

Значај тест-оброка у процени увођења инсулина у лечење дијабетес мелитуса тип 2

Бранка Копривица¹, Теодора Бељић-Живковић², Татјана Илле³

¹ Специјална болница, Стари Сланкамен, Србија;

² Клиничко одељење за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Интерна клиника, Клиничко-болнички центар „Звездара“, Београд, Србија;

³ Институт за медицинску статистику и информатику, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Секундарни неуспех монотерапије у дијабетес мелитусу (ДМ) тип 2 јавља се у раном стадијуму болести. Избор одговарајуће комбиноване терапије зависи од доминантног патогенетског механизма. Процена секреторне функције бета-ћелија неопходна је у одлуци о томе треба ли инсулин укључити у комбиновану терапију.

Циљ рада Циљ рада је било испитивање утицаја тест-оброка и хомеостатског модела за процену лучења инсулина (индекс *НОМА-В*) на ефикасност два терапијска приступа у секундарном неуспеху монотерапије сулфонилуреом.

Методе рада Током шест месеци у лечење 30 болесника са ДМ тип 2, секундарним неуспехом монотерапије сулфонилуреом и метаболичким синдромом уведен је метформин (прва група испитаника), а у лечење 30 болесника са ДМ тип 2 и секундарним неуспехом монотерапије сулфонилуреом без метаболичког синдрома уведен је инсулин (друга група). Током посматраног периода бележени су ефекти комбиноване терапије на гликемију наташте и постпрандијално, на свакодневне нивое шећера у крви и вредности гликозилираног хемоглобина (*HbA1c*). Пре увођења комбиноване терапије мерен је ниво *C*-пептида (*CP*) наташте и после стимулације тест-оброком, те одређивано његово апсолутно повећање (*ΔCP*), релативно повећање (*ΔCP%*) после стимулације и индекс *НОМА-В*. После шест месеци, применом Пирсоновог (*Pearson*) теста корелације, анализирана је повезаност између лучења инсулина на почетку испитивања и гликорегулације остварене различитим терапијским режимима.

Резултати Обе комбиноване терапије довеле су до статистички значајног побољшања гликорегулације, али циљне вредности нису постигнуте. Постпрандијални нивои *CP*, *ΔCP* и *ΔCP%* најбоље су корелирали са свим параметрима гликорегулације код испитаника како прве групе (r од $-0,479$ до $-0,791$; $p < 0,01$), тако и друге групе (r од $0,382$ до $0,635$; од $p < 0,05$ до $p < 0,01$). Индекс *НОМА-В* корелирао је само са нивоом *HbA1c* код испитаника прве групе ($r = -0,382$; $p < 0,05$).

Закључак За избор оптималне терапије у секундарном терапијском неуспеху потребна је истовремена процена лучења инсулина и клиничких параметара метаболичког синдрома. Одговор *CP* на стимулацију тест-оброком једноставан је и поуздан показатељ резидуалног лучења инсулина, који се лако примењује у свакодневној клиничкој пракси.

Кључне речи: дијабетес мелитус тип 2; секундарни терапијски неуспех; резидуално лучење инсулина; *C*-пептид; тест-оброк

УВОД

Секундарни терапијски неуспех у дијабетес мелитусу (ДМ) тип 2 настаје након дуге примене једног оралног антихипергликемијског средства, а јавља се код 5-10% болесника годишње [1]. Различити су механизми његовог настанка: погоршање резистенције на инсулин, исцрпљивање функције бета-ћелија, смањена осетљивост рецептора сулфонилуреа услед дуготрајне стимулације и поремећена конверзија проинсулина у инсулин с повећањем концентрација проинсулина [2, 3]. Садашња сазнања указују на то да је слабљење функције бета-ћелија особа оболелих од ДМ типа 2 прогресивно, без обзира на врсту терапије, те да се засада познатим начинима лечења може успорити, али не и зауставити. Избор лечења у секундарном терапијском неуспеху зависи од доминантног патогенетског механизма. Међусобни однос утицаја поремећеног лучења инсулина и погоршања резистенције на инсулин у тренутку настанка секундарног терапијског неуспеха још није разјашњен, а није дефинисан ни адекватан показатељ оптималне комбиноване терапије у овим условима. Детаљније испитивање овога односа, нарочи-

то са становишта улоге лучења инсулина, посебно је значајно у одређивању инсулинске зависности у секундарном терапијском неуспеху.

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се испита утицај резидуалног капацитета лучења инсулина током теста стимулације obroком и хомеостатског модела за процену лучења инсулина (индекс *НОМА-В*), као параметра резидуалног лучења инсулина и метаболичке контроле дијабетеса постигнуте применом два различита терапијска режима код особа са секундарним неуспехом монотерапије препаратима сулфонилуреа.

