

## ИСПИТИВАЊЕ УТИЦАЈА ТРАЈАЊА ДИЈАБЕТЕСА ТИП 2 НА СЕКРЕЦИОНУ ФУНКЦИЈУ БЕТА ЋЕЛИЈА И РЕЗИСТЕНЦИЈУ НА ИНСУЛИН

Љиљана ПОПОВИЋ<sup>1</sup>, Мирослава ЗАМАКЛАР<sup>1</sup>, Катарина ЛАЛИЋ<sup>1</sup>, Олга ВАСОВИЋ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд;

<sup>2</sup>Градски завод за геронтологију, кућно лечење и негу, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

Дијабетес тип 2 је хронично метаболичко обољење у чијој патогенези значајну улогу имају поремећена секреција, поремећено деловање инсулина и повећана ендогена производња гликозе. Развој болести се одвија у неколико фаза током којих долази до квалитативних и квантитативних промена секреторне функције бета ћелија. Циљ овог рада је био да се утврди утицај трајања дијабетеса на секреторну функцију бета ћелија и резистенцију на инсулин. Резултати рада су указали на постојање статистички значајне негативне корелације између трајања дијабетеса и инсулинемије наше, као и секреторне функције бета ћелија процењиване применом индекса *HOMA β*. Утврђена је и статистички значајна негативна корелација између трајања дијабетеса и резистенције на инсулин процењиване применом индекса *HOMA IR*. Утврђена је и статистички значајна позитивна корелација између секреторне способности бета ћелија (инсулинемија наше и *HOMA β*) и резистенције на инсулин процењиване индексом *HOMA IR* независно од трајања дијабетеса. На основу добијених резултата закључено је да се секреторна способност бета ћелија процењивана индексом *HOMA β* значајно смањује са трајањем дијабетеса и да се смањењем инсулинемије наше с повећањем трајања дијабетеса смањује и степен резистенције на инсулин процењиване индексом *HOMA IR*.

**Кључне речи:** дијабетес тип 2; секреција инсулина; резистенција на инсулин; трајање дијабетеса

### УВОД

За настанак дијабетеса тип 2 значајни су: 1) смањење осетљивост циљних ткива – мишићног (на потрошњу гликозе стимулисане инсулином) и масног (на инхибиционо дејство инсулина на липолизу и отпуштање неестерификованих масних киселина); 2) измењена функција бета ћелија, генски условљена или стечена услед гликотоксичног [1-3] и липотоксичног [4] дејства хипергликемије и повишених нивоа неестерификованих масних киселина, односно других фактора на секрецију инсулина; 3) повећана производња гликозе у јетри и отпуштање гликозе у циркулацију због губитка ауторегулационог дејства хипергликемије на смањење производње гликозе у јетри, као и због повећаног прилива неестерификованих масних киселина (НЕМК) и тиме условљене повећане гликонеогенезе, што делом може бити последица резистенције на дејство инсулина и на нивоу јетре. На нивоу јетре, у дијабетесу тип 2 постоји резистенција на нормални супресивни ефекат хипергликемије и инсулина на гликонеогенезу и гликогенолизу [5]. Испољена декомпензација гликозне хомеостазе настаје тек онда када бета ћелија, и поред максималног појачања секреције инсулина, не успева да постигне довољан ниво концентрације инсулина у плазми који је потребан за супресију ослобађања НЕМК и глицерола из масног ткива; тада хипергликемија постаје неизбежна патофизиолошка последица, која је обично праћена дислипидемијом [6].

Развој дијабетеса тип 2 се одвија у неколико фаза. У најранијим стадијумима благи поремећај функције бета ћелија у условима резистенције на инсулин доводи до постпрандијалне хипергликемије. Током болести оштећење бета ћелије постаје израженије, а

манифестује се поремећајем не само прве, већ и друге фазе секреције инсулина и хипергликемијом наше и постпрандијално [7].

### ЦИЉ РАДА

Имајући у виду бројна испитивања рађена последњих година која указују на значај поремећене секреције и деловања инсулина, на повећану ендогену производњу гликозе у патогенези дијабетеса тип 2, као и на сазнање да се развој болести одвија у неколико фаза током којих долази до квалитативних и квантитативних измена секреторне функције бета ћелија, овај рад је имао циљ да се испитају промене у секреторној способности бета ћелија и у резистенцији на инсулин током трајања дијабетеса, као и њихова повезаност.

