

S. Azriel Mira, F. Hawkins Carranza

El defecto dual responsable de la diabetes tipo 2. Posibles abordajes

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid

Correspondencia:

Sharona Azriel Mira. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario 12 de Octubre. Ctra. de Andalucía. km 5,4. Madrid
e-mail: sharonazriel@airtel.net

RESUMEN

Los defectos en la acción de la insulina y en su secreción son la base etiopatogénica de la diabetes mellitus tipo 2, y ambos parecen estar genéticamente predeterminados. Mientras que la insensibilidad insulínica es un fenómeno precoz, parcialmente relacionado con la obesidad, la disfunción de la célula β pancreática se manifiesta gradualmente antes del inicio de la hiperglucemia clínica. En ausencia de un defecto de la función de la célula β , los sujetos pueden compensar indefinidamente la resistencia a la insulina a través de una hiperinsulinemia apropiada. Se han propuesto diversos mecanismos causantes de la resistencia insulínica, como son el incremento de ácidos grasos no esterificados, de citocinas inflamatorias y de adipocinas. Tanto la glucotoxicidad y la lipotoxicidad como la formación de amiloide, intervienen en la disfunción secretora de la célula β . Recientemente se ha postulado que la disfunción mitocondrial se comportaría como el nexo común entre ambos defectos metabólicos. Un mayor entendimiento de la fisiopatología de la diabetes tipo 2 contribuirá a la aplicación de nuevas aproximaciones terapéuticas, que permitan retrasar o incluso prevenir la progresión de la enfermedad, que está alcanzando proporciones epidémicas y cuyo impacto socioeconómico es alarmante.

Palabras Clave: Resistencia a la insulina, defecto de la secreción de la célula β -pancreática, diabetes mellitus tipo 2.

ABSTRACT

Defects in insulin action and insulin secretion are central to the aetiopathogenesis of type 2 diabetes, and both are believed to be genetically predetermined. Whereas insulin insensitivity is an early phenomenon partly related to obesity, pancreas β -cell function declines gradually over time already before the onset of clinical hyperglycaemia. In the absence of a defect in β -cell function, individuals can compensate indefinitely for insulin resistance with appropriate hyperinsulinemia. Several mechanisms have been proposed for insulin resistance, including increased non-esterified fatty acids, inflammatory cytokines and adipokines. Glucotoxicity, lipotoxicity and amyloid formation are related to β -cell dysfunction. Emerging evidence supports the unifying hypothesis that both defects of type 2 diabetes are caused by mitochondrial dysfunction. A greater understanding of the pathophysiology of type 2 diabetes is expanding the therapeutic options that can delay or even prevent the progression of the disease, which has reached epidemic proportions and alarming socioeconomic impact.

Key Words: Insulin resistance, β -cell dysfunction, type 2 diabetes mellitus.

Recibido: 25 de Mayo de 2005 / Aceptado: 12 de Julio de 2005

Acrónimos: AGNE, Ácidos grasos no esterificados; AMPK, Proteín-kinasa dependiente de AMP; DM2, Diabetes mellitus tipo 2; FNT- α , Factor de necrosis tumoral-alfa; IKK, Kinasa del factor complementario inhibidor I- κ β ; IL-1, Interleuquina-1; IL-6, Interleuquina-6; IRS-1, Actividad del sustrato-1 del receptor insulínico; NF κ β , Factor nuclear-kappa β ; PDX-1, Páncreas-duodeno-homeobox-1; PGC-1 α , Proliferador de peroxisoma γ coactivador 1 α ; PGC-1 β , Proliferador de peroxisoma γ coactivador 1 β ; ROS, Especies reactivas oxigenarias; UCP-2, Proteína desacopladora-2; UKPDS, UK Prospective Diabetes Study.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad heterogénea, progresiva y poligénica, caracterizada por defectos patogénicos en la secreción y la acción de la insulina a nivel periférico y hepático, ambos genéticamente predeterminados¹. En las últimas dos décadas se ha debatido acerca del papel primordial que desempeña cada defecto en el desarrollo de la diabetes aunque, tanto la resistencia insulínica como la disfunción de la célula β pancreática, son alteraciones metabólicas interrelacionadas entre sí que coexisten en los estadios tardíos de la DM2². Inicialmente la insensibilidad a la acción de la insulina en los tejidos hepático y muscular induce un incremento de los requerimientos de insulina por parte de las células β , que no puede ser compensada en sujetos genéticamente predispuestos por su menor capacidad secretora. La deficiencia insulínica resultante afecta a la homeostasis de la glucosa, a la producción hepática de glucosa, a la captación muscular de ésta y a la liberación de ácidos grasos por el tejido adiposo^{3,4}. El mecanismo subyacente causante del déficit de la masa funcional de células β es un incremento de la apoptosis de dichas células a través de mediadores inflamatorios⁵.

