

Originalni naučni rad

Efekti kratkotrajne kombinovane insulinske terapije na glikoregulaciju i insulinosekretornu funkciju kod bolesnika sa tipom 2 dijabetesa i sekundarnim neuspjehom oralne terapije

**Aleksandra Grbić^{1,2},
Gabrijela Malešević^{1,2},
Slavko Grbić^{1,2},
Milorad Grujičić^{1,2},
Vesna Jelača³**

¹Univerzitetski Klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²Univerzitet u Banjaluci, Medicinski fakultet, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

³Bolnica "Dr Mladen Stojanović", Prijedor, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Primljen – Received: 22/10/2018
Prihvaćen – Accepted: 18/02/2019

*Adresa autora:
Doc. dr Aleksandra Grbić, primarijus
Univerzitetski Klinički centar Republike Srpske
Dvanaest beba bb, 78000 Banja Luka
dr.aleksandra.grbic@gmail.com*

Copyright: ©2019 Grbić A, et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

Kratak sadržaj

Uvod. Sekundarni neuspjeh oralne terapije se definiše kao izostanak povoljnog reagovanja na oralnu terapiju koja je u prethodnom periodu bila efikasna. Cilj rada je da se ispituju rezidualni efekti kratkotrajne kombinovane insulinske terapije na glikoregulaciju i insulinosekretornu funkciju.

Metode. Istraživanje je obuhvatilo 53 ispitanika sa tipom 2 dijabetesa i sekundarnim neuspjehom oralne terapije koji su tri mjeseca liječeni kombinovanom insulinskom terapijom (bazalni insulin plus metformin). Nakon procjene akutnih efekata insulinske terapije, ispitanici su naredna tri mjeseca liječeni oralnim antihiperглиkemicima koje su koristili u momentu dijagnoze sekundarnog neuspjeha, nakon čega su procjenjivani rezidualni efekti.

Rezultati. Tromjesečna kombinovana terapija dovela je do značajnog poboljšanja glikoregulacije (glikemija natašte: 9,4 mmol/l vs. 6,1 mmol/l; postprandijalna glikemija: 11,5 mmol/l vs. 7,3 mmol/l; dnevni profil glikemije: 10,0 mmol/l vs. 7,2 mmol/l) i parametara insulinosekretorne funkcije (insulinemija: 16,63 mU/l vs. 10,8 mU/l; C-peptid: 1,53 µg/ml vs. 1,81 µg/ml) u odnosu na period kada je konstatovan sekundarni neuspjeh oralne terapije (akutni efekti). Tri mjeseca po prekidu insulinske terapije zabilježeno je samo manje pogoršanje glikoregulacije i insulinosekretorne funkcije – rezidualni efekat (glikemija: 7,1 mmol/l; postprandijalna glikemija: 8,3 mmol/l; dnevni profil glikemije: 8,4 mmol/l; insulinemija: 13,3 mU/l; C-peptid: 1,72 µg/ml).

Zaključak. Ponovno uvođenje oralnih antidijabetika nakon kratkotrajne primjene insulinske terapije uslovljava lagano pogoršanje insulinosekretorne funkcije, ali su ipak svi posmatrani parametri metaboličkog statusa u prosjeku značajno bolji u odnosu na period prije kratkotrajne primjene insulina.

Glavne riječi: dijabetes melitus tip 2, sekundarni neuspjeh oralne terapije, kombinovana terapija, C-peptid, insulin

Uvod

Sekundarni neuspjeh oralne terapije kod bolesnika sa tipom 2 dijabetesa se definiše kao izostanak povoljnog reagovanja na oralnu terapiju koja je u prethodnom periodu bolesti bila efikasna. Momentat ispoljavanja sekundarnog neuspjeha oralne terapije, ukoliko nije udružen sa evidentno prisutnim kriterijumima za primjenu trajne insulinske terapije, predstavlja kritičnu tačku terapijske dileme. Dijabetes melitus tipa 2 (DM2) je prevashodno bolest koja se bazira na funkcionalnim, a znatno manje

na strukturnim poremećajima, te u tom smislu postoji mogućnost reverzije patofizioloških promjena. Ovakav stav se velikim dijelom zasniva na činjenici da su alteracije u insulinskoj sekreciji i insulinskom djelovanju u izvjesnom stepenu reverzibilne u uslovima korigovane hiperglikemije, odnosno u uslovima uklonjenog djelovanja glukozne toksičnosti. Sklonost djelimičnoj remisiji u DM2 treba u praksi uvijek imati na umu.