### МЕТОД РАДА

Испитивањем је обухваћено 45 болесника оба пола код којих је дијагностикован тип 2 дијабетеса. Болесници су у просеку били стари  $59,8 \pm 3,9$  година. Сврстани су у две групе (А и Б) према трајању дијабетеса. Групу А су чинили испитаници код којих је дијабетес трајао до пет година, а групу Б испитаници код којих је дијабетес трајао дуже од пет година. Свих 45 испитаника су поред основне болести одликовале и гојазност, хипертензија, лоша гликорегулација и дислипидемија. Испитивање је спроведено у Центру за дијабетес Института за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клиничког центра Србије у Београду.

Гојазност је процењивана према индексу телесне масе (ИТМ), који је изражен у  $kg/m^2$ . Код сваког испитаника је обављено мерење телесне тежине (ТТ) и телесне висине (ТВ) и на основу тих вредности израчунаван је ИТМ према формули:

$$\text{ИТМ (kg/m}^2\text{)} = \text{ТТ (kg)} / \text{ТВ (m}^2\text{)},$$

при чему су као нормалне означене вредности од 20 до  $25 kg/m^2$ , док се прекомерном тежином сматрала вредност ИТМ од 25 до  $29,9 kg/m^2$ . Гојазност је одликовала вредност ИТМ од  $30 kg/m^2$  и више [8]. Код сваког испитаника обављено је мерење (у стојећем положају, изјутра, наште) обима струка на нивоу умбиликуса и кука на најширем делу глутеусног предела, према препорукама Светске здравствене организације [8], а затим је прерачунао однос струка и кука (СКО). Вредности СКО веће од 0,95 за мушкарце и 0,80 за жене указивале су на абдоменски тип гојазности код испитаних болесника.

Одређивање гликемије у серуму је обављено методом коришћења ензима гликозооксидазе (прибор *Beckman*) изјутра, наште и после дванаесточасовног гладовања током ноћи. Референтна вредност гликемије у серуму била је 3,9-6,1  $mmol/l$ . Вредност нивоа инсулина у серуму одређивана је методом радиоимунесеја (PEG), коришћењем RIA комплета ИНЕП, Земун, стандардизованог према референтном препарату Светске здравствене организације (66/304). Као нормалан наведен је опсег концентрација имунореактивног инсулина од 1 до 20  $mIU/l$  у серуму код здравих особа после гладовања током ноћи. Модел *НОМА* (*Homeostasis Model Assessment*) испитивања хомеостазе предложен је као модел за испитивање функције бета ћелија и резистенције на инсулин, а израчунаван је коришћењем вредности концентрација гликозе и инсулина наште [9, 10]. *НОМА* индекси секреције инсулина и осетљивости на инсулин су прерачунаване помоћу претходно описаног алгорита [11]. Модел претпоставља да је код особе нормалне тежине и старости до 35 година резистенција на инсулин 1, а функција бета ћелија 100%.

*НОМА* индекс резистенције на инсулин (*НОМА IR*) се израчунава по формули [11]:

$$\text{НОМА IR} = \text{инсулинемија наште (mIU/l)} \times \text{гликемија наште (mmol/l)} / 22,5;$$

*НОМА* индекс функције бета ћелија (*НОМА  $\beta$* ) се израчунава по формули [11]:

$$\text{НОМА } \beta = 20 \times \text{инсулинемија наште (mIU/l)} / \text{гликемија наште (mmol/l)} - 3,5.$$

Подаци су статистички обрађени и анализирани применом одговарајућих статистичких програма (*SPSS 7.5* и *Excel*).

## РЕЗУЛТАТИ

Испитано је 14 мушкараца (31,3%) и 31 жена (68,9%). Испитаници су, сходно трајању дијабетеса, сврстани у две групе. Групу А је чинило 20 болесника (44,4%) код којих је дијабетес трајао до пет година, а групу Б 25 болесника (55,6%) код којих је дијабетес трајао дуже од пет година. Испитаници су у просеку

ТАБЕЛА 1. Одлике болесника.  
TABLE 1. Characteristics of patients.

