

---

Dragan Radojčin,<sup>1</sup> Snežana P. Polovina<sup>2,3</sup>

## INKRETINI U PATOGENEZI DIJABETESA TIP 2

**Sažetak: UVOD:** Važnu ulogu u regulaciji glukoze, energetskog balansa i očuvanja ćelija Langerhansovih ostrvaca igraju inkretinski hormoni koji se sekretuju u digestivnom traktu (inkretini). Fiziološki oni regulišu koncentraciju glukoze, ali takođe mogu biti prediktori pojave dijabetesa u narednim godinama ukoliko je njihova sekrecija umanjena. **CILJ RADA:** Cilj rada je da se utvrdi povezanost između lučenja GLP-1 i pojave insulinske rezistencije koja vodi ka pojavi dijabetesa tipa 2 poređenjem vrednosti HOMA IR i GLP-1, kao i vrednosti HOMA IR i BMI. **MATERIJAL I METODE:** Merene su vrednosti glukoze, insulina i GLP-1 našte za 29 učesnika istraživanja. Iz vrednosti glukoze i insulina je izračunat HOMA IR za svakog učesnika istraživanja. Svim učesnicima je merena telesna masa i visina i izračunat BMI. Statistički su poređene vrednosti HOMA IR i GLP-1, kao i vrednosti HOMA IR i BMI. **REZULTTI:** Prema Bayes faktoru (4,589) postoji umerena korelacija između HOMA IR i GLP-1, a Pirsonov koeficijent je negativan ( $r=-0,177$ ), što znači da sa povećanjem HOMA IR dolazi do smanjenja vrednosti GLP-1 i obrnuto. Mora se primetiti da postoje individualne razlike u sekreciji ovog inkretina. Bayes faktor (5,732) ukazuje na postojanje umerene korelacije između HOMA IR i BMI, koja je prema Pirsonovom koeficijentu ( $r=0,121$ ) pozitivna, što navodi na zaključak da sa povećanjem BMI se povećava HOMA IR a samim tim i mogućnost pojave insulinske rezistencije. **ZAKLJUČAK:** Kod osoba sa insulinskom rezistencijom dolazi do suprimiranja lučenja glukagonu sličnog peptida 1. Supresija lučenja GLP-1 je individualna i ne mora da se javi kod svih osoba sa poremećenim metabolizmom glukoze. Korelacija između HOMA IR i koncentracije GLP-1 je negativna, što ide u prilog činjenicama da je kod osoba sa insulinskom rezistencijom smanjenje lučenje inkretinskih hormona. Nalazimo povezanost između vrednosti BMI

---

<sup>1</sup> Služba laboratorijske i kliničko- biohemijske dijagnostike, Opšta bolnica Kikinda, Kikinda, Srbija, e-mail: dragansijak@yahoo.com

<sup>2</sup> Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

<sup>3</sup> Farmaceutsi fakultet Novi Sad, Univerzitet Privredna akadem

i HOMA IR, što ukazuje na to da višak masne mase tela, odnosno povećana telesna masa, može da vodi ka pojavi insulinske rezistencije i posledično do pojave dijabetesa tipa 2.

**Ključne reči:** insulinska rezistencija, HOMA IR, GLP-1, BMI, DM

## Uvod

Dijabetes melitus (*Diabetes mellitus*) je nezarazna bolest, koja se javlja sa sve većom učestalošću i ta učestalost ima tendenciju rasta. Da bi mogli da se umanje faktori rizika za pojavu ove bolesti potrebno je da se zna patofiziologija koja do nje dovodi.

Broj osoba kojima je dijagnostikovana šećerna bolest globalno je povećan sa 108 miliona (1980) na 422 miliona (2014), što znači da je globalna prevalenca u navedenom periodu porasla sa 4,7% na 8,5%. Dijabetes izaziva komplikacije koje povećavaju rizik od kardiovaskularnih oboljenja, amputacije ekstremiteta i renalnih oboljenja, kao i slepila usled retinopatije.

Važnu ulogu u regulaciji glukoze, energetskog balansa i očuvanja ćelija Langerhansovih ostrvaca igraju inkretinski hormoni koji se sekretuju u digestivnom traktu.

Fiziološki oni regulišu koncentraciju glukoze, ali takođe mogu biti prediktori pojave dijabetesa u narednim godinama ukoliko je njihova sekrecija umanjena. Ukoliko dođe do smanjenja lučenja ovih hormona i razvoja bolesti njihova zamena mimeticima ili inhibitorima enzima koji ih razgrađuje može dovesti do poboljšanja toka bolesti i bolje kontrole bolesti.