Por otro lado, la toxicidad derivada de la hiperglucemia crónica y de la elevación de los ácidos grasos libres afecta directamente a las células β y agrava, a su vez, la resistencia insulínica⁶. La disfunción mitocondrial parece desempeñar un papel crítico en ambos defectos característicos de la DM2, confirmando su estrecha vinculación⁷.

Además de los condicionantes genéticos en el desarrollo de la DM2, es evidente la participación concomitante de factores ambientales. La elevada ingesta calórica, la falta de ejercicio y la obesidad, contribuyen notablemente a la resistencia insulínica y al aumento de los requerimientos de insulina^{3,8}. Además, la obesidad visceral se correlaciona independientemente con la resistencia insulínica⁴.

PATOFISIOLOGÍA DE LA HIPERGLUCEMIA

La insulina es la hormona clave en la regulación de los niveles de glucosa y la normoglucemia se mantiene gracias a la interacción entre la secreción y la acción de la insulina. Habitualmente, la célula β pancreática es capaz de adaptarse a los cambios en la acción insulínica: un descenso en la sensibilidad periférica a la insulina se acompaña de una mayor secreción hormonal y viceversa. En individuos sanos con una tolerancia normal a la glucosa se ha demostrado una relación hiperbólica o curvilínea entre la secreción y la acción de la insulina^{9,10}. Una alteración, tanto en la secre-

ción de insulina como en su acción, puede inducir la aparición de hiperglucemia. La desviación de esta hipérbola, como sucede en pacientes con intolerancia hidrocarbonada o DM2, acontece cuando la célula β es incapaz de secretar suficiente cantidad de insulina para compensar la resistencia de ésta a nivel periférico. La disfunción de la célula β es, por tanto, un componente crítico en la patogenia de la DM2. Este modelo patogénico ha sido bien documentado en estudios longitudinales realizados en los indios Pima, de Arizona, demostrando una progresión desde una tolerancia normal a la glucosa a intolerancia hidrocarbonada y a diabetes¹¹. Sin embargo, no solamente la desviación de la curva hiperbólica afecta a la glucemia, sino también la progresión a lo largo de la hipérbola. Cuando disminuye la sensibilidad a la insulina, como ocurre en la obesidad, el sistema se compensa estimulando la función de la célula β pero, simultáneamente, los niveles de glucosa basal y tras sobrecarga se elevan ligeramente. Progresivamente la glucotoxicidad derivada de la hiperglucemia crónica induce una disfunción de la célula β . La propia resistencia insulínica, a pesar de una adecuada reserva pancreática, puede inducir, por tanto, al desarrollo de diabetes¹².

RESISTENCIA A LA INSULINA

La insulina estimula la captación de glucosa por el tejido muscular y adiposo, y suprime la producción endógena de glucosa a nivel hepático. La resistencia a la insulina está presente cuando los efectos biológicos de la hormona son menores de lo esperado a pesar de una cantidad normal de insulina¹³. Se han evidenciado anomalías en la acción de la insulina en la mayoría de los pacientes varias décadas antes de desarrollar diabetes. De ahí que se considere la resistencia insulínica como una característica precoz de la DM2, aunque permanece cierta controversia sobre si la resistencia insulínica es la causa inicial que desencadena la DM2, o bien si es un fallo programado de la secreción de insulina lo que pone de manifiesto su aparición.

