

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Jelena Stojanović**

**UTICAJ RANOG UVOĐENJA INSULINSKE TERAPIJE NA  
OČUVANJE BETA-ĆELIJSKE FUNKCIJE KOD PACIJENATA  
SA NOVOOTKRIVENIM DIJABETES MELITUSOM TIP 2**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**Beograd, 2023**

**BELGRADE UNIVERSITY  
MEDICAL FACULTY**

**Jelena Stojanović**

**THE IMPACT OF EARLY INSULIN TREATMENT ON BETA  
CELL FUNCTION PRESERVATION IN NEWLY DIAGNOSED  
TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

**DOCTORAL DISSERTATION**

**Belgrade, 2023**

**Mentor****Prof. dr Teodora Beljić-Živković**

Kliničko odeljenje za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za interne bolesti,  
Kliničko bolnički centar „Zvezdara”, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

**Članovi komisije za ocenu završne doktorske disertacije:**

1. Prof. dr Milan Petakov, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma,  
Univerzitetski klinički centar Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

2. Prof. dr Aleksandar Đukić, Centar za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički  
centar Kragujevac, Klinika za internu medicinu, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u  
Kragujevcu

3. Doc. dr Ljiljana Lukić, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma,  
Univerzitetski klinički centar Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

**Datum odbrane: \_\_\_\_/\_\_\_\_ 2023 godine**

## **Zahvalnica:**

Kliničko-istraživački deo doktorata sproveden je na Kliničkom odeljenju za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinike za interne bolesti KBC „Zvezdara”, pod supervizijom Prof. dr Teodore Beljić Živković (mentora), uz zahvalnost rukovodstvu KBC „Zvezdara”.

Izražavam posebnu zahvalnost svim pacijentima koji su nesebično pristali da učestvuju u ovoj studiji.

Zahvalna sam svim lekarima, sestrama i tehničarima Odeljenja endokrinologije, kao i zaposlenima u biohemijskoj i imunohemijskoj laboratoriji Kliničko Bolničkog Centra „Zvezdara”.

Zahvalnost dugujem rukovodstvu i zaposlenima u biohemijskom odseku laboratorije „Beolab” u Beogradu, za saradnju, nesebičnu pomoć i kolegijanost.

Zahvalna sam na pomoći Zadružbine „Dr Jelisaveta i Dr Ivan Šegović" koja je u velikoj meri pomogla da uspešno realizujem i publikujem ovaj svoj naučni rad. Takođe se zahvaljujem koautorima radova koji su proizašli kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske teze:

Prof. dr Teodori Beljić Živković (za kreiranje koncepta teze, metodologiju, superviziju, recenziju i uređivanje);

Doc. dr Marku Stojanoviću (za formalnu analizu, metodologiju)

Ass. dr Marini Anđelić Jelić; Kl. ass Miljanki Vuksanović; Kl. ass Milici Marjanović Petković; dr Biljani Jojić (za prikupljanje podataka, istraživanje).

Najveću zahvalnost dugujem svom mentoru, Prof. dr Teodori Beljić Živković za viziju, strpljenje, podršku, poverenje i stalni podsticaj ličnim primerom.

*Veliko hvala mojoj porodici, Marku, Luki i Lazaru, za ljubav, strpljenje, razumevanje i podršku!*

## ***Posveta***

*Mojim dragim roditeljima i mom bratu,  
za svu pruženu ljubav, neizmernu podršku  
i trud da u meni opstanu njihova moralna i ljudska načela  
na koja sam danas ponosna!*

## UTICAJ RANOG UVOĐENJA INSULINSKE TERAPIJE NA OČUVANJE BETA-ĆELIJSKE FUNKCIJE KOD PACIJENATA SA NOVOOTKRIVENIM DIJABETES MELITUSOM TIP 2

### **REZIME**

**Uvod:** Brojni su poremećaji krivi za nastanak dijabetes melitusa tip 2 (DM2), a najčešći su insulinska rezistencija i beta ćelijska insuficijencija. Praktično, a pouzdano testiranje stepena  $\beta$  ćelijske disfunkcije je još nedostižno. Identifikovanje reverzibilnih faktora koji doprinose disfunkciji  $\beta$  ćelija moglo bi da usmeri nalaženju bolest modifikujućih terapijskih opcija u DM2.

**Cilj:** Ispitivanje beta ćelijske funkcije standardizovanim test obrokom (STO) kod pacijenata sa novootkrivenim DM2 i poređenje efekata rane, kratkotrajne insulinske terapije sa efektima terapije oralnim agensom glimepirid, dodate na metformin, na ćelijsku funkciju, glikemijsku kontrolu i metabolizam lipida.

**Pacijenti i metode:** Analizirano je povećanje C-peptida ( $\Delta$ CP), kao razlika u vrednosti postprandijalnog i C-peptida našte kod pacijenata sa novootkrivenim DM2 (N=80; 30-65 godina; 47 muškaraca) sa inicijalnim HbA1c  $\geq 9\%$  i ITM 18,5-40 kg/m<sup>2</sup>, koji su primali nasumično inicijalnu jednomesečnu insulinsku terapiju uz metformin (grupa INS), ili oralne antijabetike - glimepirid i metformin (grupa OAD). Svi su retestirani STO nakon 3 i 12 meseci, uz praćenje C-peptida,  $\Delta$ CP, HbA1c i lipida.

**Rezultati:** Postoji povezanost prosečnog baznog C-peptida (2.29 $\pm$ 0.14 ng/ml) sa prosečnim ITM (29.7 $\pm$ 0.5 kg/m<sup>2</sup>) (p<0.01), kao i  $\Delta$ CP u STO (1.40 $\pm$ 0.20 ng/ml) sa ITM (29.7 $\pm$ 0.5 kg/m<sup>2</sup>) (p < 0.05). Bazni C-peptid se povećao za 63.6%  $\pm$  7.7%, uz značajno veće  $\Delta$ CP u STO kod žena: 1.92  $\pm$  0.33 ng/ml vs. 1.04  $\pm$  0.14 ng/ml (p<0,05). Kratkotrajna insulinska terapija je dovela do bolje glikoregulacije u 3. mesecu: HbA1c 6.26  $\pm$  0.18% vs 6.78  $\pm$  0.10% (p<0.05).  $\Delta$ CP korigovan za ITM u 3.mesecu je bio značajno veći u INS nego u OAD grupi (4.60  $\pm$  0.59 vs 3.21  $\pm$  0.34m<sup>2</sup>/kg; p<0.05), što se održavalo do 12. meseca (4.57  $\pm$  0.56 vs 3.04  $\pm$  0.34m<sup>2</sup>/kg; p<0.05). Porast  $\Delta$ CP od 3. do 12.meseca u grupi INS je bio 100.8%, prema 51.3% u OAD grupi. Prevalenca pacijenata sa  $\Delta$ CP  $\geq 2.4$  ng/ml u STO se tokom 12 meseci i u grupi INS povećala 3,2 puta, a u OAD grupi 2.4 puta (p<0.05).

**Zaključak:** Standardizovani test obrok je naturalistički test za analizu odgovora C-peptida kod pacijenata sa novootkrivenim DM2, ali pri tumačenju treba uzeti u obzir pol i ITM. Kratkotrajna insulinska terapija, u poređenju sa terapijom OAD, kod pacijenata sa novootkrivenim DM2, obezbeđuje bolju i dugotrajniju glikemijsku kontrolu, izdašniji odgovor C-peptida, dugo nakon obustavljanja terapije, sa neutralnim efektom na telesnu težinu.

*Ključne reči:* standardizovani test obrok, beta ćelija, dijabetes melitus tip 2, insulinska terapija, aterogeni indeks plazme

*Naučna oblast:* Medicina

*Uža naučna oblast:* Interna medicina – Endokrinologija

*UDK broj:* \_\_\_\_\_

## THE IMPACT OF EARLY INSULIN TREATMENT ON BETA CELL FUNCTION PRESERVATION IN NEWLY DIAGNOSED TYPE 2 DIABETES MELLITUS

### *ABSTRACT*

**Background:** Numerous disorders are responsible for the development of diabetes mellitus type 2 (DM2), the most common being insulin resistance and beta cell insufficiency. Practical but reliable beta-cell function testing is still elusive. Identifying potentially reversible contributors to beta-cell failure could hallmark possibilities for disease-modifying treatment in DM2.

**Aim:** Assessment of beta-cell function by standardized test meal (STM) in newly diagnosed DM2 patients and comparison of early short-term insulin treatment effects vs. oral-only antidiabetic agent glimepiride, both added to metformin, upon beta-cell function, glycemic control and lipid metabolism.

**Patients and Methods:** The increase in C-peptide ( $\Delta$ CP) was analyzed, as the difference between postprandial and fasting C-peptide values, in newly diagnosed DM2 patients (N=80; 30-65 years old; 47 males) with initial HbA1c  $\geq$  9% and BMI 18.5-40kg/m<sup>2</sup>, randomly assigned to one-month initial insulin treatment added to metformin (INS) or oral-only antidiabetics-glimepiride and metformin (OAD). All were STM retested after 3 months and 12 months, with follow-up of C-peptide,  $\Delta$ CP, HbA1c and serum lipids.

**Results:** BMI correlated significantly with baseline C-peptide ( $p < 0.01$ ) and C-peptide rise in STM  $-\Delta$ CP ( $p < 0.05$ ). STM increased C-peptide by  $63.6\% \pm 7.7\%$ , significantly more in women vs. men:  $1.92 \pm 0.33$ ng/ml vs.  $1.04 \pm 0.14$ ng/ml ( $p < 0.05$ ). Early short-term insulin treatment resulted in significantly better glycemic control at 3-months: HbA1c  $6.26 \pm 0.18\%$  vs  $6.78 \pm 0.10\%$  ( $p < 0.05$ ). BMI-adjusted  $\Delta$ CP at 3-months was significantly greater in INS compared to OAD group ( $4.60 \pm 0.59$  vs  $3.21 \pm 0.34$ m<sup>2</sup>/kg;  $p < 0.05$ ), persisting by 12-months ( $4.57 \pm 0.56$  vs  $3.04 \pm 0.34$ m<sup>2</sup>/kg;  $p < 0.05$ ). Average  $\Delta$ CP increase from baseline visit to 3-months was 100.8% in INS, vs 51.3% in OAD group. Prevalence of subjects reaching STM- $\Delta$ CP  $\geq$  2.4ng/ml increased over 12 months follow-up 3.2-fold in INS, vs. 2.4-fold in OAD group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** STM is naturalistic, practical tool to assess beta-cell function in newly diagnosed DM2, but interpretation may depend on gender and BMI. Short-term early insulin treatment,



compared to oral-only treatment, in newly diagnosed DM2, provides better glycemic control, extending long after insulin intervention, with neutral body weight effect.

**Key words:** Standardized test meal, beta-cell, diabetes mellitus type 2, insulin treatment, atherogenic index of plasma

*Scientific area:* Medicine

*Scientific field:* Internal medicine – Endocrinology

*UDK Number:* \_\_\_\_\_

## SADRŽAJ:

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1 Disfunkcija $\beta$ ćelija.....	1
1.2 Inkretinski koncept.....	6
1.3 Procena očuvanosti funkcije $\beta$ ćelije kod pacijenata sa novootkrivenim dijabetes melitusom tip 2 .....	7
<b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>11</b>
<b>3. ISPITANICI I METODE.....</b>	<b>12</b>
3.1 Ispitanici.....	12
3.2 Metode istraživanja.....	12
3.3 Statistička analiza.....	14
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>15</b>
4.1 Ispitanici .....	15
4.2 Procena očuvanosti $\beta$ ćelijske funkcije kod pacijenata sa novootkrivenim DM2.....	16
4.3 Ispitivanje efekta jednomesečne inicijalne terapije insulinom na povećanje stimulisane sekrecije C-peptida standardizovanim test obrokom, tokom dvanaest meseci praćenja.....	20
4.4 Ispitivanje efekta oralne terapije glimepiridom i metforminom na povećanje stimulisane sekrecije C-peptida standardizovanim test obrokom, tokom dvanaest meseci praćenja .....	21
4.5 Upoređivanje efekta inicijalne kratkoročne insulinske terapije sa efektom primene oralnim agensom glimepid na $\beta$ ćelijsku rezervu procenjenu analizom stimulisane sekrecije C-peptida tokom dvanaest meseci praćenja.....	22
4.6 Upoređivanje efekta inicijalne kratkoročne insulinske terapije i terapije oralnim antidijabetikom glimepirid na metaboličke parametre.....	25
4.6.1 Analiza vrednosti HbA1c.....	25
4.6.2 Praćenje promene vrednosti indeksa telesne mase (ITM)....	27
4.6.3 Analiza dinamike serumskih lipida.....	27
<b>5. DISKUSIJA .....</b>	<b>37</b>
<b>6. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>49</b>
<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>50</b>

## 1. UVOD

Konstantan porast broja obolelih od dijabetes melitusa tip 2 (DM2) doveo je do toga da je prevalencija DM2 u svetu poprimila pandemijske razmere. Podaci iz najnovijeg atlasa Internacionalne Federacije za dijabetes (IDF), pokazuju da trenutno svaka deseta osoba u svetu ima DM2, uz to da je od 2019. do 2021. registrovan porast od 16%, a očekuje se da do 2045. taj broj poraste na 783 miliona odraslih, tj. za čak 45% (*Hong S et al, 2021*).

U kompleksnoj patofiziologiji DM2 dominiraju dva ključna poremećaja: rezistencija ciljnih tkiva na insulin (insulinska rezistencija) i nedovoljna sekrecija insulina iz pankreasnih beta ( $\beta$ ) ćelija za kompenzaciju te rezistencije ( $\beta$  ćelijska disfunkcija) (*Ferrannini E et al, 2014*).

### 1.1 Disfunkcija $\beta$ ćelija

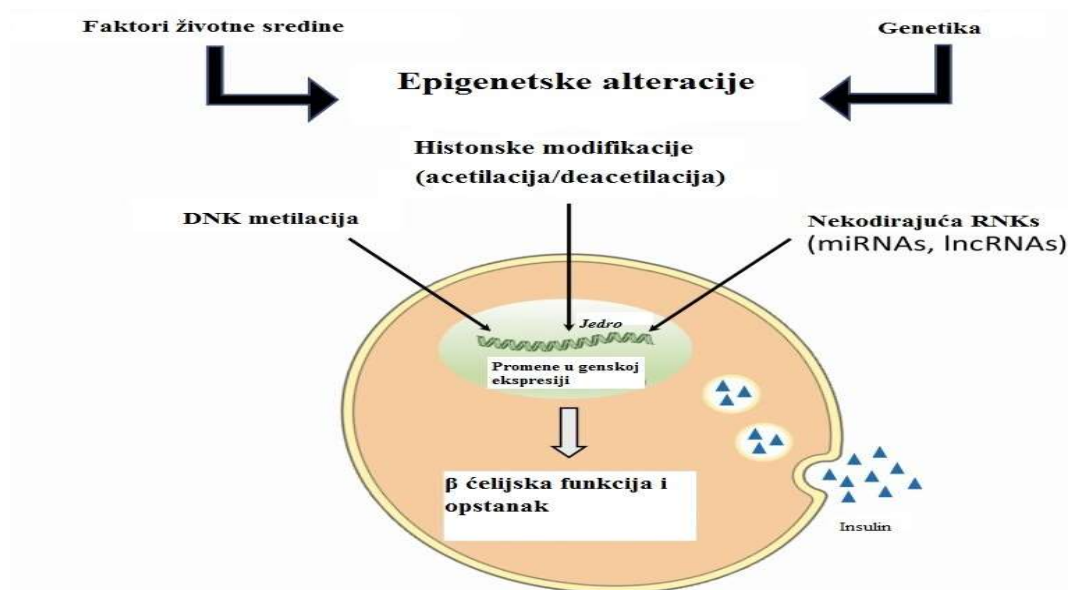
Savremena ispitivanja multifaktorijalne  $\beta$  ćelijske disfunkcije otvaraju mogućnost promene kliničkog shvatanja dijabetesa tip 2 kao progresivnog i ireverzibilnog oboljenja. Otvaraju se razmatranja o mogućnosti postizanja remisije u DM2 (*Retnakaran R et al, 2015; Liu L et al, 2018*).

Do propadanja funkcije  $\beta$  ćelije dolazi usled dejstva ireverzibilnih komponenti, kao što je gubitak mase  $\beta$  ćelija, ali i reverzibilnih komponenti poput glukotoksičnosti i lipotoksičnosti (*Kramer CK et al 2013; Kahn SE et al, 2009*).

Ireverzibilnom gubitku mase  $\beta$  ćelija veliki doprinos daju i genetski faktori i može se reći da uslovi životne sredine, poput povećanog unosa hrane i gojaznosti, imaju ključnu ulogu, a da genetika predstavlja ključni faktor (*Kahn SE et al, 2021*). Identifikovano je već preko 400 genetskih varijanti koje se povezuju sa nastankom DM2. Od njih, čak 128 su povezane sa fenotipskim karakteristikama poput gojaznosti, izmenjenog metabolizma lipida u jetri ili izvesnog stepena  $\beta$  ćelijske disfunkcije (*Mahajan A et al, 2018*). Istaknut je značaj deficita transkripcionog faktora Foxo1, jer je on neophodan za ekspresiju gena koji kodiraju insulin, glukozni transporter 2, glukokinazu i druge transkripcione faktore. Kada postoji smanjena ekspresija Foxo1 ili pak njegov potpuni deficit, pojačano se ekspimiraju geni za kodiranje glukagona, što dalje vodi proliferaciji  $\alpha$  ćelija i hiperglukagonemiji. To postavlja temelje hipoteze o „ $\beta$  ćelijskoj dediferencijaciji“ po kojoj u  $\beta$  ćeliji, usled nedostatka Foxo1, dolazi do dediferenciranja i

reprogramiranja sa posledičnim povećanim stvaranjem ne- $\beta$  ćelijskih hormona, najviše glukagona i somatostatina (Yuval D et al, 2013.) Ovakva  $\beta$  ćelijska dediferencijacija uz ćelijsku smrt dovode do gubitka mase  $\beta$  ćelija, jer su to ćelije koje se ne repliciraju lako. Pokazano je da i kod osoba sa predijabetesom postoji smanjenje mase  $\beta$  ćelija čak za oko 40%, a da kod pacijenata sa DM2 smanjenje to smanjenje mase može biti i do 63% (Kahn SE et al, 2021).

U brzini progresije bolesti, tj. u nastanku apoptoze ćelija, ali i razvoja komplikacija dijabetesne etiologije postoji velika interindividualna heterogenost. U osnovi te heterogenosti su godine (kod mlađih se registruje brža deterioracija  $\beta$  ćelija), nivo polnih hormona (naročito estrogena), socio-ekonomski status, uticaj različite konkomitantne terapije itd. Ona nastaje usled pojave epigenetskih modifikacija, sadejstvom uslova životne sredine i genetske predispozicije. Te epigenetske modifikacije su izmene na ribonukleotidima koje nastaju u toku života i podrazumevaju modifikacije DNK, modifikacije histona acetilacijom ili deacetilacijom, ili nastanak nekodirajućih RNK, poput mikro RNK (miRNA) ili RNK dugih lanaca (Long non Coding RNA- lncRNA) - slika 1.1.



Slika 1.1: Epigenetske modifikacije koje se javljaju u  $\beta$  ćeliji u dijabetesu tip 2

(adaptirano iz: Kahn SE, Endocr Rev. 2021)

Glukotoksičnost i lipotoksičnost su dva vodeća reverzibilna faktora koja doprinose propadanju  $\beta$  ćelije. Uticaj hiperglikemije i visokog nivoa slobodnih masnih kiselina (SMK) doprinose smanjenju funkcionalnosti  $\beta$  ćelije u različitoj meri, dovodeći do disregulacije adipokina

i citokina, inflamacije, hiperglukagonemije i progresivnog nakupljanja amiloida. U stanju te inflamacije, hronično je povećano stvaranje, ali i disfunkcija inflamatornih citokina iz familije interleukina (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8), zatim TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, IFN- $\gamma$  i brojnih hemokina (CCL2, MCP1, and CXCL1) (*Kahn SE et al, 2021*). Tada postoji i deficit HDL frakcije holesterola koje posledično dovodi do smanjenog otpremanja holesterola iz  $\beta$  ćelije. To povećano nakupljanje holesterola indukuje apoptozu i sekretorni poremećaj  $\beta$  ćelije. Pokazano je da je HDL važan regulator sistemske inflamacije, jer na njegovu proteinsku komponentu Apo/A1 utiče prisustvo slobodnih radikala, menjajući ATP-zavisne transportne puteve A1 što dovodi do nagomilavanja holesterola u  $\beta$  ćeliji (*Zhou M et al, 2015*).

Koliki je ideo uticaja ova dva reverzibilna faktora ponaosob, ne može se jasno razgraničiti dostupnim metodama procenjivanja  $\beta$  ćelijske funkcije (*Kahn SE et al, 2009*). Hiperglikemija, u početku blaga, vremenom se pogoršava kako opada funkcija  $\beta$  ćelije, dok ne dostigne određeni prag nakon koga postane sama za sebe najznačajniji destruktivni faktor za funkciju  $\beta$  ćelije (efekat glukotoksičnosti). Reverzibilnost glukotoksičnosti je najveća u ranim fazama bolesti, jer je tada najveća masa rezidualnih  $\beta$  ćelija. Veoma često kod pacijenata sa novootkrivenim dijabetesom postoji izrazita hiperglikemija, neproporcionalna stepenu  $\beta$  ćelijske disfunkcije i posledica je upravo efekta glukotoksičnosti.