Zbog svega navedenog, bitno je poznavati sintezu, funkciju, fiziološku ulogu i degradaciju ovih hormona, kao i njihovu ulogu u razvoju, ranom otkrivanju i kontroli dijabetesa i insulinske rezistencije da bi se moglo na vreme početi lečenje i odložiti, koliko je moguće, pojava bolesti ili komplikacije bolesti (1,2).

Inkretini su hormoni koji se sekretuju iz creva u krvotok kao odgovor na unos hrane i modulišu sekreciju insulina. Sekrecija insulina pod uticajem inkretina, koja se naziva inkretinski efekat, objašnjava do 50% ukupne sekrecije insulina nakon oralno unete glukoze. Po definiciji, inkretinski hormoni su insulinotropni i uobičajne fiziološke koncentracije se nalaze u plazmi nakon obroka.

Reč inkretin, prvi put se upotrebljava 1932. godine od strane La Barre-a za ekstrakt iz gornjeg dela mukoze creva. Napredak se dešava kada su radioimunoeseji postali dostupni. U periodu između 1964. i 1967. više naučnika je zasebno primetilo da je odgovor insulina veći (veća sekrecija, merenjem insulina radioimunoesejima) kada se glukoza da oralno u odnosu na glukozu datu intravenski (i do 70%), čak iako su vrednosti glukoze u plazmi aplikovane intravenski bile veće. Oni su ustanovili da glukoza data oralno indukuje oslobađanje inkretina iz creva. Brown i saradnici su primetili i zavisnost aktivnosti GIP od glukoze, tačnije, glukoza u plazmi mora biti povišena da bi GIP indukovao sekreciju insulina. Drugi peptid koji se proizvodi u

crevima, koji je pronađen kao fragment proglukagona i pokazuje potentan insulinotropni efekat je pronađen 1985. godine i nazvan je glukagonu- sličan polipeptid 1 (GLP-1). GIP i GLP-1 zajedno su odgovorni za potpuni inkretinski efekat. Pokazano je da GLP-1, dat intravenski, može da poveća sekreciju insulina i smanji glukozu u krvi kod osoba sa DM tip 2, što nije primećeno kod GIP-a (3).

Glukoza- zavisni insulinotropni peptid (GIP) je prvi opisani inkretinski hormon. U stanju gladovanja njegova koncentracija je niska u odnosu na koncentracije nakon obroka. GIP se oslobađa u krvotok nakon unosa hrane koja sadrži glukozu ili masti. Ukoliko se unese samo masna hrana sekrecija GIP je indukovana, ali njegove koncentracije nisu dovoljne da stimulišu lučenje insulina. GIP se sintetiše u K ćelijama tankog creva. Najveći broj K ćelija je u duodenumu i jejunumu, dok se mali broj nalazi u distalnom ileumu. U stanju gladovanja cirkulišuće vrednosti su niske, ali se povećavaju u roku od nekoliko minuta nakon unosa hrane. Sekreciju stimulišu glukoza, masti, sukroza, galaktoza i fruktoza, dok manoza ne stimulise sekreciju. Kada se izluči GIP se razlaže pod uticajem dipeptidil peptidaze 4 (DPP4) u roku od 5 do 7 minuta i nastaje GIP (3-42), koji je neaktivan. Dalje se ovaj neaktivan metabolit izlučuje putem bubrega (3-5).

Pokazano je da je primarna uloga GIP da stimulise sekreciju insulina iz beta ćelija pankreasa. Kod DM tip 2 je ova uloga skoro izgubljena. Spekuliše se da do ovoga dolazi kao rezultat hronične desenzitivizacije GIPR ili redukcije ekspresije GIPR na beta ćelijama. Takođe, GIP, dopunjuje insulin u beta ćelijama povećavajući transkripciju gena za insulin kao i biosintezu insulina. Produženom izloženosti GIP-u dolazi do povećane ekspresije GLUT-1 i povećanog preuzimanja glukoze, kao i heksokinazom katalizovane fosforilacije glukoze. Neki podaci navode na zaključak da GIP ima i ulogu u proliferaciji beta ćelija, kao i da ima antiapoptotičko dejstvo.

