

Ralph A. DeFronzo

Diabetes Division, University of Texas Health Science Center, San Antonio, Teksas, Stany Zjednoczone

Od triumwiratu do „złowieszczonego oktetu”: nowy model leczenia cukrzycy typu 2

From the triumvirate to the „ominous octet”:
a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes* 2009; 58: 773–795

Insulinooporność w mięśniach i wątrobie oraz niewydolność komórek beta stanowią 2 podstawowe zaburzenia w patogenezie cukrzycy typu 2. Obecnie uważa się, że niewydolność komórek beta pojawia się znacznie wcześniej i jest bardziej nasiloną, niż dotychczas sądzono. Osoby, u których rozpoznano upośledzoną tolerancję glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) i które znajdują się w górnym tercylu wartości glikemii, cechują się maksymalną lub prawie maksymalną opornością na insulinę i utraciły już ponad 80% funkcji komórek beta. Oprócz mięśni, wątroby oraz komórek beta (triumwirat) rolę w rozwoju nietolerancji glukozy w przebiegu cukrzycy typu 2 odgrywają również komórki tkanki tłuszczowej (przyspieszona lipoliza), przewód pokarmowy (niedobór inkretyn lub oporność na ich działanie), komórki alfa trzustki (hiperglukagonemia), nerki (zwiększona reabsorpcja glukozy) oraz mózg (insulinooporność). Łącznie stanowią one „złowieszczy oktety” i sprawiają, że:

- konieczne jest stosowanie kilku leków w celu korekty zaburzeń patofizjologicznych;
- terapia musi polegać na mechanizmie odwrócenia znanych defektów patofizjologicznych, a nie tylko mieć na celu obniżenie stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c});

— leczenie powinno się rozpoczynać wcześniej, tak aby zapobiegać lub zwalniać postępującą niewydolność komórek beta, która występuje już u osób z upośledzoną tolerancją glukozy.

Zaleca się model terapii, w którym rozpoczyna się leczenie skojarzone dietą i wysiłkiem fizycznym, metforminą (zwiększającą wrażliwość na insulinę i o działaniu przeciwmiażdżycowym), tiazolidynodionem (leki z tej grupy korzystnie wpływają na wrażliwość tkanek na insulinę, zachowują czynność komórek beta i działają przeciwmiażdżycowo) oraz eksenatydem (chroniącym funkcje komórek beta oraz sprzyjającym utracie masy ciała). Nie zaleca się wprowadzania pochodnych sulfonilomocznika, ponieważ po początkowej poprawie wyrównania glikemii obserwuje się postępujący wzrost stężenia HbA_{1c} i utratę funkcji komórek beta.

Historia naturalna cukrzycy typu 2

Historię naturalną cukrzycy typu 2 wielokrotnie opisywano w różnych populacjach [1–16; prace przeglądowe: 17, 18]. Osoby, u których rozwija się cukrzyca typu 2, dziedziczą od swoich rodziców zestaw genów powodujących oporność tkanki na działanie insuliny [1, 16, 19–24]. W wątrobie insulinooporność przejawia się jako nadprodukcja glukozy w fazie bazalnej pomimo hiperinsulinemii na czczo [25] oraz zaburzenie supresji wątrobowej produkcji glukozy (HGP, *hepatic glucose production*) w odpowiedzi na insulinę [26] po posiłku [27]. W tkance mięśniowej [19, 26, 28, 29] insulinooporność manifestuje się jako zaburzony wychwyt glukozy po spożyciu posiłku zawierającego węglowodany i powoduje wzrost wartości glikemii poposiłkowej [27].

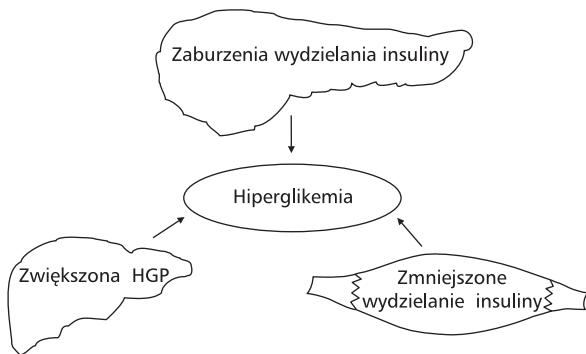
Adres do korespondencji: Ralph A. DeFronzo