Ako ovakvo stanje inflamacije traje, vremenom dolazi do nakupljanja amiloidnih depozita u pankreasnim ostrvcima. Depoziti se formiraju agregacijom normalnog  $\beta$  ćelijskog sekretornog produkta amilina, tj. amiloidnog polipeptida (Islet Cell Amiloid Polypeptide - IAPP). U nativnoj formi on je monomer, ostvaruje svoja fiziološka dejstva, reguliše homeostazu glukoznog metabolizma smanjujući sekreciju insulina i glukagona, i nije štetan. Sa druge strane, stvaranje oligomera IAPP deluje citotoksično na  $\beta$  ćeliju. Sadejstvom svih ovih faktora vremenom dolazi do oštećenja endoplazmatskog retikuluma i apoptoze  $\beta$  ćelija, oksidativnog stresa i smanjenja funkcionalne  $\beta$  ćelijske mase (*Retnakaran R et al 2013; Ferrannini E et al, 2014; Knudsen JG et al, 2019*). Tako je prirodni tok DM2 progresivna deteorijacija  $\beta$  ćelijske funkcije, patološki proces koji se dešava nezavisno od životnih navika (*Kramer CK et al, 2013*). Stoga se vremenom povećava broj i doza antidijabetesnih lekova. Kada funkcionalni kapacitet  $\beta$  ćelije opadne do nivoa kada nije više moguće postići adekvatnu glikoregulaciju bez egzogene insulinske suplementacije, neophodno je uvođenje insulina u terapiju. Sa druge strane, postizanje optimalne glikoregulacije

na početku bolesti, ranim uvođenjem insulina u terapiju, može ukloniti glukotoksičnost, što može imati centralnu ulogu u oporavljanju funkcije  $\beta$  ćelije, jer se ona smatra osnovnim stečenim faktorom kontinuiranog gubitka  $\beta$  ćelijske funkcije u DM2. Stoga optimalna metabolička kontrola, naročito rana intenzivna glikemijska kontrola, mogu spasiti oštećene  $\beta$  ćelije, sprečavajući ireverzibilan gubitak njihovog sekretornog kapaciteta, koji bi neminovno vodio u progresiju dijabetesa. (*Wajchenberg BL, 2007*). Pored toga, nakon primene kratkotrajne insulinske terapije može doći i do ponovne diferencijacije disfunkcionalnih, dediferentovanih  $\beta$  ćelija u zrele funkcionalne  $\beta$  ćelije (*Weng J et al, 2017*). Svakako, uvođenje insulinske nadoknade predstavlja odmor za oštećene  $\beta$  ćelije smanjujući zahteve za sekrecijom insulina (*Rolla A, 2004*).

U periodu u kome preovladava uticaj reverzibilnih faktora nad ireverzibilnima, još uvek postoji mogućnost za strateško intervenisanje, korekcijom hiperglikemije. Zato se taj period, prema analogiji sa DM1 naziva i „medeni mesec dijabetesa tip 2“, jer je tada moguće čak uvesti DM2 u remisiju, tj. u stanje produženog održavanja normoglikemije nakon kompletnog obustavljanja inicijalne insulinske terapije (*Retnakaran R, 2015*). Na ovim saznanjima je baziran koncept da rana intenzivirana insulinska terapija (IIT) može modifikovati prirodni tok ove bolesti (*Retnakaran R et al, 2008; Ryan EA et al 2004; Weng J et al, 2017*). Weng i saradnici su pokazali da je čak i ranim uvođenjem oralnih antidijabetika (OAD) moguće postići euglikemiju i uvesti donekle DM2 u remisiju (*Weng J et al, 2008*). Međutim, znatno veći stepen uspešnosti postizanja remisije je upravo uz insulinsku terapiju. Moguće je da tome doprinosi i anti-inflamatorno i anti-apoptotično dejstvo insulina (*Li HQ et al, 2011*), kao i njegov dokazani uticaj na poboljšanje osetljivosti glukozo-zavisnog insulinotropnog polipeptida (GIP) na peroralni unos hrane (*Weng J et al, 2008; Weng J et al, 2017*).

Doze insulina u kratkotrajnom, inicijalnom terapijskom modalitetu su manje, nalik pre na suplementaciju, nego na supstituciju endogene sekrecije. Mnogi autori ističu da dolazi i do oporavka funkcije  $\alpha$  ćelije, što smanjuje postprandijalnu hiperglukagonemiju (*Zheng HL et al, 2020*), te ovakvo lečenje možemo shvatiti kao vid „biološke terapije“ ili „bolest-modifikujuće terapije“ (*Retnacaran R, 2015; Weng J et al, 2008*).

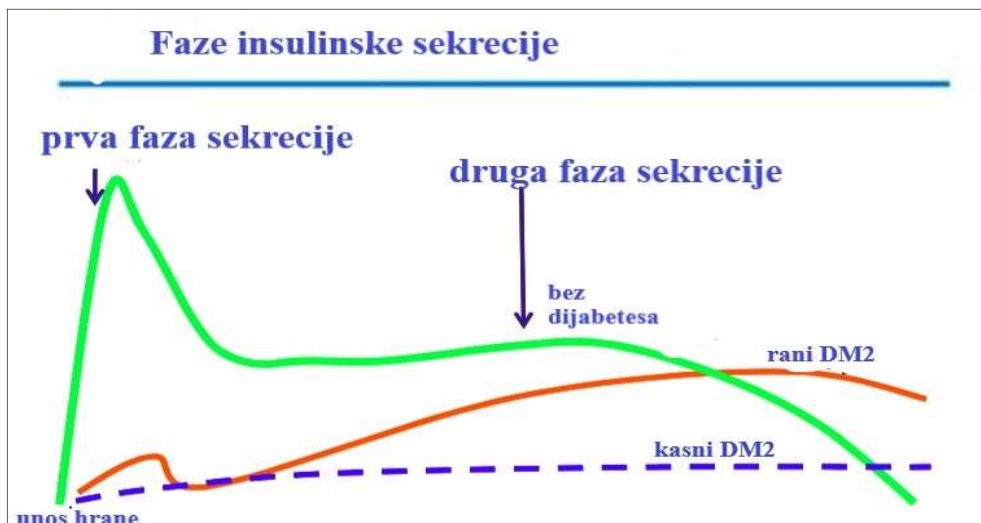
Brojne studije su pokazale da u patogenezi DM2 dominira disfunkcija  $\beta$  ćelija nad gubitkom mase  $\beta$  ćelija (*Liu L et al, 2018; Knudsen JG, 2019; Rahier J et al, 2008*). U prilog tome govore i podaci da nakon parcijalne pankreatektomije kod osoba koje nemaju dijabetes,

odstranjivanje čak i do 50% tkiva pankreasa ne dovodi nužno do porasta glikemije. Moguća objašnjenja za to su da vremenom dolazi do funkcionalne adaptacije preostalih  $\beta$  ćelija, ili do formiranja novih  $\beta$  ćelija (*Kahn SE et al, 2009*).

Disfunkciju  $\beta$  ćelije u DM2 karakterišu: smanjena glukoza senzitivnost, poremećena dinamika bifaznog insulinskog odgovora, poremećena pulsatilnost insulinske sekrecije i smanjena fragmentacija proinsulina u zreo insulin (*Kahn SE et al, 2021*). Smanjena glukoza senzitivnost predstavlja smanjeno izlučivanje insulina u odgovoru na stimulaciju nutrijentima tj. glukozom. Iako je kod osoba sa dijabetesom glukoza senzitivnost značajno smanjena, na 1/5 do 1/3 normalnih vrednosti, ovaj nedostatak često ostane zamaskiran hiperinsulinemijom, koja se istovremeno javlja u DM2 usled povećane insulinske rezistencije. Smanjena glukoza senzitivnost je moćan prediktor dalje loše glikoregulacije kod pacijenata sa DM2, nezavisno od postojanja insulinske rezistencije i drugih fenotipskih karakteristika kao što su godine, gojaznost ili od porodične anamneze (*Ferrannini E et al, 2014*).

Pored glukoze senzitivnosti, narušena je i dinamika bifaznog insulinskog odgovora nakon stimulacije hranom (*Kahn SE et al, 2009*). Ona se ogleda najviše u oštećenju prve faze insulinske sekrecije, koji se normalno javlja odmah nakon unosa hrane, traje oko 10 minuta i služi kao uvod u drugu fazu insulinske sekrecije koja traje oko 2 sata. U dijabetesu tip 2, prva faza sekrecije insulina u potpunosti nedostaje, a druga faza je usporena i nedovoljna, što zajedno dovodi do smanjene maksimalne insulinske sekrecije - slika 1.2. Već sa povišenom glikemijom našte od 5,6 mmol/l, ova dinamika se narušava, a pri vrednostima glikemije našte od 6,4 mmol/l ona je potpuno ugašena (*Kahn SE et al, 2021; Ferrannini E et al, 2014*).

Uz ovo, poremećena je i pulsatilnost insulinske sekrecije. Zdrava  $\beta$  ćelija poseduje unutrašnji automatizam generisanja pulseva oslobadjanja insulina na svakih 15 min, kao i onih pulseva koji su usko povezani sa osciliranjem vrednosti glikemija i imaju periodičnost od 80-150 min. Kod osoba sa dijabetesom ovaj sekretorni obrazac je izmenjen. Peroralno uneta glukoza ne dovodi do povećanja insulinskog pulsa. Pulsatilnost sekrecije je veoma važna za održavanje aktivnosti insulina u mišićima i u jetri, te vremenom ovaj poremećaj dovodi do nastanka insulinske rezistencije na nivou jetre (*Kahn SE et al, 2021; Ferrannini E et al, 2014*).



Slika 1.2: Faze insulinske sekrecije

Kao dodatak defektu  $\beta$  ćelijske sekretorne funkcije, u njoj dolazi do neefikasne fragmentacije proinsulina u insulin. Nije sasvim rasvetljen mehanizam kojim do toga dolazi, ali je u DM2 pokazan povećan odnos proinsulin/insulin. Taj defekt je u velikoj meri zavisian od stepena disfunkcije i postojanja hiperglikemije (Kahn SE et al, 2021).

## 1.2 Inkretinski koncept

Važan doprinos disfunkciji  $\beta$  ćelije daje i poremećaj sekrecije inkretina. Inkretini su crevni peptidi koji se sekretuju iz određenih (K i L) enteroendokrinih ćelija tankog creva, kao odgovor na peroralni unos hrane. Dva osnovna inkretina su: Glukagonu sličan polipeptid-1 (GLP-1) i Glukozno zavisni insulinotropni polipeptid (GIP). Osnovni biološki smisao dejstva inkretina je podsticanje postprandijalne insulinske sekrecije (Holst JJ, 2019). Stroga se fenomen zahvaljujući kome glukoza unesena oralno izaziva veću sekreciju insulina nego glukoza uneta intravenski, definiše kao *inkretinski koncept* (Rehfeld JF, 2018). U zavisnosti od stimulusa, inkretinski efekat kod zdravih može poboljšati insulinsku sekreciju podstaknutu glukozom i do 70 %. Dokazano je da je oslobađanje inkretina usko povezano sa unosom hrane; porast se javlja već nekoliko minuta nakon unosa nutrijenata, međutim poluživot im je izrazito kratak i već nakon nekoliko minuta bivaju razgrađeni od strane Dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4). Pored ovog, direktno stimulatornog



efekta na postprandijalnu sekreciju insulina (koji je zajednički i za GLP-1 i za GIP), GLP-1 ostvaruje i brojna druga fiziološka dejstva kojima doprinosi poboljšanju glikoregulacije: on smanjuje postprandijalnu sekreciju glukagona, smanjuje endogenu hepatičku produkciju glukoze i lipogenezu, a povećava hepatičku insulinsku senzitivnost; usporava motilitet želuca i povećava osećaj sitosti (*Drucker DJ, 2018*). Pored ovih, direktnih efekata na glikoregulaciju, on ostvaruje i brojne indirektno kardioprotektivne i nefro protektivne efekte. Sekrecija GLP-1, kao glavnog inkretinskog hormona, u DM2 je veoma varijabilna, od izrazito smanjene do normalne, pa ona slabo odražava stepen inkretinskog deficit (*Ferrannini E et al, 2014; Nauck MA et al, 2011*), ali je pokazano da kod dijabetičara GLP-1 ima umanjenu potencijaciju insulinotropnog učinka. Takođe je i za GIP pokazano da ima smanjenu potencijaciju oslobađanja insulina u DM2, uprkos dokazanom čak pojačanom oslobađanju GIP-a na stimulaciju nutrijentima (*Ferrannini E et al, 2014; Chia CW et al, 2014*).

### **1.3 Procena očuvanosti funkcije $\beta$ ćelije kod pacijenata sa novootkrivenim dijabetes melitusom tip 2**

Ispitivanje nivoa  $\beta$  ćelijske disfunkcije ostaje veliki, kako klinički, tako i naučni izazov (*Stojanović J, Beljić Živković T, 2023*). Testovi sa upotrebom tehnike hiperglikemijskog klampa predstavljaju zlatni standard jer su veoma precizni u proceni  $\beta$  ćelijske senzitivnosti na glukozu u uslovima njihove maksimalne stimulacije. Princip izvođenja je uvođenje pacijenta u akutno hiperglikemijsko stanje nekog prethodno zadatog nivoa, koji se dalje održava uz kontrolisane infuzije rastvorima glukoze. Sve vreme se intenzivno prati nivo insulinemije. Pri tako održavanom stabilnom nivou glikemije, tempo infuzije glukoze postaje odraz glukoznog metabolizma. Ovi testovi omogućavaju precizno praćenje  $\beta$  ćelijske senzitivnosti u svim okolnostima u kojima se ona menja u zavisnosti od variranja glikemije tokom vremena. Koriste se za praćenje promene  $\beta$  ćelijske funkcije pre i posle terapijske intervencije, kao i za longitudinalno praćenje  $\beta$  ćelijske funkcije u malim populacijama. Ali, način izvođenja je veoma komplikovan, zahteva veštinu i visoko obučeno osoblje. Stoga su ovi testovi zahtevni za izvođenje i veoma skupi (*Cersosimo E et al, 2014, DeFronso RA et al, 1979*).

Kako broj dijabetičara poprima pandemijske razmere, jednostavnija procena  $\beta$  ćelijske funkcije bi značajno olakšala klinički rad. Od testova *in vivo*, koriste se brojni testovi: intravenski testovi stimulacije glukagonom (GST: merenjem C-peptida pre, 6 min i 120 min nakon injekcije 1 mg glukagona), intravenski testovi tolerancije glukoze (IVGTT: merenjem C-peptida pre i 120 min nakon iv aplikacije glukoze u koncentraciji 0,33 g/kg TT); oralni testovi tolerancije glukozom (OGTT: analizira se C-peptid pre i 120 min nakon popijenog rastvora 75 gr glukoze u 300 ml vode) ili različiti test obroci (*Marena S, et al 1992; Wopereis S et al, 2017; Pozzan R et al, 1997; Prando R et al 1996; Koprivica B et al 2009*). Intravenska injekcija glukagona (*Escobar -Jiménez F et al, 1990; Greenbaum CJ et al, 2008; Fujioka Y et al, 2018*) ili intravenska aplikacija glukoze (*Ferannini E et al, 2014*), kao testovi, imaju potvrđenu veoma visoku specifičnost za stimulaciju  $\beta$  ćelije na sekreciju insulina. Međutim, testovi sa oralnim unosom nutrijenata se lakše izvode i bolje imitiraju fiziološke uslove (*Marena S, et al 1992; Wopereis S et al, 2017; Pozzan R et al, 1997; Prando R et al 1996; Escobar -Jiménez F et al, 1990; Greenbaum CJ et al, 2008; Fujioka Y et al, 2018*). Poređenjem sa OGTT, test obroci pokazuju prednost u tome da adekvatnije simuliraju prirodnu ishranu i dejstva unetih nutrijenata na sekreciju inkretina, tj. na prirodniji način stimulišu insulinsku sekreciju. Ali, najčešće su u ispitivanjima korišćeni „testovi podnošenja mešovitog obroka” (Mixed Meal Tolerance Test - MMTT), u kojima se koriste unapred pripremljene, različite mešavine nutrijenata, standardizovanog, najčešće hiperkalorijskog sastava (*Escobar-Jiménez F et al, 1990; Greenbaum CJ et al, 2008; Fujioka Y et al, 2018*) ili fiksnog kalorijskog sastava (*Fujioka Y et al, 2018*). Kako je reč o tačnoj konzistenciji, ona može menjati insulinsku sekreciju poređenjem sa onom nakon unošenja čvrste hrane. Pored toga, za testove fiksnog kalorijskog unosa (Fixed Calories Test) je pokazano da slabije stimulišu sekreciju insulina kod visokih pacijenata nego kod nižih (*Fujioka Y et al, 2018*). Stoga bi test obrok, svakodnevnim, jednostavnim, obrokom, najbolje imitirao skok insulinske sekrecije u realnom životu (*Stojanović J et al, 2023*). Jedan ovakav standardizovani test obrok (STO) je već korišćen na našem centru u studiji Koprivice i sar. 2009. za procenu rezidualne insulinske sekrecije kod pacijenata sa DM2 (*Koprivica B et al, 2009; Stojanović J et al, 2023*). Taj test predstavlja modifikaciju testa koji je Pozzan sa saradnicima koristio u svom ispitivanju (*Pozzan R et al, 1997*).

Za procenu funkcije  $\beta$  ćelije može se analizirati **nivo insulina** u plazmi. Međutim, nivo insulinemije ne zavisi samo od sekrecije već i od njegove distribucije i klirensa. 50% degradacije

je kroz hepatičku degradaciju prilikom prvog prolaska kroz jetru. S obzirom da je to saturabilni proces, na nju utiče i koncentracija insulina. U jetri je insulinska degradacija delom receptorima posredovana i zavisi od insulinske aktivnosti, tako da osobe sa insulinskom rezistencijom imaju smanjen hepatički klirens insulina (*Leighton E et al, 2017*). U bubrezima se odvija oko 20% degradacije insulina. Stoga se u stanjima hepatičke ili renalne insuficijencije razvija hiperinsulinemija kao posledica smanjenog klirensa.

Analiza vrednosti insulinemija u OGTT se koristi ne samo za procenu insulinske sekrecije, već i za procenu insulinske rezistencije (*Stumvoll M et al, 2000*). Najčešće se za procenu bazalne insulinske sekrecije koristi homeostatski model HOMA B prema formuli Matthews i saradnika (*Matthews DR et al, 1985*):  $HOMA-B = \text{insulin našte (mU/L)} \times 2 / \text{glikemija našte (mmol/L)} - 3,5$ .

Za procenu stepena insulinske rezistencije, što je danas u širokoj primeni procenom postojanja posledične tj. kompenzatorne hiperinsulinemije, postoje brojni dijagnostički kriterijumi. Zlatni standard su tehnike euglikemijskog-hiperinsulinemijskog klampa (*Cersosimo E et al, 2014*), ali najčešće se koriste indeksi koji se dobijaju preračunavanjem pomoću specifičnih formula, poput HOMA IR i Matsuda indeksa (*Wallace TM et al, 2004; Matsuda M et al, 1999*). Za analizu vrednosti insulinemija merenih tokom OGTT interpretacija zavisi donekle od kliničke procene autora, ITM, telesnog sastava, uzrasta pacijenata. Često se koristi i merenje površine ispod insulinske krive (Area Under the Curve-AUC) (*Đogo A et al, 2020*).

Tabela 1.1: Normalne vrednosti insulina u OGTT-u (*Melmed S et al, 2016*).

	Insulin u mIU/L	Insulin u pmol/L
Našte	< 25	< 174
30 minuta nakon popijene glukoze	30 - 230	208-1597
1 sat nakon popijene glukoze	18 - 276	125-1917
2 sata nakon popijene glukoze	16 - 166	111-1153
≥ 3 sata nakon popijene glukoze	< 25	< 174

**C-peptid** se takođe koristi za procenu stepena β ćelijske funkcije. On se u pankreasu sekretuje u ekvimolarnom odnosu sa insulinom, proteolizom prohormona proinsulina, ne podleže tolikoj hepatičkog ekstrakciji kao insulin i ima znatno duži polu-život (20-30 min vs. 3-5min). Stoga kinetika C-peptida adekvatnije reflektuje kinetiku pankreasne sekrecije. Serumske

koncentracije C-peptida mogu se koristiti za preračunavanje stepena sekrecije C-peptida, a samim tim, indirektno i sekrecije insulina (*Ferrannini E et al, 2014; Jones AG et al, 2013; Leighton E et al, 2017*).

Referentne vrednosti za vrednost C-peptida našte i nakon stimulacije se razlikuju u zavisnosti od korišćenih eseja. Uglavnom se navode referentne vrednosti za C-peptid našte preko 0,9 ng/ml, a 2 časa nakon stimulacije preko 2,7ng/ml (*Beljić Živković T, 2019; Ahren B et al, 2008*) Pozzan i sar. su koristili test obrok kao stimulus, u kome je kao prag za C-peptid našte je korišćena vrednost od 0,74 ng/ml, a kao značajan porast na stimulaciju standardizovanim test obrokom (STO) od 317 kCal je interpretiran porast za 21% u odnosu na vrednost C-peptida našte (*Pozzan R et al, 1997*).

Za potvrdu deficita insulinske rezerve u literaturi kao granične su najčešće navođene 0,9 ng/ml pre stimulacije i 1,8 ng/ml nakon stimulacije, bilo da se stimulacija vrši glukagonom, tečnim mešovitim test obrokom (MMTT) (*Jones AG et al, 2013*), ili OGTT (*Bonnet-Serrano F et al, 2021*). Vrednost za post-stimulacioni C-peptid koja je manja od 0,6 ng/ml sasvim sigurno potvrđuje deficit insulinske sekrecije i najčešće se sreće kod dijabetesa tipa 1 (*Jones AG et al, 2013*). Svakako, da bi se adekvatno prikazala jedna ovoliko kompleksna funkcija kao što je funkcija  $\beta$  ćelije, sa preciznim interpretiranjem multifazičnih insulinskih sekretornih odgovora, neophodno je primeniti kompleksne matematičke modele (*Mari A et al, 2002; Cersosimo E et al, 2014*), što znatno otežava određivanje stepena  $\beta$  ćelijske funkcije i čini je znatno komplikovanijom za prikaz i analizu, poređenjem sa već uobičajenim prikazom i kvantifikovanjem stepena insulinske rezistencije (*Retnakaran R, 2015; Ferrannini E et al, 2014*).

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Kod novootkrivenih pacijenata sa DM2, našim istraživanjima smo obuhvatili sledeće ciljeve:

1. Procena očuvanosti beta ( $\beta$ ) ćelijske funkcije analizom stimulisane sekrecije C-peptida nakon standardizovanog test obroka, pre terapijske intervencije.
2. Upoređivanje efekta inicijalne kratkoročne insulinske terapije sa efektom primene oralnog agensa glimepirid, dodatih na metformin, na  $\beta$  ćelijsku rezervu procenjenu analizom stimulisane sekrecije C-peptida tokom dvanaest meseci praćenja.
3. Upoređivanje efekta inicijalne kratkoročne insulinske terapije i glimepirida, dodatih na metformin, na metaboličke parametre (HbA1c, lipide i promene u telesnoj težini) tokom 12 meseci praćenja.