Aunque está genéticamente predeterminada, la resistencia insulínica se asocia claramente a la obesidad y a la inactividad física. Se han identificado varios mecanismos que median esta interacción. Determinadas citocinas, hormonas y sustratos metabólicos secretados por el tejido adiposo, modulan la respuesta insulínica a nivel hepático y muscular. El exceso de masa adipocitaria, especialmente a nivel visceral, condiciona que los depósitos de adipocitos interfieran en la capacidad de la insulina de suprimir la lipólisis. El resultado es el incremento de los niveles circulantes de

los ácidos grasos no esterificados (AGNE) y de glicerol que, a su vez, empeoran la insensibilidad insulínica, por un lado, al inhibir la captación y oxidación de la glucosa por el músculo esquelético y, por otro, al acelerar la neoglucogénesis hepática¹⁴. La liberación de ácidos grasos al sistema portal es el factor limitante para la síntesis hepática de VLDL-colesterol, cuyos niveles elevados contribuyen a la hipertrigliceridemia de los pacientes con DM2. Asimismo, la expresión de las citocinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral- α (FNT- α), la interleuquina (IL) 6 y el antagonista del receptor de la IL-1, producidas y secretadas por el tejido adiposo, está incrementada en la obesidad¹⁵⁻¹⁸.

La modulación negativa de la acción de la insulina puede ser mediada por diferentes vías que conducen todas a la resistencia insulínica.

Tanto las concentraciones aumentadas de AGNE como de citocinas inflamatorias afectan adversamente a la cascada de señalización de la insulina¹². Los AGNE inhiben la actividad del sustrato-1 del receptor insulínico (IRS-1) asociado a la fosfatidilinositol-3-quinasa, atenuando secundariamente el transporte de glucosa transmembrana en el músculo esquelético¹⁹. Ello es debido probablemente a la acumulación intracelular de diacilglicerol y acetil-coenzima A, secundaria a una reducción de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos, por una disfunción mitocondrial y/o reducido contenido mitocondrial^{7,19}.

El FNT- α favorece la lipólisis adipocitaria, con el consiguiente incremento de AGNE, y provoca también efectos negativos directos sobre las vías de señalización de la insulina²⁰. La IL-6 inhibe las vías de señalización de la insulina a través de la expresión de unas proteínas (SOCS), que participan, a su vez, en la degradación proteica del IRS-1²¹.

Las concentraciones de la adiponectina, proteína específica del tejido adiposo con efectos sensibilizantes sobre la insulina, están característicamente disminuidas en la obesidad visceral, a diferencia del resto de adipocinas²². La adiponectina actúa a través de la proteína-quinasa dependiente de AMP (AMPK). La AMPK es una enzima que actúa como reguladora de diversas vías biosintéticas a través de su efecto sobre enzimas clave y se comporta como un sensor de los cambios de energía celular²³. La estimulación de la AMPK induce una supresión hepática de la neoglucogénesis y de la lipogénesis, así como un incremento de la tasa de oxidación de ácidos grasos y de la captación de glucosa por el músculo²⁴. Estas acciones metabólicas explicarían sus efectos beneficiosos en la resistencia insulínica.

Asimismo se ha identificado un nexo común entre la resistencia insulínica y las vías de señalización clásicas inflamatorias, a través del factor nuclear-kappa β (NF κ β), del factor complementario inhibidor I- κ β y de su quinasa (IKK)²⁵. Los factores secretados por el tejido adiposo reclutan y activan también a las células inflamatorias, que perpetúan el ambiente inflamatorio sistémico, afectando a la función endotelial vascular²⁶.

Investigaciones recientes sugieren que defectos sutiles en la función mitocondrial intervienen en la patogenia de la resistencia insulínica en la DM2^{7,27-29}. Las alteraciones en la oxidación mitocondrial de ácidos grasos conllevarían a un aumento de las concentraciones intracelulares de diacilglicerol y de acetil-coenzima A, con la consiguiente interrupción de las vías de señalización de la insulina²⁷. Se ha demostrado una menor actividad mitocondrial y un incremento del contenido de grasa intramiocelular en descendientes insulín-resistentes de pacientes diabéticos, un grupo con un riesgo elevado de desarrollar en el futuro DM2²⁸. Además, el contenido mitocondrial muscular es inferior en los sujetos diabéticos con resistencia insulínica, debido a la expresión reducida de ciertos genes que regulan la biogénesis mitocondrial, como el receptor activado del proliferador de peroxisoma y coactivador 1 α (PGC-1 α) y el PGC-1 β ²⁹. Se ha demostrado también en sujetos obesos un menor tamaño mitocondrial con una capacidad bioenergética reducida comparada con controles delgados. Las anomalías mitocondriales de estos individuos parecen estar relacionadas con la propia obesidad y no con la resistencia insulínica²⁷. Un defecto heredado en la función mitocondrial justificaría la reducción de la actividad de fosforilación-oxidativa de la mitocondria, induciendo un acúmulo lipídico celular.