МЕТОДЕ РАДА

У Дневној болници Клиничког одељења за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клиничко-болничког центра „Звездара“ у Београду изведена је проспективна студија која је обухватила 60 особа са ДМ тип 2 и секундарним те-

рапијским неуспехом монотерапије сулфониуреом. Критеријуми за укључивање у истраживање били су: ниво гликемије наташте једнак или већи од $7,2 \text{ mmol/l}$, ниво гликемије постпрандијално једнак или већи од $10,0 \text{ mmol/l}$ у два поновљена мерења у размаку од седам дана и вредност гликозилираног хемоглобина ($HbA1c$) већа од $7,5\%$, према препорукама Националног водича добре клиничке праксе [4], након примене највеће дозе препарата сулфониуреа. У студију нису укључени болесници старији од 65 година, особе с ослабљеном функцијом бубрега и јетре, другим ендокринолошким болестима осим дијабетеса, изразито лошом гликорегулацијом ($HbA1c > 12\%$) и инфективним стањем, те болесници који су примали кортикостероиде месец дана пре почетка истраживања.

Испитаници су сврстани у две групе од по 30 испитаника, с тим што су прву чинили болесници с метаболичким синдромом, а другу испитаници без њега. Постојање метаболичког синдрома дефинисано је према препорукама Међународне дијабетолошке федерације [5] на основу обима струка већег од 80 cm за жене и 94 cm за мушкарце и заступљености бар два параметра од следећих: 1) ниво триглицерида у плазми виши од $1,7 \text{ mmol/l}$ са терапијом или без ње; 2) ниво липопротеина високе густине (HDL) нижи од $1,03 \text{ mmol/l}$ за мушкарце, односно $1,27 \text{ mmol/l}$ за жене са терапијом или без ње; 3) систолни артеријски притисак већи од 130 mm Hg са терапијом или без ње; 4) дијастолни артеријски притисак већи од 85 mm Hg са терапијом или без ње.

Испитаници прве групе подвргнути су терапијском режиму који се састојао од лечења сулфониуреом и метформином, који је у дози од 1000 mg додат већ коришћеном препарату сулфониуреа (глибенкламид или гликлазид). Испитаници друге групе лечени су препаратима сулфониуреа и инсулином. Настављена је дотадашња примена препарата сулфониуреа (глибенкламид или гликлазид), а средње до дугodelујући инсулин (*Insulatard*® НМ) за основну инсулинизацију, у дози $10\text{--}14 \text{ IU}$ уведен је у 22 часа. Испитаници су током читавог испитивања примали највећу дозу препарата сулфониуреа, док је доза инсулина коригована месечно према дневном стању гликемије. Сви болесници обучени су за самостално вршење контроле гликемије путем самомерача. Дневно мерење нивоа шећера у крви рађено је код куће, дан пре доласка болесника у Дневну болницу. Мерења су вршена и непосредно пре доручка, ручка и вечере, односно два часа после ових оброка. На редовним контролама једном месечно подешавана је доза лека на основу вредности гликемије наташте и резултата дневних мерења нивоа шећера у крви.

Непосредно пре увођења комбиноване терапије испитан је капацитет лучења инсулина путем мерења вредности С-пептида (CP) у плазми наташте и два часа после тест-оброка. Тест-оброк од око 300 kcal чинили су мала кифла од 60 g (24 g угљених хидрата) и 200 ml јогурта са $3,2\%$ млечне масти (12 g угљених хидрата). Лабораторијска анализа CP урађена је у Институту за примену нуклеарне енергије у Земуну помоћу методе радиоимуноесеја (таложења с полиетиленглико-

лом). Референтне вредности за CP су, према овој методи, $0,3\text{--}0,7 \text{ nmol/l}$. Израчунавано је апсолутно повећање вредности CP (ΔCP), изражено у nmol/l , које је представљало разлику између вредности CP постпрандијално (nmol/l) и вредности CP наташте (nmol/l), док је релативно повећање вредности CP ($\Delta CP\%$) представљало количник ΔCP и вредности CP наташте (nmol/l) помножен са 100 .

Пре увођења комбиноване терапије лучење инсулина је испитано и израчунавањем хомеостатског модела за процену лучења инсулина (индекс $HOMA\text{-}B$) према формули Метјуса (*Matthews*) и сарадника [6], која гласи:

$$HOMA\text{-}B = \frac{\text{инсулин наташте (mU/l)} \times 2}{\text{гликемија наташте (mmol/l)} - 3,5}$$

Лабораторијска анализа инсулина урађена је такође у Институту за примену нуклеарне енергије у Земуну помоћу методе радиоимуноесеја (таложење са полиетиленгликолом). Узиман је један узорак наташте, истовремено с узимањем узорка гликемије. Референтне вредности за инсулин наташте су, према овој методи, $5\text{--}25 \text{ mU/l}$.