Glukagonu- sličan peptid- 1 (GLP-1) je drugi peptid sa inkretinskom aktivnošću. Gen za proglukagon kodira dva glukagonu- slična peptida, to su GLP-1 i glukagonu- sličan peptid- 2 (GLP-2) koji ne stimulise sekreciju insulina, pa ne spada u inkretine. Ova dva peptida se najviše proizvode u enteroendokrinim L ćelijama koje su smeštene na enterocitima dužinom tankog creva i ascedentnog kolona, odatle se sekretuju u krvotok. Primarni fiziološki stimulus za sekreciju GLP-1 je masna hrana i hrana bogata ugljenim- hidratima, kao i samostalni nutrijenti ili mešana hrana. Koncentracije u plazmi se povećavaju brzo, nakon par minuta od unosa hrane. Sekrecija je bifazna, sa ranom fazom nakon 5 do 15 minuta i kasnom fazom nakon 30 do 60 minuta. Poluživot GLP-1 u krvi je 1,5 do 2 minuta. Degradacija se vrši otcepljivanjem dve aminokiseline pod uticajem DPP4 i neutralne endopeptidaze 24.11 (NEP-24.11), što rezultira dobijanjem neaktivnog metabolita. Izlučivanje fragmenata GLP-1 se vrši putem bubrega. GLP-1 se vezuje za receptore na beta ćelijama pankreasa, što vodi ka egzocitozi insulina iz sekretornih vezikula. Osim lučenja insulina GLP-1 deluje i na ekspresiju GLUT2 receptora, kao i na proliferaciju, neogenezu, povećanje mase beta

ćelija i inhibiciju apoptoze. Ovaj peptid reguliše apetit, unos hrane i telesnu težinu. U mišićima stimuliše sintezu glikogena, u adipocitima stimuliše preuzimanje glukoze, lipogenezu i lipolizu, dok u kostima nije pronađen, ali svoje efekte ostvaruje indirektno preko stimulacije sekrecije kalcitonina koji inhibira resorpciju kosti (3,5–11).

Kod pacijenata sa DM tip 2 uviđamo redukovan inkretinski efekat. Nekoliko studija je rađeno na temu da li je defekt inkretinskog efekta uzrok bolesti ili se javlja kao sekundarni fenomen zbog razvoja bolesti. U većini slučajeva zaključak je bio da smanjenje inkretinskog efekta nije primarni uzrok DM tip 2. U jednoj studiji se navodi da je inkretinski efekat kod osoba sa poremećajem tolerancije glukoze u velikom broju ispitanika očuvan. To je pokazalo da je poremećaj inkretinskog efekta rani fenomen u patogenezi DM tip 2, a ne defekt koji dovodi do bolesti. Mnoge studije su rađene sa mimeticima GLP-1 i došli su do zaključka da terapija preparatima GLP-1 (mimeticima) ili inhibitorima DPP4 može poboljšati tretman i lečenje bolesti. GLP-1 igra važnu ulogu u regulaciji glukoze i energetsom balansu, kao i u regulaciji gojaznosti. Sekrecija GIP-a je u većini slučajeva očuvana ili čak povećana, ali je smanjen insulinitotropni efekat. Neka istraživanja pokazuju da postoji redukovani inkretinski efekat i kod osoba sa sekundarnim dijabetesom. Zaključak svih istraživanja je da osobe sa DM tip 2 imaju smanjenu sekreciju GLP-1, dok je sekrecija GIP očuvana (1,12–17).

### ***Materijal i metode***

Istraživački deo ovog rada je kvantitativna, opservaciona studija retrospektivnog karaktera, zasnovana na pregledu medicinske dokumentacije pacijenata Centra za gojaznost, Kliničkog centra Srbije, izračunavanju potrebnih parametara i statističkoj obradi podataka.

Opšti cilj rada je da se utvrdi povezanost između lučenja GLP-1 i pojave insulinske rezistencije koja vodi ka pojavi dijabetesa tipa 2.

Ciljevi ovog istraživanja su bili:

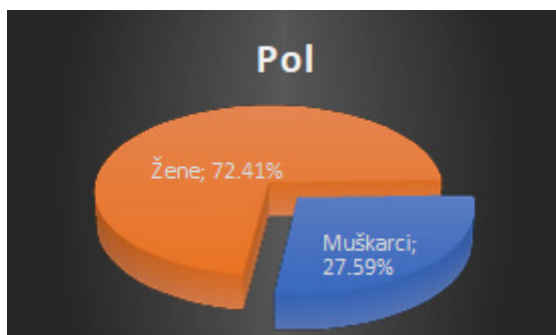
1. uporediti vrednosti HOMA IR i GLP-1 i izračunati korelaciju među njima
2. uporediti vrednosti BMI i HOMA IR i izračunati korelaciju među njima u cilju predikcije dijabetesa tipa 2.

Istraživanje je rađeno pregledom medicinske dokumentacije pacijenata Centra za gojaznost, Kliničkog centra Srbije. U istraživanju je učestvovalo 29 učesnika, bez polne i starosne diskriminacije. Svim učesnicima je merena telesna masa i visina iz kojih je izračunat indeks telesne mase (BMI). Određivane su vrednosti glukoze, insulina i GLP-1 našte. Iz vrednosti glukoze i insulina je izračunat indeks insulinske rezistencije, HOMA IR.