DISFUNCIÓN DE LA CÉLULA β

La consecuencia fisiológica más precoz derivada de la disfunción de la célula β es el retraso en la respuesta aguda de la insulina a la glucosa intravenosa; es decir, un defecto en la cinética de la secreción insulínica. En situación normal, la primera fase de la respuesta insulínica se inicia inmediatamente a los 2-3 minutos, alcanzando el pico a los 10 minutos y finaliza a los 20 minutos. Representa la liberación de los gránulos de insulina almacenados. La segunda fase es más gradual y comienza alrededor de los 15 a 20 minutos, con el pico máximo a los 20 a 40 minutos. Persiste mientras los niveles de glucosa se mantienen elevados. Los pacientes con DM2 se caracterizan por la pérdida de la primera fase a la infusión de glucosa intravenosa, aproximadamente 5 años antes de que

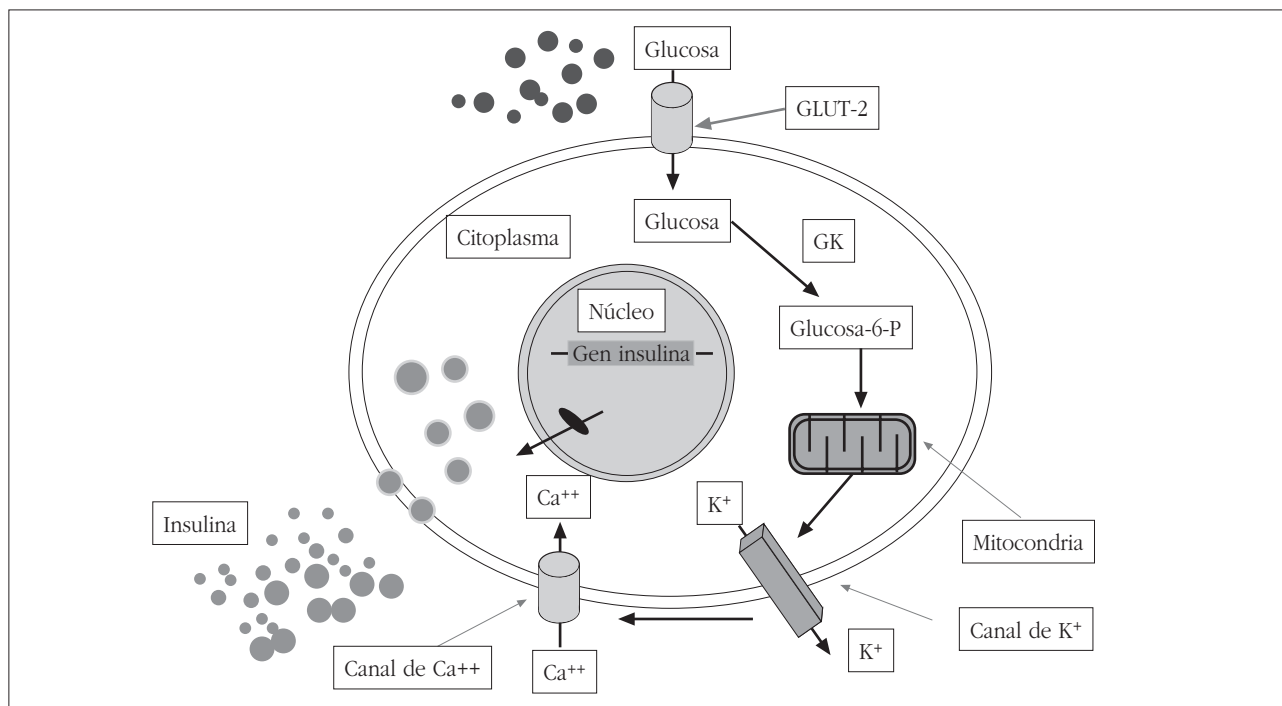


Figura 1. Representación esquemática de la secreción de insulina inducida por glucosa. La glucosa es captada por la célula β pancreática a través del glucotransportador GLUT-2, siendo fosforilada a G-6P por la glucokinasa, enzima limitante del metabolismo de la glucosa. La degradación de la G-6P en la mitocondria da lugar a la formación de piruvato y acetil-coA, generándose ATP. El ATP es necesario como fuente de energía para la liberación de insulina, pero también para la despolarización de la membrana celular. La relación ADP/ATP incrementada induce la activación del receptor de sulfonilurea 1 (SUR-1) y el cierre del canal adyacente de potasio (canal rectificador interno de potasio KIR 6.2). El cierre de los canales de potasio ATP-dependientes despolariza la membrana celular, abriéndose los canales de calcio, que desencadena la liberación de los gránulos que contienen insulina.