Испитивана је корелација нивоа лучења инсулина пре увођења комбиноване терапије с метаболичком контролом дијабетеса након шест месеци лечења. Стање метаболичке контроле болести испитано је на почетку студије, након три месеца и после шест месеци мерењем нивоа $HbA1c$ и гликемије наташте и два часа после тест-оброка, те израчунавањем просечног дневног нивоа шећера у крви испитаника. Просечан дневни ниво шећера израчунат је на основу профила гликемија урађених самоконтрола дан пре доласка болесника у Дневну болницу. Узорци крви за одређивање гликемије узимани су истовремено с узорцима за одређивање инсулина и CP . Вредност гликемије у плазми одређивана је ензиматском методом гликоза-оксидазе с парааминофенолом (*GOT PAP*) и изражена је у mmol/l . Ниво $HbA1c$ одређен је методом спектрофотометрије с јонизмењивачем (референтна вредност је мања од $7,0\%$).

Параметри метаболичког синдрома одређивани су на следећи начин: а) обим струка (cm) одређиван је мерењем флексибилним метром у пределу пупка; б) ниво укупног холестерола (mmol/l) одређиван је методом холестерол-оксидазе, липопротеина велике густине (HDL ; mmol/l) преципитацијом с фосфоволфрамоматом и магнезијумом, липопротеина мале густине (LDL) према Фридевалдовој (*Fridewald*) формули, а ниво триглицерида (mmol/l) методом липазаглицерол-оксидазе; в) вредности артеријског крвног притиска (mm Hg) одређиване су мерењем помоћу сфигмоманометра у седећем ставу над брахијалном артеријом након 15 минута мировања.

Прављење базе података и њихова обрада рађена је у програму *SPSS*, верзија 10.0 . Коришћене су стандардне дескриптивне методе, а од аналитичких метода Пирсонов (*Pearson*) параметарски тест корелације за испитивање повезаности, Студентов t -тест за везане узорке и независне узорке и χ^2 -тест. Статистичка значајност разлике изражена је као $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

Поређењем клиничких одлика испитаника две посматране групе (Табела 1) није нађена разлика у годинама, полу, трајању болести до појаве секундарног терапијског неуспеха, породичној анамнези, врсти лечења до појаве секундарног терапијског неуспеха, нивоу укупног и *LDL* холестерола. Групе су се високо статистички значајно разликовале према индексу телесне масе ($t=5,726$; $p<0,01$), обиму струка ($t=6,639$; $p<0,01$), систолном ($t=7,724$; $p<0,01$) и дијастолном артеријском притиску ($t=8,595$; $p<0,01$), нивоу триглицерида ($t=7,160$; $p<0,01$) и *HDL*-холестерола ($t=8,736$; $p<0,01$).

Резултати мерења гликемије и *HbA1c* указивали су на почетну лошу гликорегулацију код испитаника обе групе. Поређењем почетног дневног профила гликемије и *HbA1c* установљена је статистички значајна разлика у нивоу шећера у крви после доручка ($t=2,609$; $p<0,05$) и после ручка ($t=2,046$; $p<0,05$). Испитаници без метаболичког синдрома (друга група) имали су значајно више постпрандијалне гликемије (Табела 2).

Вредности свих испитиваних параметара резидуалног лучења инсулина, *CP* наташте и после тест-оброка, као и индекса *НОМА-В*, биле су статистички значајно веће код испитаника с метаболичким синдромом (прва група), а варијације унутар група биле су велике (Табела 3).

Табела 1. Клиничке одлике испитаника
Table 1. Clinical characteristics of the patients

Параметар Parameter		Група 1 Group 1	Група 2 Group 2	<i>p</i>
Пол Gender	Мушки Male	14	13	NS
	Женски Female	16	17	
Старост (године) Age (years)		57.5±5.8	55.4±5.7	NS
Породична анамнеза Heredity	Позитивна Positive	20	24	NS
	Негативна Negative	10	6	
Трајање болести (године) Duration of diabetes (years)		8.7±5.0	7.7±6.3	NS
Терапија Therapy	Глибенкламид Glibenclamide	15	11	NS
	Гликлазид Gliclazide	15	19	
Обим струка (cm) Waist circumference (cm)		101.5±8.2	82.6±11.2	<0.01
Систолни артеријски притисак (mm Hg) Systolic blood pressure (mm Hg)		146.7±16.5	120.2±9.1	<0.01
Дијастолни артеријски притисак (mm Hg) Diastolic blood pressure (mm Hg)		92.0±9.9	70.8±7.0	<0.01
Укупни холестерол (mmol/l) Total cholesterol (mmol/l)		6.5±1.3	5.9±1.0	NS
<i>HDL</i> -холестерол (mmol/l) HDL cholesterol (mmol/l)		1.0±0.2	1.0±0.2	<0.01
<i>LDL</i> -холестерол (mmol/l) LDL cholesterol (mmol/l)		4.3±1.1	4.0±1.0	NS
Триглицериди (mmol/l) Triglycerides (mmol/l)		3.4±1.6	1.3±0.3	<0.01