e-mail: albarado@uthscsa.edu

Tłumaczenie: dr n. med. Anna Korzon-Burakowska

Diabetologia Praktyczna 2009, tom 10, 3, 106–134

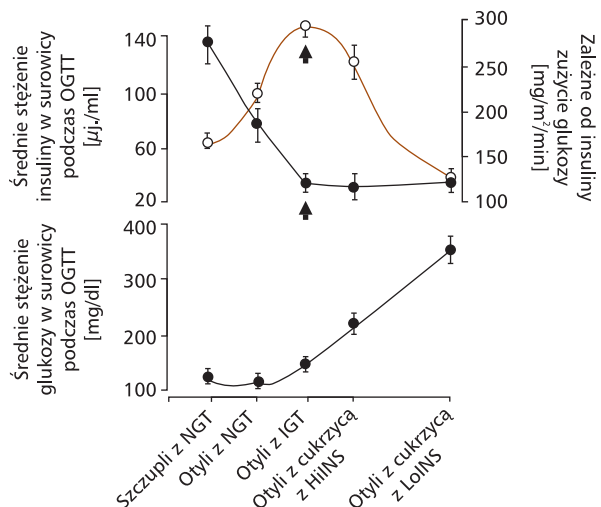
Copyright © 2009 Via Medica



Rycina 1. Patogeneza cukrzycy typu 2: triumwirat. Insulinooporność w mięśniach i wątrobie oraz zaburzenia wydzielania insuliny stanowią podstawowe zaburzenia w cukrzycy typu 2 [1]. Więcej szczegółów w tekście; HGP (*hepatic glucose production*) — wątrobowa produkcja glukozy

Chociaż insulinooporność jest uwarunkowana genetycznie [17, 20], epidemiczny wzrost przypadków cukrzycy obserwowany w krajach, w których dochodzi do niekorzystnych zmian stylu życia, wiąże się z narastaniem otyłości i brakiem aktywności fizycznej [30]. Zarówno otyłość [31], jak i zmniejszona aktywność fizyczna [32] są stanami odpowiadającymi za insulinooporność, które — jeśli nałożą się na uwarunkowaną genetycznie oporność na działanie insuliny — powodują znaczne obciążenie komórek beta trzustki, zmuszonych zwiększać produkcję insuliny, tak aby przezwyciężyć oporność na działanie tego hormonu [1, 17]. Dopóki komórki beta zwiększają produkcję insuliny na tyle, aby przezwyciężyć insulinooporność, tolerancja glukozy jest prawidłowa [33]. Jednak wraz z upływem czasu wydolność komórek beta zmniejsza się i następuje wzrost wartości początkowo glikemii poposiłkowej, a następnie glikemii na czczo, co prowadzi do rozwoju jawnej cukrzycy [1–4, 12, 17, 18, 34]. Dlatego oporność na działanie insuliny w tkance mięśniowej i wątrobie oraz niewydolność komórek beta określono jako triumwirat (ryc. 1) [1]. Hiperglikemia i złe wyrównanie metaboliczne mogą dalej obniżać wrażliwość na działanie insuliny, ale głównie to niewydolność komórek beta odpowiada za tempo rozwoju choroby.

Opisaną powyżej historię naturalną cukrzycy typu 2 [1] przedstawiono w prospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Felbera i wsp. w Lozanie w Szwajcarii (ryc. 2) [35]. Chociaż badanie było początkowo przekrojowe, pacjentów obserwowano przez 6 lat i wykazano progresję od jednej kategorii zaburzeń metabolizmu węglowodanów do następnej. U wszystkich badanych zastosowano metodę insulinowej klamry euglikemicznej w celu oceny wrażliwości tkanek na insulinę oraz doustny test tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) w celu



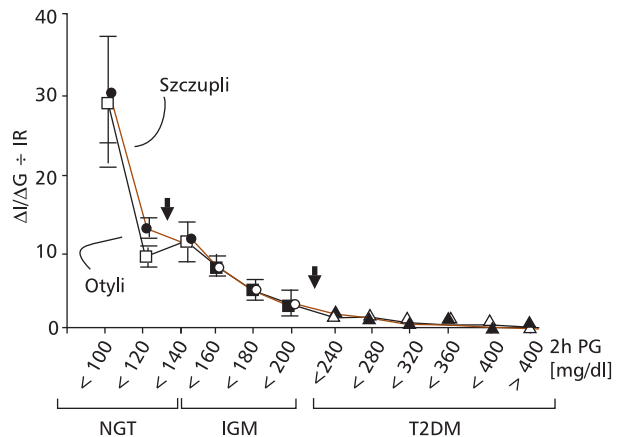
Rycina 2. Historia naturalna cukrzycy typu 2. Odpowiedź insulinowa (o) przedstawia klasyczną krzywą Starlinga trzustki [1]. Więcej szczegółów w tekście; • — zależne od insuliny zużycie glukozy (górny panel), OGTT (*oral glucose tolerance test*) — doustny test tolerancji glukozy; HiINS — wysokie stężenie insuliny; LoINS — niskie stężenie insuliny; NGT (*normal glucose tolerance*) — prawidłowa tolerancja glukozy; IGT (*impaired glucose tolerance*) — nieprawidłowa tolerancja glukozy