Одлике Characteristics	Група А Group A	Група Б Group B	Укупно Total	
Број болесника Number of patients	20 (44.4%)	25 (55.6%)	45 (100%)	
Пол Gender	Женски Female	16	15	31 (68.9%)
	Мушки Male	4	10	14 (31.3%)
Старост (године) Age (years)	60.80±3.39	58.92±4.06	59.7±3.86	

били стари  $59,7\pm 3,86$  година; у групи А просечна старост испитаника је била  $60,8\pm 3,39$  година, а у групи Б  $58,9\pm 4,06$  година (Табела 1).

Просечна вредност индекса телесне масе (ИТМ) код болесника била је  $31,64\pm 4,24 kg/m^2$ ; у групи А просечна вредност ИТМ је била  $33,82\pm 4,74 kg/m^2$ , а у групи Б  $29,89\pm 2,81 kg/m^2$  ( $t=3,392$ ;  $p<0,01$ ). Просечна вредност односа обима струка и кука (СКО) била је  $0,98\pm 0,06$ , колико је износила и код испитаника групе А, односно испитаника групе Б ( $t=0,264$ ;  $p>0,05$ ). Просечна вредност гликемије код испитаних болесника била је  $10,06\pm 2,05 mmol/l$ ; код испитаника групе А била је  $9,81\pm 1,91 mmol/l$ , а код испитаника групе Б  $10,25 mmol/l$  ( $t=-0,683$ ;  $p>0,05$ ). Код свих испитаника средње вредности гликемије су биле сличне, не само у апсолутним вредностима, већ и у вредностима коефицијента варијације (19,47% према 21,19%). Просечна вредност инсулинемије код болесника била је  $21,61\pm 9,33 mIU/l$ ; код испитаника групе А просечна вредност инсулинемије је била  $28,63\pm 9,65 mIU/l$ , а у групи Б  $15,99\pm 3,48 mIU/l$ . Код болесника групе А ниво инсулина је био виши него код испитаника групе Б, а такође је био виши од горње границе нормалних вредности, али је у тој групи забележена и нехомогеност с обзиром на то да су и стандардна девијација (9,65 према 3,48) и коефицијент варијације (33,71% према 21,75 %) били већи. У групи Б вредности инсулина су биле у границама нормалних вредности. Између испитаника групе А и групе Б утврђена је статистички значајна разлика у вредностима инсулинемије ( $t=6,412$ ;  $p<0,01$ ). Просечна вредност индекса *НОМА*  $\beta$  је била  $72,67\pm 40,42$ ; код испитаника групе А она је била  $97,67\pm 42,29$ , а код испитаника групе Б

ТАБЕЛА 2. Анализирани параметри код болесника.  
TABLE 2. Analyzed parameters of patients.

Параметри Parameters	Група А Group A	Група Б Group B	<i>p</i>
Индекс телесне масе ( $kg/m^2$ ) Body Mass Index ( $kg/m^2$ )	33.82±4.74	29.89±2.81	<0.01
Однос обима струка и кука Waist to hip ratio	0.98±0.06	0.98±0.06	>0.05
Гликемија ( $mmol/l$ ) Glycemia ( $mmol/l$ )	9.81±1.91	10.24±2.17	>0.05
<i>HbA1c</i> (%)	8.81±0.87	9.12±0.83	>0.05
Инсулинемија ( $mIU/l$ ) Insulinemia ( $mIU/l$ )	28.63±9.65	15.99±3.48	<0.01
<i>НОМА</i> $\beta$ (%)	97.67±42.29	52.67±25.33	<0.01
<i>НОМА IR</i>	12.55±5.18	7.25±2.06	<0.01

52,67±25,33 ( $t=5,190$ ;  $p<0,01$ ). Просечна вредност индекса *HOMA IR* код болесника била је 9,61±4,58; код болесника групе А она је била 12,55±5,18, а код болесника групе Б 7,25±2,06 ( $t=4,549$ ;  $p<0,01$ ) (Табела 2).

Анализирајући повезаност трајања дијабетеса с осталим параметрима, установљена је статистички значајна негативна корелација између трајања дијабетеса и ИТМ ( $r=-0,482$ ;  $p<0,01$ ). Такође, утврђена је негативна корелација између трајања дијабетеса и вредности индекса *HOMA IR* ( $r=-0,685$ ;  $p<0,01$ ) (Табела 3). Анализирајући повезаност између инсулинемије и осталих параметара, установљена је статистички значајна позитивна корелација између нивоа инсулина у крви и вредности индекса *HOMA IR* ( $r=0,861$ ;  $p<0,001$ ) и код болесника код којих је дијабетес трајао до пет година, и код болесника код којих је дијабетес трајао дуже од пет година (Табела 4). Анализирајући повезаност секреторне способности бета ћелија изражене индексима *HOMA β* и *HOMA IR*, установљена је статистички значајна позитивна корелација и код болесника код којих је дијабетес трајао до пет година ( $r=0,392$ ;  $p<0,05$ ), и код испитаника код којих је дијабетес трајао дуже од пет година ( $r=0,368$ ;  $p<0,05$ ) (Табела 5).