NS – није статистички значајно
NS – not statistically significant

Студентов *t*-тест за везане узорке открио је високо статистички значајно смањење вредности свих испитиваних параметара гликорегулације након шест месеци примене силфонилауреа и метформина код испитаника прве групе: гликемије наташте ($t=5,444$; $p<0,01$), постпрандијалне гликемије ($t=2,896$; $p<0,01$), просечне дневне гликемије ($t=4,263$; $p<0,01$) и *HbA1c* ($t=6,771$; $p<0,01$). Такође, код испитаника друге групе примена силфонилауреа и инсулина у комбинованој терапији током шест месеци довела је до високо статистички значајног смањења гликемије наташте ($t=10,073$; $p<0,01$) и постпрандијално ($t=11,431$; $p<0,01$), просечне дневне гликемије ($t=12,317$; $p<0,01$) и *HbA1c* ($t=9,093$; $p<0,01$). Резултати су приказани на графиконима 1 и 2.

Пирсоновим тестом корелације испитивана је повезаност нивоа *CP* наташте и постпрандијално с постигнутим нивоом гликемије и *HbA1c* након шестомесечне примене оба облика комбиноване терапије. У првој групи ниво *CP* наташте није корелирао ни са једним од испитиваних параметара постигнуте гликорегулације. Постпрандијални ниво *CP* био је високо статистички значајно повезан у обрнутом смеру с постигнутим нивоом гликемије наташте ($p<0,01$), постпрандијалне гликемије ($p<0,01$), просечне дневне гликемије ($p<0,01$) и нивоом *HbA1c* ($p<0,01$). Апсолутно постпрандијално повећање *CP* у односу на основни ниво (ΔCP), као и релативно постпрандијално повећање

Табела 2. Ниво гликемије и гликозилираног хемоглобина (*HbA1c*) пре увођења комбиноване терапије
Table 2. Levels of glycaemia and glycosylated haemoglobin (*HbA1c*) before initiation of combination therapy

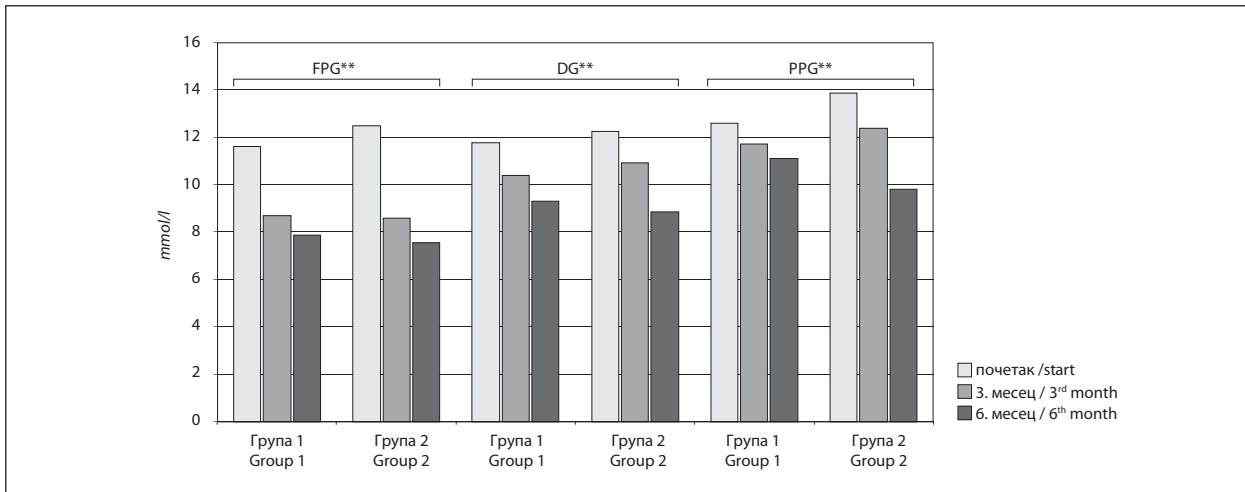
Гликемија (mmol/l) Glycaemia (mmol/l)	Група 1 Group 1	Група 2 Group 2	<i>p</i>
Наташте Fasting	11.6±2.3	12.5±2.0	NS
2 сата после доручка 2 hours after breakfast	12.6±2.0	13.9±1.7	<0.05
Пре ручка Before lunch	11.4±2.2	11.7±2.5	NS
2 сата после ручка 2 hours after lunch	11.7±3.0	12.7±2.8	<0.05
Пре вечере Before dinner	10.2±4.5	10.1±2.6	NS
2 сата после вечере 2 hours after dinner	12.5±3.3	12.7±3.3	NS
Просечна вредност Mean value	11.8±1.8	12.3±1.7	NS
<i>HbA1c</i>	9.7±1.0	9.8±1.1	NS