Dobijeni podaci su statistički obrađeni u programu IBM SPSS Statistic. Statistički su poredene vrednosti HOMA IR i BMI, kao i HOMA IR i GLP-1. Statistički zaključci su doneti na osnovu Bayes faktora i koeficijenta korelacije ( $r$ ).

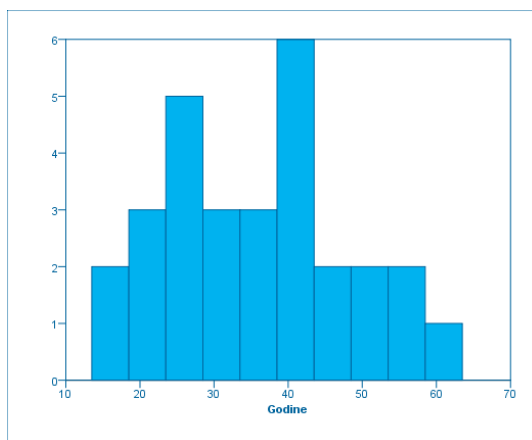
## Rezultati

U istraživanje su uključeni pacijenti oba pola. Od 29 pacijenata koji su učestvovali u istraživanju 21 osoba (72 %) je bila ženskog pola, a 8 osoba (28 %) je muškog pola.



Grafikon 1. Raspodela pacijenata prema polu

Najmlađi učesnik istraživanja je imao 16 godina, a najstariji 62 godine, sa srednjom vrednošću od 37 godina.

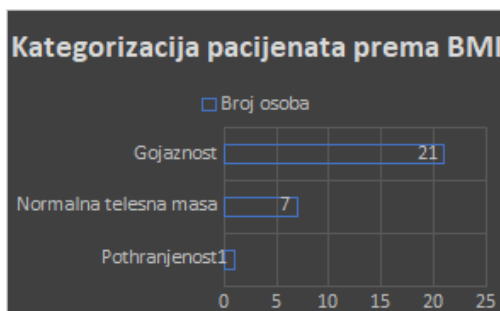


Grafikon 2. Distribucija starosti pacijenata

Najmanja telesna masa je iznosila 50 kg, dok je najviša vrednost telesne mase iznosila 186 kg, sa srednjom vrednošću 109 kg.

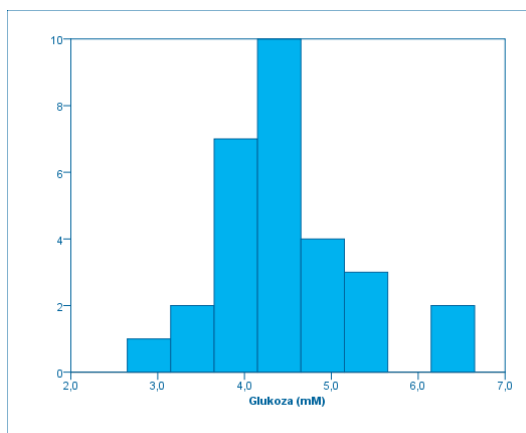
BMI se kretao u granicama od 18,4 do 53,3, sa srednjom vrednošću od 37,2. Od 29 pacijenata osam pacijenata nije kategorizovano kao gojazno; jedan (3,45 %) je kategorizovan kao pothranjen sa BMI manjim od 18,5; sedam učesnika (24,14 %) je

imalo normalnu telesnu masu sa vrednostima BMI od 18,5 do 24,9. Dvadeset i jedan pacijent (72,41 %) je kategorizovan kao gojazan sa vrednostima BMI većim od 30.



Grafikon 3. Kategorizacija pacijenata prema BMI

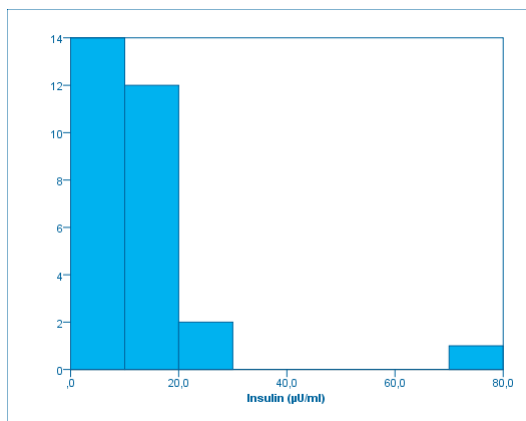
Vrednosti glukoze su se kretale od 2,9 mmol/l do 6,6 mmol/l sa srednjom vrednošću 4,45 mmol/l. Od 29 pacijenata pet pacijenata (17,24 %) je imalo vrednosti glukoze manje od 3,9 mmol/l (hipoglikemija). Dvadeset i dva pacijenta (75,86 %) su imali normoglikemijske vrednosti, dok je dva pacijenta (6,9 %) imalo hiperglikemiju sa vrednostima većim od 6,1 mmol/l. Glukoza je kod osoba kategorizovanih kao gojazne u proseku iznosila 4,52 mmol/l, dok je kod osoba koje nisu kategorizovane kao gojazne u proseku iznosila 4,26 mmol/l.