aparezca la hiperglucemia basal⁴. El retraso en la primera fase en la secreción insulínica se objetiva incluso en sujetos con intolerancia hidrocarbonada³⁰. El resultado de esta alteración metabólica precoz es una excesiva excursión glucémica postprandial, lo que induce una segunda fase hiperinsulinémica³¹. Paradójicamente, la hiperinsulinemia resultante se deriva de la propia disfunción de la célula β .

Varias anomalías en la secreción de insulina están presentes en pacientes con DM2^{12,32}. Inicialmente, en la diabetes, las células β pancreáticas responderían inadecuadamente a la glucosa, su regulador principal. Las anomalías específicas de esta fase inicial afectarían al proceso de síntesis, procesamiento, almacenamiento y liberación de la insulina (Figura 1). El metabolismo oxidativo mitocondrial es fundamental en la secreción de insulina estimulada por la glucosa. En una fase posterior, se reduciría la masa de células β , la cual depende de varios factores entre los que se incluyen: el tamaño de las células β , su tasa de replicación y/o de diferenciación y la tasa de apoptosis o muerte celular^{5,13}. En la pérdida de masa celular intervendrían otros cofactores como la hipersecreción y el depósito de amiloide en los islotes.

La apoptosis de las células β va a estar mediada entre otros factores por determinadas citocinas proinflamatorias secretadas, tanto por el tejido adiposo (FNT- α , IL-6, IL-1), como por los macrófagos y el tejido endotelial (IL- β , IL-6, FNT- α), por la leptina, así como por ciertos nutrientes celulares en cantidades elevadas, como la glucosa y los ácidos grasos libres⁵.

La exposición crónica a la hiperglucemia condiciona una disminución de la secreción de insulina y un daño irreversible de la masa celular pancreática. Esta glucotoxicidad se deriva de la producción de una mayor cantidad de especies reactivas oxigenarias (ROS) por las células β , inadecuadamente contrarrestadas por enzimas antioxidantes como la catalasa, la superóxido-dismutasa y la glutatión-peroxidasa^{33,34}. El daño oxidativo resultante condiciona la pérdida de un regulador crítico de la actividad promotora insulínica, el PDX-1 (páncreas-duodeno-homeobox-1)³³. Además, las ROS y la IL- β activan al factor de transcripción nuclear $\kappa\beta$, que interviene como mediador de respuestas inflamatorias. Investigaciones recientes apuntan al papel de la proteína desacopladora 2 (UCP2), que disminuye la cantidad de ATP