Kada se kod oboljelih od DM2 dijagnostikuje sekundarni neuspjeh oralne terapije, na raspolaganju je nekoliko mogućnosti [1]. Uvođenje strože dijeta se najčešće pokaže kao nedovoljna mjera u postizanju zadovoljavajuće regulacije šećerne bolesti. Ponekad je promjena oralnog sredstva ili dodatak drugog uz postojeću terapiju efikasna metoda [2]. Uvođenje insulina, po režimu kombinovane ili monoinsulinske terapije, je sljedeća mogućnost i uglavnom najčešće primjenjivan terapijski postupak. Kombinovana terapija (insulin plus oralni agens) je prvi put predložena pedesetih godina prošlog vijeka. Ubrzo je ovaj režim potisnut zbog nepostojanja pravih dokaza o racionalnosti primjene ove terapije sa patofiziološkog aspekta. Međutim, ranih sedamdesetih godina, ponovo dolazi do interesovanja za ovaj terapijski režim, nakon prezentovanja prvih rezultata ispitivanja koji su pokazali izvjesne prednosti u odnosu na monoinsulinsku terapiju. Najvažnija prednost ovog režima je postizanje istog ili sličnog nivoa regulacije šećerne bolesti sa primjenom značajno manjih doza insulina [3]. Režim intenzivirane insulinske terapije (četiri dnevne doze insulina dnevno), ne može se smatrati racionalnim izborom, najviše zbog rizika od neželjenog dobijanja u tjelesnoj težini. Otkako je metformin u drugoj polovini osamdesetih godina prošlog vijeka ponovo počeo široko da se primjenjuje u liječenju dijabetesa, poraslo je interesovanje za kombinovanu terapiju insulinom i metforminom [4]. Kliničke studije su pokazale dobre efekte kombinacije insulina i metformina i na regulaciju tjelesne težine i lipidnog profila. Djelimična reverzibilnost osnovnih defekata u lučenju i djelovanju insulina, u uslovima korigovane glikemije, predstavlja patofiziološku osnovu primjene kratkotrajne insulinske terapije kod pacijenata sa DM2 i ispoljenim sekundarnim neuspjehom oralne terapije. Chen i sar. [5] koji su

procijenili efekte kratkotrajne insulinske terapije na beta-ćelijsku funkciju i insulinsku senzitivnost, pokazali su značajno poboljšanje praćenih parametara ali i održavanje dugoročnih efekata kratkotrajne kombinovane insulinske terapije na kontrolu glikemije i u periodu poslije kratkotrajne primjene insulina. Iako patogeneza sekundarnog neuspjeha oralne terapije nije u potpunosti rasvijetljena, uticaj glukozotoksičnog djelovanja na nastanak sekundarnog neuspjeha oralne terapije je nesumnjiv [6].

Cilj istraživanja je bio da se ispitaju rezidualni efekti kratkotrajne kombinovane insulinske terapije na glikoregulaciju i insulinosekretornu funkciju beta ćelija pankreasa.