Grafikon 4. Distribucija vrednosti glukoze

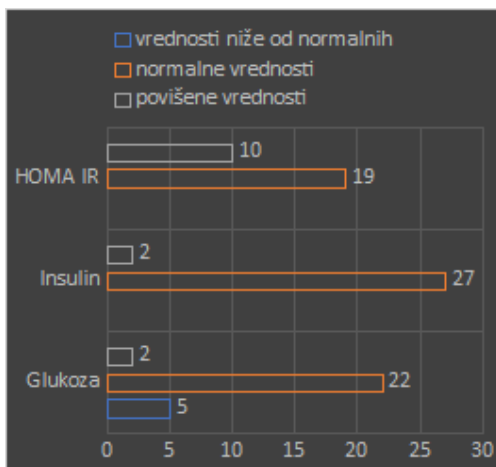
Najmanja vrednost insulina je iznosila 0,4  $\mu$ U/ml, dok je najviša vrednost bila 73,9  $\mu$ U/ml, a srednja vrednost 11,95  $\mu$ U/ml. Normalne vrednosti insulina (< 25  $\mu$ U/ml) nalazimo kod dvadeset i sedam osoba (93,1 %), dok je dve osobe imalo hiperin-

sulinemiju (6,9 %). Kod gojaznih osoba uviđamo više vrednosti insulina, u proseku 12,98  $\mu$ U/ml, nego kod osoba sa normalnom telesnom masom (u proseku 9,23  $\mu$ U/ml).



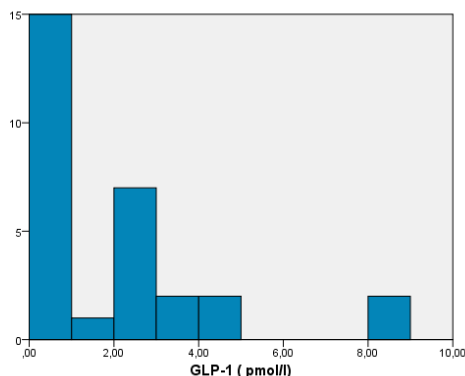
Grafikon 5. Distribucija vrednosti insulina

Vrednosti HOMA IR su se kretale u rasponu od 0,09 do 21,67, sa srednjom vrednošću od 2,86. Vrednosti manje od 2,5 je imalo devetnaest pacijenata (65,52 %), dok je deset pacijenata (34,48 %) imalo vrednosti koje odgovaraju insulinskoj rezistenciji (> 2,5). Kod gojaznih osoba prosek HOMA IR je 3,26, dok je kod osoba sa BMI manjim od 25 prosek HOMA IR 1,82.



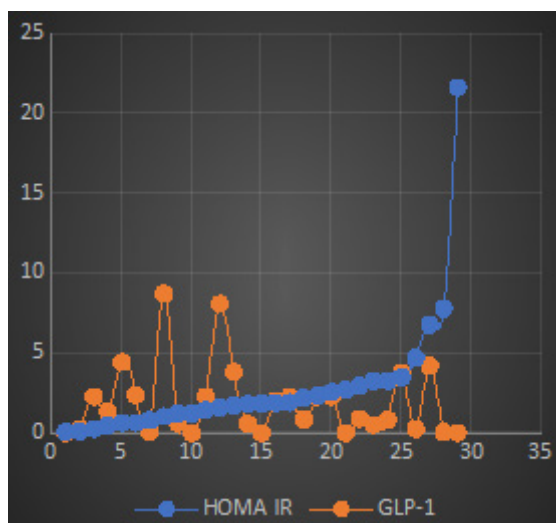
Grafikon 6. Vrednosti glukoze, insulina i HOMA IR

Vrednosti bioaktivnog GLP-1 su se kretale od 0,01 pmol/l do 8,74 pmol/l sa srednjom vrednošću od 1,92 pmol/l. Kod gojaznih osoba vrednosti GLP-1 u proseku iznose 1,62 pmol/l, a kod osoba sa normalnim BMI 2,69 pmol/l.