NS – није статистички значајно
NS – not statistically significant

Табела 3. Лучење инсулина пре увођења комбиноване терапије
Table 3. Insulin secretion before initiation of combination therapy

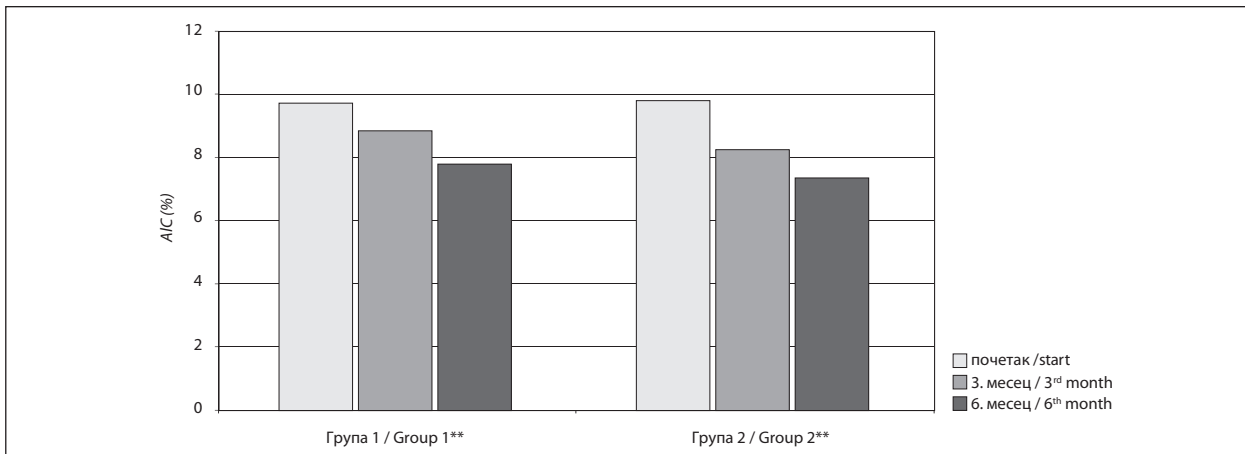
Параметар Parameter	Група 1 Group 1	Група 2 Group 2	<i>p</i>
<i>CP</i> наташте (nmol/l) <i>CP</i> basal (nmol/l)	0.94±0.54	0.48±0.25	0.000
<i>CP</i> постпрандијално (nmol/l) <i>CP</i> postprandial (nmol/l)	2.08±1.6	0.9±0.8	0.001
ΔCP (nmol/l)	1.2±1.2	0.4±0.6	0.006
$\Delta CP\%$	117.1±88.3	67.1±70.5	0.003
<i>НОМА-В</i>	55.1±51.4	24.2±16.3	0.003

CP – *C*-пептид
CP – *C*-peptide



Графикон 1. Утицај комбиноване терапије на гликемију
Graph 1. The effects of combination therapy on glycaemia

FPG – гликемија наташте; DG – просечна дневна гликемија; PPG – постпрандијална гликемија;
 ** високо статистички значајна разлика ($p < 0,01$)
 FPG – fasting plasma glycaemia; DG – mean daily glycaemia; PPG – postprandial glycaemia;
 ** highly statistically significant difference ($p < 0,01$)



Графикон 2. Утицај комбиноване терапије на ниво гликозилираног хемоглобина (HbA1c)
Graph 2. The effects of combination therapy on glycosylated haemoglobin (HbA1c)

** високо статистички значајна разлика ($p < 0,01$)
 ** highly statistically significant difference ($p < 0,01$)

Табела 4. Пирсонов тест корелације (r) почетног нивоа резидуалног лучења инсулина с постигнутим нивоом гликемије и гликозилираног хемоглобина (HbA1c) после шест месеци комбиноване терапије

Table 4. Pearson correlation coefficient (r) between residual insulin secretion at start and levels of glycaemia and glycosylated haemoglobin (HbA1c) after six months of combination therapy

Параметар Parameter	Гликемија наташте Fasting glycaemia	Постпрандијална гликемија Postprandial glycaemia	Просечна дневна гликемија Mean daily glycaemia	HbA1c	
Група 1 Group 1	CP наташте Fasting CP	-0.290	-0.188	-0.260	-0.262
	CP постпрандијално Postprandial CP	-0.537**	-0.479**	-0.590**	-0.551**
	Δ CP	-0.602**	-0.553**	-0.676**	-0.624**
	Δ CP%	-0.641**	-0.651**	-0.791**	-0.748**
	HOMA-B	-0.232	-0.183	-0.310	-0.382*
Група 2 Group 2	CP наташте Fasting CP	0.225	0.495**	0.576**	0.359
	CP постпрандијално Postprandial CP	0.426*	0.423*	0.434*	0.389*
	Δ CP	0.372*	0.576**	0.635**	0.422*
	Δ CP%	0.382*	0.583**	0.507**	0.434*
	HOMA-B	0.313	0.299	0.121	0.320