oceny ogólnej homeostazy glukozy i funkcji komórek beta. W przypadku osób szczupłych z prawidłową tolerancją glukozy (NGT, *normal glucose tolerance*) średnie stężenie glukozy i insuliny w surowicy krwi podczas OGTT wynosiły odpowiednio 115 mg/dl i 62 $\mu\text{j./ml}$, podczas gdy średnia szybkość zależnego od insuliny wychwytu glukozy (mierzonego za pomocą insulinowej klamry euglikemicznej 40 $\text{m.j./m}^2/\text{min}$) wynosiła 265 $\text{mg/m}^2/\text{min}$. Otyłość wiązała się z 29-procentowym zmniejszeniem wrażliwości na insulinę, ale tolerancja glukozy pozostawała prawidłowa z powodu kompensacyjnego wzrostu wydzielania insuliny. Z upływem czasu obserwowano progresję normoglikemicznych osób otyłych do fazy IGT, z jednoczesnym dalszym zmniejszeniem o 28% wrażliwości na insulinę (łączna redukcja wrażliwości — 57% od fazy NGT do IGT). Jednak wzrost wartości glikemii był umiarkowany z powodu dalszego kompensacyjnego zwiększenia wydzielania insuliny. Osoby z IGT należą zatem do grupy wysokiego ryzyka, ponieważ cechują się maksymalną lub prawie maksymalną opornością na działanie insuliny, a ich komórki beta działają z mniej niż maksymalnym nasileniem. Wraz z upływem czasu komórki beta nie mogą utrzymać produkcji dużych ilości insuliny i u osób otyłych z IGT obserwuje się progresję do fazy jawnej cukrzycy. Zmniejszenie tolerancji glukozy wiąże się ze znaczną redukcją wydzielania insuliny bez dalszych zmian we wrażliwości na ten hormon (ryc. 2). Ten charakterystyczny wzrost w odpowiedzi insulinowej

na insulinooporność i hiperglikemię, po którym następuje zmniejszenie wydzielania hormonu, określono jako krzywą Starlinga trzustki [1]. Naturalną historię cukrzycy udokumentowano w licznych prospektywnych badaniach prowadzonych w wielu zróżnicowanych populacjach [1–18, 36, 37]. Chociaż względny udział insulinooporności i niewydolności komórek beta w rozwoju cukrzycy typu 2 może się różnić w zależności od grupy etnicznej [38], początek i prędkość rozwoju niewydolności komórek beta determinuje tempo narastania hiperglikemii.

Funkcja komórek beta

Chociaż wartości insulinemii w reakcji na rozwój insulinooporności są zwykle podwyższone w przebiegu historii naturalnej cukrzycy typu 2 (ryc. 2), nie oznacza to, że komórki beta funkcjonują prawidłowo. Przeciwnie przeprowadzone niedawno przez grupę autora badania wykazały, że początek niewydolności komórek beta występuje znacznie wcześniej i jest bardziej nasilony, niż sądzono. W badaniach *San Antonio Metabolism (SAM)* i *Veterans Administration Genetic Epidemiology (VAGES)* zbadano dużą grupę osób z NGT ($n = 318$), IGT ($n = 259$) oraz chorych na cukrzycę typu 2 ($n = 201$) [39–42]. U wszystkich uczestników badania wykonano OGTT, podczas którego stężenie glukozy oraz insuliny w surowicy krwi oznaczano co 15 min (w celu oceny tolerancji glukozy i funkcji komórek beta) oraz zastosowano metodę insulinowej kłamy euglikemicznej (w celu pomiaru wrażliwości na insulinę). Obecnie wiadomo, że zwykły pomiar odpowiedzi insulinowej na obciążenie glukozą nie stanowi wiarygodnego wskaźnika funkcji komórek beta [43]. Komórki beta reagują na wzrost stężenia glukozy (ΔG) wzrostem wydzielania insuliny (ΔI) [43]. Dlatego lepszym wskaźnikiem funkcji komórek beta jest $\Delta I/\Delta G$. Komórki beta uwzględniają również wrażliwość tkanek na insulinę oraz dostosowują wydzielanie insuliny, tak aby utrzymać normoglikemię [33, 43–45]. Metodą referencyjną pomiaru funkcji komórek beta jest więc wskaźnik wydzielanie insuliny/insulinooporność ($\Delta I/\Delta G \div IR$), nazywany wskaźnikiem podatności (*disposition index*). Należy podkreślić, że insulinooporność stanowi odwrotność insulinowrażliwości. Dodatkowa rycina A1 (dostępna *on-line* na <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/content/full/db09-9028/DC1>) przedstawia pole glukozy pod krzywą (AUC, *area under the curve*) i pole insuliny (AUC) u osób z NGT, IGT oraz cukrzycą typu 2, które były uczestnikami badania VEGES i SAM. Na prawym panelu widać typową odwróconą krzywą w kształcie U lub krzywą Starlinga trzustki dla insuliny