**ТАБЕЛА 3.** Корелација између трајања дијабетеса и других анализираних параметара.

**TABLE 3.** Correlation of diabetes duration and other analyzed parameters.

Параметри Parameters	Корелација Correlation
Гликемија (mmol/l) Glycemia (mmol/l)	$r=0,141$ ; $p>0,05$
Инсулинемија (mIU/l) Insulinemia (mIU/l)	$r=-0,664$ ; $p<0,01$
<i>HOMA IR</i>	$r=-0,568$ ; $p<0,01$
<i>HOMA β</i> (%)	$r=-0,639$ ; $p<0,01$
Индекс телесне масе (kg/m <sup>2</sup> ) Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	$r=-0,482$ ; $p<0,01$

$r$  – Пирсонов коефицијент корелације;  $p$  – ниво значајности корелације

$r$  – Pearson's correlation coefficient;  $p$  – level of the correlation significance

**ТАБЕЛА 4.** Корелација између инсулинемије и других анализираних параметара.

**TABLE 4.** Correlation of insulinemia and other analyzed parameters.

Параметри Parameters	Група А Group A	Група Б Group B
<i>HOMA IR</i>	$r=0,732$ ; $p<0,001$	$r=0,616$ ; $p<0,01$
<i>HOMA β</i> (%)	$r=0,861$ ; $p<0,001$	$r=0,645$ ; $p<0,05$

**ТАБЕЛА 5.** Корелација између индекса *HOMA β* и других анализираних параметара.

**TABLE 5.** Correlation of *HOMA β* index and other analyzed parameters.

Параметри Parameters	Група А Group A	Група Б Group B
Инсулинемија (mIU/l) Insulinemia (mIU/l)	$r=0,732$ ; $p<0,001$	$r=0,616$ ; $p<0,01$
<i>HOMA IR</i>	$r=0,392$ ; $p<0,05$	$r=0,368$ ; $p<0,05$

## ДИСКУСИЈА

Дијабетес тип 2 настаје услед садејства генских и фактора околине који ремете функцију бета ћелија и осетљивост ткива на инсулин. Верује се да генски фактори првенствено утичу на функцију бета ћелија, а да су стечени фактори (гојазност, физичка неактивност, гликозна и липидна токсичност) одговорни за резистенцију на инсулин [12]. Дијабетес тип 2 се одликује комбинацијом најмање три оштећења, укључујући дисфункцију бета ћелија, резистенцију на инсулин на нивоу скелетних мишића и повећану ендогену производњу гликозе [13]. Као што је већ речено, једна од одлика дијабетеса тип 2 јесте и измењени одговор инсулина на гликозни стимулус [14, 15]. Основна оштећења функције бета ћелија код болесника са дијабетесом тип 2 су: смањена прва и друга фаза секреције инсулина, смањење раног инсулинског одговора током оралног испитивања подношења гликозе, смањење пулзатилног и осцилаторног лучења инсулина, повећано ослобађање молекула сличних проинсулину и немогућност компензовања резистенције ткива на инсулин. Контрадикторни су налази када је у питању смањење масе бета ћелија код особа оболелих од дијабетеса тип 2. Маса бета ћелија првенствено зависи од равнотеже између раста и обнављања ћелија (путем неогенезе или репликације постојећих ћелија) и смрти ћелија (путем апоптозе или некрозе). Постоје подаци да хронично повећан ниво неестерификованих масних киселина (НЕМК) може изазвати апоптозу путем измена концентрације церамида, водећи повећаној производњи индучибилне синтазе азот-моноксида (*iNOS*) [16]. Повећање нивоа *iNOS* води повећању азот-моноксида (*NO*), што може допринети смањењу масе бета ћелија [16]. Други могући механизам који објашњава типично смањење масе бета ћелија које се јавља код дијабетеса тип 2 јесте и депонување амилоида у хуманом панкреасним острвцима, што је одавно препознато као кључна патолошка одлика болести [17-19]. Ови депозити су сачињени углавном од амилоидног пептида острваца (*IAPP*) или амилина, који је забележен код више од 90% особа са дијабетесом тип 2 [18, 19]. Депонување амилоида у острвцима се догађа већ у најранијим стадијумима болести, изазивајући прогресивни губитак масе острваца, а пре свега бета ћелија [20]. Иако механизам формирања амилоида још није у потпуности јасан, претпоставља се да повећан унос масти храном може имати значајну улогу [15].