* статистички значајна повезаност ($p < 0,05$); ** високо статистички значајна повезаност ($p < 0,01$)
 * statistically significant correlation ($p < 0,05$); ** highly statistically significant correlation ($p < 0,01$)

ње CP ($\Delta CP\%$) високо су статистички значајно корелирали у обрнутом смеру с постигнутим нивоом гликемије наташте ($p < 0,01$), постпрандијалне гликемије ($p < 0,01$), просечне дневне гликемије ($p < 0,01$) и нивоом $HbA1c$ ($p < 0,01$). Резултати су приказани у табели 4.

У другој групи установљена је високо статистички значајна повезаност почетног нивоа CP наташте са постигнутом просечном дневном ($p < 0,01$) и постпрандијалном гликемијом ($p < 0,01$). Није забележена повезаност нивоа CP наташте са гликемијом наташте, док је повезаност с нивоом $HbA1c$ била мало испод нивоа статистичке значајности ($p = 0,05$). Ниво CP постпрандијално био је повезан на нивоу статистичке значајности с нивоом гликемије наташте ($p < 0,05$), постпрандијалном гликемијом ($p < 0,05$), просечном дневном гликемијом ($p < 0,05$) и $HbA1c$ ($p < 0,01$). ΔCP је био статистички значајно повезан с постигнутим нивоом гликемије наташте ($p < 0,05$) и $HbA1c$ ($p < 0,05$), а с постпрандијалном гликемијом ($p < 0,01$) и просечном дневном гликемијом ($p < 0,01$) високо статистички значајно. $\Delta CP\%$ је корелирао с постигнутим нивоом гликемије наташте ($p < 0,05$) и $HbA1c$ на нивоу статистичке значајности ($p < 0,05$), а с постпрандијалном гликемијом ($p < 0,01$) и просечном дневном гликемијом ($p < 0,01$) високо статистички значајно. Резултати су приказани у табели 4.

Пирсоновим тестом корелације установљена је статистички значајна повезаност индекса $HOMA-B$ и постигнутог нивоа $HbA1c$ након шест месеци код испитаника прве групе. Корелација с осталим параметрима гликорегулације није нађена у овој групи. Није забележена ни статистички значајна повезаност индекса $HOMA-B$ пре увођења комбиноване терапије у другој групи испитаника с постигнутим нивоом гликемије наташте и постпрандијално, просечне дневне гликемије и нивоом $HbA1c$ након шест месеци примене исте терапије (Табела 4).

ДИСКУСИЈА

За примену оптималног начина лечења ДМ тип 2 након секундарног терапијског неуспеха лечењем препаратима сулфонилуреа неопходно је јасно одредити узроке његовог настанка. Сложени патофизиолошки поремећај који чине различити степени слабости лучења бета-ћелија и резистенције периферних ткива на инсулин, са њиховим међусобним преплитањем, то у великој мери отежава. Још не постоје једноставни и у свакодневной пракси применљиви параметри за процену ових поремећаја. Златни стандарди у процени осетљивости на инсулин и његовог лучења су еугликемијски и хипергликемијски кламп [7], али су ове методе компликоване за извођење и скупе. Многи параметри за процену резидуалне функције бета-ћелија описани су у клиничким студијама [8, 9]. Одређивање CP после стимулације глукагоном је најчешће коришћен тест за процену инсулинске зависности [10].

У нашем истраживању резистенција на инсулин је клинички установљена на основу постојања метаболичког синдрома (трбушни вид гојазност, хипертри-

глицеридемија, низак ниво HDL -холестерола, хипертензија). Метаболички синдром је определио избор терапије (независно од стања резидуалног лучења инсулина): сулфонилуреа и метформин код испитаника с метаболичким синдромом, а сулфонилуреа и инсулин код испитаника без метаболичког синдрома. Пре почетка примене комбиноване терапије мерено је резидуално лучење инсулина ради процене његовог утицаја на гликорегулацију постигнуту овако изабраним терапијским комбинацијама. Одабиром комбиноване терапије само на основу клиничких параметара метаболичког синдрома постигнуто је значајно побољшање гликорегулације, али циљне вредности, одређене Националним водичем добре клиничке праксе [4], нису постигнуте ни у једној групи испитаника. Одговор CP на стимулацију тест-оброком (постпрандијални ниво CP , ΔCP и $\Delta CP\%$) статистички, односно високо статистички значајно су утицали на ефикасност оба облика комбиноване терапије, али у обрнутом смеру. Наиме, боља гликорегулација након шестомесечне примене сулфонилуреа и метформина постигнута је код испитаника са вишим постпрандијалним нивоима CP . У групи испитаника којима је у лечење уведен инсулин уз сулфонилуреу боља гликорегулација постигнута је код болесника с почетним слабијим одговором CP на стимулацију тест-оброком. Утицај овако процењеног лучења инсулина на све параметре гликорегулације израженији је био у првој групи испитаника.