### 3. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA

#### 3.1 Ispitanici

Ova prospektivna interventna randomizovana studija sprovedena je na Kliničkom Odeljenju za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Klinike za Interne bolesti, Kliničko-bolničkog centra „Zvezdara”. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora KBC „Zvezdara” odlukom od 29.01.2019. Uključeno je 80 pacijenata oba pola sa novootkrivenim DM2, sa HbA1c većim ili jednakim od 9%, životne dobi od 30 do 65 godina, indeksa telesne mase od 18,5 do 40 kg/m<sup>2</sup>. U ispitivanje nisu uključeni pacijenti sa insuficijencijom jetre (mereno porastom transaminaza za više od 2 puta); insuficijencijom bubrega (mereno smanjenjem jačine glomerulske filtracije ispod 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>); potvrđenim srčanim popuštanjem (klasifikacije NYHA III-IV). Nisu uključeni ni pacijenti sa ozbiljnim akutnim ili hroničnim komorbiditetima; verifikovanom ketonurijom u urinu; trudnice, dojilje; kao ni oni sa pozitivnim *antitelima na glutamat dekarboksilazu (GAD)* i tirozin fosfatazu (IA-2), koja su analizirana samo kod pacijenata sa kliničkom sumnjom na postojanje autoimunog dijabetesa. Pacijenti koji su ispunjavali kriterijume za uključivanje, bez elemenata kriterijuma za neuključivanje, regrutovani su konsektivno pri ambulantnim endokrinološkim pregledima, u periodu od juna 2019. do februara 2020 godine. Svi ispitanici su na početku ispitivanja dobili pisana obaveštenja i obrazac informisanog pristanka da pročitaju i potpišu.

#### 3.2 Metode istraživanja

Svi pacijenti su praćeni po 12 meseci i svima je na početku uvedena terapija metforminom, 2 x 1000 mg (ili maksimalna tolerabilna doza) prema preporukama za lečenje DM2. Metodom slučajnog izbora podeljeni su pri uključivanju u 2 grupe: prvoj grupi je, pored metformina uvedena kratkotrajna insulinska terapija u trajanju od mesec dana (jednom dozom bazalnog insulina ili konvencionalna insulinska terapija bifaznim insulinom). Doza i režim insulinske terapije su određeni prema vrednosti glikemija dobijenih u dnevnim profilima merenjem u dnevnoj bolnici. Drugoj grupi pacijenata je ordinirana terapija samo oralnim antihiperглиkemicima (OAD): glimepirid + metformin. Pacijenti su na početku obučeni za samostalno vršenje kontrole glikemija

putem samomerača, koje su nadalje obavljali najmanje dva puta nedeljno, našte i 2 časa posle obroka.

Kontrole su vršene nakon mesec dana (kada je prvoj grupi pacijenata insulinska terapija zamenjena za OAD), zatim nakon 3 meseca, 6 meseci, 9 meseci i 12 meseci. Doza glimepirida je određena, kao i dalje eventualno korigovana prema vrednosti glikemija u profilu dobijenom samokontrolamama. Svim pacijentima je na početku, nakon 3 meseca i nakon 12 meseci sprovedeno testiranje primenom standardizovanog test obroka (STO) (Pozzan R et al, 1997; Prando R et al 1996; Escobar -Jiménez F et al, 1990). Analizirani su glikemija i serumski C-peptid našte i 2 časa nakon unošenja standardizovanog obroka u roku od najviše 5 minuta. Obrok se sastojao od jedne kifle belog pšeničnog brašna, mase 60gr (24g ugljenih hidrata) i 200 ml jogurta sa 2,8 % mlečne masti (12g ugljenih hidrata) (Koprivica B et al, 2009, Jones AG et al, 2013). Na kontrolama posle 3 i 12 meseci, unos OAD je obustavljen 2 dana pred planirano izvođenje STO, radi izbegavanja uticaja dejstva leka na ispitivane parameter (Alvarsson M et al, 2003; Alvarsson M et al, 2008).

Pored ovoga, pacijentima su na svim posetama (na početku ispitivanja, nakon 3, 6, 9 i 12 meseci) sprovedena antropometrijska merenja: telesna visina u cm, telesna težina u kg, indeks telesne mase (ITM) u  $\text{kg/m}^2$ , uz određivanje HbA1c i lipidnog statusa u biohemijskoj laboratoriji KBC „Zvezdara”. Referentne vrednosti za HbA1c su 4,0 - 6,2 %, za ukupni holesterol 3,6 – 5,2 mmol/L, LDL holesterol 1,6 – 3,4 mmol/L, HDL holesterol 0,67 – 1,60 mmol/L, trigliceridi 0,4 – 1,7 mmol/L. Analiziran je količnik vrednosti triglicerida i HDL holesterola (Trigliceridi (mmol/l)/HDL holesterol (mmol/l)), tj. TgHDL indeks. Analiziran je i logaritam količnika vrednosti triglicerida i HDL frakcije holesterola ( $\log(\text{TG}/\text{HDL-C})$ ), kao indirektni pokazatelji kardiovaskularnog rizika, u literaturi već poznat pod nazivom Aterogeni Indeks Plazme (AIP). (Kim SH et al, 2022). Vrednosti AIP od -0.3 do 0.1 ukazuju na mali; vrednosti od 0.1 do 0.24 na srednji, a vrednosti AIP preko 0,24 na veliki kardiovaskularni rizik.

Analiza C-peptida je određivana elektro-hemiluminiscentnom imunoesej (ECLIA) metodom u laboratoriji Beo-Lab (Beograd). Korišćen je analizator Cobas e411, a puno ime reagensa je Elecsys C peptid, proizvođač opreme i reagensa je Roche. Referentne vrednosti za bazni C-peptid su od 1,10 do 4,40 ng/mL.

Analizirano je apsolutno povećanje C-peptida ( $\Delta$ CP), koje je predstavljalo razliku u vrednosti postprandijalnog C-peptida i C-peptida našte, izraženu u ng/ml, kao i relativno povećanje vrednosti C-peptida ( $\Delta$ CP%), koje predstavlja procentualni odnos, tj. količnik  $\Delta$ CP i vrednosti C-peptida našte, pomnožen sa 100.

Analiziran je i odnos postprandijanog C-peptida (ng/ml) i postprandijalne glukoze (mmol/l), korišćen kao marker  $\beta$  ćelijske rezerve (odnos PCPG) (Saisho Y et al, 2016). Praćen je i procentualni porast ovog odnosa:  $PCPG\% = PCPG \text{ u } 12. \text{ mesecu} / PCPG \text{ u } 0. \text{ mesecu} (x100)$ .

Nakon pokazane povezanosti relativnog porasta C-peptida ( $\Delta$ C-Pep) sa ITM, analiziran je dalje relativni porast C-peptida ( $\Delta$ C-Pep) korigovan za ITM (BMI adjusted STM-stimulated relative C-Pep increase (**BMDCP**)), koristeći formulu ( $\Delta$ C-Pep% / ITM) x 100 ( $m^2/kg$ ). Za izračunavanje vrednosti HOMA-IR i HOMA-B korišćene su modifikovane formule za preračunavanje iz vrednosti C-peptida našte (Basukala P et al, 2018):

$HOMA-IR = 1.5 + (glik \times CPn \times 331.1) / 2800$ ;  $HOMA-B = 0.27 \times CPn \times 331.1 / (glik - 3.5)$ .  
(glik = plazma glikemija našte (mmol/L); CPn = C-peptid našte (ng/ml)).

### 3.3 Statistička analiza

Na osnovu rezultata prethodnih istraživanja usmerenih na analizu nivoa stimulisnog C-peptida primenom STO (Escobar -Jiménez F et al, 1990; Koprivica B et al, 2009; Beljić Živković T, 2019), a pretpostavljajući značajnom razliku u nivou porasta C-peptida u STO od 2,4 ng/ml u odnosu na baznu vrednost, uz nivo značajnosti  $\alpha=0.05$  i moć studije  $1-\beta=0.8$ , procenjena je potrebna veličina uzorka od 35 pacijenata u svakoj ispitivanoj grupi (Erić Marinković J et al, 2001). Za prikazivanje rezultata korišćene su metode deskriptivne statistike: mere centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana), mere varijabiliteta (interval varijacije, standardna devijacija i interkvartilni rang) i relativni brojevi. Korišćene metode analitičke statistike obuhvataju: 1) metode identifikacije empirijskih raspodela, 2) metode za procenu značajnosti razlike (Analiza varijanse, T test, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test, Hi-kvadrat test) i 3) metode za procenu značajnosti povezanosti: Pirsonova i Spirmanova korelaciona analiza kao i linearna regresiona analiza. Statistička obrada podataka sprovedena je se uz pomoć softvera SPSS Windows, verzija 20.0. Nivo statističke značajnosti od 0,05 je uzet za odbacivanje nulte hipoteze.



## 4. REZULTATI

### 4.1 Ispitanici

Grupu 1 su činili pacijenti sa kratkotrajnom inicijalnom insulinskom terapijom (**grupa INS**). U grupu 2 uvršćeni su pacijenti koji su lečeni od uključenja samo sa OAD (**grupa OAD**). Grupe INS i OAD se nisu međusobno značajno razlikovale po broju ispitanika (42 u grupi INS) ispitanika, a u 38 u grupi OAD,  $p > 0,05$ ) kao ni po polu (u grupi INS muški pol je zastupljen sa 64,3 %, a u grupi OAD sa 52,6 %,  $p > 0,05$ ) - tabela 4.1.

Nije bilo statistički značajne razlike između grupa u prosečnom ITM ( $29,2 \pm 0,74$  vs  $30,34 \pm 0,81$  kg/m<sup>2</sup>,  $p > 0,05$ ); u prosečnoj glikemiji našte ( $13,61 \pm 0,60$  vs  $13,14 \pm 0,53$  mmol/l,  $p > 0,05$ ); u prosečnoj vrednosti HbA1c ( $11,43 \pm 0,19$  vs  $11,34 \pm 0,34$  %,  $p > 0,05$ ); kao ni u prosečnoj vrednosti holesterola ( $6,25 \pm 0,26$  vs  $5,94 \pm 0,20$  mmol/l,  $p > 0,05$ ), niti triglicerida ( $3,93 \pm 0,69$  vs  $3,24 \pm 0,29$  mmol/l,  $p > 0,05$ ) - tabela 4.2.

Tabela br. 4.1: Demografske karakteristike ispitanika

	Grupa INS	Grupa OAD	p
N	42	38	$p > 0,05$
Godine starosti	$54,12 \pm 1,62$	$53,94 \pm 1,33$	$p > 0,05$
Pol (muški)	64,3 %	52,6 %	$p > 0,05$

Tabela br. 4.2: Karakteristike ispitanika u grupama pri uključivanju u ispitivanje

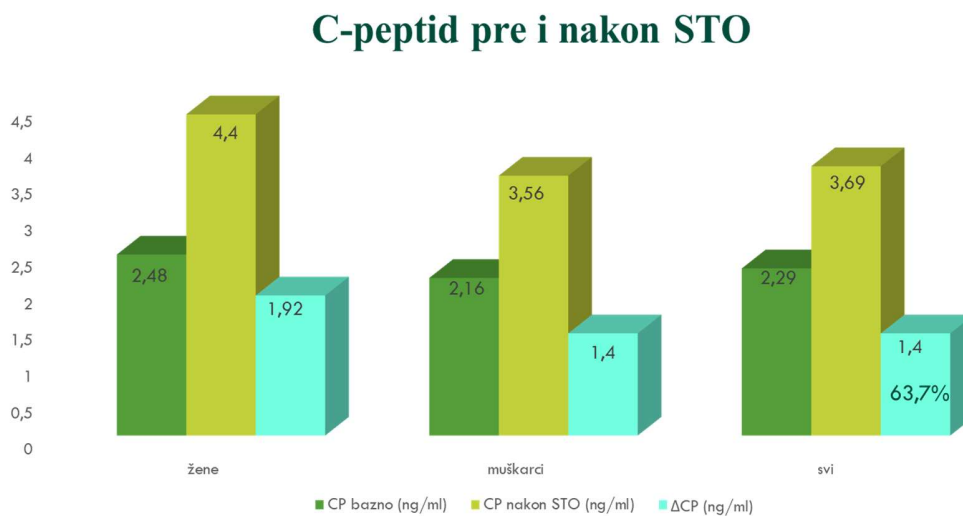
	Grupa INS	Grupa OAD	p
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	$29,2 \pm 0,74$	$30,34 \pm 0,81$	$p > 0,05$
Glikemija našte (mmol/l)	$13,61 \pm 0,60$	$13,14 \pm 0,53$	$p > 0,05$
HbA1c (%)	$11,43 \pm 0,19$	$11,34 \pm 0,15$	$p > 0,05$
Holesterol (mmol/l)	$6,25 \pm 0,26$	$5,94 \pm 0,20$	$p > 0,05$
Trigliceridi (mmol/l)	$3,93 \pm 0,69$	$3,24 \pm 0,29$	$p > 0,05$

## 4.2 Procena očuvanosti beta ćelijske funkcije kod pacijenata sa novootkrivenim DM2

Očuvanost beta ( $\beta$ ) ćelijske funkcije kod pacijenata sa novootkrivenim dijabetes melitusom tip 2 (DM2) procenjena je kroz analizu dinamike promene C-peptida primenom standardizovanog test obroka. Inicijalnom procenom očuvanosti  $\beta$  ćelijske funkcije kod svih pacijenata sa novootkrivenim DM2, utvrđena je prosečna vrednost baznog C-peptida od  $2,29 \pm 0,14$  ng/ml. Prosečan porast C-peptida nakon stimulacije standardizovanim test obrokom (STO) kod svih pacijenata je bio  $1,40 \pm 0,20$  ng/ml, što predstavlja procentualnu promenu od  $63,6 \% \pm 7,7 \%$ .

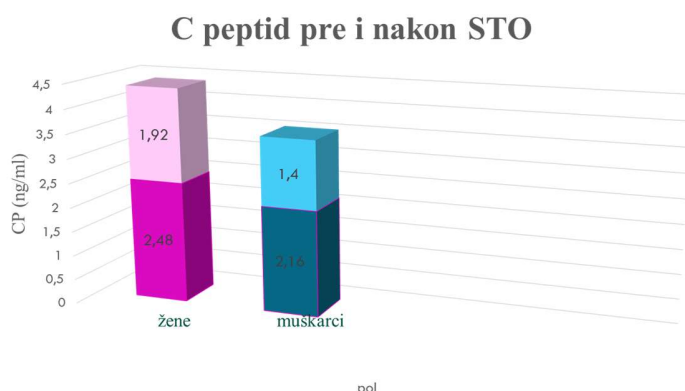
Analizirajući sve uključene ispitanike sa novootkrivenim dijabetesom tip 2 pri inicijalnom testiranju, kod 85 % ispitanika porast C-peptida u STO bio je manji od 2,4 ng/ml – ukazujući na narušenu  $\beta$  ćelijsku funkciju.

Bazno meren C-peptid na početku ispitivanja nije pokazivao statistički značajnu razliku između polova, mada je bio viši kod žena ( $2,48 \pm 0,26$  ng/ml vs  $2,16 \pm 0,15$  ng/ml,  $p > 0,05$ ) - grafikon 4.1.



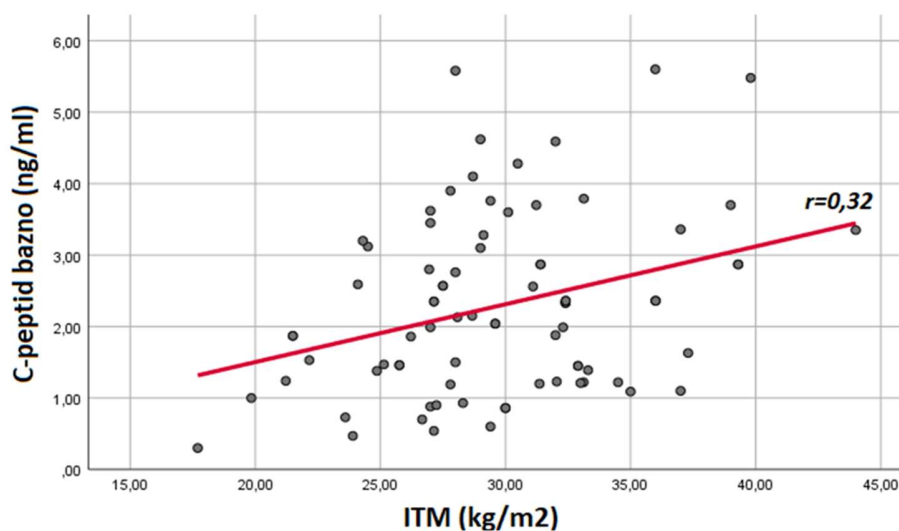
Grafikon 4.1: Vrednosti C-peptida pre i nakon inicijalne stimulacije STO

Analizom odgovora C-peptida na stimulaciju STO pri inicijalnom testiranju, u zavisnosti od **polu**, utvrđen je kod žena značajno veći apsolutni porast C-peptida ( $\Delta$ CP):  $1,92 \pm 0,33$  ng/ml vs  $1,04 \pm 0,14$  ng/ml,  $p < 0,05$ ); kao i relativni porast ( $\Delta$ CP%):  $0,80 \pm 0,14 \%$  vs  $0,50 \pm 0,08 \%$ ,  $p < 0,05$  – grafikon 4.2.



Grafikon 4.2: Odgovor C-peptida na inicijalnu stimulaciju STO u zavisnosti od pola

Analizom korelacije bazne vrednosti C-peptida pri inicijalnom testiranju STO sa indeksom telesne mase (**ITM**), pokazana je visoko značajna pozitivna povezanost ITM sa vrednošću baznog C-peptida ( $p < 0,01$ , Pirsonov koeficijent korelacije 0,32) - grafikon 4.3.



Grafikon 4.3: Korelacija bazne vrednosti C-peptida pri inicijalnom testiranju STO sa ITM

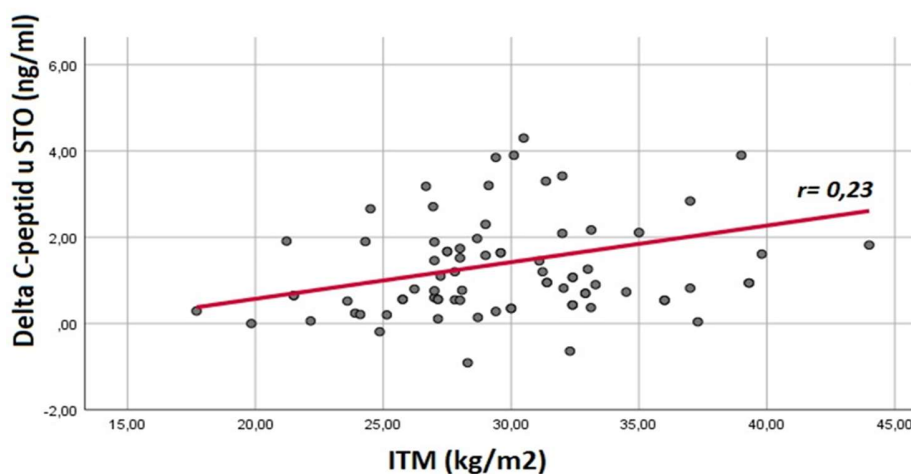
Poređenjem vrednosti baznog C-peptida između pacijenata različitih kategorija ITM (*Smith KB et al, 2016*), utvrđen je značajno niži bazni C-peptida u grupi normalno uhranjenih pacijenata, u odnosu na bazni C-peptid u grupi prekomerno uhranjenih i u grupi gojaznih

pacijenata. Grupe prekomerno uhranjenih i gojaznih pacijenata se nisu međusobno razlikovale u vrednosti baznog C-peptida - tabela 4.3. Bazni HbA1c je bio značajno niži kod gojaznih poređenjem sa onim kod normalno uhranjenih. Bazni HbA1c značajno negativno korelira sa baznim ITM u celoj kohorti pacijanata sa novootkrivenom šećernom (Pearson correlation coefficient  $r = -0,34$ ;  $p < 0,01$ ) - tabela 4.3.

Tabela 4.3: Poređenje baznog C-peptida (CP) i HbA1c među pacijentima različitih kategorija ITM

0.mesec	1.Grupa normalno uhranjenih ( $n=12$ ) (ITM:18,5-24,9 kg/m <sup>2</sup> )	2.Grupa prekomerno uhranjenih ( $n=32$ ) (ITM:25,0-29,9 kg/m <sup>2</sup> )	3. Grupa gojaznih ( $n=36$ ) (ITM:30,0-39,9 kg/m <sup>2</sup> )
Bazni CP (ng/ml)	1,61 ± 0,28	2,33 ± 0,22	2,48 ± 0,21
<i>P</i>	<i>grupa 1 vs grupa 2</i> $p < 0,05$	<i>grupa 2 vs grupa 3</i> $p > 0,05$ NS	<i>grupa 1 vs grupa 3</i> $p < 0,05$
HbA1c (%)	12.42 ± 0.50	11.48 ± 0.22	10.97 ± 0.27
<i>P</i>	<i>grupa 1 vs grupa 2</i> $p > 0,05$ NS	<i>grupa 2 vs grupa 3</i> $p > 0,05$ NS	<i>grupa 1 vs grupa 3</i> $p < 0,05$

Analizom korelacije odgovora C-peptida u inicijalnom test obroku sa indeksom telesne mase (ITM), pokazana je značajna pozitivna povezanost ITM sa odgovorom C-peptida ( $\Delta$ CP) na stimulaciju standardizovanim test obrokom ( $p < 0,05$  Pirsonov koeficijent korelacije = 0,23) – grafikom 4.4.



Grafikon 4.4: Korelacija odgovora C-peptida u inicijalnom test obroku sa ITM

Stimulisani porast C-peptida ( $\Delta$ CP) inicijalnim STO bio je statistički značajno manji (dvostruko manji) u grupi normalno ugranijenih pacijenata, u odnosu na grupu gojaznih, dok se grupa normalno i prekomerno ugranijenih nisu medjusobno razlikovale, kao ni grupa prekomerno ugranijenih i gojaznih - tabela 4.4; grafikon 4.5.

