uspostavljena hiperglikemija ne predstavlja samo metaboličku manifestaciju dijabetesa, već novi faktor patogenetskih zbivanja u dijabetesu - efekat nazvan glukozna toksiciteta (Rossetti, 1990). Precizni mehanizmi kojim hronična hiperglikemija dodatno oštećuje beta ćelijsku funkciju i pojačava insulinsku rezistenciju nisu definisani.

Karakterističan beta ćelijski defekt, uzrokovan dejstvom hiperglikemije, je selektivni gubitak glukozom indukovane insulinske sekrecije, odnosno gubitak sposobnosti i osjetljivosti. Veličina defekta je u korelaciji sa nivoom glikemije i dužinom izloženosti beta ćelija hiperglikemijskom dejstvu. Ono što je od posebnog interesa je činjenica da je nekoliko mogućih mehanizama oštećenja beta ćelijske funkcije u prisustvu hronične hiperglikemije i to su:

- poremećaj na nivou glukoznog transporta,
- poremećaj izazvan akumulacijom glikogena u beta ćelijama,
- mitohondrijalni defekt u beta ćeliji i
- poremećaj hidrolize membranskog inositol fosfolipida.

Veći broj studija pokazao je da u uslovima hronične hiperglikemije dolazi do značajnog opadanja insulinske osjetljivosti. I mada se sa sigurnošću ne može tvrditi koji je mehanizam odgovoran za smanjenje osjetljivosti, inhibicije insulin receptorske kinaze, uz istovremeno povećanje aktivnosti protein kinaze C (*Zamaklar, 1993*). Poremećaj na nivou glukoznih transportera u perifernim tkivima smatran je odgovornim za pojačanje insulinske rezistencije u uslovima hiperglikemije, međutim, danas se veruje da smanjenje broja i aktivnosti glukoznih transportnih jedinica u perifernim tkivima nastaje kao posledica kompenzatorne reakcije na višak raspoložive glukoze, odnosno posledica nesposobnosti glukoze da uveća svoje sopstveno preuzimanje (*Cerasi, 1991*). Nivo koncentracija azot monoksida (NO) i endotelna disfunkcija mogu se dovesti u vezu sa pojačanjem insulinske rezistencije a od značaja je i činjenica da NO stimuliše produkciju cGMP koji je definisan kao sekundarni mesindžer insulinskog delovanja nakon vezivanja insulina za receptor (*Paolisso, 1998*).

Teorija glikozne toksičnosti ima značajne terapijske implikacije, posebno u tipu 2 dijabetesa gde dominiraju funkcionalni poremećaji insulinskog delovanja i insulinske sekrecije. Kako danas postoje nesumnjivi dokazi o reverzibilnosti poremećaja uslovljenih delovanjem hronične hiperglikemije, može se shvatiti da svaka terapijska intervencija koja vodi normalizaciji glikemije vodi i delimičnom oporavku insulinosekretorne funkcije i umanjenju insulinske rezistencije. Lečenje i delovanje insulina, u uslovima korigovane glikemije, patofiziološka je osnova primene kratkotrajne insulinoterapije u nezadovoljavajuće regulisanih tip 2 dijabetesnih

## Cilj rada

Polazeći od postojećih saznanja o efektima glukoze toksičnosti i njihovoj reverzibilnosti i

- ispitati uticaj kratkotrajne insulinoterapije na glikoregulaciju i insulinosekretornu funkciju
- uporediti efektivnost različitih režima monoinsulinske terapije.

## Materijal i metode

Ispitivanjem je obuhvaćeno 35 tip 2 dijabetesnih bolesnika sa nezadovoljavajućom glikoregulacijom i znacima sekundarnog neuspeha oralne terapije. Oni su u periodu od 4 nedelje tretirani monoinsulinskom terapijom, a na samom početku su metodom slučajnog izbora podeljeni u 2 grupe:

- Grupa A (15 bolesnika) - tretirana režimom intenzivirane insulinske terapije (bazal-bolus režim sa tri dnevne doze brzodelujućeg insulina pre glavnih obroka i bazalnom insulinizacijom sa jednom dozom srednjedodelujućeg insulina u večernjim satima),
- Grupa B (20 bolesnika) - tretirana sa dve dnevne doze srednjedodelujućeg insulina (bazal režim).

Kontrolnu grupu (10) činili su zdravi, normalno uhranjeni dobrovoljci, bez poremećaja metabolizma ugljenih hidrata i bez nasledne endokrine patologije.

Procena *glikoregulacije*, pre i nakon insulinoterapije, zasnivala se na određivanju sledećih parametara: HbA<sub>1c</sub>, fruktozamin, jutarnja glikemija, postprandijalna glikemija i srednja vrednost glikemije iz celodnevnog profila glikemije (MBG).