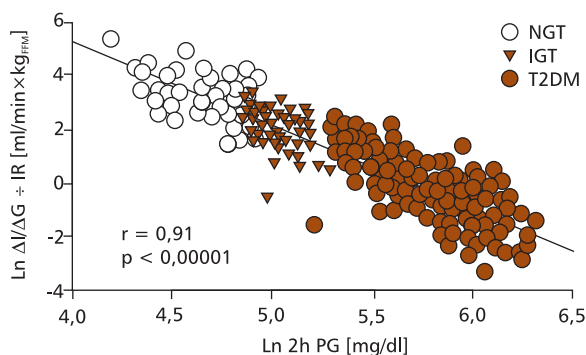


Rycina 3. Wskaźnik wydzielanie insuliny/insulinooporność ($\Delta I/\Delta G \div IR$) u osób z prawidłową tolerancją glukozy (NGT, *normal glucose tolerance*), nieprawidłową tolerancją glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) i cukrzycą typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes mellitus*) jako funkcja stężenia glukozy po 2 godzinach (2h PG) u osób szczupłych i otyłych [39–42]

w surowicy. Chociaż u pacjentów z IGT obserwuje się wzrost bezwzględnego stężenia insuliny, nie należy przez to rozumieć, że funkcja komórek beta jest u nich prawidłowa.

Na rycinie 3 przedstawiono wskaźnik podatności ($\Delta I/\Delta G \div IR$) u osób z NGT, IGT i cukrzycą typu 2 jako funkcję 2-godzinnego stężenia glukozy w czasie OGTT. Jeśli stężenie glukozy po 2 godzinach wynosi poniżej 140 mg/dl, OGTT uważa się za wartość wskazującą na prawidłową tolerancję glukozy, a pacjenci z górnego tercyla wartości glikemii (2-godz. stężenie glukozy = 120–139 mg/dl) utracili 2/3 funkcji komórek beta (patrz strzałka — ryc. 3). Ponadto, osoby z wartościami glikemii z górnego tercyla IGT (2-godz. stężenie glukozy = 180–199 mg/dl) utraciły już 80–85% czynności komórek beta. Podobne wnioski można sformułować na podstawie danych z poprzednich publikacji [2, 3, 7, 15]. Wnioski terapeutyczne wynikające z tych obserwacji są oczywiste. Do czasu rozpoznania cukrzycy chory utraci 80% funkcji komórek beta, dlatego bardzo ważne jest, aby wdrożyć intensywne leczenie, które koryguje znane zaburzenia patofizjologiczne komórek beta trzustki.

W zjawiskach biomedycznych większość reakcji odbywa się jako funkcja log. Na rycinie 4 przedstawiono naturalny log 2-godzinnego stężenia glukozy podczas OGTT jako funkcję naturalnego log wskaźnika podatności (wskaźnik funkcji komórek beta). Między tymi zmiennymi istnieje silny liniowy związek z wartością r wynoszącą 0,91 ($p < 0,00001$). Nie ma punktów odcięcia różnicujących NGT i IGT od cukrzycy typu 2. Nietolerancja glukozy stanowi pewne *continuum*, w którym wyniki pacjentów prze-



Rycina 4. Naturalny log 2-godzinnej glikemii (PG, *plasma glucose*) v. naturalny log wskaźnika wydzielanie insuliny/insulinooporność (wskaźnik funkcji komórek beta) [39–42] T2DM (*type 2 diabetes mellitus*) — cukrzyca typu 2; NGT (*normal glucose tolerance*) — prawidłowa tolerancja glukozy; IGT (*impaired glucose tolerance*) — nieprawidłowa tolerancja glukozy

suwają się w dół i w górę tej krzywej jako funkcja wskaźnika wydzielanie insuliny/insulinooporność. Dlatego współczesne kryteria diagnostyczne [46] dla IGT i cukrzycy typu 2 są całkowicie arbitralne i podobnie jak w przypadku stężenia cholesterolu, tolerancję glukozy należy postrzegać jako *continuum* ryzyka. Im wyższe stężenie glukozy w 2-godzinnym OGTT (nawet jeśli mieści się w zakresie IGT), tym większe ryzyko mikroangiopatii (patrz dyskusja poniżej).

Jeszcze bardziej niepokojące są obserwacje poczynione przez Butlera i wsp. [47]. W analizie *post mortem* badacze ci ocenili ilościowo względną objętość komórek beta i odnieśli ją do stężenia glikemii na czczo. W miarę następowania progresji od NGT do nieprawidłowej glikemii na czczo, stwierdzano zmniejszenie objętości komórek beta o 50%, co świadczy o istotnej utracie masy tych komórek długo przed wystąpieniem cukrzycy typu 2. W miarę rozwijania się jawnej cukrzycy następowało dalsze istotne zmniejszenie objętości komórek beta. I chociaż nie powinno ono być traktowane jako synonim redukcji ich masy, wyniki te sugerują, że istotną utratę masy komórek beta stwierdza się długo przed wystąpieniem cukrzycy typu 2 rozpoznawanej zgodnie z aktualnymi kryteriami diagnostycznymi [46].