Grafikon 7. Distribucija GLP-1

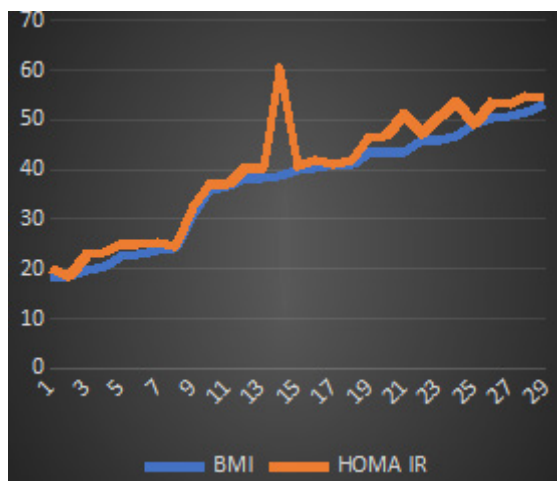
Prema Bayes faktoru (4,589) postoji umerena korelacija između HOMA IR i GLP-1. Korelacija između ova dva parametra je negativna, prema Pirsonovom koeficijentu ( $r=-0,177$ ), što znači da sa povećanjem HOMA IR dolazi do smanjenja vrednosti GLP-1 i obrnuto. Mada se mora primetiti da postoje individualne razlike u sekreciji ovog inkretina.



Grafikon 8. Međusobni odnos HOMA IR i GLP-1

Bayes faktor (5,732) ukazuje na postojanje umerene korelacije između HOMA IR i BMI, koja je prema Pirsonovom koeficijentu ( $r=0,121$ ) pozitivna, što navodi na zaključak da sa povećanjem BMI se povećava HOMA IR a samim tim i mogućnost pojave insulinske rezistencije.





Grafik 9. Međusobni odnos BMI i HOMA IR

## Diskusija

Nakon oralnog unosa glukoze, sekrecija insulina zavisi od sekrecije i dejstva inkretinskog hormona. Mnogi autori su pokazali da se nivoi GIP i GLP-1 mogu značajno razlikovati između različitih predijabetskih fenotipova, te se rezultati trebaju tumačiti sa oprezom. Kada se procenjuje sekrecenje insulina, takođe je važno ispraviti insulinsku rezistenciju da bi se dobila tačna procena disfunkcije beta ćelija.

Kod pacijenata sa izraženim dijabetesom tipa 2, primećeno je i povećano, normalno i smanjeno lučenje GLP-1. Iako ovi različiti rezultati mogu biti objašnjeni mnogim različitim faktorima (npr. razlike u testovima, trajanju dijabetesa, etničkoj pripadnosti), postoji mogućnost da se lučenje inkretinskih hormona razlikuje od različitih dijabetičkih fenotipova tipa 2 koji su nastali iz različitih predijabetskih stanja.

U našoj studiji je pokazano da je sekrecija insulina u predijabetesu skoro normalna, što neki autori objašnjavaju povećanim lučenjem hormona GLP-1. Neke studije sugerišu da je poremećaj GLP-1 sekrecije kod dijabetesa tipa 2 sekundarni fenomen. Smatra se da je kompenzatorni mehanizam za smanjenje glukoze kod smanjene sekrecije insulina povećana sekrecija GLP-1 i da ona može nastati u najranijim fazama poremećaja homeostaze glukoze, ali se ova kompenzacija može ponovo izgubiti kada se povećaju nivoi glukoze (postprandijalno).

Rad na razjašnjavanju mehanizama koji su u osnovi odnosa između gojaznosti i insulinske rezistencije kod ljudi i dalje podržavaju koncept da visceralna gojaznost,

ali ne i subkutana, rezultira insulinskom rezistencijom i povećanim rizikom od DM tipa 2. Čuvanje viška masti u potkožnim skladištima ublažava rizik od rezistencije na insulin i DM tipa 2, moguće sprečavanjem akumulacije masti u visceralnom masnom tkivu, jetri i skeletnim mišićima.

U našoj studiji je pokazano da je veći BMI povezan sa višim ocenama vrednosti homeostaze za insulinsku rezistenciju (HOMA IR). U više studija, BMI je imao nezavisne pozitivne asocijacije sa HOMA-IR. Neki autori pokazuju da je BMI imao nezavisne pozitivne asocijacije sa indikacijama insulinske rezistencije i inverzne asocijacije sa funkcijom beta ćelija prilagođenom za rezistenciju insulina kod pacijenata sa novonastalim dijabetesom tipa 2.