Metode rada

Prospektivno istraživanje je sprovedeno u Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma i Endokrinološkoj ambulanti Kliničkog centra Banja Luka. U studiju su uključena 62 ispitanika oboljela od DM2 sa potvrđenim sekundarnim neuspjehom oralne terapije, starosne dobi od 48-60 godina. Kriterijumi za ulazak u studiju su bili sljedeći: glikemija natašte veća od 7 mmol/l, postprandijalna veća od 9 mmol/li HbA1c >7,5%, prema preporukama Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse [7, 8]. U studiju nisu bili uključeni stariji pacijenti sa oslabljenom funkcijom jetre ili bubrega, drugim endokrinološkim bolestima, infektivnim bolestima, bolesnici koji su primali kortikosteroidnu terapiju mjesec dana prije početka istraživanja, kao i bolesnici sa izrazito lošom glikoregulacijom (HbA1c >10%). Troje ispitanika je razvilo srčanu insuficijenciju, jedan malignu bolest dok su četiri ispitanika "izgubljena" tokom istraživanja, tako da su studiju završila ukupno 53 ispitanika. Svim ispitanicima je na početku studije i tri mjeseca nakon insulinske terapije procijenjen stepen kontrole bolesti kroz glikemiju natašte (vrijednost jutarnjeg šećera prije doručka), postprandijalnu glikemiju (vrijednosti šećera 2h nakon obroka), dnevni profil glikemije (prosjeck vrijednosti šećera tokom mjerenja u sedam tačaka tokom dana), dok je insulinosekretorna funkcija procjenjivana na osnovu parametara ove funkcije - insulina i C-peptida. Protokol istraživanja odobrio je Etič-

ki komitet Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske. Svi bolesnici su dali saglasnost pismenim putem za učestvovanje u ispitivanju.

Biohemijske analize krvi za laboratorijsku obradu uzimane su ujutro nakon 12-satnog pre-kočnonog gladovanja za sljedeće analize: glikemiju natašte, C-peptid i insulin. Izračunavanje indeksa tjelesne mase (Body Mass Index, BMI) za procjenu stanja uhranjenosti vršeno je prema Quetelet-ovoj formuli: $BMI = \text{tjelesna težina u kg/kvadrat tjelesne visine u metrima}(\text{kg/m}^2)$. Vrijednost šećera je određivana metodom heksokinaze, referentne vrijednosti ove metode su 4,1-5,9 mmol/l. Insulin je određivan metodom elektrohemiluminiscencije (ECLIA), na aparatu COBAS E411, Roche proizvođača, referentne vrijednosti 2,6-24,9 mU/l. C-peptid je određivan ECLIA metodom, referentne vrijednosti 1,1-4,4 ng/ml. Insulinosekretorna funkcija je ispitivana testom standardnog obroka koji se sastojao od približno 300 kcal: 60 gr hljeba (2 kriške) i 250 gr jogurta sa 3,2% mliječne masti. U cilju sprečavanja uticaja supresije endogene insulinske sekrecije egzogenim insulinom, test je nakon insulinske terapije sproveden u razmaku od 60 h od prethodne insulinske doze.

Ispitanici su tokom prve faze istraživanja, u trajanju od tri mjeseca, tretirani kombinovanom insulinskom terapijom (bazalni insulin plus metformin), nakon čega su procijenjeni akutni efekti terapije na regulaciju šećera i funkciju lučenja insulina. Tokom druge faze istraživanja, takođe u trajanju od tri mjeseca, a koja predstavlja procjenu zaostalih (rezidualnih) efekata kratkotrajne insulinske terapije na glikoregulaciju i insulinosekretornu funkciju, ispitanici su ponovo koristili oralne antidijabetike iz perioda prije insulinske terapije. Vrijednosti svih ispitivanih parametara u ovoj fazi upoređivani su sa vrijednostima tih parametara prije uvođenja insulinske terapije i vrijednostima neposredno nakon tromjesečnog

korišćenja insulinske terapije. Početna dnevna doza bazalnog insulina (detemir, glargine) je iznosila 10-15 jedinica u 22 h, uz podešavanje doze tokom praćenja, do postizanja individualnih ciljnih vrijednosti glikemije natašte manje od 7 mmol/l. Doza metformina je iznosila 2000 mg/dan, podijeljeno u dvije dnevne doze.

Za obradu i analizu podataka u radu primijenjene su metode deskriptivne statistike. Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina i standardna devijacija. Za upoređivanje razlika između ispitivanih parametara izmjenjenih u tri vremenske tačke posmatranja korišćena je analiza varijanse (ANOVA test). Granična vrijednost za prihvatanje hipoteze o postojanju značajne razlike između testiranih varijabli postavljena je na $p < 0,05$. U cilju izvođenja neophodnih statističkih testiranja korišćen je statistički programski paket SPSS for Windows 17.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA).