Podsumowując, obserwacje autora [40–42] wykazują, że w fazie IGT u chorych nastąpiła już utrata funkcji komórek beta o 80%, podczas gdy wyniki pracy Butlera i wsp. [47] wskazują, że u osób ze stanem przedcukrzycowym nastąpiła około 50-procentowa utrata objętości komórek beta.

Stan przedcukrzycowy

Opublikowane ostatnio wyniki badania *Diabetes Prevention Program* (DPP) [48] wzbudziły dalsze

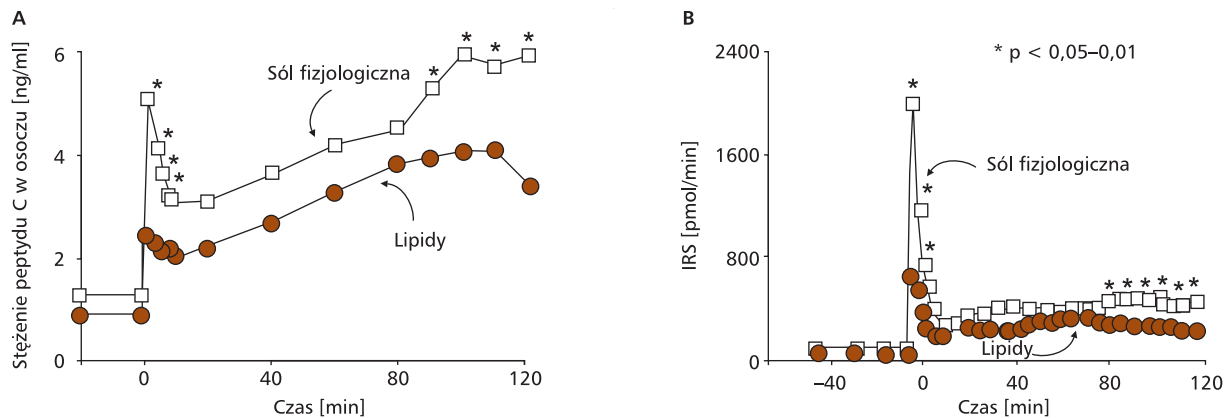
zainteresowanie klinicznymi skutkami stosowania terminu „stan przedcukrzycowy”. W badaniu DPP u osób, u których podczas rozpoczęcia badania występowało IGT i 3 lata później nadal pozostawały w tej fazie, stwierdzono 7,9-procentową zapadalność na retinopatię prostą pod koniec badania. U osób, u których na początku badania rozpoznano IGT, ale 3 lata później przeszły do fazy jawnej cukrzycy, stwierdzano 12,6-procentową zapadalność na to powikłanie pod koniec badania. Ponadto u pacjentów z IGT rozwinęła się retinopatia cukrzycowa przy wartości HbA_{1c} wynoszącej odpowiednio 5,9% i 6,1% — czyli znacznie niższej od zalecanej przez *American Diabetes Association* (ADA) — 7% [49]. U chorych z IGT często stwierdza się również cechy polineuropatii — obejmuje ona 5–10% pacjentów [50, 51].

Podsumowując, osoby z IGT cechują się maksymalną lub prawie maksymalną insulinoopornością, utrata funkcji komórek beta sięga u nich 80%, a zapadalność na retinopatię cukrzycową wynosi około 10%. Zaówno z patofizjologicznego, jak i klinicznego punktu widzenia pacjentów z IGT należy traktować jako chorych na cukrzycę typu 2. Na podstawie powyższych obserwacji można stwierdzić, że to: lekarz powinien interweniować wcześniej — jeszcze na etapie IGT lub nieprawidłowej glikemii na czczo za pomocą działań korygujących patofizjologiczne mechanizmy, co do których wiadomo, że sprzyjają utracie funkcji komórek beta.

Patogeneza niewydolności komórek beta (dodatkowa ryc. A2 dostępna on-line)

Wiek. Odgrywa istotną rolę w postępującej niewydolności komórek beta charakteryzującej cukrzycę typu 2. W licznych badaniach [52–54] wykazano progresywne, zależne od wieku pogarszanie się funkcji komórek beta. Potwierdza to obserwację, że zapadalność na cukrzycę wzrasta wraz z wiekiem.

