



# Показатели инсулинорезистентности и глюкозотоксичности у пациентов с различной длительностью сахарного диабета 2 типа на инсулинотерапии

А.В. Лискер, Г.В. Семикова, В.С. Мозгунова, Е.В. Волкова, А.Р. Волкова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Анна Ральфовна Волкова, volkova@mail.ru

Для цитирования: Лискер А.В., Семикова Г.В., Мозгунова В.С. и др. Показатели инсулинорезистентности и глюкозотоксичности у пациентов с различной длительностью сахарного диабета 2 типа на инсулинотерапии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 26. С. 24–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-26-24-28

Сахарный диабет 2 типа является широко распространенным заболеванием, в основе развития которого лежит периферическая инсулинорезистентность и прогрессирующее снижение функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Большая часть пациентов с сахарным диабетом 2 типа не достигают целевых значений гликемии даже на фоне инсулинотерапии.

**Цель** – оценить остаточную секрецию инсулина, показатели инсулинорезистентности и глюкозотоксичности у пациентов с разной длительностью сахарного диабета 2 типа, получавших инсулинотерапию.

**Материал и методы.** Обследовано 102 лица с сахарным диабетом 2 типа. Их разделили на группы в зависимости от длительности патологии и дозы получаемого инсулина. У всех больных определяли индекс массы тела, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), C-пептида, рассчитывали индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR<sub>(C-пептид)</sub>) и индекс глюкозотоксичности (НОМА- $\beta$ <sub>(C-пептид)</sub>).

**Результаты.** Среди обследованных 77,4% не достигали индивидуальных целевых показателей HbA1c. При длительности сахарного диабета 2 типа менее семи лет суточная доза инсулина была выше, чем при длительности заболевания более 25 лет, – 72 (32–96) и 43 (22–61) ЕД соответственно ( $p = 0,044$ ). Самый высокий индекс массы тела – 33,5 (30,2–35,9) кг/м<sup>2</sup> отмечался у пациентов с длительностью сахарного диабета 2 типа от 7 до 15 лет и суточной дозой инсулина более 80 ЕД. Уровень HbA1c у получавших разные дозы инсулина не различался. Большие значения НОМА-IR<sub>(C-пептид)</sub> были ассоциированы с более высоким уровнем HbA1c ( $p = 0,013$ ), молодым возрастом ( $p = 0,020$ ) и высоким индексом массы тела ( $p = 0,038$ ).

**Выводы.** Большая суточная доза инсулина не оказывает значимого влияния на уровень HbA1c, но сопряжена с повышенным индексом массы тела и частотой гипогликемических состояний. У пациентов с большей длительностью сахарного диабета 2 типа уровень C-пептида снижен, отмечается также меньшая суточная доза инсулина и индекс массы тела. Высокие значения НОМА-IR<sub>(C-пептид)</sub> коррелируют с большим индексом массы тела, уровнем HbA1c и длительностью заболевания от 7 до 15 лет.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, инсулинотерапия, C-пептид, инсулинорезистентность, глюкозотоксичность

## Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа является широко распространенным заболеванием, в основе развития которого лежит формирование периферической инсулинорезистентности и прогрессирующее сни-

жение функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [1, 2]. Поэтому для поддержания целевых показателей гликемии многим пациентам помимо пероральных сахароснижающих препаратов требуется инсулин. Инсулинотерапию рекомендуется начинать



при превышении индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) более чем на 2,5% [3]. Поскольку СД 2 типа нередко обнаруживают на несколько лет позже дебюта, некоторым пациентам инсулин может быть показан уже на момент постановки диагноза. Как правило, собственная секреция инсулина у таких больных не нарушена, однако эндогенный инсулин уже не способен компенсировать выраженную инсулинорезистентность [4]. Целью такого лечения является преодоление глюкозотоксичности. В дальнейшем оно может быть отменено. В связи с тем что со временем количество функционирующих  $\beta$ -клеток прогрессивно снижается, исходная гиперинсулинемия сменяется секреторной недостаточностью, и введение инсулина приобретает характер заместительной терапии. Таким образом, получающие инсулин представляют собой гетерогенную популяцию с различной степенью собственной секреции инсулина, инсулинорезистентности и глюкозотоксичности.