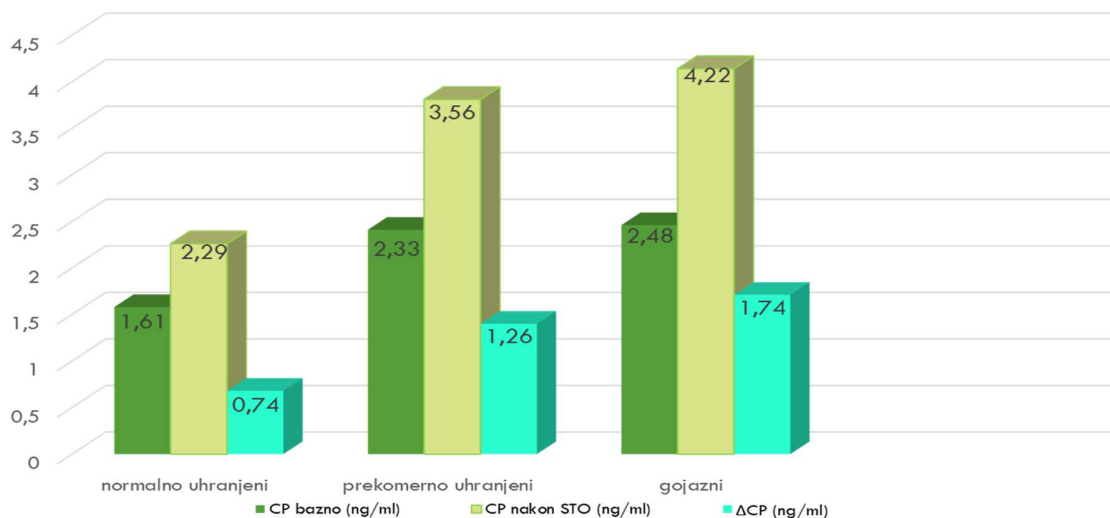
Tabela 4.4: Poređenje odgovora C-peptida na stimulaciju STO ( $\Delta$ CP) među pacijentima različitih kategorija ITM

0.mesec	1.Grupa normalno ugranijenih ( $n=12$ ) (ITM: 18,5-24,9 kg/m <sup>2</sup> )	2.Grupa prekomerno ugranijenih( $n=32$ ) (ITM: 25-29,9 kg/m <sup>2</sup> )	3.Grupa gojaznih ( $n=36$ ) (ITM: 30-39,9 kg/m <sup>2</sup> )
( $\Delta$ CP)	0,74 ± 0,26	1,26 ± 0,18	1,74 ± 0,41
	<i>grupa 1 vs grupa 2</i>	<i>grupa 2 vs grupa 3</i>	<i>grupa 1 vs grupa 3</i>
<i>P</i>	<i>p&gt;0,05 NS</i>	<i>p&gt;0,05 NS</i>	<i>p&lt;0,05</i>

Medju pacijentima različitih kategorija ITM nije bilo značajne razlike u vrednosti HOMA-IR. HOMA-B je bila značajno veća u grupi gojaznih ( $p=0.007$ ) i grupi prekomerno ugranijenih pacijenata ( $p=0.002$ ) poređenjem sa normalno ugranijenim pacijentima - tabela 4.5.

Tabela 4.5: Poređenje odgovora C-peptida na stimulaciju STO ( $\Delta$ CP) među pacijentima različitih kategorija ITM

	1.Grupa normalno ugranijenih ( $n=12$ ) (ITM:18,5-24,9 kg/m <sup>2</sup> )	2.Grupa prekomerno ugranijenih( $n=32$ ) (ITM: 25-29,9 kg/m <sup>2</sup> )	3.Grupa gojaznih ( $n=36$ ) (ITM:30-39,9kg/m <sup>2</sup> )	2.vs 1.	3.vs 1.
HOMA-IR	4.26±0.48	5.14±0.42	5.14 ±0.32	p=0.178	p=0.142
HOMA-B	<b>13.51±2.62</b>	<b>24.34±2.67</b>	<b>31.79 ±4.81</b>	<b>p=0.007</b>	<b>p=0.002</b>



Grafikon 4.5: Poređenje odgovora C-peptida na stimulaciju STO ( $\Delta$ CP) među pacijentima različitih kategorija ITM

Analizom korelacije odgovora C-peptida ( $\Delta$ CP) u inicijalnom STO sa **godinama starosti** ispitanika, nije utvrđeno postojanje značajne korelacije između uzrasta ispitanika i  $\Delta$ CP u standardizovanom test obroku ( $p > 0,05$ , Pirsonov koeficijent korelacije 0,23).

#### 4.3 Ispitivanje efekta jednomesečne inicijalne terapije insulinom na povećanje stimulisane sekrecije C-peptida standardizovanim test obrokom, tokom dvanaest meseci praćenja

U grupi INS odgovor C-peptida na stimulaciju ( $\Delta$ CP) pri testiranju STO nakon 3 meseca je statistički visoko značajno veći nego u nultom mesecu: ( $2,01 \pm 0,24$  vs  $0,96 \pm 0,17$  ng/ml,  $p < 0,01$ ); u testu nakon 12 meseci je visoko značajno veći nego inicijalni odgovor ( $2,16 \pm 0,22$  vs  $0,96 \pm 0,17$  ng/ml;  $p < 0,01$ ) - tabela 4.6.

U grupi INS postoji statistički značajna razlika u vrednosti relativnog povećanja C-peptida ( $\Delta$ CP%) u testu vršenom nakon 3 meseca u odnosu na inicijalni test u toj grupi ( $127,28 \pm 15,52$  % vs  $94,18 \pm 10,29$  %,  $p < 0,05$ ). U testiranju nakon 12 meseci u ovoj grupi postoji razlika u povećanju  $\Delta$ CP% u smislu porasta u odnosu na inicijalni test, ali bez statističke značajnosti u razlici ( $124,86 \pm 14,80$  % vs  $95,66 \pm 11,20$  %,  $p > 0,05$  NS).

Analizom odnosa standardizovanim test obrokom stimulisnog C-peptida i glukoze (PCPG) u grupi INS je utvrđeno visoko značajno povećanje vrednosti odnosa PCPG na kontroli 12. mesec u odnosu na početno testiranje u 0.mesecu ( $0,46 \pm 0,04$  vs  $17 \pm 0,02$ ,  $p < 0,01$ )-tabela 4.6.

Tabela 4.6 Beta ćelijska funkcija tokom studijskog praćenja u INS grupi

	0.mesec	3. mesec	12. mesec	0. vs 3.mesec	0. vs 12.mesec
Bazni C-peptid (ng/ml)	$1.59 \pm 0.14$	$1.71 \pm 0.15$	$1.94 \pm 0.18$	$p = 0.382$	$p = 0.059$
Postprandijani C-peptid (ng/ml)	<b><math>2.54 \pm 0.27</math></b>	<b><math>3.72 \pm 0.34</math></b>	<b><math>4.10 \pm 0.34</math></b>	<b><math>p = 0.000</math></b>	<b><math>p = 0.000</math></b>
$\Delta$ C-Pep (ng/ml)	<b><math>0.96 \pm 0.17</math></b>	<b><math>2.01 \pm 0.24</math></b>	<b><math>2.16 \pm 0.22</math></b>	<b><math>p = 0.000</math></b>	<b><math>p = 0.000</math></b>
$\Delta$ C-Pep% (%)	<b><math>63.71 \pm 12.87</math></b>	<b><math>127.28 \pm 15.52</math></b>	<b><math>124.86 \pm 14.80</math></b>	<b><math>p = 0.000</math></b>	<b><math>p = 0.000</math></b>
Glikemija naste (mmol/l)	<b><math>13.61 \pm 0.60</math></b>	<b><math>7.11 \pm 0.23</math></b>	<b><math>6.96 \pm 0.29</math></b>	<b><math>p = 0.000</math></b>	<b><math>p = 0.000</math></b>
Postprandijalna glikemija (mmol/l)	<b><math>17.75 \pm 0.69</math></b>	<b><math>9.93 \pm 0.45</math></b>	<b><math>9.66 \pm 0.41</math></b>	<b><math>p = 0.000</math></b>	<b><math>p = 0.000</math></b>
PCPG (mcg/mol)	<b><math>0.17 \pm 0.02</math></b>	<b><math>0.41 \pm 0.04</math></b>	<b><math>0.46 \pm 0.04</math></b>	<b><math>p = 0.000</math></b>	<b><math>p = 0.000</math></b>
HbA1c (%)	<b><math>11.43 \pm 0.19</math></b>	<b><math>6.26 \pm 0.18</math></b>	<b><math>6.35 \pm 0.15</math></b>	<b><math>p = 0.000</math></b>	<b><math>p = 0.000</math></b>
BMDCP (m <sup>2</sup> /kg)	<b><math>4.44 \pm 0.57</math></b>	<b><math>4.60 \pm 0.59</math></b>	$4.57 \pm 0.56$	<b><math>p = 0.050</math></b>	$p = 0.681$

*$\Delta$ C-Pep – absolutni porast C-peptida;  $\Delta$ C-Pep% - relativni porast C-peptida;*

*PCPG – odnos postprandijanog C-Pep i postprandijalne glukoze; BMDCP - BMI zavisan  $\Delta$ C-Pep%*

#### 4.4 Ispitivanje efekta oralne terapije glimepiridom i metforminom na povećanje stimulisane sekrecije C-peptida standardizovanim test obrokom, tokom dvanaest meseci praćenja

U grupi OAD, stimulisani odgovor C-peptida ( $\Delta$ CP) bio je visoko značajno veći u testu nakon 3 meseca nego inicijano ( $2,86 \pm 0,37$  vs  $1,89 \pm 0,38$  ng/ml,  $p < 0,01$ ), kao što je i nakon 12 meseci ( $2,73 \pm 0,33$  vs  $1,89 \pm 0,38$  ng/ml,  $p < 0,01$ ). U ovoj grupi odgovor C-peptida u testu nakon 12 meseci je manji nego odgovor nakon 3 meseca, bez utvrđene statističke značajnosti u toj razlici ( $2,86 \pm 0,37$  vs  $2,73 \pm 0,33$  ng/ml,  $p > 0,05$  NS) – tabela 4.7.

U grupi OAD visoko je značajan porast  $\Delta$ CP% u 3. mesecu u odnosu na inicijalno:  $0,94 \pm 0,10$  vs  $0,61 \pm 0,08$ ,  $p < 0,01$ . Nije utvrđena značajna razlika poređenjem  $\Delta$ CP% u 12. mesecu i  $\Delta$ CP% u 3. mesecu ( $0,96 \pm 0,11$  vs  $0,94 \pm 0,10$ ,  $p > 0,05$  NS). Visoko značajno je veći  $\Delta$ CP% u STO u 12. mesecu i odnosu na inicijalni STO ( $0,96 \pm 0,11$  vs  $0,61 \pm 0,08$ ,  $p < 0,01$ ) – tabela 4.7.

Analizom odnosa standardizovanim test obrokom stimulisnog C-peptida i glukoze (**PCPG**) u grupi OAD je utvrđeno visoko značajno povećanje vrednosti odnosa PCPG na kontroli

12. mesec u odnosu na početno testiranje u 0. mesecu ( $0,63 \pm 0,06$  vs  $0,39 \pm 0,06$ ,  $p < 0,01$ ) – tabela 4.7.

Tabela 4.7 Beta ćelijska funkcija tokom studijskog praćenja u OAD grupi

	0.mesec	3. mesec	12. mesec	0.vs 3.mesec	0. vs 12.mesec
Bazni C-peptid (ng/ml)	$3.07 \pm 0.18$	$3.15 \pm 0.16$	$2.95 \pm 0.14$	$p = 0.405$	$p = 0.275$
Postprandijani C-peptid (ng/ml)	<b><math>4.96 \pm 0.48</math></b>	<b><math>6.01 \pm 0.44</math></b>	<b><math>5.68 \pm 0.38</math></b>	$p = 0.001$	$p = 0.029$
$\Delta$ C-Pep (ng/ml)	<b><math>1.89 \pm 0.38</math></b>	<b><math>2.86 \pm 0.37</math></b>	<b><math>2.73 \pm 0.33</math></b>	$p = 0.000$	$p = 0.001$
$\Delta$ C-Pep% (%)	<b><math>61.41 \pm 8.10</math></b>	<b><math>94.18 \pm 10.29</math></b>	<b><math>95.66 \pm 11.20</math></b>	$p = 0.000$	$p = 0.000$
Glikemija naste (mmol/l)	<b><math>13.14 \pm 0.53</math></b>	<b><math>7.93 \pm 0.33</math></b>	<b><math>7.29 \pm 0.30</math></b>	$p = 0.000$	$p = 0.000$
Postprandijalna glikemija (mmol/l)	<b><math>15.52 \pm 0.77</math></b>	<b><math>10.58 \pm 0.37</math></b>	<b><math>9.88 \pm 0.38</math></b>	$p = 0.000$	$p = 0.000$
PCPG (mcg/mol)	<b><math>0.39 \pm 0.06</math></b>	<b><math>0.61 \pm 0.06</math></b>	<b><math>0.63 \pm 0.06</math></b>	$p = 0.000$	$p = 0.000$
HbA1c (%)	<b><math>11.35 \pm 0.30</math></b>	<b><math>6.78 \pm 0.10</math></b>	<b><math>6.80 \pm 0.18</math></b>	$p = 0.000$	$p = 0.000$
BMDCP (m <sup>2</sup> /kg)	<b><math>3.09 \pm 0.31</math></b>	<b><math>3.21 \pm 0.34</math></b>	$3.04 \pm 0.34$	$p = 0.015$	$p = 0.840$

$\Delta$ C-Pep – absolutni porast C-peptida;  $\Delta$ C-Pep% - relativni porast C-peptida;

PCPG – odnos postprandijanog C-Pep i postprandijalne glukoze; BMDCP- BMI zavisan  $\Delta$ C-Pep%

#### 4.5 Upoređivanje efekta inicijalne kratkoročne insulinske terapije sa efektom primene oralnim agensom glimepirid na $\beta$ ćelijsku rezervu procenjenu analizom stimulisane sekrecije C-peptida tokom dvanaest meseci praćenja.

Kod obe grupe pacijenata, postoji statistički značajano veći odgovor stimulisano C-peptida ( **$\Delta$ CP**) u testovima izvedenim nakon 3 meseca i nakon 12 meseci nego u inicijalnom testiranju.

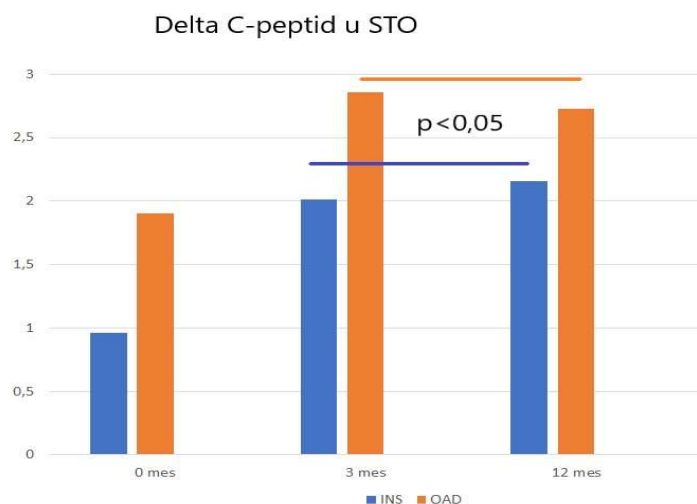
Poređenjem relativnog povećanja C-peptida ( **$\Delta$ CP%**) u testiranju pri uključanju (0.mesec), nije utvrđena značajna razlika između grupa ( $63,71 \pm 12,88$  % vs  $61,41 \pm 8,10$  %,  $p > 0,05$  NS).

Grupa pacijenata na kratkotrajnoj insulinskoj terapiji (INS) i grupa na samo oralnim antidijabeticima, glimepirid i metformin (OAD), poređene su u odnosu na promenu odgovora C-peptida u STO ( $\Delta$ CP) od inicijalnog testiranja do retestiranja u 3. mesecu, kao i poređenjem ovih sa ponovnim retestiranjem u 12. mesecu. Razlika u odgovoru označana je kao porast  $\Delta$ CP. U grupi INS porast  $\Delta$ CP od nultog do trećeg meseca bio je veći za 8% u odnosu na grupu OAD (bez statističke značajnosti) ( $1,05 \pm 0,21$  ng/ml vs  $0,97 \pm 0,24$  ng/ml,  $p > 0,05$  NS). Takodje je ukupni



porast  $\Delta$ CP u grupi INS od nultog do 12. meseca ispitivanja, bio za 43% veći nego u grupi OAD (bez statističke značajnosti) - ( $1,20 \pm 0,21$  ng/ml vs  $0,84 \pm 0,24$  ng/ml,  $p > 0,05$  NS). Promena  $\Delta$ CP od 3. do 12. meseca značajno se razlikovala između grupe INS i grupe OAD koja je u pogledu stimulisanog odgovora CP u STO pokazala čak smanjenje od 3. do 12. meseca: ( $0,15 \pm 0,07$  ng/ml vs  $-0,13 \pm 0,09$  ng/ml,  $p < 0,05$ ) - tabela 4.6 i tabela 4.7.

Praćenjem odgovora C-peptida stimulisanog obrokom ( $\Delta$ CP), unutar pojedinačnih grupa, od nultog pa preko retestiranja nakon 3 meseca i potom ponovnog nakon 12 meseci, u grupi INS se na porast  $\Delta$ CP od baznog do 3. meseca, nadovezuje dalji porast od 3. do 12. meseca, dok se u grupi OAD odgovor ( $\Delta$ CP) čak smanjio od 3. do 12. meseca - grafikon 4.6.



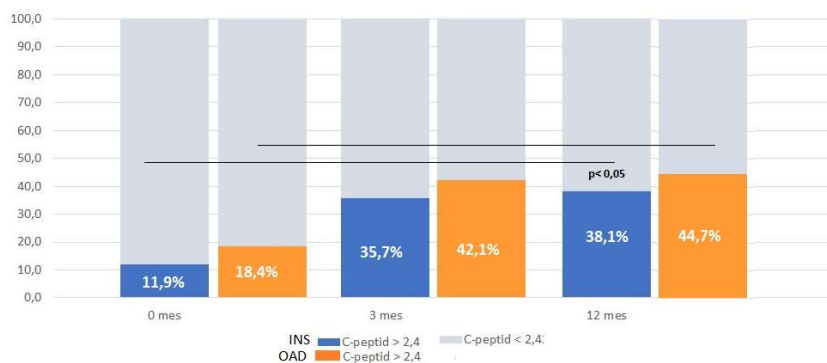
Grafikon 4.6: Razlika u dinamici odgovora C-peptida u STO tokom praćenja grupe INS u odnosu na grupu OAD

Na osnovu rezultata prethodnih istraživanja stimulisani porast CP ( $\Delta$ CP) od 2,4 ng/ml smatran je značajnim (*Escobar-Jiménez F et al, 1990; Koprivica B et al, 2009; Pozzan R et al, 1997*). U grupi na INS procenat ispitanika koji su imali porast odgovora CP na stimulaciju STO  $\geq 2,4$  ng/ml se tokom praćenja povećao 3,2 puta, dok se u grupi OAD povećao samo 2,4 puta ( $p < 0,05$ ) - tabela br. 4.8, grafikon 4.7.

Tabela br. 4.8: Procenat ispitanika sa porastom C-peptida u STO većim od 2,4 ng/ml

	Procenat ispitanika sa $\Delta\text{CP} > 2,4\text{ng/ml}$		
	Grupa INS	Grupa OAD	
0. mesec	11,9 %	18,4 %	
3. mesec	35,7 %	42,1 %	
12. mesec	38,1 %	44,7 %	$p < 0,05$

Udeo ispitanika sa porastom C-peptida u STO preko 2,4ng/ml



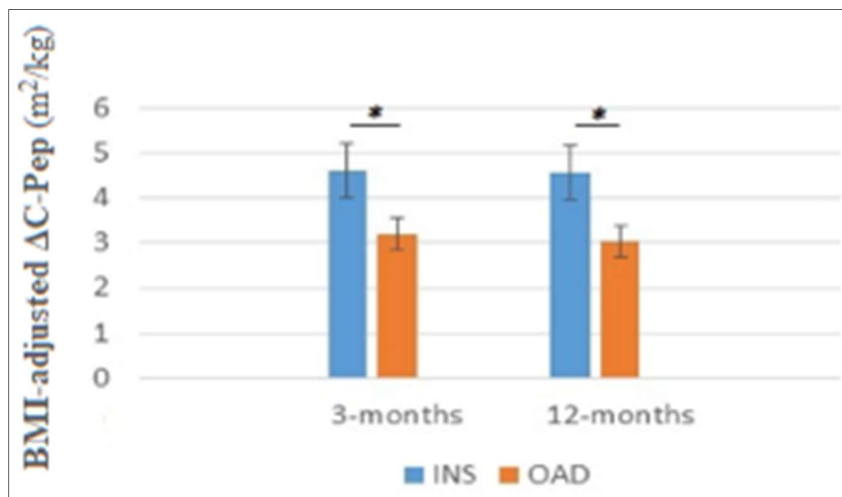
Grafikon 4.7: Dinamika promene udela ispitanika sa porastom C-peptida vecim od 2,4 ng/ml

Poređenjem odnosa postprandijalnog C-peptida i postprandijalne glukoze (**PCPG**) nakon inicijalnog STO, između grupe INS i grupe OAD utvrđeno je postojanje značajno većeg odnosa PCPG na početku ispitivanja u grupi OAD ( $0,39 \pm 0,06$  vs  $0,17 \pm 0,02$  mcg/mol,  $p < 0,05$ ) kao i visoko značajno većeg odnosa PCPG u toj grupi na kraju ispitivanja ( $0,63 \pm 0,06$  vs  $0,46 \pm 0,04$  mcg/mol,  $p < 0,01$ ).

Poređenjem procentualnog porasta odnosa postprandijalnog C-peptida i postprandijalne glukoze (**PCPG%**) među grupama, utvrđeno je postojanje statistički značajno većeg porasta odnosa PCPG od 0. do 12. meseca ( $\text{PCPG} - 12.\text{mes} / \text{PCPG} - 0.\text{mes} \times 100$ ) u grupi INS u odnosu na grupu OAD ( $1944,52 \pm 1526,52$  vs  $224,61 \pm 34,36$ ,  $p < 0,05$ ).