Geny. Stwierdza się rodzinne występowanie niewydolności komórek beta. Badania prowadzone wśród krewnych pierwszego stopnia osób chorych na cukrzycę typu 2 oraz wśród bliźniaków dostarczyły dowodów na genetyczne uwarunkowania dysfunkcji komórek beta [55–58]. Wykazano, że upośledzone wydzielanie insuliny stanowi czynnik dziedziczny w fińskich rodzinach z cukrzycą typu 2 z genem podatności na chromosomie 12 [59]. Ostatnio opisano liczne geny związane z dysfunkcją komórek beta u chorych na cukrzycę typu 2 [20, 60–62], z których najlepiej poznano czynnik transkrypcyjny TCF7L2 [60, 61]. Lyssenko i wsp. [63] wykazali, że allele T polimorfizmu pojedynczego nukleotydu



Rycina 5. Wpływ fizjologicznego podwyższenia (48 godz.) stężenia wolnych kwasów tłuszczowych (FFA, *free fatty acid*), spowodowanego wlewem lipidów, na stężenie peptydu C w surowicy (A) oraz reakcja wydzielnicza insuliny (dekonwolucja krzywej peptydu C w surowicy) (B) u osób będących potomkami obojga rodziców chorych na cukrzycę typu 2 [24]; IRS (*insulin receptor substrate*) — substrat receptora insulinowego

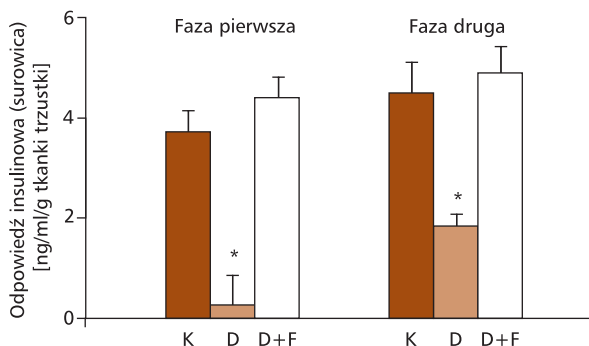
rs7903146 genu TCF7L2 wiąże się z zaburzeniem sekrecji insuliny *in vivo* i zmniejszoną odpowiedzią na glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*). Zarówno genotyp CT, jak i TT wiąże się z występowaniem cukrzycy typu 2 w wielu grupach etnicznych [64]. W badaniach Malmo i Botnia obecność genotypu CT lub TT wiązała się z istotnym zmniejszeniem okresu życia bez cukrzycy z ilorazem szans wynoszącym odpowiednio 1,58 i 1,61 [63]. Gen TCF7L2 koduje czynnik transkrypcyjny uczestniczący w procesie sygnalowania Wnt, odgrywający zasadniczą rolę w regulacji proliferacji komórek beta oraz sekrecji insuliny [65].

Niestety obecnie nie ma metod terapeutycznych, które umożliwiłyby zahamowanie zależnego do wieku pogarszania się funkcji komórek beta lub wpływu czynników genetycznych odpowiedzialnych za zaburzenia w wydzielaniu insuliny. Jednak istnieje wiele przyczyn niewydolności komórek beta, na które można wpływać.

Insulinooporność. Poprzez nadmierne obciążenie komórek beta, produkujących zwiększoną ilość insuliny, odgrywa ona rolę w postępującej niewydolności komórek beta stwierdzanej w cukrzycy typu 2. Dlatego działania poprawiające wrażliwość na insulinę mają ogromne znaczenie. Dokładny mechanizm, poprzez który insulinooporność prowadzi do niewydolności komórek beta, nie jest znany. Powszechnie uważa się, że komórki beta, zmuszone ciągle do hipersekrecji insuliny, ulegają w końcu wyczerpaniu. Takie proste wyjaśnienie nie zawiera jednak przyczyny mechanistycznej. Alternatywną hipotezą, na potwierdzenie której istnieją dowody, jest stwierdzenie, że przyczyna insulinooporności także bezpośrednio odpowiada za niewydolność komórek beta. Wykazano, że nadmierne odkładanie

tkanki tłuszczowej [długołańcuchowe kwasy tłuszczowe acylo-koenzymu A (*LC fatty acyl-CoA, long-chain fatty acyl-CoA*), diacylglicerol i ceramidy] w wątrobie i mięśniach powoduje insulinooporność w tych organach, czyli lipotoksyczność, odkładanie tłuszczów w komórkach beta prowadzi do zaburzeń sekrecji insuliny i niewydolności komórek beta (patrz dyskusja poniżej). Podobnie hipersekrecja amyliny (IAPP, *islet amyloid polipeptide*), która jest współwydzielana z insuliną w stosunku 1:1, może prowadzić do postępującej niewydolności komórek beta (patrz dyskusja poniżej).