Резултати наше студије су показали да је ИТМ код болесника код којих је дијабетес трајао до пет година био значајно већи него код болесника код којих је дијабетес трајао дуже од пет година. Насупрот ИТМ, просечне вредности односа обима струка и кука код испитаника обе групе биле су исте, независно од трајања дијабетеса и разлика у просечним вредностима ИТМ. Дакле, испитанике обе групе је одликовао абдоменски тип гојазности. Обе групе је такође одликовало слично метаболичко стање, односно лоша гликорегулација. Код болесника са краћим трајањем болести (група А) утврђена је статистички значајно већа секреторна способност бета ћелија. Стандардна девијација (42,29 према 25,33) и коефицијент

варијације (43,30% према 48,08%) су били изузетно високи у тој групи испитаника, што указује на нехомогеност групе, која би се могла објаснити дужим трајањем болести пре постављања дијагнозе дијабетеса. Између испитаника групе А и групе Б утврђена је статистички значајна разлика у просечним вредностима индекса *HOMA β*, што показује да са трајањем дијабетеса долази до смањења секреторне способности бета ћелија. Установљена је статистички значајна позитивна корелација између индекса *HOMA β* као показатеља секреторне функције бета ћелија с инсулинемијом, индексом *HOMA IR*, као и негативна корелација са трајањем дијабетеса.

Инсулин-резистентна стања, као што је дијабетес тип 2, одликују се смањеном способношћу инсулина да стимулише преузимање гликозе у мишићне и ћелије масног ткива, као и да инхибише производњу гликозе у јетри. Још није сасвим јасно да ли резистенција на инсулин претходи попуштању функције бета ћелија у еволуцији болести или се дешава обрнуто. Неке од студија пресека [21] показују тесну везу између смањења прве фазе секреције инсулина и резистенције на инсулин. Једном успостављена хипергликемија постаје самоокидач даљег процеса у којем гликозна токсичност утиче инхибишуће на деловање инсулина и његову секрецију. У условима хиперинсулинемије (на пример, код гојазности) смањује се број инсулинских рецептора на ћелијама циљних ткива, а њихов се афинитет смањује као последица интернализације и негативне хомотропне регулације (појава да рецептори око рецептора за који се везао инсулин губе афинитет за инсулин) [22]. Појава смањивања броја и афинитета рецептора за инсулин означена је као нисходна или тзв. *down* регулација. Обрнуто, у условима хипоинсулинемије (на пример, при гладовању) долази до повећања броја рецептора и афинитета за инсулин, односно усходне или тзв. *up* регулације. На број инсулинских рецептора могу утицати и други фактори, као што су физичка активност, дијета и контрарегулациони хормони [23].

Резултати наше студије показују да су болесници код којих је дијабетес трајао до пет година имали већи степен резистенције на инсулин, вероватно због нисходне регулације инсулинских рецептора у условима хиперинсулинемије, али и због гликозне токсичности у условима лоше метаболичке контроле. Као друго објашњење може се навести чињеница да су испитаници из групе А превасходно лечени дијетом, за разлику од испитаника групе Б, који су поред дијететског режима добијали и препарате сулфонилуреје друге генерације, који би, теоретски посматрано, могли у највећој дози остваривати и екстрапанкреасне ефекте. Такође, као објашњење разлика у индексу *HOMA IR* међу групама може се сматрати чињеница да су испитаници групе А имали знатно већи ИТМ. Анализом повезаности између индекса *HOMA IR* и осталих испитиваних параметара установљена је статистички значајна позитивна повезаност са инсулинемијом, као и негативна корелација са трајањем дијабетеса.