Изучение показателей инсулинорезистентности и секреторной активности  $\beta$ -клеток при различном стаже СД 2 типа необходимо как для уточнения представлений о естественном течении заболевания, так и для персонализации лечебной тактики.

В настоящий момент времени наиболее чувствительным способом оценки инсулинорезистентности считается эугликемический глюкозо-инсулиновый клэмп-тест [5]. Однако его использование затруднено у пациентов с тяжелым течением СД 2 типа и лиц на инсулинотерапии. Известно, что функцию  $\beta$ -клеток в достаточной степени отражает уровень С-пептида [6], поэтому данный показатель можно использовать для косвенной оценки остаточной секреции инсулина, а основанные на нем расчетные показатели – для определения инсулинорезистентности. В частности, одним из таких показателей является рассчитанный по С-пептиду индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR).

У пациентов с СД 2 типа также представляется важным изучение секреторной активности  $\beta$ -клеток, прогрессивно снижающейся при длительном течении заболевания [7]. Для этого применяется индекс глюкозотоксичности (НОМА- $\beta$ ). Так, у больных СД 2 типа со стажем заболевания менее года НОМА- $\beta$  составляет 52% относительно здоровых лиц, более 30 лет – лишь 32% [8]. НОМА- $\beta$  также можно рассчитывать по уровню С-пептида, что актуально у применяющих инсулинотерапию.

Целью настоящей работы стала оценка остаточной секреции инсулина, показателей инсулинорезистентности и глюкозотоксичности у пациентов с различной длительностью СД 2 типа, получавших инсулинотерапию.

## Материал и методы

Исследование проводилось с 2017 по 2020 г. на базе отделения эндокринологии клиники Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых

заболеваний Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова. В исследование было включено 102 пациента, из них 68 женщин, с установленным диагнозом «сахарный диабет 2 типа» и находившихся на инсулинотерапии. При поступлении в отделение всем пациентам рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), определяли уровень HbA1c, глюкозы плазмы и С-пептида натощак, суммарную суточную дозу инсулина (СДИ). Целевые значения HbA1c и глюкозы устанавливали индивидуально для каждого пациента на основании Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [3]. Кроме того, у всех больных исследовали уровень антител к глутаматдекарбоксилазе. Степень инсулинорезистентности рассчитывали по формуле:  $\text{НОМА-IR}_{(\text{С-пептид})} = \text{С-пептид} \times \text{глюкоза} : 22,5$ , глюкозотоксичности – по формуле:  $\text{НОМА-}\beta_{(\text{С-пептид})} = 20 \times \text{С-пептид} : (\text{глюкоза} - 3,5)$  [8]. У пациентов, контролировавших гликемию не менее двух раз в день, оценивали количество гипогликемических состояний (гликемия менее 3,9 ммоль/л) за месяц, предшествовавший госпитализации. Значения представляли в виде медианы и межквартильного размаха, различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Средний возраст всех обследованных составил  $64,9 \pm 8,6$  года. Возраст мужчин и женщин не различался. Средний ИМТ составил  $32,8 (26,0-38,6)$  кг/м<sup>2</sup>. Разницы в значениях ИМТ между мужчинами и женщинами не выявлено. Из 102 пациентов 79 (77,4%) не достигли индивидуальных целевых показателей HbA1c. Средний уровень HbA1c составил  $9,8 (7,5-11,9)\%$ , минимальный – 5,3%, максимальный – 17,8%. При этом была выявлена отрицательная корреляция между значениями HbA1c и длительностью СД 2 типа (коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ) составил  $-0,31$ ;  $p = 0,020$ ), а также длительностью инсулинотерапии ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,013$ ).

У 77 (75%) пациентов при поступлении в отделение гликемия натощак была вне целевых значений –  $11,6 \pm 2,8$  ммоль/л. У троих зафиксирован низконормальный уровень – 3,7–3,9 ммоль/л, не сопровождавшийся симптомами гипогликемии.

Длительность СД 2 типа варьировалась от 2 до 45 лет с медианой 16 (9–24) лет. На момент госпитализации продолжительность инсулинотерапии составила 9 (4–14) лет.

Для дальнейшего анализа данных пациенты были распределены на группы в зависимости от длительности СД 2 типа: менее 7, от 7 до 15, от 16 до 25 и более 25 лет.