Rezultati

Osnovne karakteristike ispitanika prikazane su u tabeli 1.

Pedeset tri bolesnika sa DM2, koji su zbog sekundarnog neuspjeha oralne terapije bili tretirani kombinovanom insulinskom terapijom, vraćeni su na terapiju peroralnim antidijabeticima, koje su koristili prije započinjanja studije. Korišćenjem ANOVA testa pokazali smo statistički značajne razlike u prosječnim vrijednostima svih posmatranih parametara mjerenih u različitim vremenskim tačkama studije. Aritmetička sredina jutarnjeg šećera u ovoj grupi pacijenata prije primjene intenzivirane insulinske terapije je iznosila $9,4 \pm 0,9$ mmol/l. Tri mjeseca nakon primjene insulinske terapije srednja vrijednost glikemije natašte iznosila je $6,1 \pm 0,2$ mmol/l, dok je tri mjeseca nakon isključenja insulinske terapije, odnosno od ponovnog uvođenja oralne antidijabetesne terapije iznosila $7,1 \pm 0,7$ mmol/l (Tabela 2).

Tabela 1. Osnovne karakteristike ispitivanih bolesnika

Pol muški/ženski	Starost, godine	Trajanje dijabetesa, godine	Indeks tjelesne mase, kg/m ²
28/25	54,8 ± 4,8	7,3 ± 2,0	28,1 ± 1,1

Podaci prikazani kao broj ili kao aritmetička sredina ± standardna devijacija.

Tabela 2. Glikoregulacija u toku svih faza ispitivanja

	Prije insulinske terapije	Poslije tromjesečne insulinske terapije	Tri mjeseca poslije isključenja insulinske terapije	p (ANOVA)
Glikemija natašte, mmol/l	9,4 ± 0,9	6,1 ± 0,4	7,1 ± 0,7	p < 0,001*
2h postprandijalna glikemija (mmol/l)	11,5 ± 1,9	7,3 ± 0,5	8,3 ± 0,8	p < 0,001*
Dnevni profil glikemije (mmol/l)	10,0 ± 0,9	7,2 ± 0,3	8,4 ± 0,58	p < 0,001*
Glikozilirani hemoglobin-HbA1c (%)	8,9 ± 0,5	6,8 ± 0,2	7,3 ± 0,98	p = 0,01*

*Statistički značajna razlika između sve tri vrijednost (post hoc Bonferroni)

Slična kretanja kao i glikemija natašte, pokazivala je i srednja vrijednost postprandijalne glikemije, kao srednja vrijednost cjelodnevne glikemije i glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) (Tabela 2). Uvidom u dobijene vrijednosti praćenih parametara šećera, može se zaključiti da postoji značajno poboljšanje svih posmatranih parametara kontrole šećerne bolesti u odnosu na period kada je konstatovan sekundarni neuspjeh oralne terapije ali i da postoji izvjesno pogoršanje u odnosu na period od tri mjeseca neposredno nakon korištenja insulinske kombinovane terapije.

Tri mjeseca nakon ponovnog uvođenja oralne terapije određivan je i nivo bazalnih parametara za procjenu insulinske sekretrone funkcije pankreasa, procijenjene kroz bazne vrijednosti insulinemije i C-peptida (Tabela 3). Srednja vrijednost bazalne insulinemije u ovoj grupi ispitanika prije primjene insulinske terapije iznosi 16,63±3,62 mU/l, tri mjeseca nakon insulinske terapije 10,86±1,53mU/l dok je u periodu poslije kratkotrajne primjene insulina ova vrijednost iznosila 13,30±2,33mU/l. Posmatranjem C-peptida u istom vremenu vidi se da je prosječna vrijednost ovog parametra prije primjene insulinske terapije 1,53±0,09 ng/ml, neposredno nakon perioda primjene insulina 1,81±0,19ng/ml dok je nakon tri mjeseca ponovnog korištenja oralne antidiabetesne terapije ova vrijednost iznosila 1,72±0,19 ng/ml.