Inicijalnim testiranjem odgovora C-peptida na stimulaciju STO u kohorti svih pacijenata sa novootkrivenim dijabetesom, pokazali smo značajnu povezanost odgovora sa ITM. Zbog toga smo napravili dalje poređenje dve grupe pacijenata, na različitim terapijskim režimima,

analiziranjem relativnog porasta C-peptida ( $\Delta$ C-Pep%) korigovanog za vrednost ITM: (BMI adjusted STM-stimulated relative C-Pep increase (**BMDCP**)) - tabela 4.6 i tabela 4.7. Ovaj marker je bio značajno viši u 3. mesecu u INS nego u OAD grupi ( $4.60 \pm 0.59$  vs.  $3.21 \pm 0.34$  m<sup>2</sup>/kg; p < 0.05). Ta značajnost se održala i do 12 meseca ( $4.57 \pm 0.56$  vs.  $3.04 \pm 0.34$  m<sup>2</sup>/kg; p < 0.05) sa čak većom komparativnom razlikom u korist INS grupe - grafikon 4.8.



Grafikon 4.8. Razlika u relativnom porastu C-peptida ( $\Delta$ C-Pep%) korigovanog za vrednost ITM (BMDCP)) izmedju grupe pacijenata sa kratkotrajnom inicijalnom insulinskom terapijom (INS) i grupe na oralnim antidijabeticima (OAD)

#### 4.6 Upoređivanje efekta inicijalne kratkoročne insulinske terapije i terapije oralnim antidijabetikom glibeprid na metaboličke parametre

##### 4.6.1 Analiza vrednosti HbA1c

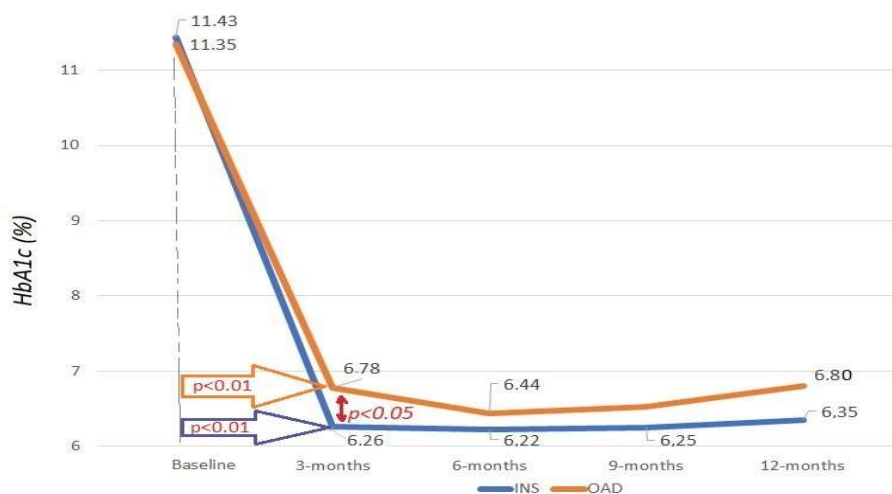
Između inicijalnih vrednosti HbA1c dve grupe pacijenata (tabela 4.9; grafikon 4.9) nije utvrđena statistički značajna razlika ( $11,43 \pm 0,19$  % vs  $11,35 \pm 0,30$  %, p > 0,05 NS). Na kontroli nakon 3 meseca statistički značajno nižu vrednost HbA1c postigla je prva grupa pacijenata (grupa INS vs grupa OAD:  $6,26 \pm 0,18$  % vs  $6,78 \pm 0,10$ %, p < 0,05). Značajna razlika u istom smeru između ove dve grupe postoji i nakon 12 meseci praćenja ( $6,34 \pm 0,15$  % vs  $6,80 \pm 0,18$  %).

Praćenjem vrednosti HbA1c unutar grupa, potvrđeno je statistički visoko značajno poboljšanje HbA1c nakon 3 meseca kod obe grupe pacijenata (grupa INS:  $11,43 \pm 0,19$  % vs  $6,26$

$\pm 0,18 \%$ ,  $p < 0,01$ ; grupa OAD:  $11,35 \pm 0,30 \%$  vs  $6,78 \pm 0,10 \%$ ,  $p < 0,01$ ), uz pokazanu značajno nižu vrednost HbA1c u grupi INS na kontroli 3. mesec. Visoko značajno smanjenje HbA1c postoji i nakon godinu dana praćenja u odnosu na inicijalne vrednosti kod obe grupe pacijenata (grupa INS:  $11,43 \pm 0,19 \%$  vs  $6,35 \pm 0,15 \%$ ,  $p < 0,01$ ; grupa OAD:  $11,35 \pm 0,30 \%$  vs  $6,80 \pm 0,18 \%$ ,  $p < 0,01$ ). Primećeno je pak, pogoršanje vrednosti HbA1c u obe grupe od kontrole kontrola 9. mesec do kontrole 12. mesec, bez utvrđene statističke značajnosti (grupa INS:  $6,35 \pm 0,15 \%$  vs  $6,25 \pm 0,13\%$ ; grupa OAD:  $6,80 \pm 0,18 \%$  vs  $6,52 \pm 0,08 \%$ ,  $p > 0.05$  NS).

Tabela br. 4.9: Promena vrednosti HbA1c u grupama tokom praćenja na kontrolama 0. mesec, 3. mesec, 6. mesec, 9. mesec i 12 mesec.

	0. mesec	3. mesec	6. mesec	9. mesec	12. mesec
<b>HbA1c (%)</b> Grupa INS	$11,43 \pm 0,19$	$6,26 \pm 0,18$	$6,22 \pm 0,11$	$6,25 \pm 0,13$	$6,35 \pm 0,15$
<i>P</i>	$p < 0,01$ (3. mesec vs 0. mesec)	$p > 0.05$ NS (6. mesec vs 3. mesec)	$p > 0.05$ NS (9. mesec vs 6. mesec)	$p > 0.05$ NS (12. mesec vs 9. mesec)	$p < 0,01$ (12. mesec vs 0. mesec)
<b>HbA1c (%)</b> Grupa OAD	$11,35 \pm 0,30$	$6,78 \pm 0,10$	$6,44 \pm 0,86$	$6,52 \pm 0,08$	$6,80 \pm 0,18$
<i>P</i>	$p < 0,01$ (3. mesec vs 0. mesec)	$p < 0,01$ (6. mesec vs 3. mesec)	$p > 0.05$ NS (9. mesec vs 6. mesec)	$p < 0,01$ (12. mesec vs 9. mesec)	$p < 0,01$ (12. mesec vs 0. mesec)



Grafikon 4.9. Promena vrednosti HbA1c u grupama tokom praćenja na kontrolama 0. mesec, 3. mesec, 6. mesec, 9. mesec i 12 mesec.

#### 4.6.2 Praćenje promene vrednosti indeksa telesne mase (ITM)

Poređenjem ITM nije bilo značajne razlike u prosečnom ITM na početku ispitivanja između dve grupe pacijenata ( $29,20 \pm 0,74$  vs  $30,34 \pm 0,81$  kg/m<sup>2</sup>,  $p > 0,05$  NS), kao ni nakon godinu dana praćenja ( $28,36 \pm 0,69$  vs  $32,23 \pm 2,07$  kg/m<sup>2</sup>,  $p > 0,05$  NS). Posmatrano unutar svake grupe posebno, u prvoj grupi pacijenata postoji smanjenje ITM na kraju ispitivanja u odnosu na početak, bez pokazane statističke značajnosti ( $28,36 \pm 0,69$  vs  $29,20 \pm 0,74$  kg/m<sup>2</sup>,  $p > 0,05$  NS). U drugoj grupi, OAD, postoji povećanje ITM, bez pokazane statističke značajnosti ( $32,23 \pm 2,07$  vs  $30,34 \pm 0,81$  kg/m<sup>2</sup>,  $p > 0,05$  NS) - tabela 4.10.

Tabela 4.10: Promena ITM u grupama INS I OAD tokom praćenja 12 meseci

	0. mesec	03. mesec	06.mesec	09.mesec	12. mesec	<i>p</i>
<b>ITM</b> (kg/m <sup>2</sup> ) Grupa INS	29,20± 0,74	28.34±0.66	28.34±0.66	28.46±0.66	28,36± 0,69	<i>p</i> > 0,05 NS (12. mesec vs 0. mesec)
<b>ITM</b> (kg/m <sup>2</sup> ) Grupa OAD	30,34± 0,81	26.49±0.74	29.51±0.74	29.41±0.75	32,23± 2,07	<i>p</i> > 0,05 NS (12. mesec vs 0. mesec)
<i>P</i>	<i>p</i> > 0,05 NS				<i>p</i> > 0,05 NS	

#### 4.6.3 Analiza dinamike serumskih lipida

Nije utvrđeno postojanje razlike u vrednosti serumskog nivoa **triglicerida** između dve grupe ispitanika na početku ispitivanja kao ni tokom daljeg praćenja - tabela 4.11.

Tabela br. 4.11: Poređenje vrednosti triglicerida između grupa na vizitama 0. mesec, 3. mesec, 6. mesec, 9. mesec i 12 mesec.

	<b>Trigliceridi</b> (mmol/l)	0. mesec	3. mesec	6. mesec	9. mesec	12. mesec
Grupa INS		3,93±0,69	2,10±0,14	2,01±0,22	1,91±0,13	2,01±0,18
Grupa OAD		3,24±0,30	1,98±0,06	2,06±0,12	1,87±0,05	1,81±0,06
<i>P</i>		<i>p</i> >0,05	<i>p</i> >0,05	<i>p</i> >0,05	<i>p</i> >0,05	<i>p</i> >0,05

U grupi 1 pacijenata, sa kratkotrajnom insulinskom terapijom, potvrđeno je visoko značajno smanjenje triglicerida nakon 3 meseca praćenja, a potom bez dalje razlike na narednim vizitama - tabela 4.12.

Tabela br. 4.12: Vrednosti triglicerida u grupi INS na vizitama tokom praćenja na kontrolama 0. mesec, 3. mesec, 6. mesec, 9. mesec i 12 mesec.

<b>Trigliceridi</b> (mmol/l)	0. mesec	3. mesec	6. mesec	9. mesec	12. mesec
	3,93 ± 0,69	2,10 ± 0,14	2,03 ± 0,22	1,91 ± 0,13	2,01 ± 0,18
<i>P</i>	<i>p</i> < 0,01*	<i>p</i> > 0,05 NS**	<i>p</i> > 0,05 NS***	<i>p</i> > 0,05 NS****	<i>p</i> < 0,01*****

\*3.mes vs 0.mes    \*\*6.mes vs 3.mes    \*\*\*9.mes vs 6.mes    \*\*\*\*12.mes vs 9.mes

\*\*\*\*\*12.mes vs 0.mes

U grupi OAD, bez kratkotrajne insulinske terapije, potvrđeno je visoko značajno smanjenje triglicerida nakon 3 meseca praćenja, a potom bez dalje razlike na narednim vizitama - tabela 4.13.

Tabela br. 4.13: Vrednosti triglicerida u grupi OAD na vizitama tokom praćenja na kontrolama 0. mesec, 3. mesec, 6. mesec, 9. mesec i 12 mesec.

<b>Trigliceridi</b> (mmol/l)	0. mesec	3. mesec	6. mesec	9. mesec	12. mesec
	3,24 ± 0,30	1,98 ± 0,06	2,06 ± 0,12	1,87 ± 0,05	1,81 ± 0,06
<i>P</i>	<i>p</i> < 0,01*	<i>p</i> > 0,05 NS**	<i>p</i> > 0,05 NS***	<i>p</i> > 0,05 NS****	<i>p</i> < 0,01*****

\*3.mes vs 0.mes    \*\*6.mes vs 3.mes    \*\*\*9.mes vs 6.mes    \*\*\*\*12.mes vs 9.mes

\*\*\*\*\*12.mes vs 0.mes

U obe grupe pacijenata postoji statistički značajno smanjenje vrednosti triglicerida na kraju ispitivanja poređenjem sa početnim vrednostima.

Vrednost **ukupnog serumskog holesterola** se nije značajno razlikovala između grupa, niti inicijalno, niti tokom daljeg praćenja - tabela 4.14.

Tabela br. 4.14: Poređenje vrednosti ukupnog holesterola između grupa na vizitama 0. mesec, 3. mesec, 6. mesec, 9. mesec i 12 mesec.

	<b>Holesterol</b> (mmol/l)	0. mesec	3. mesec	6. mesec	9. mesec	12. mesec
Grupa INS		6,25±0,26	5,10±0,17	4,97±0,18	4,93±0,16	4,82±0,14
Grupa OAD		5,94±0,20	5,09±0,11	5,02±0,10	4,84±0,09	4,90±0,09
<i>P</i>		<i>p</i> > 0,05	<i>p</i> > 0,05	<i>p</i> > 0,05	<i>p</i> > 0,05	<i>p</i> > 0,05

U grupi pacijenata INS, vrednost ukupnog serumskog holesterola se visoko značajno smanjila do trećeg meseca, a potom je bez daljih promena do 12. meseca – tabela 4.15.

Tabela br. 4.15: Vrednosti ukupnog holesterola u grupi INS tokom praćenja na kontrolama 0. mesec, 3. mesec, 6. mesec, 9. mesec i 12 mesec.

Holesterol (mmol/l)	0. mesec	3. mesec	6. mesec	9. mesec	12. mesec
	6,25±0,26	5,10±0,17	4,97±0,18	4,93±0,16	4,82±0,14
<i>P</i>	<i>p</i> < 0,01*	<i>p</i> > 0,05 <i>NS</i> **	<i>p</i> > 0,05 <i>NS</i> ***	<i>p</i> > 0,05 <i>NS</i> ****	<i>p</i> < 0,01*****

\*3.mes vs 0.mes      \*\*6.mes vs 3.mes      \*\*\*9.mes vs 6.mes      \*\*\*\*12.mes vs 9.mes

\*\*\*\*\*12.mes vs 0.mes

U grupi pacijenata OAD, došlo je do visoko značajnog smanjenja ukupnog serumskog holesterola od 0. do 3. meseca, kao i značajnog smanjenja između 6. i 9. meseca - tabela 4.16.

Tabela br. 4.16: Vrednosti ukupnog holesterola u grupi OAD tokom praćenja na kontrolama 0. mesec, 3. mesec, 6. mesec, 9. mesec i 12 mesec.

Holesterol (mmol/l)	0. mesec	3. mesec	6. mesec	9. mesec	12. mesec
	5,94 ± 0,20	5,09 ± 0,11	5,02 ± 0,10	4,84 ± 0,09	4,90 ± 0,09
<i>P</i>	<i>p</i> < 0,01*	<i>p</i> > 0,05 <i>NS</i> **	<i>p</i> < 0,05***	<i>p</i> > 0,05 <i>NS</i> ****	<i>p</i> < 0,01*****

\*3.mes vs 0.mes      \*\*6.mes vs 3.mes      \*\*\*9.mes vs 6.mes      \*\*\*\*12.mes vs 9.mes

\*\*\*\*\*12.mes vs 0.mes

U obe grupe pacijenata postoji statistički značajno smanjenje vrednosti ukupnog serumskog holesterola na kraju ispitivanja poređenjem sa početnim vrednostima.

Vrednost serumskog **LDL holesterola** se nije razlikovala između grupa ni inicijalno niti tokom 12 meseci praćenja - tabela 4.17.

Tabela br. 4.17: Poređenje vrednosti LDL holesterola između grupa na vizitama 0. mesec, 3. mesec, 6. mesec, 9. mesec i 12 mesec.

	<b>LDL holesterol (mmol/l)</b>	0. mesec	3. mesec	6. mesec	9. mesec	12. mesec
Grupa INS		3,30±0,13	3,06±0,13	3,08±0,16	3,03±0,14	2,99±0,14
Grupa OAD		3,15±0,15	3,00±0,11	2,97±0,10	2,89±0,09	3,07±0,23
<i>P</i>		<i>p</i> >0,05	<i>p</i> >0,05	<i>p</i> >0,05	<i>p</i> >0,05	<i>p</i> >0,05

U grupi INS, vrednost LDL holesterola visoko značajno se smanjila do trećeg meseca, a potom je bez promene do 12 meseca - tabela 4.18. Postoji statistički visoko značajno poboljšanje vrednosti serumskog LDL holesterola na kontroli 12. meseci poređenjem sa inicijalnom vrednošću.



Tabela br. 4.18: Vrednosti LDL holesterola u grupi INS tokom praćenja na kontrolama 0. mesec, 3. mesec, 6. mesec, 9. mesec i 12 mesec.

LDL holesterol (mmol/l)	0. mesec	3. mesec	6. mesec	9. mesec	12. mesec
	3,30±0,13	3,06±0,13	3,08±0,16	3,03±0,14	2,99±0,14
<i>P</i>	<i>p</i> < 0,01*	<i>p</i> > 0,05 NS**	<i>p</i> > 0,05 NS NS***	<i>p</i> > 0,05 NS NS****	<i>p</i> < 0,01 *****

\*3.mes vs 0.mes

\*\*6.mes vs 3.mes

\*\*\*9.mes vs 6.mes

\*\*\*\*12.mes vs 9.mes

\*\*\*\*\*12.mes vs 0.mes

U grupi OAD, vrednost LDL holesterola visoko je značajno je smanjena na kontroli 3. mesec, potom na kontroli 9. u odnosu na kontrolu 6. mesec, dok je bez verifikovane značajne promene od 0. do 6. meseca i od 9. do 12. meseca. Ne postoji značajna razlika u vrednosti LDL holesterola na kontroli 12. mesec poređenjem sa inicijalnom vrednošću u grupi OAD - tabela 4.19.

Tabela br. 4.19: Vrednosti LDL holesterola u grupi OAD tokom praćenja na kontrolama 0. mesec, 3. mesec, 6. mesec, 9. mesec i 12 mesec.

LDL holesterol (mmol/l)	0. mesec	3. mesec	6. mesec	9. mesec	12. mesec
	3,15±0,15	3,00±0,11	2,97±0,10	2,89±0,09	3,07±0,23
<i>P</i>	<i>p</i> > 0,05 NS *	<i>p</i> > 0,05 NS**	<i>p</i> < 0,05 ***	<i>p</i> > 0,05 NS ****	<i>p</i> > 0,05 NS *****

\*3.mes vs 0.mes

\*\*6.mes vs 3.mes

\*\*\*9.mes vs 6.mes

\*\*\*\*12.mes vs 9.mes

\*\*\*\*\*12.mes vs 0.mes

Vrednost serumskog HDL holesterola se nije značajno razlikovala izmedju grupa ni inicijalno niti tokom 12 meseci pracenja - tabela 4.20.

Tabela br. 4.20: Poređenje vrednosti HDL holesterola između grupa na vizitama 0. mesec, 3. mesec, 6. mesec, 9. mesec i 12 mesec.

	<b>HDL holesterol (mmol/l)</b>	0. mesec	3. mesec	6. mesec	9. mesec	12. mesec
Grupa 1 INS		1,02±0,05	1,00±0,04	0,99±0,04	0,98±0,04	0,97±0,04
Grupa OAD		1,02±0,04	1,02±0,04	1,02±0,04	1,02±0,04	1,01±0,04
<i>P</i>		<i>p</i> > 0,05	<i>p</i> > 0,05	<i>p</i> > 0,05	<i>p</i> > 0,05	<i>p</i> > 0,05

U grupi INS, vrednosti HDL holesterola su bez značajne promene tokom ispitivanja od 0. do 12. meseca - tabela 4.21.

Tabela br. 4.21: Vrednosti HDL holesterola u grupi INS tokom praćenja na kontrolama 0. mesec, 3. mesec, 6. mesec, 9. mesec i 12 mesec.

<b>HDL holesterol (mmol/l)</b>	0. mesec	3. mesec	6. mesec	9. mesec	12. mesec
	1,02±0,05	1,00±0,04	0,99±0,04	0,98±0,04	0,97±0,04
<i>P</i>	<i>p</i> > 0,05 NS*	<i>p</i> > 0,05 NS **	<i>p</i> > 0,05 NS***	<i>p</i> > 0,05 NS****	<i>p</i> > 0,05 NS*****

\*3.mes vs 0.mes      \*\*6.mes vs 3.mes      \*\*\*9.mes vs 6.mes      \*\*\*\*12.mes vs 9.mes  
\*\*\*\*\*12.mes vs 0.mes

U grupi OAD, vrednosti HDL holesterola su bez značajne promene tokom ispitivanja od 0. do 12. meseca - tabela 4.22.

Tabela br. 4.22: Vrednosti HDL holesterola u grupi OAD tokom praćenja na kontrolama 0. mesec, 3. mesec, 6. mesec, 9. mesec i 12 mesec.

<b>HDL holesterol (mmol/l)</b>	0. mesec	3. mesec	6. mesec	9. mesec	12. mesec
	1,02±0,04	1,02±0,04	1,02±0,04	1,02±0,04	1,01±0,04
<i>P</i>	<i>p</i> > 0,05 NS*	<i>p</i> > 0,05 NS **	<i>p</i> > 0,05 NS***	<i>p</i> > 0,05 NS****	<i>p</i> > 0,05 NS*****

\*3.mes vs 0.mes      \*\*6.mes vs 3.mes      \*\*\*9.mes vs 6.mes      \*\*\*\*12.mes vs 9.mes  
\*\*\*\*\*12.mes vs 0.mes

Poređenjem vrednosti **TgHDL indeksa** nije utvrđena značajnost razlike među grupama ni na jednoj od vizita - tabela 4.23.

Tabela br. 4.23: Poređenje vrednosti TgHDL indeksa između grupa na vizitama 0. mesec, 3. mesec, 6. mesec, 9. mesec i 12 mesec.

	<b>TgHDL indeks</b>	0. mesec	3. mesec	6. mesec	9. mesec	12. mesec
Grupa INS		5,21 ± 1,53	2,26±0,17	2,27±0,28	2,12±0,17	2,32±0,25
Grupa OAD		3,35 ± 0,36	2,04±0,93	2,20±0,21	1,95±0,87	1,90±0,90
<i>P</i>		<i>p</i> > 0,05	<i>p</i> > 0,05	<i>p</i> > 0,05	<i>p</i> > 0,05	<i>p</i> > 0,05

U grupi INS verifikovano je statistički značajno smanjenje TgHDL indeksa na kontroli 12. mesec u odnosu na početnu vrednost (2,32 ± 0,25 vs 5,21 ± 1,53, *p* < 0,05).