При сопоставлении клинико-лабораторных характеристик установлено, что для группы с наименьшей длительностью СД 2 типа были характерны максимальные дозы инсулина (вероятно, для преодоления глюкозотоксичности), значения ИМТ и HbA1c (табл. 1).

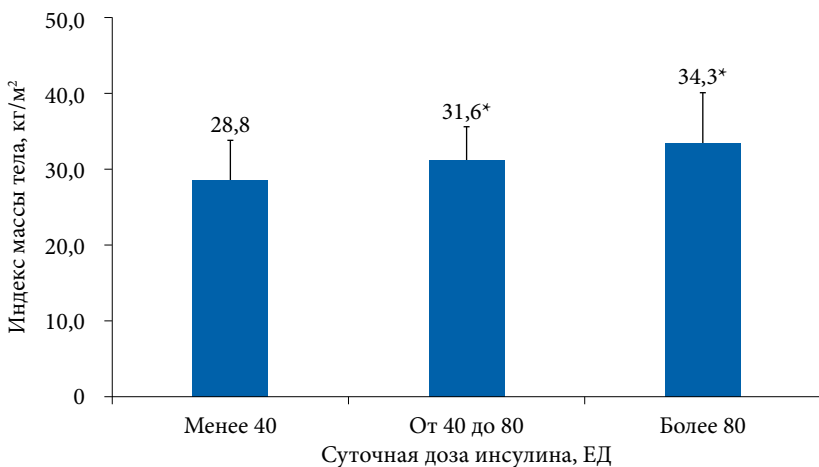


**Таблица 1. Характеристика групп пациентов в зависимости от длительности СД 2 типа**

Показатель	Длительность СД 2 типа, лет				Различия
	менее 7 (группа 1, n = 11)	от 7 до 15 (группа 2, n = 30)	от 16 до 25 (группа 3, n = 33)	более 25 (группа 4, n = 28)	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,9 (27,5–34,7)	33,5 (30,2–35,9)	32,0 (29,4–35,0)	29,4 (27,1–32,7)	p <sub>2/4</sub> = 0,016
СДИ, ЕД	72 (32–96)	57 (30–73)	48 (26–70)	43 (22–61)	p <sub>1/4</sub> = 0,044
НbA1c, %	11,0 (9,8–14,0)	9,5 (8,2–10,6)	9,4 (8,3–10,9)	9,1 (8,2–9,9)	p > 0,05
С-пептид, нг/мл	4,1 (1,9–6,6)	4,5 (2,2–6,3)	4,6 (2,9–7,2)	2,9 (1,8–4,1)	p <sub>2/4</sub> = 0,036 p <sub>3/4</sub> = 0,007

**Таблица 2. Характеристика групп пациентов в зависимости от суточной дозы инсулина**

Показатель	Суточная доза инсулина, ЕД			Различия
	менее 40 (группа 1, n = 36)	от 40 до 80 (группа 2, n = 45)	более 80 (группа 3, n = 21)	
Возраст, лет	70 (64–79)	65 (56–70)	64 (55–68)	p <sub>1/2</sub> = 0,002 p <sub>1/3</sub> = 0,001
Длительность СД 2 типа, лет	20 (14–30)	20 (14–26)	15 (11–21)	p <sub>1/3</sub> = 0,034
НbA1c, %	9,0 (8,2–10,2)	9,4 (8,3–10,9)	9,7 (9,1–10,8)	p > 0,05
С-пептид, нг/мл	3,9 (2,8–5,4)	4,1 (2,2–6,1)	3,8 (1,9–6,2)	p > 0,05
Частота гипогликемий (≤ 3,9 ммоль/л), абс.	2 (0–3)	3 (1–7)	7 (1–13)	p <sub>1/3</sub> = 0,003



\* p < 0,05 по сравнению с СДИ менее 40 ЕД.

**Индекс массы тела пациентов с СД 2 типа, получавших инсулин в разных дозах**

Различия между группами в отношении уровня НbA1c оказались статистически незначимыми, несмотря на разные дозы принимаемого инсулина, наиболее высокие из которых были у пациентов с наименьшей длительностью СД 2 типа.

Суммарная суточная доза инсулина, включавшая условно физиологические и максимально высокие дозы, варьировалась от 24 до 186 ЕД. Медиана СДИ составила 68 (42–88) ЕД.

В зависимости от СДИ пациенты были разделены на три группы: менее 40, от 40 до 80 и более 80 ЕД. Клинико-лабораторные показатели указанных групп представлены в табл. 2.