Прандо (*Prando*) и сарадници [11] су у својој студији која је обухватила 45 болесника са секундарним терапијским неуспехом показали да је повећање нивоа CP након стимулације тест-оброком добар показатељ инсулинске зависности у секундарном терапијском неуспеху. Поцан (*Pozzan*) и сарадници [12] су утврдили да је одговор CP на стимулацију тест-оброком бољи показатељ резидуалне функције бета-ћелија код болесника са вишим базалним нивоом CP , што је потврђено и нашим истраживањем. Према резултатима студије *DCCT*, циљне вредности ΔCP после тест-оброка за увођење монотерапије инсулином су 0,20-0,50 $nmol/l$ [13]. Нису јасно дефинисане вредности постпрандијалног одговора CP у секундарном терапијском неуспеху које би одредиле увођење инсулина у комбиновану терапију. Медсбад (*Madsbad*) и сарадници [14] су показали да основни нивои CP имају слабију предиктивну вредност у процени инсулинске зависности. Слично томе, у нашој студији ниво CP наташте утицао је на постигнути ниво гликемије наташте само код испитаника без метаболичког синдрома.

Испитујући значај индекса $HOMA-B$ за процену резидуалне функције бета-ћелија у секундарном терапијском неуспеху, Таверна (*Taverna*) и сарадници [15] су показали да је он добар предиктор резерве инсулина. У нашем истраживању индекс $HOMA-B$ је утицао само на постигнути ниво $HbA1c$ код испитаника прве групе. Слабија предиктивна вредност $HOMA-B$ у односу на постпрандијално повећање нивоа CP у нашем испитивању мора се узети с резервом. Наиме, метода радиоимуноесеја, која је коришћена за одређивање инсулина, има висок проценат интерреак-

ције с проинсулином и производима његове разградње. На недовољну поузданост индекса *НОМА-В* у нашем истраживању утицао је и начин узимања узорка крви за мерење концентрације инсулина у плазми. Волас (*Wallace*) и сарадници [16] препоручују узимање три узорка крви у петоминутном интервалу због пулзатилног лучења инсулина, што у нашој студији није примењено.

Савремени приступ лечења ДМ тип 2 подразумева ранију примену комбиноване терапије с оралним хипогликемијским агенсима и ранију примену инсулина [17]. Повећан терапијски ефекат код болесника с метаболичким синдромом који су имали лоше почетно лучење инсулина могао би се остварити комбинацијом инсулина и метформина или инсулина и тиазолидинедiona, чиме се делује синергистички на оба по ремећаја. Код болесника без параметара метаболичког синдрома и са добром резидуалном функцијом бета ћелија повећано дејство могла би имати комбинација сулфонилуреа и метформина или сулфонилуреа и тиазолидинедiona, уз додатак меглитинида, акарбозе или инкретинских миметика, односно инхибитора дипеп-

тидил-пептидазе за постпрандијалне скокове нивоа гликемије. Комбинација сулфонилуреа и метформина код ових болесника могла би имати повећан ефекат не само на гликорегулацију, резистенцију на инсулин и лучење инсулина, већ и на смањење нежељених дејстава, као што су хипогликемија, повећање телесне тежине и артеријског притиска.

ЗАКЉУЧАК

Резултати истраживања показују да су клинички параметри метаболичког синдрома добар, али не увек и довољно поуздан начин одабира одговарајућег облика комбиноване терапије. Истовремена процена резидуалног лучења инсулина у секундарном терапијском неуспеху може допунски упутити на избор оптималног терапијског режима одражавањем актуелног капацитета лучења инсулина. Одговор *СР* на стимулацију тест-оброком поуздан је и једноставан тест за процену резидуалног лучења инсулина, који је погодан за примену у свакодневној клиничкој пракси.