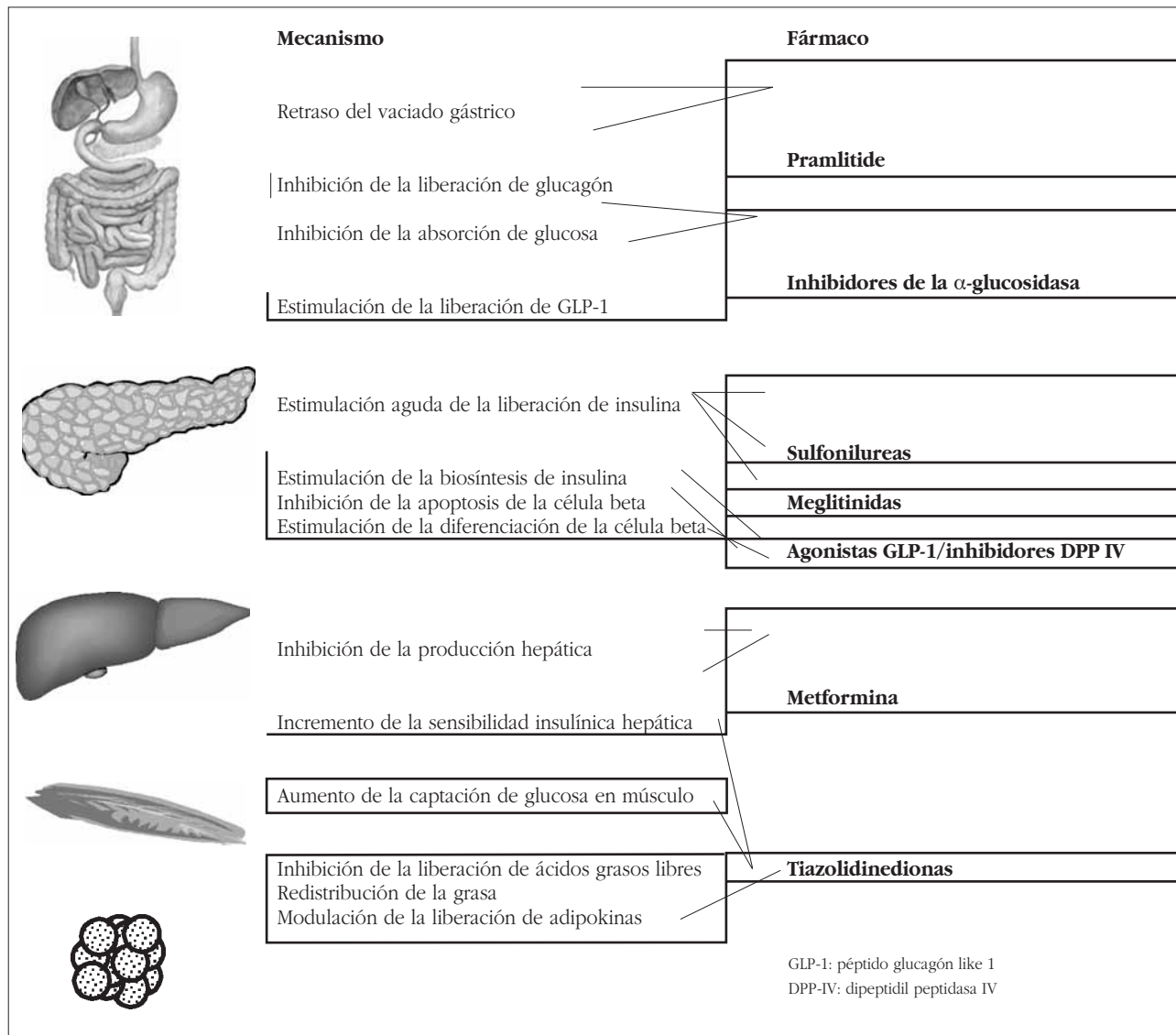


Figura 2. Tratamientos farmacológicos de la hiperglucemia según el lugar de acción.

generada por la glucosa, en la disfunción de la célula β. La estimulación de la actividad de la UCP2 por el superóxido inhibe la secreción insulínica⁷. A su vez la glucotoxicidad exagera la resistencia insulínica al regular negativamente el sistema de glucotransporte¹³.

Como consecuencia de la lipólisis adipocitaria, los AGNE aumentan en la circulación y se comportan como tóxicos para las células β pancreáticas. La lipotoxicidad desempeña un papel significativo en la apoptosis celular, proponiéndose varios mecanismos como responsables^{34,35}. Debido a la inhibición de la oxidación de los ácidos grasos en las células β en presencia de glucosa, se acumula acetil-coenzima A, impidiendo el proceso de secreción insulínica al abrir los canales de potasio. La sobreexpresión de la UCP2 secunda-

ria a una disfunción mitocondrial, la síntesis incrementada de ceramida y la generación de óxido nítrico, son otros de los mecanismos que explicarían la lipotoxicidad sobre la célula β¹².

La mayoría de los mediadores de la apoptosis celular referidos (nutrientes celulares y citocinas) tienen un efecto dual sobre el *turnover* celular, dependiendo de la concentración y duración de la exposición⁵.

En cuanto a la participación de los depósitos de amiloide a nivel de los islotes pancreáticos en la disfunción de la célula β, es controvertida³⁶. No está aclarado el papel fisiológico de la amilina, cosecretada junto a la insulina por la célula β, postulándose diferentes acciones: la inhibición tanto de la secreción como de la acción de la insulina y la inhi-

bición de la secreción de glucagón. Se ha sugerido que pequeños agregados de amilina son citotóxicos, en relación probablemente con la generación de radicales libres³⁷.