Nivoi ukupnog GLP-1, po nekim studijama, se značajno smanjuju kod osoba sa IFG + IGT i NIDDM, koji su bili praćeni težim stadijumom poremećaja metabolizma glukoze. Umanjena ukupna koncentracija GLP-1 i njegov odgovor na opterećenje glukozom mogu ukazivati na to da su defekti GLP-1 već prisutni kod pacijenata sa predijabetesom, posebno kod onih sa IFG + IGT. Ali njegova specifična uloga u procesu dijabetesa tipa 2 još nije poznata. Međutim, nekoliko naučnika je ukazalo na to da nivoi GLP-1 nisu smanjeni kod pacijenata sa IGT ili dijabetesom tipa 2. Iako uzrok i mehanizam za ovu neusaglašenost nisu jasni, postoji mogućnost da ova tvrdnja zavisi od kategorije predijabetesa.

Većina studija je rađena na malim uzorcima, kao i naša, ali i one studije koje su rađene na velikim uzorcima nalaze iste zaključke, tj. da je oslobađanje ukupnog GLP-1 smanjeno kod osoba sa IFG, IGT ili IFG + IGT. Na rezultate utiču i mnoge vrste lekova koji smanjuju glukozu, a imaju pozitivan efekat na otpuštanje GLP-1, kao što su metformin, tiazolidindion i insulin itd. Zaključak nekih autora je da ukupni nivoi GLP-1 (u svakoj vremenskoj tački) korelira sa funkcijom beta ćelije, stepenom insulinske rezistencije i insulinskom sekrecijom. Neka istraživanja ukazuju na to da smanjenje GLP-1 sekrecije može biti vezano za IR ili njegove faktore rizika. Smanjivanje sekrecije GLP-1 može izazvati disfunkciju beta ćelije, pogoršanje IR i smanjenje sekrecije insulina. Nakon toga, ovo može predstavljati začarani krug koji može stalno pogoršavati poremećaj metabolizma glukoze. Neki autori naglašavaju da nije bilo detektabilnih veza između nivoa GLP-1 i starosti, BMI ili obima struka, dok neki autori nalaze korelaciju između ovih parametara. Isti autori daju potencijalno obrazloženje za ove razlike, a to je da ove opšte karakteristike kod njihovih pacijenata nisu dosegle dovoljne opsege da utiču na sekreciju GLP-1, kao i to da izbor različitih statističkih metoda može dovesti do različitosti (18–21).

Model HOMA se pokazao kao robustan klinički i epidemiološki alat u opisima patofiziologije dijabetesa i postao je jedan od standardnih alata kliničkih endokrinologa. Izračunavanje HOMA indeksa je senzitivna metoda koja omogućava procenu funkcije beta ćelija i osetljivosti na insulin, a u stanju intolerancije glukoze daje korisne podatke o potencijalnoj progresiji intolerancije na glukozu ka dijabetesu tipa 2.

Tokom proteklih godina, oblast biotehnologije inkretina se značajno razvila. GIP, često posmatrani kao zanemareni blizanac GLP-1, sada se aktivno razvija kao potencijalni novi lek u terapiji dijabetesa, u kombinaciji sa GLP-1. GLP-1R agonisti i DPP-IV inhibitori su pokazali dobre rezultate u kliničkoj praksi za lečenje dijabetesa tipa 2 (1,18,19,22).

Da bi se izveli statistički sigurniji i značajniji zaključci potrebne su nove studije na temu uloge inkretina u dijagnostici poremećaja glikoregulacije i terapiji dijabetesa sa većim uzorcima.

### ***Zaključak***

Ovim istraživanjem, a i istraživanjem mnogih autora, pokazano je da kod osoba sa insulinskom rezistencijom dolazi do suprimiranja lučenja glukagonu sličnog peptida 1. Kao što je navedeno u tekstu supresija lučenja GLP-1 je individualna i ne mora da se javi kod svih osoba sa poremećenim metabolizmom glukoze. Razlog ovome može biti kategorizacija predijabetesa, kao što je objašnjeno u diskusiji.

Korelacija između HOMA IR i koncentracije GLP-1 je negativna, što ide u prilog činjenicama da je kod osoba sa insulinskom rezistencijom smanjenje lučenje inkretinskih hormona.

Prilikom istraživanja nalazimo povezanost vrednosti BMI i HOMA IR, što ukazuje na to da višak masne mase tela, odnosno povećana telesna masa, može da vodi ka pojavi insulinske rezistencije i posledično do pojave dijabetesa tipa 2.