*Insulinosekretorna funkcija* ispitivana je testom standardnog mešovito obroka. Standardni obrok sadržavao je 70,2 g (17,4%) belančevina, 155,3 g (38,6%) masti i 176,6 g (44,0%) ugljenih hidrata. Test je podrazumevao određivanje glikemije, insulinemije i nivoa C peptida pre obroka, 60 i 120 minuta nakon obroka. Test je sproveden u svih bolesnika pre i nakon četvoronedeljne insulinoterapije a u ispitanika kontrolne grupe jednokratno. U cilju sprečavanja uticaja supresije endogene insulinske sekrecije egzogenim insulinom, test je nakon insulinske terapije sproveden u razmaku od 60 h od prethodne insulinske doze.

HbA<sub>1c</sub> je odredivan hromatografskom tehnikom, fruktozamin kolorimetrijskom metodom. Svi dobijeni podaci obrađeni su standardnim statističkim metodama.

## Rezultati ispitivanja

Opšte karakteristike ispitivanih tip 2 dijabetičkih bolesnika date su u tabeli 1.

Tabela 1. Opšte karakteristike ispitivanih tip 2 dijabetičkih bolesnika

N° = 35	A (15)	B (20)	
Parametri	$\bar{X}_{sr} \pm SD$	$\bar{X}_{sr} \pm SD$	t-test
Starost (god.)	55,80 + 5,00	54,95 14,71	n.s.
Dužina bolovanja (god.)	10,20 + 2,54	10,65 ± 2,06	n.s.
Indeks mase tela (kg/m <sup>2</sup> )	22,53 ± 1,78	23,35 ± 1,93	n.s.
Jutarnja glikemija (mmol/l)	10,99 ± 0,86	10,52 ± 1,03	n.s.
Postprandijalna glikemija (mmol/l)	14,97 ± 1,07	12,68 ± 1,44	p < 0,001
HbA <sub>1c</sub> (%)	8,87 ± 1,57	8,68 ± 1,43	n.s.

## Glikoregulacija

Rezultati ispitivanih parametara glikoregulacije pre i nakon četvoronedeljne insulinske terapije u grupama A i B su prikazani u tabeli 2. Popravljanje svih posmatranih parametara u obe grupe bolesnika. Komparacija među grupama A i B upravo u pogledu te glikemije postojala značajna razlika među grupama, ali u smislu značajno nižih vrednosti u grupi B.

Tabela 2. Glikoregulacija pre i posle insulinske terapije

	N° = 35	A (15)	B (20)	
Parametri		$\bar{X}_{sr} \pm SD$	$\bar{X}_{sr} \pm SD$	t-test
Jutarnja glikemija (mmol/l)	do	10,99 ± 0,86	10,52 ± 1,03	n.s.
	posle	7,41 ± 0,68	7,72 ± 0,97	n.s.
	t-test	p < 0,0001	p < 0,0001	
Postprandijalna glikemija (mmol/l)	do	14,97 ± 1,07	12,68 ± 1,44	p < 0,0001
	posle	9,02 ± 0,49	9,63 ± 0,76	p < 0,05
	t-test	p < 0,0001	p < 0,0001	

	N° = 35	A (15)	B (20)	
<b>Celodnevna glikemija (mmol/l)</b>	do	12,97±0,84	12,14±0,82	p<0,01
	posle	8,47±0,47	8,84±1,15	n.s.
	t-test	p<0,0001	p<0,0001	
<b>Fruktozamin (U/g proteina)</b>	do	88,43±6,49	91,86±114,59	n.s.
	posle	64,57±8,99	66,18±5,90	n.s.
	t-test	p<0,001	p<0,001	

### ***Insulinosekretorna funkcija***

Rezultati testa standardnog obroka rađeni pre i nakon insulinoterapije prikazani su u tabelama 3, 4 i 5.