U grupi OAD verifikovano je statistički visoko značajno smanjenje TgHDL indeksa između kontrola 12. mesec i 0. mesec (1,9 ± 0,9 vs 3,35 ± 0,36, *p* < 0,01).

Nije utvrđena značajna povezanost vrednosti HbA1c i TgHDL indeksa na viziti 12. mesec ni u jednoj od dve grupe ispitanika (u grupi INS: *p* > 0,05 Pirsonov koeficijent korelacije = 0,06; a u grupi OAD: *p* > 0,05 Pirsonov koeficijent korelacije = - 0,13).

Poređenjem vrednosti **Aterogenog Indeksa Plazme (AIP)** tj.  $\log[TG/HDL-C]$ , nije utvrđena značajnost razlike među grupama ni na jednoj od vizita - tabela 4.24.

Tabela br. 4.24: Poređenje vrednosti AIP ( $\log[TG/HDL-C]$ ) između grupa na vizitama 0. mesec, 3. mesec, 6. mesec, 9. mesec i 12 mesec.

	<b>AIP</b>	0. mesec	3. mesec	6. mesec	9. mesec	12. mesec
Grupa INS		0,46±0,06	0,31 ± 0,03	0,26±0,04	0,28±0,03	0,29±0,04
Grupa OAD		0,46±0,03	0,29±0,02	0,30±0,03	0,27±0,02	0,26±0,02
<i>P</i>		<i>p</i> > 0,05 NS	<i>p</i> > 0,05 NS	<i>p</i> > 0,05 NS	<i>p</i> > 0,05 NS	<i>p</i> > 0,05 NS

Kod pacijenata iz obe grupe, kako u grupi INS (tabela 4.25), tako i u grupi OAD (tabela 4.26) postoji statistički značajno smanjenje vrednosti AIP na viziti 12 poređenjem sa vizitom 0.

Tabela br. 4.25: Poređenje AIP ( $\log[TG/HDL-C]$ ) inicijalno i nakon 12 meseci u grupi INS

	0. mesec	3. mesec	12. mesec
<b>AIP</b>	0,46 ± 0,06	0,31 ± 0,03	0,29 ± 0,04
<i>P</i>		$p < 0,01$ (0.mes vs 3.mes)	$p < 0,01$ (0.mes vs 12.mes)

Tabela br. 4.26: Poređenje AIP ( $\log[TG/HDL-C]$ ) inicijalno i nakon 12 meseci u grupi OAD

	0. mesec	3. mesec	12. mesec
<b>AIP</b>	0,46 ± 0,03	0,29 ± 0,02	0,26 ± 0,02
<i>P</i>		$p < 0,01$ (0.mes vs 3.mes)	$p < 0,01$ (0.mes vs 12.mes)

AIP je bio veći kod muškaraca nego kod žena i na početku i na kraju studije, ali razlika nije bila statistički značajna (tabela 4.27).

Tabela br. 4.27: Poređenje AIP ( $\log[TG/HDL-C]$ ) među polovima inicijalno i nakon 12 meseci

	Muškarci	Žene	
0 mesec	0,49 ± 0,06	0,42 ± 0,04	$p > 0,05$ NS
12 mesec	0,31 ± 0,03	0,23 ± 0,03	$p > 0,05$ NS

Pri inicijalnom ispitivanju cele kohorte novodijagnostikovanih pacijenata sa DM2, nije utvrđena značajna povezanost vrednosti AIP ni sa jednim od merenih parametara odgovora C-peptida na stimulaciju STO (tabela 4.28).

Tabela 4.28: Korelacija AIP ( $\log[TG/HDL-C]$ ) na inicijalnom testiranju sa stimulisanim odgovorom C-peptida ( $\Delta CP$ ), sa odnosom postprandijalnog C-peptida i postprandijalne glukoze (PCPG) i sa relativnim povećanjem C-peptida ( $\Delta CP\%$ ).

<b>AIP</b> 0,46 ± 0,04	<b><math>\Delta CP</math> (ng/ml)</b> 1,40 ± 0,20	Pirson r = - 0,03	$p > 0,05$ NS
<b>AIP</b> 0,46 ± 0,04	<b><math>\Delta CP</math> %</b> 0,63 ± 0,08	Pirson r = - 0,03	$p > 0,05$ NS
<b>AIP</b> 0,46 ± 0,04	<b>PCPG (mcg/mol)</b> 0,27 ± 0,03	Pirson r = - 0,04	$p > 0,05$ NS

Nije utvrđena značajna povezanost vrednosti AIP sa ITM na početku, kao ni na kraju ispitivanja ni u grupi INS (tabela 4.29), niti u grupi OAD (tabela 4.30).

Tabela 4.29: Korelacija AIP ( $\log[TG/HDL-C]$ ) i ITM na viziti 0. mes i 12.mesec u grupi INS.

0. Mes	<b>AIP</b> 0,46± 0,06	<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b> 29,20 ±0,74	Pirson r = 0,29	$p > 0,05$ NS
12. mes	<b>AIP</b> 0,29±0,04	<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b> 28,36 ±0,69	Pirson r = - 0,04	$p > 0,05$ NS

Tabela 4.30: Korelacija AIP ( $\log[TG/HDL-C]$ ) i ITM na viziti 0. mes i 12.mesec u grupi OAD.

0. mes	<b>AIP</b> 0,46±0,03	<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b> 30,34 ±0,81	Pirson r = 0,08	$p > 0,05$ NS
12. mes	<b>AIP</b> 0,26±0,02	<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b> 32,23 ±2,07	Pirson r = - 0,10	$p > 0,05$ NS

Nije utvrđena značajna povezanost vrednosti AIP sa HbA1c na kraju ispitivanja ni u grupi INS (tabela 4.31) niti u grupi OAD (tabela 4.32).

Tabela 4.31: Korelacija AIP ( $\log[TG/HDL-C]$ ) i HbA1c na viziti 12. mesec u grupi INS.

<b>AIP</b> 0,29 ± 0,04	<b>HbA1c (%)</b> 6,35 ± 0,15	Pirson r = - 0,08	p > 0,05 NS
---------------------------	---------------------------------	-------------------	-------------

Tabela 4.32: Korelacija AIP ( $\log[TG/HDL-C]$ ) i HbA1c na viziti 12. mesec u grupi OAD.

<b>AIP</b> 0,26 ± 0,02	<b>HbA1c (%)</b> 6,80 ± 0,18	Pirson r = - 0,10	p > 0,05 NS
---------------------------	---------------------------------	-------------------	-------------

## 5. DISKUSIJA

Sagledavajući prethodna studijska saznanja da u patogenezi DM2 dominira disfunkcija nad gubitkom mase beta ( $\beta$ ) ćelija (*Liu L et al, 2018; Knudsen JG et al, 2019; Rahier J et al, 2008*), prepoznali smo potrebu za daljim ispitivanjem  $\beta$  ćelijske disfunkcije. Kako precizno proceniti stepen  $\beta$  ćelijske funkcije - i dalje predstavlja naučni izazov. Ne postoji idealan i jednostavan test kojim bi se mogao kvantifikovati stepen  $\beta$  ćelijske disfunkcije (*Stojanovic J, Beljić Živković T, 2023*). S obzirom na dokumentovan porast broja pacijenata obolelih od DM2, takav test bi bio od velikog i kliničkog i naučnog značaja, naročito uzevši u obzir otvorenost teme moguće reverzibilnosti i promene dinamike patogeneze DM2. Stoga je fokus našeg interesovanja bio procena očuvanosti  $\beta$  ćelijske funkcije jednostavnim i ambulantno primenjivim testom, kao i praćenje efekata različitih terapijskih režima na  $\beta$  ćelijsku funkciju upotrebom ovakvog testa (*Stojanović J et al, 2023*).

Ranim uvođenjem insulina u terapiju i korekcijom hiperglikemije, može se ukloniti negativan efekat glukotoksičnosti, što može biti ključno u popravljanju funkcije  $\beta$  ćelije (*Weng J et al, 2017*). Iako je tradicionalno shvatanje da je dijabetes melitus tip 2 (DM2) progresivno i ireverzibilno oboljenje, savremena ispitivanja multifaktorijalne beta ( $\beta$ ) ćelijske disfunkcije otvaraju mogućnost promene kliničkog toka dijabetesa, pa čak i ostvarivanja remisije DM2 (*Retnacaran R, 2015; Liu L et al, 2018*). Očekuje se da je reverzibilnost glukotoksičnosti najveća u ranim fazama bolesti, tj. onda kada je masa rezidualnih  $\beta$  ćelija najveća. Time se ističe značaj prepoznavanja perioda u kome preovladava uticaj reverzibilnih faktora nad ireverzibilnima i u kome još uvek postoji mogućnost za uspeh ovakvom intervencijom. Naša ideja je bila da pokažemo da ranom intervencijom upotrebom insulinske terapije možemo popraviti  $\beta$  ćelijsku funkciju, što možemo i potvrditi i dalje pratiti jednostavnim i ambulantno primenjivim test obrokom (STO).

Testovi koji su bazirani na oralnom unosu nutrijenata imaju prednost u poređenju sa onima sa intravenskom aplikacijom, jer bolje imitiraju fiziološke uslove ishrane, a i u lakše se izvode (*Marena S, et al 1992; Pozzan R et al, 1997; Prando R et al 1996; Escobar-Jiménez F et al, 1990*). Takođe se ističe prednost test obroka nad OGTT jer adekvatnije simuliraju efekat unetih nutrijenata iz hrane na sekreciju inkretina (*Wopereis S et al, 2017; Greenbaum CJ et al, 2008*;

*Fujioka Y et al, 2018*). Stoga bi standardizovani test obrok (STO) najbolje prikazivao skok insulinske sekrecije nakon obroka u realnom životu. Na osnovu pokazanog uticaja pola i ITM ispitanika na odgovor stimulisano C-peptida standardizovanim test obrokom u našem ispitivanju, zaključujemo da su to dva važna parametra koja treba uzeti u obzir pri analiziranju rezultata STO. U ispitivanju sa peroralnim unosima nutrijenata, pa i u STO, ostaje moguć uticaj glukozne toksičnosti, koja postoji u stanju hiperglikemije kod pacijenata sa novootkrivenim dijabetesom, i može remetiti skok insulinske sekrecije nakon obroka (*Rossetti et al, 1990*). Funakoši i saradnici su pokazali da bi hronična hiperglikemija, na koju ukazuje visok HbA1c, mogla smanjivati skok insulinske sekrecije nakon jela, ali ne i nakon stimulacije glukagonom (*Funakoshi S et al, 2011*). Pored toga, analiza i interpretacija kompleksnih multifazičnih insulinskih sekretornih odgovora, iziskuje primenu kompleksnih matematičkih modela, što određivanje stepena  $\beta$  ćelijske funkcije čini još komplikovanijim (*Retnakaran R, 2015; Ferrannini E et al, 2014*).

Saznanja vezana za regulatorne faktore  $\beta$  ćelijske funkcije i kod zdravih i kod dijabetičara iziskuju dodatna ispitivanja radi boljeg razumevanja (*Saisho Y, 2015*). Prema našim saznanjima savremeni terapijski vodiči za DM2 (*Davies MJ et al, 2022; Davies MJ et al, 2018*) ne podrazumevaju ispitivanje beta ćelijske funkcije pri izboru terapijskih režima. Potrebna su nova istraživanja koja bi osnažila pristup lečenju baziran na savladavanju patofizioloških mehanizama (*Sasaki H et al, 2021*). Međutim, postoje brojne heterogenosti među pacijentima sa novootkrivenim dijabetesom u pogledu izraženosti stepena insulinske rezistencije ili  $\beta$  ćelijske disfunkcije (*Ahlqvist E et al, 2018*). Stoga, testovi procene odgovora C-peptida na stimulaciju dinamičnim testovima se razmatraju kao mogući predskazatelji odgovora na različite terapijske opcije, te se otvara mogućnost da oni budu koristan surogat marker za izbor adekvatnog terapijskog režima (*Abdelgani S et al, 2021; DeFronzo et al, 2009*).

Sa ciljem da bolje rasvetlimo mogućnost procene funkcionalnosti  $\beta$  ćelijske rezerve u novootkrivenom dijabetesu tip 2, sprovedli smo istraživanje standardizovanim test obrokom kod pacijenata sa novootkrivenim dijabetesom. U ovom ispitivanju dve grupe pacijenata, dobijene metodom slučajnog izbora, bile su pogodne za poređenje, jer među njima nije bilo razlike u starosnoj i polnoj strukturi, kao ni u prosečnoj vrednosti ITM, HbA1c, glikemije naše, niti lipida. Svi pacijenti su bili bez prethodne antidijabetesne terapije.



Pri inicijalnom ispitivanju, STO se pokazao kao potentan stimulus sekrecije C-peptida kod pacijenata sa novootkrivenim dijabetesom, dovodeći do prosečnog porasta C-peptida za 64% u odnosu na baznu vrednost. S obzirom da se otprilike polovina stvorenog C-peptida izlučuje putem bubrega, smanjenje bubrežne funkcije može dovesti do povećanja nivoa merenog serumskog C-peptida. Kako su u studiju uključeni samo pacijenti sa zadovoljavajućom bubrežnom funkcijom, tj. sa  $Cl Cr > 60\text{ml/min}$  (stadijum I i II hronične bubrežne slabosti), mogućnost uticaja bubrežne slabosti na vrednost merenog C-peptida je svedena na minimum.

U našem ispitivanju **uticaja pola** na vrednost baznog C-peptida u inicijalnom testu, pokazana je neznajno viša vrednost baznog C-peptida kod žena sa novootkrivenim DM2. Kuchay i sar su pokazali da još kod novorođenih devojčica postoje više vrednosti baznog C-peptida u odnosu na dečake, što bi ukazivalo na urođeno višu insulinsku rezistenciju kod ženske dece (*Kuchay et al, 2016*). U našoj studiji je odgovor C-peptida na stimulaciju STO ( $\Delta\text{CP}$ ) je takođe bio značajno veći kod žena nego kod muškaraca. U studiji u kojoj su Carroll i saradnici ispitivali uticaj ITM i pola na postprandijalne hormonske odgovore (*Carroll JF et al, 2007*), utvrdili su više koncentracije glukagona kod muškaraca, kako pre- tako i postprandijalno, kao i povišene postprandijalne vrednosti leptina, što bi se možda moglo dovesti u vezu sa našim rezultatom, tj. dobijenim boljim odgovorom C-peptida na stimulaciju kod žena, mada ovi autori ističu značaj uticaja BMI i telesnog sastava na kompleksnost postprandijalnih hormonskih odgovora. Leone i saradnici u svojoj studiji 2022. nisu utvrdili postojanje razlike u postprandijalnom porastu C-peptida u testu podnošenja mešovitoog obroka (MMTT) kod mladih zdravih volontera (*Leone A et al, 2022*).

**Uzrast ispitanika** nije pokazan kao značajan faktor za odgovor C-peptida ( $\Delta\text{CP}$ ) u našem ispitivanju.

Sa druge strane pokazali smo da postoji značajna pozitivna povezanost odgovora C-peptida ( $\Delta\text{CP}$ ) sa indeksom telesne mase (**ITM**) u stimulaciji standardizovanim test obrokom. Već je pokazano da kod gojaznih pacijenata dolazi do povećanja insulinske sekrecije kako bi se savladala postojeća insulinska rezistencija (*Saisho Y, 2015*). Kada se  $\beta$  ćelije preoptereće, one postaju disfunkcionalne usled oksidativnog stresa koji oštećuje endoplazmatski retikulum i dovodi do nakupljanja amiloida. Naposljetku ovakve  $\beta$  ćelije podležu apoptozi (*Saisho Y, 2015*). Stoga bi visok ITM mogao da ukazuje na veći udeo sekretornog stresnog poremećaja nego na ireverzibilnu

$\beta$  ćelijsku disfunkciju. Ovakvom tumačenju govore u prilog rezultati post-mortem studija koje su pokazale da gojaznost prati povećanje mase  $\beta$  ćelija i kod dijabetičara i kod zdravih. To dovodi do zaključka da bi ITM mogao biti marker povećane  $\beta$  ćelijske mase podložne oporavku funkcije (Rahier J et al, 2008; Oberhauser L et al, 2022), tj da bi povišen ITM mogao biti klinički predskazatelj mogućnosti postizanja remisije dijabetesa kod novootkrivenih dijabetičara (Kramer CK et al, 2013). Slično su u svom ispitivanju uticaja pola i ITM na postprandijalne hormonske odgovore, Carroll JF i saradnici pokazali značajno veći postprandijalni skok glukoze i insulina kod gojaznih ispitanika, bez obzira na pol (Carroll JF et al, 2007). Na osnovu naših rezultata zaključili smo da su pol i ITM su dva važna parametra koja treba uzeti u obzir pri analiziranju rezultata STO.

Naši rezultati se poklapaju sa već pokazanim benefitima koje kratkotrajna insulinska terapija ima u poređenju sa oralnim antidijabeticima (Liu L et al, 2018; Chen HS et al 2008; Chen HS et al, 2014). Taj benefit je pokazan kontinuiranim popravljanjem odgovora C-peptida tokom praćenja, pored superiornije glikoregulacije i kontrole lipida koje se održavaju znatno duže od samog trajanja terapije, a uz neutralni efekat na ITM.

Poslednje tri decenije uvođenje IIT u rani tok DM2 predstavlja značajnu sferu interesovanja, jer je pokazano da je ovim postupkom moguće postići remisiju DM2, u kojoj se može održavati normoglikemija bez lekova i do 2 godine (Hanefeld M, 2014; Retnakaran R et al, 2008; Ryan EA et al 2004). Međutim, nekim randomizovanim studijama poređenja pokazano je da je i primenom oralnih antidijabetika (OAD) moguće postići euglikemiju i uvesti DM2 u kratkotrajnu remisiju (Weng J et al, 2008; Alvarsson M et al, 2008). Po rezultatima tih ispitivanja, intenzivna glikemijska kontrola u ranoj fazi bolesti, bilo da je indukovana insulinom ili OAD, može popraviti  $\beta$  ćelijsku funkciju i indukovati glikemijsku remisiju u gotovo polovine pacijenata sa novootkrivenim DM2, eliminišući efekte reverzibilne glukotoksičnosti i lipotoksičnosti na posledične patogenetske faktore (Weng J et al, 2017; Alvarison M et al, 2010). Studije pokazuju da je mogućnost postizanja remisije kod osoba sa novootkrivenim dijabetesom veća primenom inicijalne insulinske terapije, nego sa OAD. Praćenjem u prvih godinu dana, uz insulinsku terapiju je veći oporavak prve faze insulinske sekrecije (Weng J et al, 2008). Metformin, sa druge strane, takođe doprinosi smanjenju glikemije naše, smanjujući bazalnu hepaticku produkciju glukoze i donekle povećavajući preuzimanje glukoze od strane perifernih tkiva. On nema stimulatorni efekat na sekreciju insulina (DeFronzo RA et al, 1991). Derivati sulfonilureje mogu vršiti čak i negativan

uticaj hiperstimulacijom  $\beta$  ćelije, što oponira njihovom efektu koji postignu korekcijom hiperglikemije i ublažavanjem glukotoksičnosti (*Alvarisson et al, 2003; Hanefeld M, 2014*).

Poređenjem sa prethodno rađenim studijama koje su po svom dizajnu koristile intenziviranu insulinsku terapiju sa multiplim dnevnim dozama insulina (MDI) ili kontinuiranu subkutanu insulinsku primenu insulinskom pumpom (CSII) (*Kramer CK et al, 2013, Weng J et al, 2008; Zheng HL et al, 2020*), mi smo koristili jednu dnevnu dozu bazalnog insulina ili konvencionalnu insulinsku terapiju sa 2 doze bifaznog insulina i to kao inicijalnu intervenciju, u trajanju od mesec dana. Težili smo time lakšoj primeni i titraciji insulina, uz izbegavanje hipoglikemijskih epizoda. Ryan i saradnici su pokazali da kratkotrajna rana IIT (2-3 nedelje) ima neutralan efekat na telesnu težinu pacijenata poređenjem sa OAD, tokom godinu dana praćenja, na grupi od 16 pacijenata sa novootkrivenim DM2 (*Ryan EA et al, 2004*). Ova studija je obuhvatila manji broj pacijenata, sa višim prosečnim ITM i kraćom primenom insulinske terapije nego naša studija. Alvarsson i sar. su ukazali na poboljšanje odgovora glukagonom stimulisano C-peptida nakon godinu dana, ali i dve, četiri i šest godina praćenja nakon insulinske intervencije kod pacijenata sa nedavno dijagnostikovanim DM2, zaključujući da insulinska terapija u odnosu na terapiju OAD olakšava  $\beta$  ćelijske sekretorne zahteve (*Alvarsson M et al, 2003; Alvarsson M et al, 2010*). Njihova kohorta je bila manja od naše, sa većim udelom muškaraca, manjim prosečnim ITM, prosečnim HbA1c od 6.8 do 7.1% uz uključivanje i pacijenta već prethodno lečenim antidijabeticima. Sa druge strane, naši pacijenti su bili sa novootkrivenom šećernom bolešću, bez ikakve prethodne terapije i prosečnim inicijalnim HbA1c  $\geq 9.0\%$ . Period praćenja je u ovoj studiji je bio svakako duži nego u našoj, ali je korišćen glukagonski test, dok smo mi koristili STO kao znatno primenjiviji. U svojoj značajnoj multicentričnoj studiji, Weng i sar. su potvrdili superiornost rane kratkotrajne IIT (2-3 nedelje primene CSII ili MDI) u postizanju i održavanju remisije DM2 (*Weng J et al, 2008*). Jedna trećina pacijenata ove snažne kohorte od 382 pacijenta je primala CSII, koja nije sasvim dostupna u našoj zemlji. Za procenu  $\beta$  ćelijske funkcije Weng i sar. su koristili HOMA-B u IVGTT što je komplikovano za ambulantno izvođenje. Prosečna vrednost ITM u njihovoj studiji je bila u gornjem opsegu normalnih vrednosti, dok je većina naših pacijenata bila gojazna. Uprkos postojanju razlika u studijskim dizajnima sa svim svojim prednostima ili manjkavostima, kao i geografskim specifičnostima, naši rezultati potvrđuju i

proširuju ranije objavljivane rezultate, reafirmišući ih u kontekstu praktičnijeg istraživanja u svakodnevnoj realnoj praksi .