Так, меньшую дозу инсулина получали пациенты более старшего возраста, что может быть связано с низкой комплаентностью лечению и большим риском гипогликемических состояний. Значимых различий по уровню НbA1c между группами не отмечено. Однако частота гликогликемических состояний у получавших инсулин в дозе более 80 ЕД/сут была выше.

Выявлена значимая корреляционная зависимость СДИ от ИМТ ( $r_s = 0,68$ ;  $p < 0,001$ ). В частности, ИМТ у применявших инсулин в дозе более 80 ЕД/сут был значимо больше, чем у получавших его в дозе менее 40 ЕД/сут, – 34,3 (32,3–39,8) и 28,8 (26,7–33,3) кг/м<sup>2</sup> соответственно (рисунок).

Суточная доза инсулина также коррелировала с длительностью применения инсулина ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,028$ ). Полученные данные указывают на интенсификацию инсулинотерапии на догоспитальном этапе, возможно вследствие недостижения целевых показателей глюкозы и гликированного гемоглобина.

Необходимо отметить, что отдельно исследовали пациентов с крайне высокой СДИ (более 150 ЕД). Значимой связи между уровнем НbA1c и СДИ у получавших инсулин в дозе менее 150 ЕД/сут не установлено. У всех применявших инсулин в дозе более 150 ЕД/сут (n = 8) в анамнезе имели место регулярные эпизоды гликемии менее 3,9 ммоль/л. Это не позволяет исключить вклад гипогликемий в фактический уровень НbA1c в данной когорте пациентов.

Для оценки собственной секреции инсулина определяли уровень С-пептида натощак. У всех пациентов его показатели находились в интервале от 0,01 до 13,9 нг/мл. Средний уровень С-пептида составил 4,9 (2,5–8,1) нг/мл. Низкий уровень С-пептида (< 1,1 нг/мл) выявлялся у 12 пациентов, нормальный (1,1–4,4 нг/мл) – у 51, высокий (> 4,4 нг/мл) – у 39 лиц. При этом не было отмечено корреляции между уровнем С-пептида и СДИ. Таким образом, на момент госпитализации суточная доза инсулина не зависела от функциональной активности поджелудочной железы и степени секреторного дефицита. Кроме того, у пациентов без признаков секреторного дефицита (нормальный или повышенный уровень С-пептида) зафиксирована значимая связь между уровнем С-пептида и ИМТ ( $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,032$ ).



В связи с тем что у пациентов с секреторным дефицитом уровень С-пептида снижен, они не были включены в анализ степени инсулинорезистентности. У лиц с сохранной секреторной активностью поджелудочной железы значения  $\text{НОМА-IR}_{(\text{С-пептид})}$  находились в диапазоне от 123,8 до 2717,9. В отсутствие данных о референсных значениях  $\text{НОМА-IR}_{(\text{С-пептид})}$  для дальнейшего анализа 91 пациента разделили на четыре группы в зависимости от величины квартиля. Сравнивали возраст, ИМТ, СДИ, уровень  $\text{HbA1c}$ , длительность СД 2 типа и инсулинотерапии (табл. 3).

Наименьшая степень инсулинорезистентности зафиксирована у пациентов с наибольшей длительностью заболевания, что может быть связано с постепенным истощением инсулярного аппарата. «Нормальный» уровень С-пептида у обследованных может отражать не адекватную секреторную активность поджелудочной железы, а период постепенного снижения функции  $\beta$ -клеток, в течение которого показатели становятся условно нормальными.

Глюкозотоксичность оценивали с помощью  $\text{НОМА-}\beta_{(\text{С-пептид})}$ , косвенно отражающего степень нарушения функции  $\beta$ -клеток при гипергликемии. Пациенты с секреторным дефицитом (низким уровнем С-пептида) из данной части исследования исключались. Значения  $\text{НОМА-}\beta_{(\text{С-пептид})}$  находились в диапазоне от 572 до 14 392 и составили 3456 (2583–5487). Корреляции с возрастом, ИМТ, уровнем  $\text{HbA1c}$ , длительностью СД 2 типа и инсулинотерапии выявлено не было. Кроме того, не было обнаружено связи между СДИ и  $\text{НОМА-}\beta_{(\text{С-пептид})}$ .