**Tabela 3. Test standardnog obroka - bazalne vrednosti (pre i posle insulinske terapije)**

Parametri	N°=35	A (15)	B (20)	t-test	Kontrolna grupa (10)	
		Xsr+SD	Xsr+SD			
<b>Glikemija (mmol/l)</b>	do	10,99±0,86	10,52±1,03	n.s.	4,91±0,46	
	posle	7,41 ±0,68	7,72±0,97	n.s.	p<0,001	p<0,001
	t-test	p<0,001	p<0,001			
<b>Insuline- mija (mU/l)</b>	do	18,61 ±4,22	18,14±3,25	n.s.	10,28±1,32	
	posle	12,85±1,68	14,43±1,64	p<0,05	p<0,001	p<0,001
	t-test	p<0,001	p<0,001			
<b>C peptid (pmol/l)</b>	do	0,39±0,05	0,42±0,06	P<0,1	0,89±0,12	
	posle	0,49±0,07	0,58±0,12	p<0,05	p<0,001	p<0,001
	t-test	p<0,001	p<0,001			

**Tabela 4. Test standardnog obroka- 60-ti minut (pre i posle insulinske terapije)**

Parametri	N°=35	A(15)	B (20)	t-test	Kontrolna grupa (10)	
		XsntSD	Xsr+SD			
<b>Glikemija (mmol/l)</b>	do	15,27±2,13	15,95±1,47	n.s.	6,22±0,43	
	posle	12,31±1,22	12,64±0,87	n.s.	p<0,001	p<0,001
	t-test	p<0,001	p<0,001			

Parametri	N°=35	A (15)	B (20)	t-test	Kontrolna grupa (10)	
		Xsr±SD	Xsr±SD			
Insuline- mija (mU/l)	do	25,39±2,54	30,21±4,72	p<0,005	31,37±2,13	
	posle	26,07±3,08	33,13±3,39	p<0,001	p<0,001	n.s.
	t-test	n.s.	p<0,05			
C peptid (pmol/l)	do	0,59±0,13	0,61±0,10	n.s.	1,89±0,15	
	posle	0,98±0,15	1,00±0,12	n.s.	p<0,001	p<0,001
	t-test	p<0,001	p<0,001			

**Tabela 5. Test standardnog obroka - 120-ti minut (pre i posle insulinske terapije)**

Parametri	N°=35	A (15)	B (20)	t-test	Kontrolna grupa (10)	
		XsriSD	Xsr+SD			
Glikemija (mmol/l)	do	15,01±0,75	14,70±1,05	n.s.	5,15±0,56	
	posle	9,15±0,75	9,97±1,19	p<0,01	p<0,001	p<0,001
	t-test	p<0,001	p<0,001			
Insuline- mija (mU/l)	do	24,86±1,99	37,83±3,22	p<0,001	15,62±1,33	
	posle	18,43±1,98	29,74±4,15	p<0,001	p<0,001	p<0,001
	t-test	p<0,001	p<0,05			
C peptid (pmol/l)	do	0,53±0,11	0,62±0,09	p<0,05	1,51±10,13	
	posle	0,63±0,12	0,95±0,09	p<0,001	p<0,001	p<0,001
	t-test	p<0,01	p<0,001			

Pre uvođenja insulina u terapiju u ispitivanih bolesnika se konstatuje statistički značajno viša insulinemija u odnosu na kontrolnu grupu. Bazalni C peptid u obe ispitivane grupe je značajno niži u odnosu na kontrolnu grupu. Nivo stimulisane insulinemije statistički je značajno niži u posmatranih bolesnika uprkos znatno višim vrednostima glikemije u 60-om minutu testa, u odnosu na ispitanike kontrolne grupe. Razlika između ispitivanih bolesnika i kontrolne grupe ogromna je i u pogledu stimulanog C peptida, koji je čak trostruko viši u kontrolnoj grupi uprkos nižim bazalnim i postprandijalnim glikemijama. Dva sata od stimulacije nivo insulinemije u bolesnika grupe A praktično ostaje na nivou detektovanom u 60-om minutu testa, dok se u bolesnika grupe B čak konstatuje porast insulinemije u 120-om u odnosu na 60-ti minut. Ispitanici kontrolne grupe pokazuju značajan pad insulinemije 2 sata nakon stimulacije obrokom.

Nakon 4 nedelja insulinoterapije test standardnog doručka je pokazao sledeće rezultate. Bazalna insulinemija se smanjila u obe posmatrane grupe,

dok nivo bazalnog C peptida pokazuje porast u odnosu na inicijalno ispitivanje. Insulinemija u 60-om minutu ponovljenog testa u bolesnika grupe A ne pokazuje značajnu razliku u odnosu na prvo testiranje, dok se u grupi B konstatuje značajan porast insulinemije. Jedan od najvažnijih parametara insulinosekretorne funkcije - stimulisan C peptid pokazuje u obe grupe statistički značajan porast u odnosu na nivo iz 60-og minuta testa. U bolesnika grupe A konstatuje se značajan pad insulinemije u odnosu na nivo iz 60-og minuta testa. Promene u grupi B međutim, nisu tako značajne i umesto rastuće insulinemije u 120-om minutu, pre insulinotrapije, sada se konstatuje praktično perzistirajuća insulinemija u 120-om minutu u odnosu na 60-ti minut testa.