ABORDAJES TERAPÉUTICOS

El objetivo fundamental del tratamiento de la DM2 es prevenir el desarrollo de las complicaciones crónicas microangiopáticas y macrovasculares, causantes de su elevada morbimortalidad, optimizando el control metabólico. Para conseguirlo, la aproximación terapéutica actual debería enfocarse, desde las fases iniciales de la enfermedad, al defecto fisiopatológico dual que la caracteriza: la insensibilidad a la acción de la insulina y su secreción defectuosa^{32,38,39}. El manejo de estos pacientes requiere, por tanto, la corrección de la resistencia de la insulina en los tejidos diana periféricos y la corrección del déficit de insulina de las células β pancreáticas^{40,41}.

Los agentes farmacológicos actualmente disponibles incluyen los secretagogos insulínicos (sulfonilureas, meglitinidas y derivados de D-fenilalanina), los sensibilizadores de insulina (biguanidas y tiazolidinedionas) y los inhibidores de la absorción de hidratos de carbono (inhibidores de la α -glucosidasa). La elección del fármaco debe basarse en las características del paciente, el estadio de la enfermedad y las propiedades farmacológicas de los hipoglucemiantes⁴² (Figura 2).

Dado que la resistencia insulínica se considera como el defecto inicial patogénico de la DM2 y que está relacionada íntimamente con sus consecuencias cardiovasculares, la intervención terapéutica debe ir encaminada a mejorar la sensibilidad tisular a la insulina. Ello se consigue mediante la intervención sobre el estilo de vida, con la pérdida de peso y la práctica de ejercicio físico regular, y con los fármacos que favorecen las acciones tisulares de la insulina.

La historia natural de la DM2 conduce hacia el deterioro progresivo del control glucémico. La dificultad de mantener unos niveles de glucemia óptimos se ha atribuido a la pérdida de la función de la célula β pancreática y ello ha sido adecuadamente documentado con los resultados obtenidos en el estudio UKPDS⁴³. El empeoramiento del con-

trol metabólico con monoterapia es característico de la gran mayoría de los diabéticos, siendo necesaria la combinación de varios agentes farmacológicos⁴⁴. Los mecanismos de acción complementarios de los fármacos disponibles han demostrado efectos aditivos al asociarlos, como se ha visto, con la combinación de una glitazona con metformina. Tanto la glucotoxicidad como la lipotoxicidad son perniciosas sobre las células β pancreáticas, pero son potencialmente reversibles. El tratamiento hipoglucemiante más agresivo desde fases precoces de la enfermedad puede retrasar el deterioro de la función de la célula β , e incluso preservarla⁴⁵. El fallo progresivo de la función pancreática condiciona la necesidad de asociar insulina exógena a la terapia farmacológica o de reemplazar completamente la secreción insulínica con una pauta convencional de doble inyección o intensiva.

CONCLUSIONES

Un conocimiento más profundo y exhaustivo sobre los mecanismos moleculares de la diabetes permitirá identificar a los individuos de alto riesgo, aplicar medidas preventivas precozmente y desarrollar agentes farmacológicos capaces de restaurar la normoglicemia y cuyas dianas de actuación sean los defectos patogénicos específicos. Probablemente de esta manera consigamos controlar la elevada prevalencia de la DM2 y sus comorbilidades, que alcanzan ya proporciones epidémicas, y cuyo impacto socioeconómico es enorme.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

El mayor conocimiento de la fisiopatología de la diabetes tipo 2 debe contribuir a la aplicación de nuevas aproximaciones terapéuticas que permitan retrasar, o incluso prevenir, la progresión de esta enfermedad.