Авторы исследования полагают, что расчет  $\text{НОМА-}\beta_{(\text{С-пептид})}$  более целесообразен для оценки эффективности сахароснижающей терапии, чем при проведении поперечного исследования.

### Обсуждение результатов

В исследовании проведен косвенный анализ состояния секреторной активности  $\beta$ -клеток и инсулинорезистентности у пациентов с СД 2 типа, находившихся на инсулинотерапии. Естественное течение заболевания предполагает постепенное снижение активности инсулярного аппарата поджелудочной железы в условиях сохраняющейся инсулинорезистентности [9, 10].

Инсулинотерапия у таких больных не всегда успешна и имеет некоторые особенности в зависимости от длительности СД и ИМТ. Так, в анализируемой группе 77,4% пациентов не достигали индивидуальных целевых значений  $\text{HbA1c}$ .

С клинической точки зрения у страдающих СД 2 типа важно анализировать показатели ИМТ,  $\text{HbA1c}$  и С-пептида, а также частоту гипогликемических состояний. В обследованной группе пациенты с длительностью заболевания менее 15 лет имели больший ИМТ, СДИ,  $\text{НОМА-IR}_{(\text{С-пептид})}$  при нормальном или повышенном уровне С-пептида. Каких-либо преимуществ в контроле гликемии на фоне высоких доз инсулина не установлено.

Таблица 3. Характеристика групп пациентов в зависимости от значения индекса инсулинорезистентности

Показатель	НОМА-IR <sub>(С-пептид)</sub>				Различия
	310 (192–340) (группа 1)	535 (455–570) (группа 2)	759 (711–870) (группа 3)	1322 (1108–1625) (группа 4)	
Возраст, лет	69 (59–79)	68 (67–72)	66 (54–71)	62 (54–69)	p > 0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,2 (27,2–33,3)	30,0 (28,7–35,0)	31,6 (28,2–34,3)	35,2 (30,5–36,9)	p <sub>1/4</sub> = 0,038
Длительность СД 2 типа, лет	24 (14–34)	25 (14–31)	16 (12–20)	15 (10–20)	p <sub>1/4</sub> = 0,020 p <sub>2/4</sub> = 0,019
Длительность инсулинотерапии, лет	8 (5–16)	12 (6–20)	9 (6–14)	9 (5–13)	p > 0,05
HbA1c, %	9,5 (8,1–10,7)	8,9 (8,2–10,2)	9,4 (8,1–10,9)	10,3 (9,4–11,2)	p <sub>2/4</sub> = 0,013
СДИ, ЕД	60 (44–68)	40 (24–76)	42 (30–64)	60 (39–84)	p > 0,05

Лица с длительностью СД 2 типа более 20 лет были старше. Кроме того, для них были характерны меньший ИМТ, суммарная СДИ, а также показатели С-пептида и  $\text{НОМА-IR}_{(\text{С-пептид})}$ . Вероятно, выявленные закономерности обусловлены снижением секреторной активности  $\beta$ -клеток. Таким пациентам показана заместительная инсулинотерапия. Меньшая длительность СД 2 типа ассоциировалась с выраженной инсулинорезистентностью, адаптивной гиперинсулинемией (у 41,2% пациентов уровень С-пептида был выше нормы) и, как следствие, неоправданно высокими нефизиологическими дозами инсулина.

Таким образом, подбор дозы инсулина и режима его введения должен быть персонализирован, поскольку избыточная доза инсулина приводит к увеличению массы тела и риска развития гипогликемических состояний.

### Выводы

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы:

- 1) высокая СДИ у пациентов с СД 2 типа не оказывает значимого влияния на уровень  $\text{HbA1c}$  и сопряжена с повышением ИМТ и частоты гипогликемических состояний;
- 2) у пациентов с длительностью СД 2 типа более 25 лет снижен уровень С-пептида, СДИ и ИМТ, такие больные чаще достигают индивидуальных целевых значений  $\text{HbA1c}$ ;
- 3) высокие значения  $\text{НОМА-IR}_{(\text{С-пептид})}$  ассоциированы с увеличением ИМТ, уровня  $\text{HbA1c}$  и характерны для пациентов с длительностью СД от 7 до 15 лет. Ⓜ