## Diskusija

Inicijalno ispitivanje naših bolesnika nesumnjivo je pokazalo postojanje izražene insulinosekretorne funkcije i potpunog beta ćelijskog iscrpljenja.

Test standardnog obroka indirektno ukazuje i na postojanje insulinske rezistencije. Diskrepanca između nivoa insulina i C peptida može se objasniti sniženom ekskretornom funkcijom jetre (gde se razgrađuje veći deo insulina, ali ne i C peptida), usled njene insulinorezistencije ili nesavršenosti RIA metode u kojoj je moguća interakcija proinsulina i produkata njegove razgradnje sa insulinom.

Umerena bazalna i perzistirajuća ili rastuća insulinemija tokom celog testa u uslovima konstantne hiperglikemije ukazuje na smanjen periferni klirens glukoze, odnosno smanjeno iskorišćavanje glukoze u perifernim tkivima u uslovima smanjene senzitivnosti na insulin. Međutim, kao što u pogledu insulinosekretornog defekta ne možemo govoriti o apsolutnom insulinskom deficitu tako i u pogledu insulinske rezistencije ne možemo govoriti o izraženoj, klinički značajnijoj insulinskoj rezistenciji. Relativno umerena hiperinsulinemija i, što je od posebnog značaja, dobra reakcija na umerene doze egzogenog insulina isključuje mogućnost postojanja teške insulinske rezistencije u ovih bolesnika.

Rezultati dobijeni ispitivanjem nakon insulinoterapije pokazuju poboljšanje insulinosekretorne funkcije nakon korekcije glikemije u naših bolesnika. Jasan porast bazalnog i stimulisanog C peptida, uprkos sniženom amjebijentu glikemije, nesumnjivi su pokazatelj delimičnog oporavka beta ćelijske funkcije. Značajno je

kontrolnoj grupi iznosi 116%. Pre terapije ovaj parametar je u naših bolesnika bio oko 50%, da bi nakon terapije u grupi A iznosio čak 107% a u grupi B 83%. Nivo insulinemije koji u toku testa indirektno ukazuje na postojanje insulinske rezistencije, pokazuje značajno poboljšanje u grupi A nakon insulinoterapije. Na ponovljenom testiranju se uz snižene bazalne vrednosti konstatuje insulinski prandijalni pik i očekivani postprandijalni pad. U grupi B, pak, nema ovako značajnih promena jer izostaje značajniji pad insulinemije 2 sata nakon obroka.

Podaci o primeni kratkotrajne insulinoterapije u tipu 2 dijabetesa, sa ciljem uklanjanja efekta glukozne toksičnosti, nisu pojedinačni mada ni posebno brojni. *Ferry i sar.* (1991) su u periodu od 2 nedelje ordinirali insulin u 11 tip 2 dijabetesnih bolesnika i konstatovali poboljšanje insulinosekretorne funkcije, koje je održavano oko 6 meseci nakon tretmana. *Garvey i sar.* (1995) su nakon tronedeljne intenzivirane insulinske terapije u 14 tip 2 dijabetesnih bolesnika ustanovili porast insulinskog sekretornog odgovora, delimično uklanjanje poefekte konvencionalne i intenzivirane insulinske terapije na insulinski profil dijabetesnih tip 2 bolesnika i zaključio da se brzi skok insulinemije u toku obroka i vraćanje na bazalni nivo ne može postići ni režimom intenzivirane insulinske terapije, uprkos evidentno višim insulinskim prandijalnim pikom u bolesnika tretiranih tim režimom.

Rezultati našeg ispitivanja pokazuju mogućnost delimične korekcije osnovnih anomalija u delovanju i lučenju insulina u tipu 2 dijabetesa u uslovima regulisane glikemije. Efekti kratkotrajne insulinoterapije daju za pravo da se ona razmatra kao ravnopravna, intermitenta metoda u lečenju dijabetesa tip 2, sve do momenta kada je uvođenje trajne insulinske terapije apsolutno indikovano.

## **Zaključak**

1. Kratkotrajna (četvonedeljna) insulinska terapija rezultira popravljanjem glikoregulacije i umanjnjem insulinske rezistencije u nezadovoljavajuće regulisanih bolesnika.

2. Režim intenzivirane insulinske terapije pokazuje veću efektivnost u pogledu korekcije glikoregulacije u odnosu na režim sa dve dnevne doze insulina. Komparacija ovih režima insulinoterapije pokazuje i evidentnu prednost bazal bolus režim koji indirektno ukazuje na nivo postojeće insulinske rezistencije.