### ***Skraćenice***

- BMI – Indeks telesne mase
- DM - Dijabetes melitus
- DPP4 - Dipeptidil peptidaza 4
- GIP - Gastrični inhibitorni polipeptid / Glukoza- zavisni insulinotropni peptid
- GIPR – Receptori za glukoza- zavisni insulinotropni peptid
- GLP-1 – Glukagonu sličan peptid 1
- GLP-1R – Receptori za glukagonu sličan peptid 1
- GLP-2 – Glukagonu sličan peptid 2
- GLUT-1 – Glukoza transporter 1
- GLUT-2 - Glukoza transporter 2
- HOMA IR – Homeostatički modeli procene funkcije  $\beta$  ćelija pankreasa i insulinske rezistencije
- IDDM - Insulin zavisni dijabetes melitus
- IFG - poremećaj glukoze našte

IGT - poremećaj tolerancije glukoze  
IR – Insulinska rezistencija  
NEP-24.11 – Neutralna endopeptidaza 24.11  
NIDDM - Insulin nezavisni dijabetes melitus

### *Literatura*

1. Larsen MP, Torekov SS. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)- a predictor of type 2 diabetes. 2017;1:1–21.
2. Schweizer A, Dejager S, Foley JE. Impact of insulin resistance, body mass index, disease duration, and duration of metformin use on the efficacy of vildagliptin. *Diabetes Ther.* 2012;3(1):1–9.
3. Kim W, Egan JM. The Role of Incretins in Glucose Homeostasis and Diabetes Treatment. *Pharmacol Rev.* 2008;60(4):470–512.
4. Mirošević G, Blaslov K, Naranda F, Plečko M, Radošević JM, Vrkljan M. The emerging role of incretins in the pathophysiology of insulin resistance in type 1 diabetes. 2017;3(3):90–6.
5. Kieffer TJ. Gastro-intestinal hormones GIP and GLP-1. *Ann Endocrinol (Paris).* 2004;65(1):13–21.
6. Li Y, Cao X, Li LX, Brubaker PL, Edlund H, Drucker DJ.  $\beta$ -Cell Pdx1 expression is essential for the glucoregulatory, proliferative, and cytoprotective actions of glucagon-like peptide-1. *Diabetes.* 2005;54(2):482–91.
7. Drucker DJ. Glucagon-Like Peptides: Regulators of Cell Proliferation, Differentiation, and Apoptosis. *Mol Endocrinol.* 2003;17(2):161–71.
8. Donnelly D. The structure and function of the glucagon-like peptide-1 receptor and its ligands. *Br J Pharmacol.* 2012;166(1):27–41.
9. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S, Federation ID, Yalow R, Berson S, et al. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* [Internet]. 2014;383(9922):1068–83. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613621546>
10. Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *J Diabetes Investig.* 2010;1(1–2):8–23.
11. Nauck MA. For debate Is glucagon-like peptide 1 an incretin hormone ? October. 1999;373–9.
12. Gautier JF, Choukem SP, Girard J. Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2008;34(SUPPL. 2):65–72.
13. Phillips LK, Prins JB. Update on incretin hormones. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1243:1–20.

14. Nur Tour A, Taner Ertugrul D. Treatment of Type 2 Diabetes. Croniger C. InTech; 2015.
15. Svec F. Incretin physiology and its role in type 2 diabetes mellitus. *J Am Osteopath Assoc.* 2010;110(7 Suppl 7):eS20-4.
16. Hayes MR, Jonghe BC De, Kanoski SE. Role of Glucagon- Like- Peptide- 1 Receptor in Control of Energy Balance. 2011;100(5):503–10.
17. Ahrén B. Incretin dysfunction in type 2 diabetes: Clinical impact and future perspectives. *Diabetes Metab.* 2013;39(3):195–201.
18. Færch K, Vaag A, Holst JJ, Glümer C, Pedersen O, Borch-Johnsen K. Impaired fasting glycaemia vs impaired glucose tolerance: Similar impairment of pancreatic alpha and beta cell function but differential roles of incretin hormones and insulin action. *Diabetologia.* 2008;51(5):853–61.
19. Hardya OT, Czecha, Michael P. Corvera S. What causes the insulin resistance underlying obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;19(2):81–7.
20. Chung JO, Cho DH, Chung DJ, Chung MY. Associations among Body Mass Index, Insulin Resistance, and Pancreatic  $\beta$ -Cell Function in Korean Patients with New-Onset Type 2 Diabetes. *Korean J Intern Med.* 2012;27(1):66.
21. Zhang F, Tang X, Cao H, Qingguo L, Li N, Liu Y, et al. Impaired secretion of total glucagon-like peptide-1 in people with impaired fasting glucose combined impaired glucose tolerance. *Int J Med Sci.* 2012;9(7):574–81.
22. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1487–95.