Резултати нашег испитивања су указали на негативну корелацију између трајања дијабетеса и ин-

сулинемије, индекса *HOMA IR* и *HOMA β*, телесне тежине и ИТМ. Наведени резултати су у сагласности с резултатима досад објављених студија [24-28, 29] да се развој дијабетеса тип 2 одвија у неколико фаза. У најранијим стадијумима болести благи поремећај функције бета ћелија у условима резистенције на инсулин доводи до настанка постпрандијалне хипергликемије. Касније, с обзиром на то да резистенција на инсулин остаје неизмењена, оштећење бета ћелије постаје израженије и исказује се поремећајем не само прве, већ и друге фазе секреције инсулина и хипергликемијом наشته и постпрандијално. Сазнање о међуповезаности резистенције на инсулин и дисфункције бета ћелија довело је до описивања повратне спреге између панкреаса и периферних инсулинских циљних ткива која омогућава бета ћелијама компензацију измена осетљивости тела на инсулин. Иако природа молекула укључених у ову повратну спрегу још није позната, предложен је извештај број гена, односно ензима кандидата који ће бити у жижи даљих испитивања. Истраживања која су у току све су ближе развоју метода који ће омогућити препознавање особа код којих постоји висок ризик да обеле од дијабетеса тип 2. Имајући у виду значај резистенције на инсулин и дисфункције бета ћелија у етиологији дијабетеса тип 2, јасно је да симултано терапијско циљање ових ненормалности може одложити не само настанак, већ и прогресију болести. Код испитаника укључених у нашу студију показана је, пре свега, јасна негативна корелација између трајања дијабетеса и инсулинемије, као и индекса *HOMA β*, што потврђује податке из литературе да са трајањем дијабетеса долази до значајног смањења функционалног капацитета бета ћелија, као и нивоа инсулина у крви.

## ЗАКЉУЧАК

Испитивање је спроведено у складу с резултатима бројних студија које су указале на значај поремећене секреције инсулина и његовог деловања у патогенези дијабетеса тип 2. Узимајући у обзир и сазнања да се развој болести одвија у неколико фаза током којих долази до квалитативних и квантитативних измена секреторне функције бета ћелија, наши налази указују на то да постоји статистички значајна негативна корелација између трајања дијабетеса и инсулинемије наشته, односно секреторне функције бета ћелија процењиване применом индекса *HOMA β*, као и трајања дијабетеса и резистенције на инсулин процењене индексом *HOMA IR*. Такође је утврђена значајна позитивна корелација између секреторне способности бета ћелија (инсулинемија наشته и *HOMA β*) и резистенције на инсулин процењиване индексом *HOMA IR* без обзира на трајање дијабетеса.

Дакле, секреторна способност бета ћелија (процењивана индексом *HOMA β*) се значајно смањује са трајањем дијабетеса. Било је очекивано да резистенција на инсулин остане мање-више слична током трајања болести. Ипак, са трајањем дијабетеса смањује се и степен резистенције на инсулин процењива-