3. Intermitentna kratkotrajna insulinoterapija može predstavljati ravnopravnu metodu u teško odložiti trajnu insulinu terapiju kao poslednju terapijsku meru u ovom tipu dijabetesa.

### Literatura

*Bagus, A.* et al. (2001). An economic model of the long term health care burden of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 12, 2140-2150.

*Cerasi, E.* (1991). Insulin resistance, insulin deficiency and non insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practise*, 14, s37-s46.

*Ferry, F.* et al. (1991). Residual effects of short term intensified insulin therapy in type 2 diabetic patients with oral drug failure. *Diabet. Metab.*, 17, 525-529.

*Garvey, W.T.* et al. (1995). The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 34, 222-234.

*Leahy, J. L.* et al. (1992). Beta cell dysfunction induced by chronic hyperglycemia. *Diabetes care*, 3, 442-445.

*Lindstrom, H. T.* et al. (1992). Effect of conventional and intensified therapy on free insulin profiles and glycemic control in NIDDM. *Diabetes Care*, 5, 442-455.

*Paolisso, G.* and *Giugliano, D.* (1998). Oxidative stress in type 2 diabetes. *International diabetes Monitor*, 2, 1-6.

*Rossetti, L., Giacari, A.* and *De Fronzo, R.* (1990) Glucose toxicity. *Diabetes Care*, 6, 610-630.

*Zamaklar, M.* (1993). Diabetes mellitus - odabrana poglavlja. Monografija Medicinskog fakulteta. Beograd.

## EFFETS DE L'INSULINOTHERAPIE DE COURTE DUREE SUR LA FONCTION INSULINOSECRETIOIRE TYPE 2 DES DIABETIQUES

Milica PEŠIĆ, Slobodan ANTIC, Dragan DIMIĆ,  
Saša ŽIVIĆ et Saša RADENKOVIĆ

*Clinique pour l'endocrinologie, le diabete et les maladies du metabolisme  
du Centre clinique de Niš*

La conception classique sur le defaut de la secretion de l'insuline et la resistance de l'insuline chez le type 2 du diabete est completee par les connaissances sur le role important de la hyperglycemic dans le trouble additionnel de la fonction insulinosecretioire et dans le renforcement des defauts postreceptoires de l'activite de l'insuline, effet nomme la toxite de glycose. A la base de ces connaissances il est apparu l'interet pour l'aplication de l'insulinothérapie de courte duree dans le type 2 diabete dont le but est la correction de la glycemie et l'ecartement des effets de la toxite de glycose. La recherche a compris 35 type 2 des diabetiques qui au cours de 4 semaines ont ete soumis aux divers regimes de la therapie insulaire. Les resultats

montrent clairement que l'insulinothérapie conduit non seulement à la correction de la glycémie mais aussi à la correction de la fonction insulino-sécrétoire et à la réduction de la résistance insulaire de ces patients. Le régime de la thérapie insulaire intensive montre une efficacité plus grande par rapport au régime de deux doses d'insuline par jour.

*Les mots clés:* Type 2 diabète, fonction insulino-sécrétoire, résistance insulaire, toxicité de glucose, thérapie insulaire

## EFFECTS OF A SHORT INSULIN THERAPY UPON THE INSULIN SECRETION FUNCTION IN THE PATIENTS SUFFERING FROM TYPE 2 DIABETES

Milica PEŠIĆ, Slobodan ANTIC, Dragan DIMIĆ,  
Saša ŽIVIĆ and Saša RADENKOVIĆ

*Clinic for Endocrinology, Diabetes and Metabolism Diseases  
of the Clinic Center, Niš*

The classic understanding of the insulin secretion defect and the insulin resistance in the type 2 diabetes has been completed by the findings about the important role of hyperglycemia in additional damaging of the insulin secretion function and strengthening post-receptor defects in the insulin activity - this effect is known as glucose toxicity. On the basis of these findings an interest appeared in applying short insulin therapy in the type 2 diabetes whose aim is the correction of glycemia and elimination of the glucose toxicity effects. The examination comprised 35 patients of type 2 diabetes who were subdivided, for four weeks, to diverse regimes of the insulin therapy. The results clearly show that the insulin therapy does not only lead to the correction of glycemia but also to the correction of the insulin secretion function and reduction of the insulin resistance with these patients. The regime of the intensified insulin therapy shows a higher efficiency with respect to the regime with two daily insulin doses.

*Key words:* Type 2 diabetes, insulin secretion function, insulin resistance, glucose toxicity, insulin therapy

Autor: Dr sci Milica Pešić, internista, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra u Nišu; kućna adresa: Niš, B. Taskovčić 25/25.