Analiza varijanse pokazala je statistički značajne razlike u prosječnim vrijednostima insulinemije mjerene prije insulinske terapije, tri mjeseca nakon terapije i tri mjeseca nakon isključenja terapije. Tako je vrijednost insulinemije kod praćene grupe pacijenata tri mjeseca nakon primjene insulinske terapije u prosjeku bila manja za 5,77 mU/l u odnosu na period prije terapije, da bi se tri mjeseca nakon isključenja terapije vrijednost insulinemije povećala u prosjeku za 2,44 mU/l u odnosu na period primjene terapije. (Tabela 3). Dakle, poređenjem bazalnih vrijednosti parametara insulinosekretrone funkcije u sva tri vremena posmatranja može se uočiti da su bazalne vrijednosti insulina u periodu neposredno nakon korištenja insulinske terapije pokazivale pad vrijednosti u odnosu na period prije insulinske terapije. Međutim, u periodu poslije kratkotrajne primjene insulina se bilježi porast u odnosu na period neposredno nakon insulinske terapije, ali ovaj porast je značajno niži u odnosu na period prije insulinoterapije.

Bazalni C-peptid je pokazao značajan porast nakon perioda insulinske terapije u odnosu na bazalne vrijednosti prije insulinske terapije dok je u periodu nakon kratkotrajne primjene insulina došlo do pada vrijednost C-peptida ali je ova vrijednost statistički značajno viša u odnosu na period prije insulinske terapije (Tabela 3).

Tabela 3. Promjena koncentracije insulina i C-peptida u serumu tokom šestomjesečne studije

	Prije insulinske terapije	Poslije tromjesečne insulinske terapije	Tri mjeseca poslije isključenja insulinske terapije	p (ANOVA)
Insulin, (mU/l)	16,63 ± 3,62	10,86 ± 1,53	13,30 ± 2,33	p < 0,001*
C - peptid (ng/ml)	1,53 ± 0,09	1,81 ± 0,15	1,72 ± 0,19	p = 0,011*

*Statistički značajna razlika između sve tri vrijednost (post hoc Bonferroni)

Diskusija

Momentat ispoljavanja sekundarnog terapijskog neuspjeha kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa, ukoliko nije udružen sa evidentno prisutnim kriterijumima za primjenu insulinske terapije, predstavlja kritičnu tačku terapijske dileme [9]. Dilema se prvenstveno odnosi na pacijente kod kojih ne postoje jasni klinički i biohemijski dokazi o značajnom insulinskom deficitu. Upravo zbog toga, pojavio se povećan interes za primjenu kratkotrajne insulinske terapije sa osnovnim ciljem uklanjanja glukoze toksičnosti kod ovih pacijenata [10]. Campos [11] u svom istraživanju stavlja naglasak na negativne efekte hroničnog izlaganja beta-ćelija visokim koncentracijama koncentrovane glukoze, koje oštećuju insulinski odgovor i povećava otpornost na djelovanje insulina. Stoga, hiperglikemija posmatrana ne samo kao posljedica već i kao uzrok destabilizacije metaboličkog statusa u dijabetesu, predstavlja teren pogodan za terapijske intervencije, s ciljem prekidanja začaranog kruga u kome hiperglikemija rađa višu i novu hiperglikemiju [12]. Pod pojmom rezidualni efekti podrazumijevaju se zaostali efekti na glikoregulaciju i insulinosekretornu funkciju nakon ponovnog uvođenja oralne terapije. Dakle, nakon tromjesečne kombinovane insulinske terapije ispitivali smo njene rezidualne efekte u periodu od tri mjeseca nakon njenog ukidanja [13]. Cilj nam je bio da procijenimo da li takav kratkotrajani režim terapije može biti alternativa trajnoj insulinskoj suplementaciji kod pacijenata koji su pokazali znake rezistencije na oralnu terapiju. Insulinska terapija u našoj studiji trajala je tri mjeseca. Period od tri mjeseca insulinske terapije je izabran na osnovu ranije publikovanih rezultata ispitivanja efikasnosti različitih perioda liječenja bolesnika sa DM2 insulinom. Ranija ispitivanja *in vitro* pokazala su da je čak i samo 20 sati normoglikemije dovoljno za djelimičan oporavak insulinosekretorne funkcije. U momentu dijagnoze sekundarnog terapijskog neuspjeha, na početku istraživanja, konstatuju se više vrijednosti bazalne insulinemije [14]. Ovakav nalaz povišenih vrijednosti bazalne insulinemije u ambijentu visoke glikemije, su posljedica ili insulinske rezistencije ili povećanih koncentracija biološki manje aktivnih insulinskih pre-