ЛИТЕРАТУРА

- UK Prospective Study Group. UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years therapy of type 2 diabetes: A progressive disease. *Diabetes*. 1995; 44:1249-58.
- Dworacka M, Abramczyk M, Winiarska H, Kuczynski S, Borowska M, Szczawinska K. Disproportionately elevated proinsulin levels in type 2 diabetic patients treated with sulfonylurea. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2006; 44(1):14-21.
- Chen YN, Chen SY, Zeng L, Ran JM, Xie B, Wu MY, et al. Secondary sulphonylurea failure: what pathogenesis is responsible? *Br J Biomed Sci*. 2003; 60(1):9-13.
- Nacionalni vodič dobre kliničke prakse. *Diabetes mellitus*. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2002.
- International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic Syndrome. Brussels: IDF; 2005.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration. *Diabetologia*. 1985; 28:412-9.
- De Fronzo RA, Tobin J, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979; 237(3):E214-23.
- Uwaifo GI, Fallon EM, Chin J, Elberg J, Parikh SJ, Yanovski JA. Indices of insulin action, disposal, and secretion derived from fasting samples and clamps in normal glucose tolerant black and white children. *Diabetes Care*. 2002; 25:2081-7.
- Guerrero RF, Rodriguez MM. Glucose intolerance is predicted by high fasting insulin to glucose ratio. *Diabete Metab*. 2001; 27:117-21.
- Faber OK, Binder C. C-peptide response to glucagon. A test for residual beta cell function in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1977; 26(7):605-10.
- Prando R, Odetti P, Melga P, Giusti R, Ciuchi R, Cheli V. Progressive deterioration of beta-cell function in nonobese type 2 diabetic subjects. Postprandial plasma C-peptide level is an indication of insulin dependency. *Diabetes & Metabolism*. 1996; 22(3):185-91.
- Pozzan R, Dimetz T, Gazolla HM. Discriminative capacity of fasting C-peptide levels in a functional test according to different criteria of response to a stimulus. A study of Brazilian insulin dependent diabetic patients. *Acta Diabetol*. 1997; 34(1):42-5.
- Berger B, Stenstrom G, Sundkvist G. Random C-peptide in the classification of diabetes. *Scand J Clin Lab Invest*. 2000; 60(8):687-93.
- Madsbad S, Krarup T, McNair P, Christiansen C, Faber OK, Transbol I, et al. Practical clinical value of C-peptide response to glucagon stimulation in the choice of treatment diabetes mellitus. *Acta Med Scan*. 1981; 210(3):153-6.
- Taverna MJ, Pacher F, Bruzzo G, Slama G, Selam JL. Beta cell function evaluated by HOMA as a predictor of secondary sulphonylurea failure in type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2001; 18:584-8.
- Wallace T, Jonathan CL, Matthews D. Use and abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care*. 2004; 27:1487-95.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Ferrannini E, Holman RR, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2009; 52:17-30.

Role of Standard Test Meal in Initiation of Insulin Therapy in Type 2 Diabetes

Branka Koprivica¹, Teodora Beljić-Živković², Tatjana Ille³

¹Special Hospital, Stari Slankamen, Serbia;

²Zvezdara Clinical Hospital Centre, Belgrade, Serbia;

³Department of Statistics, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Secondary monotherapy failure in diabetes mellitus type 2 occurs early in the course of disease. Choosing the optimal combination therapy depends on the primary pathogenic mechanism. Evaluation of the residual beta cell function is of primary importance in deciding whether insulin should be included in the combination therapy.

Objective To investigate the influence of standard meal test and homeostasis model assessment (HOMA-B) index, as markers of residual insulin secretion, on the efficacy of two different therapeutic strategies in secondary sulphonylurea (SU) failure.

Methods In the group of thirty subjects with diabetes type 2, metabolic syndrome and secondary SU failure, metformin (MET) was added for the following six months. In the group of 30 subjects with diabetes type 2, secondary SU failure, with no metabolic syndrome, insulin (INS) was added for the same period. During the six-month follow-up period, fasting, post-prandial, mean daily blood glucose and glycosylated haemoglobin (HbA1C) were evaluated. Fasting and meal stimulated C-peptide (CP) and insulin levels were measured at the

beginning; absolute and relative increase of CP (delta CP, delta CP%), and HOMA-B were calculated. Correlation between CP secretion and HOMA-B at the beginning and glycaemic control after six months of therapy were evaluated by using Pearson correlation coefficient.

Results Glycaemic control after six months was significantly improved in both therapeutic combinations ($p < 0.01$). However, target values were not met in either group. Stimulated CP levels correlated best with all the parameters of glycaemic control in the group SU+MET ($r -0.479$ to -0.791 ; $p < 0.01$), and in the group SU+INS ($r 0.382$ to 0.635 ; $p < 0.01$). HOMA-B correlated only with HbA1C in the SU+MET group ($r = -0.382$; $p < 0.05$).

Conclusion Clinical diagnosis of metabolic syndrome and evaluation of residual insulin secretion are necessary in choosing the best combination therapy in secondary SU failure in subjects with type 2 diabetes. Stimulated standard meal CP level is a clinically useful marker of residual insulin secretion.

Key words: type 2 diabetes; secondary sulphonylurea failure; residual insulin secretion; C-peptide; meal test