## Литература

1. Аметов А.С. Роль бета-клеток в регуляции гомеостаза глюкозы в норме и при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. 2008. Т. 11. № 4. С. 6–11.
2. Masini M., Martino L., Marselli L. et al. Ultrastructural alterations of pancreatic beta cells in human diabetes mellitus // Diabetes Metab. Res. Rev. 2017. Vol. 33. № 6. DOI 10.1002.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып. М., 2019.
4. Майоров А.Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. 2011. Т. 14. № 1. С. 35–45.
5. Майоров А.Ю., Урбанова К.А., Галстян Г.Р. Методы количественной оценки инсулинорезистентности // Ожирение и метаболизм. 2009. № 2. С. 19–23.
6. Reaven G.M. HOMA-beta in the UKPDS and ADOPT. Is the natural history of type 2 diabetes characterised by a progressive and inexorable loss of insulin secretory function? Maybe? Maybe not? // Diab. Vasc. Dis. Res. 2009. Vol. 6. № 2. P. 133–138.
7. Greenbaum C.J., Mandrup-Poulsen T., McGee P.F. et al. 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. Vol. 31. № 10. P. 1966–1971.
8. Wang C., Liu Z., Zhang P. et al. The differences in homeostasis model assessment values in type 2 diabetic patients with different lengths of history of diabetes // Arch. Endocrinol. Metab. 2019. Vol. 63. № 3. P. 222–227.
9. Guzik T.J., Cosentino F. Epigenetics and immunometabolism in diabetes and aging // Antioxid. Redox Signal. 2018. Vol. 29. № 3. P. 257–274.
10. Eizirik D.L., Pasquali L., Cnop M. Pancreatic  $\beta$ -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure // Nat. Rev. Endocrinol. 2020. Vol. 16. № 7. P. 349–362.

## Insulin Resistance and Glucose Toxicity in Different Duration of Type 2 Diabetes Mellitus on Insulin Therapy

A.V. Lisker, G.V. Semikova, V.S. Mozgunova, E.V. Volkova, A.R. Volkova, MD, PhD, Prof.

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Contact person: Anna R. Volkova, volkovaa@mail.ru

*Type 2 diabetes mellitus is a widespread disease, based on peripheral insulin resistance and a progressive decrease of  $\beta$ -cells functions. The majority of patients with type 2 diabetes mellitus do not achieve target glycemic values even with insulin therapy.*

**Summary:** to assess the residual insulin secretion, insulin resistance and glucose toxicity in patients with different duration of type 2 diabetes mellitus on insulin therapy.

**Material and methods.** 102 patients with type 2 diabetes mellitus on insulin therapy were examined. The patients were divided into groups depending on the duration of type 2 diabetes mellitus and the dose of insulin. In all patients, we determined body mass index, the level of glycated hemoglobin (HbA1c) and C-peptide were measured, the index of insulin resistance (HOMA-IR<sub>(C-peptide)</sub>) and the index of glucose toxicity (HOMA- $\beta$ <sub>(C-peptide)</sub>) were calculated.

**Results.** Among the patients with type 2 diabetes mellitus on insulin therapy, 77.4% did not achieve the individual target values of HbA1c. The daily dose of insulin in patients with a duration of type 2 diabetes mellitus less than 7 years was higher than in patients with a duration of diabetes mellitus more than 25 years: 72 (32–96) and 43 (22–61) IU, respectively ( $p = 0.044$ ). The highest body mass index 33.5 (30.2–35.9) kg/m<sup>2</sup> was determined in patients with a duration of type 2 diabetes mellitus 7–15 years: and in patients with a daily dose of insulin more than 80 IU. The level of HbA1c in patients did not differ. High value of the HOMA-IR<sub>(C-peptide)</sub> index was associated with a higher level of HbA1c ( $p = 0.013$ ), young age of patients ( $p = 0.020$ ) and the highest body mass index ( $p = 0.038$ ).

**Conclusions.** A high daily dose of insulin has no significant effect on the level of HbA1c; it is associated with an increase in body mass index and an indicator of hypoglycemic conditions. Patients with a longer duration of type 2 diabetes mellitus have a lower C-peptide level, a lower daily insulin dose and a lower body mass index. High values of the insulin resistance index HOMA-IR<sub>(C-peptide)</sub> are associated with an increase in body mass index, HbA1c and are typical for patients with type 2 diabetes mellitus lasting 7–15 years.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, insulin therapy, C-peptide, insulin resistance, glucose toxicity