Lipotoksyczność. Tym mianem określa się upośledzoną sekrecję insuliny spowodowaną podwyższonym stężeniem wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu [66, 67]. Badania przeprowadzone w laboratorium autora wykazały, że fizjologiczne podwyższenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych przez krótki czas (48 godz.) znacząco upośledza wydzielanie insuliny u osób z predyspozycjami genetycznymi (ryc. 5). W tym badaniu u pacjenta z prawidłową tolerancją glukozy, u którego rodziców rozpoznano cukrzycę typu 2, zastosowano 48-godzinny wlew płynu fizjologicznego oraz wlew intralipidu w celu około 2-krotnego podwyższenia stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu. Następnie wykonano badanie metodą klamry hiperglikemicznej (125 mg/dl). W porównaniu z wlewem z płynu fizjologicznego podanie lipidów znacząco upośledziło zarówno pierwszą, jak i drugą fazę wydzielania peptydu C oraz obniżyło wskaźnik sekrecji insuliny, który obliczono poprzez dekonwolucję krzywej peptydu C w surowicy krwi. Natomiast utrzymanie zmniejszonego stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu za pomocą acipimoksu u osób, u których nie rozpoznawano cukrzycy, ale



Rycina 6. Pierwsza (0–10 min) i druga (10–120 min) faza wydzielania insuliny podczas badania metodą kłamy hiper-glikemicznej u szczurów po częściowej pankreatektomii (D) oraz u szczurów z grupy kontrolnej (K) [77]; F — floryzyna; *p < 0,01

z wywiadem rodzinnym w kierunku tej choroby, poprawiało wydzielanie insuliny [68]. Badania *in vivo* przeprowadzane na gryzoniach [69–71] i ludziach [72], jak również badania *in vitro* [73] potwierdzają znaczącą rolę lipotoksyczności. Podczas inkubowania przez 48 godzin ludzkich wysp trzustkowych w obecności 2 mmol/l wolnych kwasów tłuszczowych (oleinian do palmitynianu w stosunku 2:1) sekrecja insuliny, szczególnie w fazie ostrej, była znacząco zmniejszona. Ekspozycja na działanie wolnych kwasów tłuszczowych powodowała znaczącą inhibicję ekspresji mRNA insuliny, zmniejszoną sekrecję insuliny stymulowaną glukozą oraz obniżenie zawartości insuliny w wyspach trzustkowych [69]. Rozyglitazon, agonista peroksysomalnego receptora aktywowanego proliferacją (PPAR γ , *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), zapobiegał tym niekorzystnym działaniom wolnych kwasów tłuszczowych [74]. Zgodnie z tymi obserwacjami *in vitro* autor wykazał, że rozyglitazon oraz pioglitazon znacząco poprawiają wskaźnik wydzielania insuliny/insulinooporność *in vivo* u chorych na cukrzycę typu 2 [75].

Podsumowując, interwencje, takie jak utrata masy ciała i zastosowanie tiazolidynodionów, które mobilizują tłuszcz z komórek beta, powinny odwracać lipotoksyczność i sprzyjać zachowaniu funkcji komórek beta.

Glukotoksyczność. To długotrwałe podwyższenie stężenia glukozy w osoczu, które upośledza funkcje komórek beta [76]. Rossetti i wsp. [77] dostarczyli dowodów na poparcie tej hipotezy (ryc. 6). Szczury chore na cukrzycę poddane częściowej pankreatektomii, w porównaniu ze szczurami z grupy kontrolnej, cechują się ciężkimi zaburzeniami zarówno w pierwszej, jak i drugiej fazie sekrecji insuliny. Po leczeniu floryzyną, inhibitorem nerkowego transportu glukozy, nastąpiła normalizacja stężenia glukozy w osoczu, bez zmian stężeń innych krążących

metabolitów. Normalizacja profilu glikemii w osoczu spowodowała przywrócenie pierwszej i drugiej fazy sekrecji insuliny. Badania *in vitro* przeprowadzane na wyizolowanych ludzkich wysepkach trzustkowych wykazały, że przewlekła ekspozycja na podwyższone stężenie glukozy w osoczu upośledza wydzielanie insuliny [78, 79]. Na podstawie badań na szczurach Leahy i wsp. [80] stwierdzili, że trwające cały dzień podwyższenie średniego stężenia glukozy w osoczu *in vivo* o zaledwie 16 mg/dl prowadzi do znacznego zahamowania sekrecji insuliny stymulowanej glukozą w wyizolowanej, poddanej perfuzji trzustce.