Praćenjem dinamike odgovora C-peptida na stimulaciju standardizovanim test obrokom ( $\Delta$ CP) uočene su razlike između grupe pacijenata kod kojih je primenjena kratkotrajna inicijalna insulinska terapija (INS) uz metformin i grupe pacijenata lečene samo oralnim agensima, glimepirid i metformin (OAD). Kod obe grupe ispitanika odgovor C-peptida ( $\Delta$ CP) značajno je bio veći pri retestiranju nakon 3 meseca u odnosu na testiranje pre uvođenja antidijabetesne terapije (oralne ili insulinske). Međutim, samo kod pacijenata koji su lečeni inicijalnom insulinskom terapijom u trajanju od mesec dana, odgovor C-peptida je nastavio da raste i pri drugom retestiranju u 12. mesecu od uključivanja u studiju, u odnosu na 3. mesec. Kod pacijenata lečenih samo sa OAD porast C-peptida ( $\Delta$ CP) je manji u 12. mesecu u odnosu na 3. mesec, mada je i dalje bio veći nego pre početka lečenja. Prirast  $\Delta$ CP od 3. do 12. meseca bio je značajno veći kod pacijenata lečenih insulinom u odnosu na one koji ga nisu primali. Takođe, kod pacijenata lečenih insulinom u odnosu na one lečene OAD, pokazan je statistički značajno veći porast procenta onih čiji odgovor C-peptida je pri stimulaciji dostigao nivo od 2,4 ng/ml (3,2 puta u grupi INS naspram 2,4 puta u grupi OAD). Ovakva zapažanja išla bi u prilog tome da se kod novootkrivenih pacijenata sa DM2 i oralnom terapijom može poboljšati funkcionalna rezerva beta-ćelije, ali da je ovo poboljšanje značajnije i dugotrajnije uz primenu rane kratkotrajne insulinske terapije. Do ovakvog zaključka došli su i Alvarsson i sar. poređenjem pacijenata sa novootkrivenim dijabetesom lečenih insulinskom terapijom sa grupom pacijenata lečenih OAD (*Alvarsson M at al, 2003*). Pokazali su da tokom godinu dana postoji značajno poboljšanje odgovora C-peptida na stimulaciju glukagonskim testom u grupi na insulinu, dok grupa pacijenata lečenih glibenklamidom nije pokazala promene u odgovoru C-peptida na stimulaciju. Isto tako, pokazali su značajnu razliku u odgovoru stimulisnog C-peptida u glukagonskom testu vršenom nakon godinu dana u korist grupe lečene insulinom (*Alvarsson M at al, 2003*). Ovi autori su naknadno, daljim nastavkom praćenja pacijenata, pokazali da u toku prve tri godine u grupi na OAD postoji veći odnos C-peptida i glikemije našte, ali da se ta prednost grupe OAD nadalje gubi, da bi nakon četiri godine bili izjednačeni sa grupom na insulinu (*Alvarsson M at al, 2008*). Sam porast odgovora koji je potvrđen u obe grupe naših ispitanika sa novootkrivenom šećernom bolešću bi se mogao objasniti oporavkom  $\beta$  ćelijske funkcije nakon uklanjanja efekta glukotoksičnosti uzrokovane

hiperglikemijom. U grupi koja je primala kratkotrajno insulin, postoji poboljšanje odgovora C-peptida (porast  $\Delta$ CP) od 3. do 12. meseca, nasuprot grupe OAD u kojoj je primećen čak i nešto slabiji odgovor u 12. mesecu u odnosu na 3. mesec, što bi se mogao objasniti većim iscrpljivanjem  $\beta$  ćelijske rezerve upotrebom sekretagoga.

Rana i stroga glikemijska kontrola uz pomoć insulinske terapije ima upornije i dugoročnije povoljne efekte na  $\beta$  ćelijsku funkciju i glikoregulaciju nego primena OAD, utičući na metaboličku memoriju, tj. sprečavanje progresije metaboličkih poremećaja u ireverzibilne ćelijske i epigenetske promene (*Chen HS et al, 2008*). Ovi efekti bi mogli da menjaju dalje prirodni tok dijabetesa i da apriori preveniraju ili ublažavaju nastanak hroničnih komplikacija. Zato se ovakvo lečenje može shvatiti kao vid „biološke terapije“ ili „bolest-modifikujuće terapije“ (*Retnakaran R, 2015; Weng J et al, 2008*). Moguće je da tome doprinosi i anti-inflamatorno i anti-apoptotično dejstvo insulina (*Li HQ et al, 2011; Weng J et al, 2017*), kao i njegov dokazani uticaj na poboljšanje osetljivosti glukozo-zavisnog insulintropnog polipeptida (GIP) na peroralni unos hrane (*Weng J et al, 2008*). Pored poboljšanja  $\beta$  ćelijske funkcije, Kramer i saradnici su pokazali da kratkotrajna IIT dovodi i do smanjenja insulinske rezistencije (mereno HOMA B i HOMA IR indeksima) (*Kramer CK et al, 2013*). Mnogi autori ističu da dolazi i do oporavka funkcije  $\alpha$  ćelije, što popravlja postprandijalnu hiperglukagonemiju (*Zheng HL et al, 2020; Weng J et al, 2017*). Pojedini autori su pokazali, međjutim, da je pored uvođenja insulinske terapije, od velikog značaja i istovremena redukcija kalorijskog unosa (*Unger RH, 2008*). Oni ističu da bi u suprotnom samo lečenje hiperglikemije insulinom moglo pogoršavati ektopično taloženje lipida i dovesti do gojaznosti što dalje povećava insulinsku rezistenciju i zahteve za  $\beta$  ćelijskom sekrecijom (*Unger RH, 2008*). Čak noviji ADA/EASD vodiči (American Diabetes Association / European Association for the Study of Diabetes) izmeštaju insulin iz prvih terapijskih linija predlaganjem da GLP-1 receptor agonisti budu prva injektibilna terapijska opcija, pre insulina (*Buse JB et al, 2020*).

Sam koncept i modalitet rane insulinske terapije se razlikuje u nekoliko važnih karakteristika od upotrebe insulina u odmaklim fazama DM2. Primenjuje se u manjim dozama i može se shvatiti više kao suplementacija, a ne kao supstitucija endogene sekrecije. S obzirom da dovodi do oporavka ćelija pankreasnih ostrvaca, rizik od nastanka hipoglikemijskih epizoda je značajno manji. Pored toga, ona je oročena i kratkotrajna (2-5 nedelja), a ne trajna. Konačno, koristi se na početku, a ne u krajnjim fazama bolesti.

Postoje negativna predubedenja pacijenata vezana za uticaj primene insulinske terapije na kvalitet njihovog života (*Kramer CK et al, 2013*). Nije lako motivisati pacijenta da prihvati dugotrajni injektibilni tretman insulinom kojim bi održavao dobru glikoregulaciju. Međutim, studije koje proučavaju uticaj kratkoročne, rane insulinske terapije (*Opsteen et al, 2012*) pokazuju čak veliko zadovoljstvo pacijenata primenom lečenja, poboljšanje kvaliteta života i samim tim lakše kasnije prihvatanje insulina.

Studije su pokazale da postprandijalni C-peptid meren u novootkrivenom dijabetesu bolje reflektuje očuvanost  $\beta$  ćelije nego onaj izmeren našte (*Okuno Yet al, 2013; Saisho Y et al, 2015*). Odnos postprandijalnog C-peptida i postprandijalne glukoze (**PCPG odnos**) značajno korelira sa indeksima dispozicije, dobijenim u merenjima tehnikom glukoznog klampa, čime je pokazano da PCPG odnos, kao veoma jednostavan i primenjiv test, ukazuje na stepen  $\beta$  ćelijske funkcije uz korekciju za vrednost insulinske senzitivnosti (*Okuno Yet al, 2013; Saisho Y et al, 2015*). U našem ispitivanju, povećan PCPG odnos u korist grupe OAD, utvrđen na početku, može se protumačiti kao slučajnost, s obzirom da su pacijenti uključivani u studiju metodom slučajnog izbora i na činjenicu da je to testiranje vršeno pre primene ikakve terapije. S obzirom da u obe grupe pacijenata postoji visoko značajno povećanje PCPG odnosa od prvog testiranja do onog nakon godinu dana, ova činjenica da je startni PCPG odnos bio veći u OAD grupi, još više ističe pokazanu razliku u povećanju procentualnog porasta PCPG (PCPG%) u korist grupe INS. Ističemo da je ova razlika u PCPG% statistički analizirana uzevši u obzir korekciju za vrednost ITM, s obzirom na prethodno pokazan značaj uticaja ITM na odgovor CP u STO. Pokazani benefit rane kratkotrajne insulinske terapije značano premašuje dužinu samog tretmana, što dokazuje kontinuirano popravljanje odgovora C-peptida tokom 12 meseci praćenja.

Na početku ispitivanja nije bilo razlike u vrednosti **HbA1c** među grupama pacijenata, ali je bazni HbA1c bio značajno niži kod gojaznih poređenjem sa onim kod normalno uhranjenih. Pokazano je da bazni HbA1c značajno negativno korelira sa baznim ITM u celoj kohorti pacijanata sa novootkrivenom šećernom. Obe grupe ispitanika su pokazale visoko značajan pad vrednosti HbA1c nakon 3 meseca, s tim što je on bio značajno veći u prvoj grupi pacijanata, sa inicijalnom insulinskom terapijom. Ta razlika, u korist grupe INS se održavala sve do dvanaestog meseca. Dok se u grupi OAD registruje kontinuirani, postepeniji pad vrednosti HbA1c, dotle je u grupi INS taj pad značajno veći do trećeg meseca, a nadalje se odžava sniženim sve do dvanaestog meseca,

kada se ponovo pokazuje da je značajno niži u INS grupi nego u OAD. Nije utvrđeno postizanje remisije DM2 ni kod jednog od naših ispitanika nakon godinu dana. Alvarsson i sar. su sproveli višegodišnju studiju poređenja efekata insulinske terapije sa efektima lečenja glibenklamidom kod pacijenata sa novootkrivenim dijabetesom. Pokazali su značajan pad vrednosti HbA1c u obe grupe nakon godinu dana, ali sa daljim trendom porasta HbA1c u grupi na OAD, i postizanjem statistički značajno lošije vrednosti HbA1c nakon 4 godine, u odnosu na grupu lečenu insulinom (*Alvarsson M et al, 2008*). Zheng i sar. su 2020 god. ispitujući novootkrivene dijabetičare, utvrdili značajno niži HbA1c nakon godinu dana praćenja u grupi pacijenata koju su inicijalno 3 meseca lečili konvencionalnom insulinskom terapijom, u odnosu na pacijente koji su ta 3 meseca lečeni sa OAD (*Zheng HL et al, 2020*). Takođe, u svom ispitivanju Chen i sar. su pacijente sa novootkrivenim dijabetesom tip 2 i izrazitom hiperglikemijom, posle inicijalne dvonedeljne IIT podelili u 2 grupe i pokazali da prva, koja je 6 meseci nastavila da prima insulin, postigla značano niži HbA1c i odnosu na drugu koja je lečena OAD. Ta razlika u korist grupe pacijenata lečenih insulinom se održavala i nakon 5 godina praćenja (*Chen HS et al, 2014*), što potvrđuje hipotezu o značaju ranog uvođenja insulinske terapije, i ukazuje na značaj dugoročnijih praćenja parametara  $\beta$  ćelijske funkcije.

**ITM** se nije razlikovao između dve grupe naših ispitanika, niti na početku, tako ni na kraju ispitivanja. Postoji trend lakog smanjenja ITM do kraja ispitivanja u grupi INS, kao i lakog povećanja ITM u grupi OAD, ali ti trendovi nisu pokazali statističku značajnost. U četvorogodišnjoj studiji praćenja i poređenja efekata insulinske terapije sa efektima lečenja glibenklamidom kod novootkrivenih dijabetičara, Alvarsson i sar su pokazali da su postoji dobitak u TT kod obe grupe, bez značajne razlike među grupama nakon 2 godine praćenja, s tim što se u daljem toku, nakon 4 godine, registuje gubitak u TT kod pacijenata lečenih glibenklamidom na početne vrednosti (*Alvarsson M et al, 2008*), dok u svom jednogodišnjem istraživanju Ryan i saradnici nisu utvrdili postojanje razlike u TT između grupa koje su nakon kratkotrajne insulinske terapije lečeni insulinom ili OAD (*Ryan EA et al, 2004*).

Analizom dinamike **serumskih lipida**, tokom celog perioda praćenja nije utvrđeno postojanje razlike u vrednosti ukupnog holesterola, holesterolskih frakcija, kao ni serumskih triglicerida između naše dve grupe ispitanika. U obe grupe ispitanika pokazano je značajno smanjenje vrednosti svih praćenih lipida u prva tri meseca po uvođenju terapije. Vrednosti

ukupnog serumskog holesterola i triglicerida su značajno poboljšane u obe grupe ispitanika na kraju ispitivanja poređenjem sa inicijalnim vrednostima, dok je vrednost LDL holesterola značajno poboljšana samo u grupi INS poređenjem vrednosti na viziti 12 sa inicijalnim vrednostima. Tačnije, nakon 3 meseca beleži se visoko statistički značajan pad vrednosti ukupnog holesterola, LDL holesterola i triglicerida u obe grupe ispitanika, koji se nadalje u grupi INS nakon tog visoko značajnog pada održava nepromenjenim tokom godinu dana praćenja i održava se značajno boljim od tada do kraja ispitivanja, dok se u grupi OAD poboljšanje koje je postignuto nakon 3meseca gubi na daljim kontrolama. Vrednosti HDL holesterola nisu pokazivale razliku ni među grupama, niti u dinamici unatar pojedinačnih grupa tokom godinu dana praćenja vrednosti. Alvarsson i sar su u svojoj studiji poređenja efekata insulinske terapije sa efektima lečenja glibenklamidom kod novootkrivenih dijabetičara pokazali lak inicijalni porast HDL holesterola u grupi pacijenata lečenih glibenklamidom, uz to da se nakon 4 godine registuje pad LDL holesterolske frakcije u obe grupe, bez verifikovane razlike među grupama u vrednostima holesterola, LDL, HDL i triglicerida (*Alvarsson M et al, 2010*), dok su Ryan i sar. utvrdili značajan pad vrednosti holesterola i triglicerida u obe svoje grupe pacijenata nakožn godinu dana, bilo da su nakon kratkotrajne insulinske terapije lečeni insulinom ili OAD (*Ryan2004*). Takođe, Zheng i sar. su utvrdili značajno niži serumski holesterol i trigliceride nakon godinu dana praćenja novootkrivenih dijabetičara, u grupi pacijenata koju su 3 meseca lečili insulinskom terapijom, u odnosu na one lečene sa OAD (*Zheng HL et al, 2020*).

Najveći broj pacijenata sa dijabetesom ima određeni stepen dislipidemije, u smislu smanjenja HDL holesterola i povećanja triglicerida. Studije preporučuju **TgHDL** indeks (količnik vrednosti Tg i HDL-holesterola), kao jednostavan klinički pokazatelj kardiovaskularnog rizika, koji indirektno ukazuje na aterogene LDL partikule i može služiti kao predskazatelj rigidnosti arterija i akutnih kardiovaskularnih incidenata kod odraslih sa DM2, ali i kod onih bez dijabetesa. Takođe, pokazana je i značajna korelacija ovog indeksa sa insulinskom senzitivnošću (merene QUICKI indeksom: Quantitative Insulin Sensitivity Index) i sa metaboličkim sindromom (*Baez-Duarte BG, et al 2017*).

Aterogeni Indeks Plazme (**AIP**) izračunat kao  $\log[\text{TG}/\text{HDL-C}]$  pokazao se kao indirektni pokazatelj kardiovaskularnog rizika (*Kim SH et al, 2022*). Zhou i sar. su pokazali da varijacija odnosa logaritma triglicerida i HDL-holesterola ( $\log(\text{Tg}) / \text{HDL}$  odnos), ukazujući na stepen



dislipidemije, može biti efektivni indikator stepena insulinske rezistencije kod različitih rasa i da je povezan sa postojanjem metaboličkog sindroma (Zhou M et al, 2014). Log(Tg) / HDL odnos je potentan nezavisni predskazatelj nastanka dijabetesa tip 2 i KVB. Hermans i sar. su pokazali da je log(Tg) / HDL odnos u DM2 povezan sa stepenom insulinskog sekretornog poremećaja i da može biti predskazatelj otežane glikoregulacije i potrebe za ranijim uvođenjem insulina (Hermans MP et al, 2010). Zhou i saradnici su pokazali da je log(Tg) / HDL odnos negativno korelirao sa  $\beta$  ćelijskom sekretornom funkcijom, u smislu da je viši log(Tg) / HDL odnos bio pokazatelj oslabljene sekrecije C-peptida nakon 6 godina praćenja i brže progresije  $\beta$  ćelijske disfunkcije (Zhou M et al, 2014). Kako in vivo, tako i in vitro studije pokazuju da serumska koncentracija HDL holesterola može uticati na funkciju  $\beta$  ćelije. Visoke koncentracije HDL imaju anti-apoptično dejstvo na nju.

U našem ispitivanju, praćen je TgHDL skor tokom 12 meseci, i pokazano je da su obe grupe značajno poboljšale TgHDL skor nakon godinu dana, i to grupa INS značajno, a grupa OAD čak visoko značajno. Nije pokazano postojanje značajne povezanosti vrednosti TgHDL indeksa i HbA1c postignutog nakon godinu dana ni u jednoj od dve grupe ispitanika. Analiziranjem aterogenog indeksa plazme (AIP) u obe terapijske grupe postoji poboljšanje vrednosti AIP nakon 3 meseca, paralelno sa poboljšanjem vrednosti serumskih triglicerida, totalnog holesterola i LDL-C. Nije utvrđena povezanost vrednosti AIP sa vrednostima baznog i stimulisanog C-peptida u STO tokom ispitivanja. Pregledom dostupne literature nisu nađene publikacije vezane za praćenje TgHDL odnosa i log[TG/HDL-C] kod pacijenata sa novootkrivenim dijabetesom.

**Moguća ograničenja** ovog ispitivanja su što se tačno vreme nastanka dijabetesa tip 2 ne mora poklapati sa vremenom postavljanja dijagnoze, te dužina realnog trajanja dijabetesa kod pacijenta može uticati na ishod lečenja i rezultate ispitivanja. Iako se radi o “novootkrivenom“ dijabetesu tip 2, stvarno trajanje oboljenja može uticati na rezultate ispitivanja.

Upotreba glibenklamida kao sekretagoga bi mogla uticati na vrednosti merenog C-peptida, s obzirom da dovodi do dodatne stimulacije sekrecije insulina i C-peptida (Saisho Yet al, 2015).

Hiperglikemija koja postoji kod novootkrivenih dijabetičara bi mogla efektom glukotoksičnosti uticati na merene vrednosti baznog i postprandijalnog C-peptida u inicijalnom testiranju (Saisho Yet al, 2015). Mana oralnih testova tolerancije nutrijenata je što u stanjima

hronične hiperglikemije, glukozna toksičnost remeti normalan porast insulinske sekrecije nakon obroka (*Rosseti L et al, 1990; Funakoshi S et al, 2011*).

Drugi oralni antidijabetici SGLT-2 inhibitora, DPP4 inhibitora, or GLP-1 receptor agonista nisu korišćeni u našoj studiji s obzirom da nisu bili dostupni za propisivanje u vreme kada je studija bila izvođena.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Kod 85% pacijenata sa novootkrivenim DM2 nalazi se narušena  $\beta$  ćelijska funkcija analizom stimulisane sekrecije C-peptida nakon standardizovanog test obroka. On kao praktičan metod fiziološki-bliske stimulacije sekrecije C-peptida može doprineti proceni funkcionalne rezerve  $\beta$  ćelije pankreasa, uz oprez pri tumačenju s obzirom na uočen uticaj pola i stepena uhranjenosti.
2. Primena rane kratkoročne (jednomesečne) inicijalne terapije insulinom kod pacijenata sa novootkrivenim DM2, dovodi do značajnog povećanja stimulisane sekrecije C-peptida standardizovanim obrokom, koje se održava i tokom jednogodišnjeg praćenja nakon završetka insulinske terapije, ukazujući na poboljšanje sekretorne  $\beta$  ćelijske funkcije.
3. Primena oralne antihiperглиkemijske terapije glimepiridom kod pacijenata sa novootkrivenim DM2, dovodi do značajnog povećanja stimulisane sekrecije C-peptida standardizovanim obrokom, koje se održava tokom jednogodišnjeg praćenja, ukazujući na poboljšanje sekretorne  $\beta$  ćelijske funkcije.
4. U odnosu na lečenje oralnim agensom glimepid, inicijalna kratkoročna insulinska terapija dovodi do značajnog i trajnijeg poboljšanja odgovora C-peptida u standardizovanom test obroku, ukazujući na povoljniji uticaj na sekretornu funkciju  $\beta$  ćelije.
5. U odnosu na lečenje primenom oralnim glimepiridom, inicijalna kratkoročna insulinska terapija dovodi do značajnijeg i trajnijeg poboljšanja glikoregulacije (analizom HbA1c), bez nepovoljnog uticaja na ITM. Ova dva vida lečenja ne razlikuju se značajno po stepenu postignutog unapređenja lipidnog statusa nakon 3 meseca, međutim samo u grupi na insulinskoj terapiji se postignuto sniženje LDL holesterola održava značajnim i nakon dvanaest meseci praćenja.

## 7. LITERATURA

Abdelgani S, Puckett C, Adams J, Triplitt C, DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Insulin Secretion Predicts the Response to Antidiabetic Therapy in Patients With New-onset Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Nov 19;106(12):3497-3504. doi: 10.1210/clinem/dgab403

Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):361-369.

Ahren B, Pratley RE, Soubt M, Dunning BE, Foley JE: Clinical measures of islet function: usefulness to characterize defects in diabetes. *Curr Diab Rev* 2008;4:129-145.

Alvarsson M, Berntorp K, Fernqvist-Forbes E, Lager I, Steen L, Orn T, Grill V. Effects of insulin versus sulphonylurea on beta-cell secretion in recently diagnosed type 2 diabetes patients: a 6-year follow-up study. *Rev Diabet Stud: RDS* 2010;7(3):225-32. doi: 0.1900/RDS.2010.7.225.