kusora. Nakon tromjesečne insulinske terapije, konstatuje se pad bazalne insulinemije što može biti logična posljedica pada jutarnje glikemije i snižene stimulacije glukozom. Drugo moguće objašnjenje za sniženu bazalnu insulinemiju leži u mogućnosti opadanja nivoa insulinskih prekusora (proinsulina i njegovih produkata) nakon metaboličke stabilizacije. Značajno je naglasiti da je i pored postojanja insulinske rezistencije, nakon uključenja insulinske terapije, uspostavljena zadovoljavajuća glikoregulacija, što ide u prilog tome da insulinska rezistencija nije dominantan faktor neregulisane glikemije već da postoje i drugi faktori koji remete glikoregulaciju [15].

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da su efekti tromjesečne insulinske terapije na sve posmatrane parametre glikoregulacije, bili zadovoljavajući. U postinsulinskom periodu (rezidualni efekti), svi posmatrani parametri su pokazali u prosjeku više vrijednosti u odnosu na vrijednosti odmah nakon primjene kratkotrajne insulinske terapije. Međutim, značajno je istaći da je tada konstatovan u prosjeku značajno niži nivo svih parametara glikoregulacije u poređenju sa vrijednostima dobijenim prije uvođenja insulinske terapije, odnosno u periodu kada je ispoljen sekundarni neuspjeh. Kao što pogoršanje defekta u sekreciji insulina predstavlja ključni faktor nastanka sekundarnog neuspjeha oralne terapije, tako i oporavak insulinosekretorne funkcije predstavlja značajan faktor prevazilaženja tog neuspjeha u odnosu na umanjenje insulinske rezistencije. Istraživanja pokazuju da normalizacija glikemije bilo kojom terapijskom metodom može rezultirati oporavkom beta-ćelijske funkcije i umanjenjem stepena insulinske rezistencije, što je pokazano i u našem istraživanju [16, 17]. Ponovno uvođenje oralne terapije uslovljava lagano pogoršanje vrijednosti šećera i insulinske sekretorne funkcije. Međutim, ipak su i u ovom periodu poslije kratkotrajne primjene insulina i parametri glikoregulacije i insulinosekretorne funkcije u prosjeku značajno bolji u odnosu na period prije kratkotrajne primjene insulina.

Zaključak

Intermitentna kratkotrajna insulinoterapija, predstavlja racionalnu alternativu trajnoj insulinskoj

terapiji u dobro odabranim slučajevima. Ona može usloviti stanje ponovne senzitivnosti na oralnu terapiju i odložiti trajni insulinski tretman. Kombinovana kratkotrajna insulinska terapija

kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa dovodi do poboljšanja glikoregulacije i do djelimičnog oporavka insulinosekretorne funkcije.

Izvor finansiranja. Autori nisu dobili sredstva namijenjena ovom istraživanju.

Funding source. The authors received no specific funding for this work.

Etičko odobrenje. Etički komitet Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske odobrio je studiju, a svi ispitanici su dali svoju saglasnost za učešće u studiji. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom.

Ethical approval. The Ethics is Committee of the University Clinical Center of the Republic of Srpska approved the study and informed consent was obtained from all individual respondents. The research was conducted according to the Declaration of Helsinki.