ване индексом *HOMA IR*. Није, међутим, сасвим јасан разлог смањења резистенције на инсулин са трајањем дијабетеса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Yki-Jarvinen H. Acute and chronic effects of hyperglycaemia on glucose metabolism. *Diabetologia* 1990; 33:579-85.
2. Rossetti L, Giaccari A, De Fronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990; 13:610.
3. Yki-Jarvinen H. Glucose toxicity. *Endocr Rev* 1992; 13:415-31.
4. Bjorklund A, Yaney G, McGarry JD, Weir G. Fatty acids and beta-cell function. *Diabetologia* 1997; 40:B21-B26.
5. Olefsky JM, Kolterman OG. Mechanism of insulin resistance in obesity and non-insulin dependent (type II) diabetes. *Am J Med* 1981; 70:151-68.
6. Reaven GM. The Fourth Musketeer – from Alexandre Dumas to Claude Bernard. *Diabetologia* 1995; 38:3-13.
7. Pratley RE, Weyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44:929-45.
8. Bjorntorp P, Brodoff BN. *Obesity*. New York: Lipincott; 1992.
9. Haffner MS, Kennedy E, Gonzales C, et al. A prospective analysis of the HOMA model: The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 1996; 19:1138-41.
10. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-9.
11. Haffner MS, Miettinen H, Stern PM. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997; 20(7):1087-97.
12. Gerich JE, Smith TS. Beta cell defects and pancreatic abnormalities in type 2 diabetes. In: Pickup JC, editor. *Diabetes mellitus*. New York: Blackwell; 2003. Chap 23.
13. Tripathy D, Eriksson KF, Orho-Melander M, Fredriksson J, Ahlquist G, Groop L. Parallel insulin resistance and beta cell decompensation in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47:782-93.
14. Pratley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1967; 46:1954-62.
15. Pfeifer MA, Halter JB, Porte DJ. Insulin secretion in diabetes mellitus. *Am J Med* 1981; 70:579-88.
16. Unger RH, Zhou YT. Lipotoxicity of beta-cells in obesity and in other causes of fatty acid spillover. *Diabetes* 2001; 50(Suppl 1): S118-S121.
17. Bell ET. Hyalinization of the islets of langerhans in nondiabetic individuals. *Am J Pathol* 1959; 35:801-5.
18. Westermark P. Quantitative studies on amyloid in the islets of Langerhans. *Ups J med Sci* 1972; 77:91-4.
19. Clark A, Saad MF, Nezzet T, et al. Islet amyloid polypeptide in diabetic and non-diabetic Pima Indians. *Diabetologia* 1990; 33:285-9.
20. Grodsky GM. A new phase of insulin secretion. How will it contribute to our understanding of beta-cell function? *Diabetes* 1989; 38:673-8.
21. Yki-Jarvinen H. Insulin resistance in type 2 diabetes. In: Pickup JC, editor. *Diabetes mellitus*. New York: Blackwell; 2003. Chap 22.
22. Andres R, Swerdloff R, Pozefsky T, Coleman D. Manual feedback technique for the control of blood glucose concentration. In: *Automation in Analytical Chemistry*. Skeggs; Medidat; 1966. p.486-91.
23. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 273:E214-E223.
24. Olefsky JM. Insulin resistance and the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes: cellular and molecular mechanisms. In: Efendić S, Ostenson CG, Vranić M, editors. *New concepts in the pathogenesis of NIDDM*. New York: Plenum; 1993. p.233-71.
25. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus: prospective studies in Pima Indians. *N Engl J Med* 1993; 329:1988-92.
26. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, et al. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992; 340:925-9.
27. Skarfors ET, Selinus KJ, Lithell HO. Risk factors for developing non-insulin dependent diabetes: a 10-year follow-up of men in Uppsala. *Br Med J* 1991; 303:755-60.
28. De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferannini E. Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview. *Diabetes Care* 1992; 15:318-68.
29. Bjorntorp P, Brodoff BN. *Obesity*. New York: Lipincott; 1992.

## ANALYSIS OF THE EFFECT OF DIABETES TYPE 2 DURATION ON BETA CELL SECRETORY FUNCTION AND INSULIN RESISTANCE

Ljiljana POPOVIĆ<sup>1</sup>, Miroslava ZAMAKLAR<sup>1</sup>, Katarina LALIĆ<sup>1</sup>, Olga VASOVIĆ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

<sup>2</sup>City Centre for Gerontology, Home Treatment and Care, Belgrade

### ABSTRACT

Diabetes type 2 is a chronic metabolic disorder. Pathogenesis of diabetes type 2 results from the impaired insulin secretion, impaired insulin action and increased endogenous glucose production. Diabetes evolves through several phases characterized by qualitative and quantitative changes of beta cell secretory function. The aim of our study was to analyze the impact of diabetes duration on beta cell secretory function and insulin resistance. The results indicated significant negative correlation of diabetes duration and fasting insulinemia, as well as beta cell secretory function assessed by HOMA  $\beta$  index. Our study also found significant negative correlation of diabetes duration and insulin resistance assessed by HOMA IR index. Significant positive correlation was established between beta cell secretory capacity (fasting insulinemia and HOMA  $\beta$ ) and insulin resistance assessed by HOMA IR index, independently

of diabetes duration. These results indicate that: beta cell secretory capacity, assessed by HOMA  $\beta$  index, significantly decreases with diabetes duration. In parallel with decrease of fasting insulinemia, reduction of insulin resistance assessed by HOMA IR index was found as well.

**Key words:** diabetes type 2; insulin secretion; insulin resistance; diabetes duration

Ljiljana POPOVIĆ  
Institut za endokrinologiju, dijabetes i  
bolesti metabolizma  
Dr Subotića 13, 11000 Beograd  
Tel.: 011 361 6317 / lokal 188  
E-mail: ljpopovic@beatel.yu