Alvarsson M, Sundkvist G, Lager I et al. Beneficial effects of insulin versus sulphonylurea on insulin secretion and metabolic control in recently diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003;26(8):2231-7.

Alvarsson M, Sundkvist G, Lager I et al. Effects of insulin vs. glibenclamide in recently diagnosed patients with type 2 diabetes: a 4-year follow-up. *Diabetes Obes Metab.* 2008 May;10(5):421-9.

Baez-Duarte BG, Zamora-Gínez I, González-Duarte R, Torres-Rasgado E, Ruiz-Vivanco G, Pérez-Fuentes R, Celis TMRGOD. Triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) index as a reference criterion of risk for metabolic syndrome (MetS) and low insulin sensitivity in apparently healthy subjects. *Gac Med Mex.* 2017 Mar-Apr;153(2):152-158.

Basukala P, Jha B, Yadav BK, Shrestha PK. Determination of Insulin Resistance and Beta-Cell Function Using Homeostatic Model Assessment in Type 2 Diabetic Patients at Diagnosis. *Journal of Diabetes and Metabolism*. 2018. 9:3. [https://doi: 10.4172/2155-6156.1000790](https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000790).

Beljić Živković T. Terapijski priručnik za dijabetes tip 2. Sekrecija insulina. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd; 2019. str.31-34.

Bonnet-Serrano F, Abou Jaoude M, Laguillier C, Gobeaux C, Bouzerara A, Mosnier-Pudar H, Guibourdenche J. Pattern of C-peptide response to oral glucose tolerance test: Interest and cut-off values. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2022 Apr;83(2):95-102. doi: 10.1016/j.ando.2021.12.006. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35074395.

Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020; 63(2):221-228.

Carroll JF, Kaiser KA, Franks SF, Deere C, Caffrey JL. Influence of BMI and gender on postprandial hormone responses. *Obesity (Silver Spring)*. 2007 Dec;15(12):2974-83. doi: 10.1038/oby.2007.355.

Cersosimo E, Solis-Herrera C, Trautmann ME, Malloy J, Triplitt CL. Assessment of pancreatic  $\beta$ -cell function: review of methods and clinical applications. *Curr Diabetes Rev*. 2014 Jan;10(1):2-42. doi: 10.2174/1573399810666140214093600

Chen HS, Wu TE, Jap TS, Hsiao LC, Lee SH, Lin HD. Beneficial effects of insulin on glycemic control and beta-cell function in newly diagnosed type 2 diabetes with severe hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy. *Diabetes Care*. 2008 Oct;31(10):1927-32. doi: 10.2337/dc08-0075.

Chen HS, Wu TE, Kuo CS. Long-term glycemic control after 6 months of basal insulin therapy. *Am J Manag Care*. 2014 Sep 1;20(9):e369-79.

Chia CW, Odetunde JO, Kim W, et al. GIP contributes to islet tri-hormonal abnormalities in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:247-85.

Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022 Nov 1;45(11):2753-2786. doi: 10.2337/dci22-0034. PMID: 36148880.

Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. 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 Dec;41(12):2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033.

DeFronzo RA, Barzilai N, Simonson DC Mechanism of metformin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 Dec;73(6):1294-301. doi: 10.1210/jcem-73-6-1294.

DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979 Sep;237(3):E214-23.

DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009 Apr;58(4):773-95. doi: 10.2337/db09-9028.

Đogo A, Stojanovic M, Ivovic M, Tancic Gajic M, Marina LV, Citlucanin G, Brkic M, Popovic S, Vujovic S. Menopausal hyperinsulinism and hypertension - new approach. *Gynecol Endocrinol.* 2020 Aug;36(8):709-713. doi: 10.1080/09513590.2020.1768370

Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab.* 2018 Apr 3; 27(4):740-756. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001. PMID: 29617641

Erić-Marinković J, Dotlić R, Janošević S et al. *Statistika za istraživače u oblasti medicinskih nauka.* Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beograd; 2001 .

Escobar-Jiménez F, Herrera Pombo JL, Gómez-Villalba R et al. A standard breakfast test: an alternative to glucagon testing for C-peptide reserve? *Horm Metab Res.* 1990;22(6):339-41.

Ferrannini E, Mari A.  $\beta$ -Cell function in type 2 diabetes. *Metabolism.* 2014 Oct;63(10):1217-27.  
Fujioka Y, Okura T, Sumi K, Matsumoto K, Shoji K, Nakamura R, Matsuzawa K, Izawa S, Kato M, Taniguchi S, Yamamoto K. Normal meal tolerance test is preferable to the glucagon stimulation test in patients with type 2 diabetes that are not in a hyperglycemic state: Comparison with the change of C-peptide immunoreactivity. *J Diabetes Investig.* 2018;9(2):274-278

Funakoshi S, Fujimoto S, Hamasaki A, et al Analysis of factors influencing postprandial C-peptide levels in Japanese patients with type 2 diabetes: comparison with C-peptide levels after glucagon load. *J Diabetes Investig* 2011; 2: 429–434

Greenbaum CJ, Mandrup-Poulsen T, McGee PF, Battelino T, Haastert B, Ludvigsson J, Pozzilli P, Lachin JM, Kolb H; Type 1 Diabetes Trial Net Research Group; European C-Peptide Trial Study Group. Mixed-meal tolerance test versus glucagon stimulation test for the assessment of beta-cell function in therapeutic trials in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2008 Oct;31(10):1966-71. doi: 10.2337/dc07-2451

Hanefeld M. Use of insulin in type 2 diabetes: what we learned from recent clinical trials on the benefits of early insulin initiation. *Diabetes Metab.* 2014 Dec;40(6):391-9. doi: 10.1016/j.diabet.2014.08.006

Hayashi T, Boyko EJ, Sato KK, McNeely MJ, Leonetti DL, Kahn SE, Fujimoto WY. Patterns of insulin concentration during the OGTT predict the risk of type 2 diabetes in Japanese Americans. *Diabetes Care.* 2013 May;36(5):1229-35. doi: 10.2337/dc12-0246. Epub 2012 Dec 28.

Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. log(TG)/HDL-C is related to both residual cardiometabolic risk and  $\beta$ -cell function loss in type 2 diabetes males. *Cardiovasc Diabetol.* 2010 Dec 14;9:88. doi: 10.1186/1475-2840-9-88.

Holst JJ. From the Incretin Concept and the Discovery of GLP-1 to Today's Diabetes Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Apr 26;10:260. doi: 10.3389/fendo.2019.00260. eCollection 2019. PMID: 31080438

Hong S, Pouya S, Suvi K, Moritz P et al. IDF diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 Nov 24;109119.

Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med.* 2013;30(7):803-17.

Kahn SE, Chen YC, Esser N, Taylor AJ, van Raalte DH, Zraika S, Verchere CB. The  $\beta$  Cell in Diabetes: Integrating Biomarkers With Functional Measures. *Endocr Rev.* 2021 Sep 28;42(5):528-583. doi: 10.1210/endrev/bnab021

Kahn SE, Zraika S, Utzschneider KM, Hull RL The beta cell lesion in type 2 diabetes: there has to be a primary functional abnormality. *Diabetologia.* 2009 Jun;52(6):1003-12. doi: 10.1007/s00125-009-1321-z. Epub 2009 Mar 27



Kim SH, Cho YK, Kim YJ, Jung CH, Lee WJ, Park JY, Huh JH, Kang JG, Lee SJ, Ihm SH. Association of the atherogenic index of plasma with cardiovascular risk beyond the traditional risk factors: a nationwide population-based cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 May 22;21(1):81. doi: 10.1186/s12933-022-01522-8.

Knudsen JG, Rorsman P.  $\beta$  Cell Dysfunction in Type 2 Diabetes: Drained of Energy? *Cell Metab*. 2019 Jan 8;29(1):1-2.

Koprivica B, Beljić-Živković T, ILLe T. Značaj test–obroka u proceni uvođenja insulina u lečenje dijabetes melitusa tip2. *Srpski Arh Celok Lek* 2009;137(9-10):490-49.

Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Sep;1(1):28-34. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70006-8.

Kuchay MS, Kudyar RP, Gupta A, Pandita KK, Ganie MA. Gender differences in insulin and C-peptide concentrations at birth using cord blood collection. *Arch Endocrinol Metab*. 2016 Feb 23;60(3):264-6. doi: 10.1590/2359-3997000000148.

Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Ther*. 2017 Jun;8(3):475-487. doi: 10.1007/s13300-017-0265-4.

Leone A, De Amicis R, Bertoli S, Spadafranca A, De Carlo G, Battezzati A. Absence of a sexual dimorphism in postprandial glucose metabolism after administration of a balanced mixed meal in healthy young volunteers. *Nutr Diabetes*. 2022 Feb 2;12(1):6. doi: 10.1038/s41387-022-00184-5.

Li HQ, Wang BP, Deng XL, Zhang JY, Wang YB et al. Insulin improves  $\beta$ -cell function in glucose-intolerant rat models induced by feeding a high-fat diet. *Metabolism*. 2011 Nov;60(11):1566-74. [https://doi: 10.1016/j.metabol.2011.01.018](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.01.018).

Liu L, Liu J, Xu L, Ke W et al. Lower mean blood glucose during short-term intensive insulin therapy is associated with long-term glyceic remission in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: Evidence-based recommendations for standardization. *J Diabetes Investig.* 2018 Jul;9(4):908-916.

Mahajan A, Wessel J, Willems SM, Zhao W, Robertson NR, Chu AY, Gan W, Kitajima H, et al. Refining the accuracy of validated target identification through coding variant fine-mapping in type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2018 Apr;50(4):559-571. doi: 10.1038/s41588-018-0084-1

Marena S, Montegrosso G, De Michieli F, et al. Comparison of the metabolic effects of mixed meal and standard oral glucose tolerance test on glucose, insulin and C-peptide response in healthy, impaired glucose tolerance, mild and severe non-insulin-dependent diabetic subjects. *Acta Diabetol.* 1992;29(1):29-33.

Mari A, Schmitz O, Gastaldelli A, Oestergaard T, Nyholm B, Ferrannini E. Meal and oral glucose tests for assessment of beta-cell function: modeling analysis in normal subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E1159-66.

Matsuda M, DeFronzo RA : Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 22:1462-1470, 1999.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985 Jul;28(7):412-9. doi: 10.1007/BF00280883.

Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology*, 13th ed Elsevier; 2016.

Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, et al. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what's up, what's down? *Diabetologia* 2011;54:10-18.

Oberhauser L, Jiménez-Sánchez C, Madsen JGS, Duhamel D, Mandrup S, Brun T, Maechler P. Glucolipototoxicity promotes the capacity of the glycerolipid/NEFA cycle supporting the secretory response of pancreatic beta cells. *Diabetologia*. 2022 Jan 12. doi: 10.1007/s00125-021-05633-x.

Okuno Y, Komada H, Sakaguchi K, Nakamura T, Hashimoto N, Hirota Y, Ogawa W, Seino S. Postprandial serum C-peptide to plasma glucose concentration ratio correlates with oral glucose tolerance test-and glucose clamp-based disposition indexes. *Metabolism*. 2013 Oct;62(10):1470-6. doi: 10.1016/j.metabol.2013.05.022

Opsteen C, Qi Y, Zinman B, Retnakaran R Effect of short-term intensive insulin therapy on quality of life in type 2 diabetes. *J Eval Clin Pract*. 2012 Apr;18(2):256-61. doi: 10.1111/j.1365-2753.2010.01552.x.

Pozzan R, Dimetz T, Gazzola HM, Gomes MB. 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 Diabetolog*. 1997;34(1):42-45.

Prando R, Odetti P, Melga P et al. Progressive deterioration of beta-cell function in nonobese type 2 diabetic subjects. Postprandial plasma C-peptide level is an indication of insulin dependency. *Diabetes Metab*. 1996;22(3):185-91.

Rahier J, Guiot Y, Goebbels RM, Sempoux C, Henquin JC. Pancreatic beta-cell mass in European subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2008 Nov; 10 Suppl 4:32-42. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00969.x.

Rehfeld JF. The Origin and Understanding of the Incretin Concept. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jul 16;9:387. doi: 10.3389/fendo.2018.00387. eCollection 2018. PMID: 30061863

Retnakaran R, Drucker DJ. Intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Lancet*. 2008 May 24;371(9626):1725-6. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60736-9

Retnakaran R. Novel Strategies for Inducing Glycemic Remission during the Honeymoon Phase of Type 2 Diabetes. *Canadian Journal of Diabetes* 2015; 39:142-147.

Rolla A . The pathophysiological basis for intensive insulin replacement. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004 Sep;28 Suppl 2:S3-7. doi: 10.1038/sj.ijo.0802743.

Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990; 13: 610–630.

Ryan EA, Imes S, Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1028-32. doi: 10.2337/diacare.27.5.1028.

Saisho Y. Postprandial C-Peptide to Glucose Ratio as a Marker of  $\beta$  Cell Function: Implication for the Management of Type 2 Diabetes..*Int J Mol Sci*. 2016 May 17;17(5):744. doi: 10.3390/ijms17050744.PMID: 27196896

Saisho Y.  $\beta$ -cell dysfunction: Its critical role in prevention and management of type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2015 Feb 15;6(1):109-24. doi: 10.4239/wjd.v6.i1.109.

Sasaki H, Saisho Y, Inaishi J, Itoh H. Revisiting Regulators of Human  $\beta$ -cell Mass to Achieve  $\beta$ -cell-centric Approach Toward Type 2 Diabetes. *J Endocr Soc*. 2021 Jul 19;5(10):bvab128. doi: 10.1210/jendso/bvab128

Smith KB, Smith MS. Obesity Statistics. *Prim Care*. 2016 Mar;43(1):121-35, ix. doi: 10.1016/j.pop.2015.10.001. Epub 2016 Jan 12.

Stojanović J, Beljić Živković T. Ispitivanje beta ćelijske funkcije pacijenata sa novootkrivenim dijabetes melitusom tip 2 u kliničkoj praksi. *Medicinski podmladak*, 2023:74 (1). DOI 10.5937/mp74-40304.

Stojanovic J, Andjelic Jelic M, Vuksanovic M, Marjanovic Petkovic M, Jojic B, Stojanovic M, Beljic Zivkovic T. The effects of early short-term insulin treatment vs. glimepiride on beta cell function in newly diagnosed type 2 diabetes with Hba1c above 9%. Turkish Journal of Medical Sciences, 2023; 53:552-562 doi:10.55730/sag-2209-131.

Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Järvinen H, Van Haeften T, Renn W, Gerich J. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. Diabetes Care. 2000 Mar;23(3):295-301. doi: 10.2337/diacare.23.3.295.PMID: 10868854.

Unger RH. Reinventing type 2 diabetes: pathogenesis, treatment, and prevention. JAMA. 2008;299(10):1185-1187. World J Diabetes. 2015 Feb 15;6(1):109-24. doi: 10.4239/wjd.v6.i1.109.

Wajchenberg BL . Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. Endocr Rev. 2007 Apr;28(2):187-218. doi: 10.1210/10.1210/er.2006-0038.

Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. Diabetes Care. 2004 Jun;27(6):1487-95. doi: 10.2337/diacare.27.6.1487.

Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, Zhang Q, Zhu D, Hu Y, Zhou Z, Yan X, Tian H, Ran X, Luo Z, Xian J, Yan L, Li F, Zeng L, Chen Y, Yang L, Yan S, Liu J, Li M, Fu Z, Cheng H. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. Lancet. 2008 May 24;371(9626):1753-60. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60762-X

Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. Lancet. 2008 May 24;371(9626):1753-60.

Weng J. Short-term intensive insulin therapy could be the preferred option for new onset Type 2 diabetes mellitus patients with HbA1c > 9. *J Diabetes*. 2017 Oct;9(10):890-893. doi: 10.1111/1753-0407.12581.

Wopereis S, Stroeve JHM, Stafleu A et al. Multi-parameter comparison of a standardized mixed meal tolerance test in healthy and type 2 diabetic subjects: the PhenFlex challenge. *Genes Nutr*. 2017 Aug 29;12:21.

Yuval D, Glaser B. Beta-Cell Dedifferentiation and Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2013; 368:572-573.

Zheng HL, Xing Y, Li F, Ding W, Ye SD. Effect of short-term intensive insulin therapy on  $\alpha$ -cell function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Apr;99(14):e19685. doi: 10.1097/MD.00000000000019685.

Zhou M, Li Z, Min R, Dong Y, Sun Q, Li Y. Log (TG)/HDL-C ratio as a predictor of decreased islet beta cell function in patients with type 2 diabetes: 6-year cohort study. *J Diabetes*. 2015 Sep;7(5):689-98. doi: 10.1111/1753-0407.12229.

## **Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

**Stojanovic J**, Andjelic Jelic M, Vuksanovic M, Marjanovic Petkovic M, Jojic B, Stojanovic M, Beljic Zivkovic T. The effects of early short-term insulin treatment vs. glimepiride on beta cell function in newly diagnosed type 2 diabetes with Hba1c above 9%. Turkish Journal of Medical Sciences, 2023; 53:552-562 doi:10.55730/sag-2209-131. **(IF 2,3) M22**

**Stojanović J**, Beljić Živković T. Ispitivanje beta ćelijske funkcije pacijenata sa novootkrivenim dijabetes melitusom tip 2 u kliničkoj praksi. Medicinski podmladak, 2023; 74(1):18-24. DOI 10.5937/mp74-40304.

## **SKRAĆENICE**

**AIP - aterogeni indeks plazme**

**BMDCP - relativni porast C-peptida korigovan za vrednost indeksa telesne mase**

**CSII - kontinuirana subkutana insulinska infuzija**

**DM2 - dijabetes melitus tip 2**

**DPP-4 - Dipeptidil peptidaza 4**

**GIP - Glukozno zavisni insulinotropni polipeptid (GIP)**

**GLP-1 - Glukagonu sličan polipeptid-1**

**GST - test stimulacije glukagonom**

**IDF - Internacionalna federacija za dijabetes**

**IIT - intenzivirana insulinska terapija**

**ITM - indeks telesne mase**

**IVGTT - intravenski test tolerancije glukoze**

**MDI - multiple dnevne injekcije insulina**

**MMTT - testovi podnošenja mešovitoog obroka**

**OAD - oralni antidijabetici**

**OGTT - oralni test tolerancije glukoze**

**PCPG - količnik postprancijalnog C-peptida i postprandijalne glukoze**

**SMK - slobodne masne kiseline**

**STO - standardizovani test obrok**

**TgHDLindex - količnik triglicerida i HDL holesterola**



## BIOGRAFIJA KANDIDATA

**Jelena Stojanović rođ. Vukčević**, rođena je 01. avgusta 1977. u Beogradu. Završila je „Treću beogradsku gimnaziju“ 1996. sa odličnim uspehom.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je u julu 1996. kao osmi kandidat na rang listi, gde je diplomirala 28. juna 2004. sa ocenom 9,34. Nakon toga odlazi u KBC „Zvezdara“ na obavljanje pripravničkog staža, gde je, po polaganju stručnog ispita za doktora medicine, radila u Centru za endokrinologiju i bolesti metabolizma najpre volonterski, a zatim kao klinički lekar ovog odeljenja. Od aprila 2008 godine zaposlena je na Kliničkom Odeljenju za gerijatriju KBC „Zvezdara“, gde radi najpre kao klinički lekar, a u oktobru 2008. započinje specijalizaciju iz oblasti Interne medicine. Specijalistički ispit je položila u oktobru 2013. sa odličnom ocenom i od novembra 2013. do danas radi na KO za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KBC „Zvezdara“.

Postdiplomske (akademske specijalističe) studije iz oblasti Endokrinologije upisala je na Medicinskom Fakultetu 2005 god, a završni ispit položila u julu 2007. Rad pod nazivom *„Uticaoj različitih režima insulinske terapije na kvalitet života osoba obolelih od diabetes mellitusa tip 1“* odbranila je u novembru 2008, i rezultate rada objavila kao prvi autor u međunarodnom recenziranom časopisu.

Doktorske studije iz oblasti endokrinologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisala je šk. 2014/2015, a tema doktorske disertacije pod mentorstvom Prof. dr T. Beljić – Živković: *„Uticaoj ranog uvođenja insulinske terapije na očuvanje beta-ćelijske funkcije kod pacijenata sa novootkrivenim dijabetes melitusom tip 2“* odobrena je joj je u dec. 2019.

Rezultate rada objavila je kao prvi autor u međunarodnom recenziranom časopisu.

Užu specijalizaciju iz oblasti endokrinologije je upisala u Beogradu šk. 2019/2020, a usmeni ispit položila u aprilu 2021. sa odličnom ocenom. U toku je izrada rada uže specijalizacije pod mentorstvom Prof. dr Teodore Beljić Živković *„Povezanost parametara telesnog sastava i ukupne dnevne doze insulina kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i bubrežnom slabošću“*.

Aktivno učestvuje u naučno istraživačkom radu. Autor je i koautor u 10 recenziranih radova In Extenso, kao i u 3 poglavlja u udžbenicima, kao i velikog broja izvoda u zbornicima međunarodnog i nacionalnog skupa. Učestvuje kao predavač na brojnim seminarima KME i kao

edukator pacijenata i lekara na primarnom zdravstvenom nivou. Učestvovala kao istraživač i studijski koordinator u većem broju kliničkih studija iz oblasti dijabetologije.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a Jelena Stojanović

broj upisa EN-01/14

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

**UTICAJ RANOG UVOĐENJA INSULINSKE TERAPIJE NA OČUVANJE  
BETA-ĆELIJSKE FUNKCIJE KOD PACIJENATA SA NOVOOTKRIVENIM  
DIJABETES MELITUSOM TIP 2**

- rezultat mog sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, februar, 2023.



Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Jelena Stojanović

Broj upisa EN-01/14

Studijski program - endokrinologija

Naslov rada **UTICAJ RANOG UVOĐENJA INSULINSKE TERAPIJE NA  
OČUVANJE BETA-ĆELIJSKE FUNKCIJE KOD PACIJENATA SA  
NOVOOTKRIVENIM DIJABETES MELITUSOM TIP 2**

Mentor Prof. dr Teodora Beljić Živković

Potpisani Jelena Stojanović

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, februar, 2023.



## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

### **UTICAJ RANOG UVOĐENJA INSULINSKE TERAPIJE NA OČUVANJE BETA-ĆELIJSKE FUNKCIJE KOD PACIJENATA SA NOVOOTKRIVENIM DIJABETES MELITUSOM TIP 2**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, februar, 2023.



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.