Sukob interesa. Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest

Literatura

- Davies JM, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. 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* 2018;61(12):2461–98.
- American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. *Diabetes Care* 2018;41(1):73–85.
- Laimer M, et al. Insulin therapy in type 2 diabetes: a review of “when” over “how” up to “why”. *Praxis* 2015;104(4):181–5.
- Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia* 2017;60(9):1566–76.
- Chen HS, Wu TE, Jap TS, Hsiao LC, Lee SH, Lin HD. Beneficial effects of insulin on glycemic control and β -cell function in newly diagnosed type 2 diabetes with severe hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy. *Diabetes Care* 2008;31(10):1927–32.
- Kabadi UM, Kabadi MU, Weber S, Bubolz A, Finnerty E. Progressive β -cell failure in type 2 diabetes mellitus: Microvascular pancreatic isletopathy? *J Diabetes Mellitus* 2015;5:21–7.
- Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse Diabetes mellitus. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije; 2012.
- Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković B, i sar. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Liječ Vjesn* 2016;138:1–21.
- American Diabetes Association. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes - 2018. *Diabetes Care* 2018;41(1):55–64.
- Herring R, Russell-Jones DDL. Lessons for modern insulin development. *Diabet Med* 2018;35(10):1320–8.
- Campos C. Chronic hyperglycemia and glucose toxicity: pathology and clinical sequel. *Postgrad Med* 2012;124(6):90–7.
- Brereton MF, Iberl M, Shimomura K, Zhang Q, Adrienssens AE, Proks P, et al. Reversible changes in pancreatic islet structure and function produced by elevated blood glucose. *Nat Commun* 2014;5:4639.
- Wang Z, York NW, Nichols CG, Remedi MS. Pancreatic β cell dedifferentiation in diabetes and redifferentiation following insulin therapy. *Cell Metab* 2014;19(5):872–82.
- McGovern A, Tippu Z, Hinton W, Munro N, Whyte M, de Lusignan S. Comparison of medication adherence and persistence in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(4):1040–3.
- Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164(11):740–51.
- The Japan Diabetes Association. Diabetes treatment guidebook 2016-2017. Bunkodo:Tokio; 2016. p. 29–32.
- Chatterje S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet* 2017;389(10085):2239–51.

Effects of short-term combination therapy with insulin on glycoregulation and insulin secretory function in patients with type 2 diabetes mellitus and secondary failure to treatment with oral antidiabetic agents

Aleksandra Grbić^{1,2}, Gabrijela Malešević^{1,2}, Slavko Grbić^{1,2},
Milorad Grujičić^{1,2}, Vesna Jelača³

¹University Clinical Center of the Republic of Srpska, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

²University of Banja Luka, Faculty of Medicine, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

³Dr Mladen Stojanović Hospital, Prijedor, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Secondary failure to treatment with oral antidiabetic agents is defined as the absence of a favorable reaction to the oral therapy which had proved effective in the previous course of the treatment. The aim of the study is to investigate the residual effects of the short-term combination therapy with insulin on glycoregulation and insulin secretory function.

Methods. The sample comprised 53 patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and secondary failure to treatment with oral antidiabetic agents who had been receiving combination therapy (basal insulin plus metformin) for three months. Following the evaluation of acute effects of insulin therapy, the patients had been receiving oral antihyperglycemic medications, used at the time of secondary failure, for three months, after which the residual effects of insulin therapy were estimated.

Results. Three-month combination therapy significantly improved glycoregulation (fasting glycemia: 9.4 mmol/l vs. 6.1 mmol/l; postprandial glycemia: 11.5 mmol/l vs. 7.3 mmol/l; daily glycemic profile: 10.0 mmol/l vs. 7.2 mmol/l) and insulin secretory parameters (insulinemia: 16.63 mU/l vs. 10.8 mU/l; C-peptid: 1.53 µg/ml vs. 1.81 µg/ml) compared with the period when secondary failure to oral therapy was observed (acute effects). Three months after the insuline therapy, glycoregulation and insulin secretory function were slightly poorer – residual effects (glycemia: 7.1 mmol/l; postprandial glycemia: 8.3 mmol/l; daily glycemic profile: 8.4 mmol/l; insuline-mia: 13.3 mU/l; C-peptid: 1.72 µg/ml).

Conclusion. The reinclusion of oral antidiabetic agents after short-term insulin therapy led to mild deterioration in insulin secretory function. Nevertheless, all observed parameters of metabolic status were significantly better compared with the period prior to short-term use of insulin.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, secondary failure of oral antidiabetic agents, combination therapy, C-peptide, insulin