El tratamiento de la diabetes tipo 2 debería enfocarse, ya desde las fases iniciales de la enfermedad, el defecto fisiopatológico dual que caracteriza a esta patología: la falta de sensibilidad a la acción de la insulina y el defecto en la secreción pancreática de insulina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gerich JE. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocr Rev* 1998; 19: 491-503.
2. Cerasi E. Insulin deficiency and insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM: is a divorce possible? *Diabetologia* 1995; 38: 992-7.
3. Lebovitz HE. Type 2 diabetes: an overview. *Clin Chem* 1999; 45: 1339-45.
4. Lebovitz HE. Pathogenesis of type 2 diabetes. *Drug Benefit Trends* 2000; 12 (Supl A): 8-16.
5. Donath MY, Storling J, Maedler K, Mandrup-Poulsen T. Inflammatory mediators and islet b-cell failure: a link between type 1 and type 2 diabetes. *J Mol Med* 2003; 81: 455-70.
6. Boden G. Fatty acids and insulin resistance. *Diabetes Care* 1996; 19: 394-5.
7. Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science* 2005; 307: 384-7.
8. Riddle MC. Tactics for type II diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 659-77.
9. Bergman RN. Lilly lecture 1989. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach. *Diabetes* 1989; 38: 1512-27.
10. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Clin Invest* 1999; 104: 787-94.
11. Knowler WC, Pettit DJ, Saad MF, Bennett PH. Diabetes mellitus in the Pima Indians: incidence, risk factors and pathogenesis. *Diabetes Metab Rev* 1990; 6: 1-27.
12. Stumvoll M, Goldstein BJ, Van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333-46.
13. LeRoith D. β -cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes: role of metabolic and genetic abnormalities. *Am J Med* 2002; 113(6A): 3S-11S.
14. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 3-10.
15. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 847-50.
16. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-91.
17. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 2409-15.
18. Meier CA, Bobbioni E, Gabay C, Assimacopoulos-Jeannet F, Golay A, Dayer JM. IL-1 receptor antagonist serum levels are increased in human obesity: a possible link to the resistance to leptin? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1184-8.
19. Dresner A, Laurent D, Marcucci M, Griffin ME, Dufour S, Cline GW, et al. Effects of free acids on glucose transport and IRS-1 associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest* 1999; 103: 253-9.
20. Moller DE. Potential role of TNF- α in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 212-7.
21. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, et al. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6 dependent insulin resistance in hepatocytes. *J Biol Chem* 2003; 278: 13740-6.
22. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2563-8.
23. Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001; 108: 1167-74.
24. Winder WW, Hardie DG. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. *Am J Physiol* 1999; 277: E1-E10.
25. Karin M, Delhase M. The I kappa B kinase (IKK) and NF-kappa B: key elements of proinflammatory signalling. *Semin Immunol* 2000; 12: 85-98.
26. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1785-8.
27. Kelley DE, He J, Menshikova EV, Ritov VB. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 2944-50.
28. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350: 664-71.
29. Mootha VK, Lindgren CM, Eriksson KF, et al. PGC-1 α -responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nat Genet* 2003; 34: 267-73.
30. Cerasi E, Luft R, Efendic S. Decreased sensitivity of the pancreatic beta cells to glucose in prediabetic and diabetic subjects. A glucose dose-response study. *Diabetes* 1972; 21: 224-34.
31. Porte D Jr, Kahn SE. The key role of islet dysfunction in type II diabetes mellitus. *Clin Invest Med* 1995; 18: 247-54.
32. Porte D Jr. Clinical importance of insulin secretion and its interaction with insulin resistance in the treatment of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 181-8.
33. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Tanaka Y, Takahashi H. Glucose toxicity in beta-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes* 2003; 52: 581-7.
34. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poitout V. Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53 (supl 1): S119-124.
35. Shimabukuro M, Zhou YT, Levi M, Unger RH. Fatty acid-induced beta cell apoptosis: a link between obesity and diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 2498-502.
36. Bennett WM, Smith DM, Bloom SR. Islet amyloid polypeptide: does it play a pathophysiological role in the development of diabetes? *Diabetic Med* 1994; 11: 825-9.
37. Janson J, Ashley RH, Harrison D, McIntyre S, Butler PC. The mechanism of islet amyloid polypeptide toxicity is membrane disruption by intermediate-sized toxic amyloid particles. *Diabetes* 1999; 48: 491-8.
38. Rosak C. The pathophysiologic basis of efficacy and clinical experience with the new oral antidiabetic agents. *Journal of Diabetes and its Complications* 2002; 16: 123-32.
39. Evans AJ, Krentz AJ. Insulin resistance and β -cell dysfunction as therapeutic targets in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3: 219-29.
40. Del Prato S, Marchetti P. Targeting insulin resistance and b-cell dysfunction: the role of thiazolidinediones. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5: 33-42.
41. Matthews DR. Insulin resistance and β -cell function-a clinical perspective. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3 (supl 1): S28-S33.
42. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents. Current role in type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs* 2005; 65: 385-411.
43. Rudenski AS, Hadden DR, Atkinson AB, et al. Natural history of pancreatic islet beta-cell function in type 2 diabetes mellitus studied over six years by homeostasis model assessment. *Diabet Med* 1988; 5: 36-41.
44. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus; progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999; 281: 2005-12.