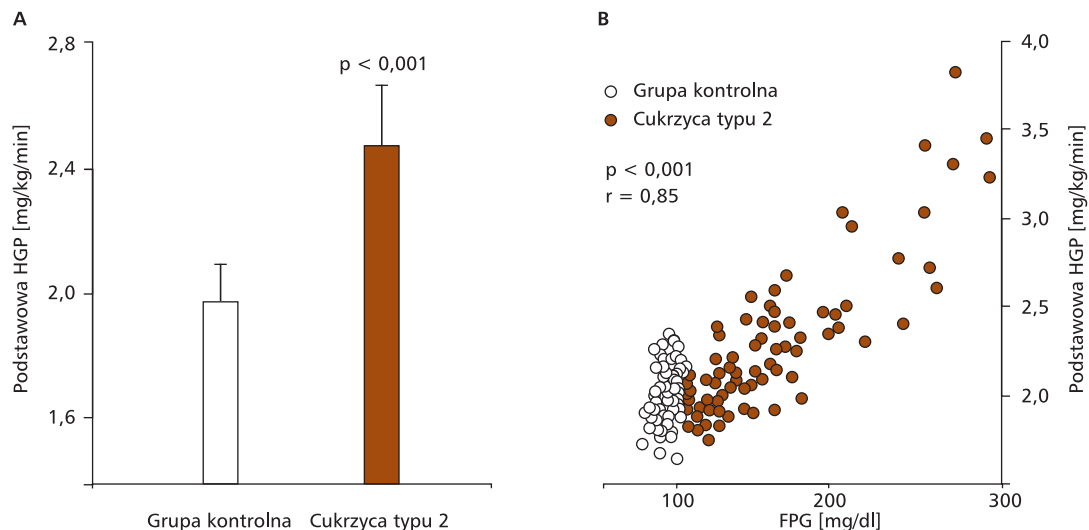
Dlatego ścisła kontrola glikemii jest istotna nie tylko w celu uniknięcia mikroangiopatii będącej powikłaniem cukrzycy, ale także w celu odwrócenia glukotoksycznego wpływu przewlekłej hiperglikemii na komórki beta [80–84], a także na wątrobową i mięśniową oporność insulinową.

Amylina. Sugeruje się również rolę hipersekrecji IAPP i odkładania amyloidu w trzustce w postępującym uszkodzeniu komórek beta w cukrzycy typu 2 [85, 86]. Chociaż istnieją przekonujące dowody na patogenetyczną rolę amyliny u gryzoni [87, 88], naturalna historia odkładania amyloidu w trzustce nie jest jeszcze poznana [89].

Aby przeanalizować to zagadnienie, Chavez i wsp. [90] oraz Mendoza i wsp. [91] zbadali związek pomiędzy odkładaniem amyliny w trzustce a funkcją komórek beta u 150 pawianów z różnymi zaburzeniami tolerancji glukozy. Dzięki temu, że genom pawianów jest w 98% homologiczny z genomem ludzkim, wyniki uzyskane u tych zwierząt mogą również odnosić się do ludzi [92]. Obszar amyloidu w trzustce zwiększył się z poniżej 5,5% do powyżej 51%, obserwowano więc postępujący spadek log HOMA- β . Spadek funkcji komórek beta był ściśle związany ze wzrostem glikemii na czczo. Badania Huanga i wsp. [93] oraz Ritzela i wsp. [94] dostarczyły dalszych dowodów na toksyczne działanie włókien IAPP.

Ponieważ amylina jest wydzielana z insuliną w stosunku 1:1 [95, 96], a oligomery IAPP są toksyczne [89, 93, 94], działania, które poprawiają wrażliwość na insulinę, takie jak stosowanie tiazolidynodionów, metforminy oraz utrata masy ciała poprzez zmniejszenie sekrecji insuliny, mogłyby mieć długofalowe działanie ochronne w stosunku do funkcji komórek beta. Wykazano, że rozyglitazon chroni ludzkie wyspy trzustkowe przed toksycznym wpływem IAPP poprzez szlak kinazy 3-fosfatydiloinozytolu [97].

Inkretyny. Wykazano, że zaburzenia osi inkretyn odgrywają istotną rolę w postępującej niewydolności komórek beta u chorych na cukrzycę. Za oko-



Rycina 7. A. Podstawowa wątrobowa produkcja glukozy (HGP, *hepatic glucose production*) w grupie kontrolnej i u chorych na cukrzycę typu 2; B. Związek pomiędzy HGP oraz stężeniem glikemii na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) [1, 25]

to 90% efektu inkretynowego odpowiadają GLP-1 i zależny od glukozy polipeptyd insulinotropowy (GIP, *gastrin inhibitory polipeptide*), zwany również gastrycznym polipeptydem hamującym [98–100]. W cukrzycy typu 2 występuje niedobór GLP-1, zwany również gastrycznym polipeptydem hamującym [98–100] i oporność na działanie GIP [102–105]. Niedobór GLP-1 obserwuje się u osób z IGT; postępuje on wraz wykształceniem się jawnej cukrzycy typu 2 [101]. Ponadto występuje również oporność na stymulujące wydzielanie insuliny działanie GLP-1 [106, 107]. W przeciwieństwie do GLP-1, stężenia GIP w surowicy u chorych na cukrzycę typu 2 są podwyższone, ale stężenie krążącej insuliny jest obniżone [108]. Świadczy to o występowaniu oporności komórek beta na stymulujące wydzielanie insuliny działanie GIP [105]. W ostatnich badaniach wykazano, że ściśle wyrównanie glikemii może przywrócić reaktywność komórek beta na GIP [109]. Ponieważ niedobór GLP-1 pojawia się wcześniej w przebiegu historii naturalnej cukrzycy typu 2, terapia uzupełniająca GLP-1 stanowi oczywisty wybór pozwalający przywrócić prawidłową odpowiedź insulinową, której zaburzenia są charakterystyczne dla cukrzycy typu 2.

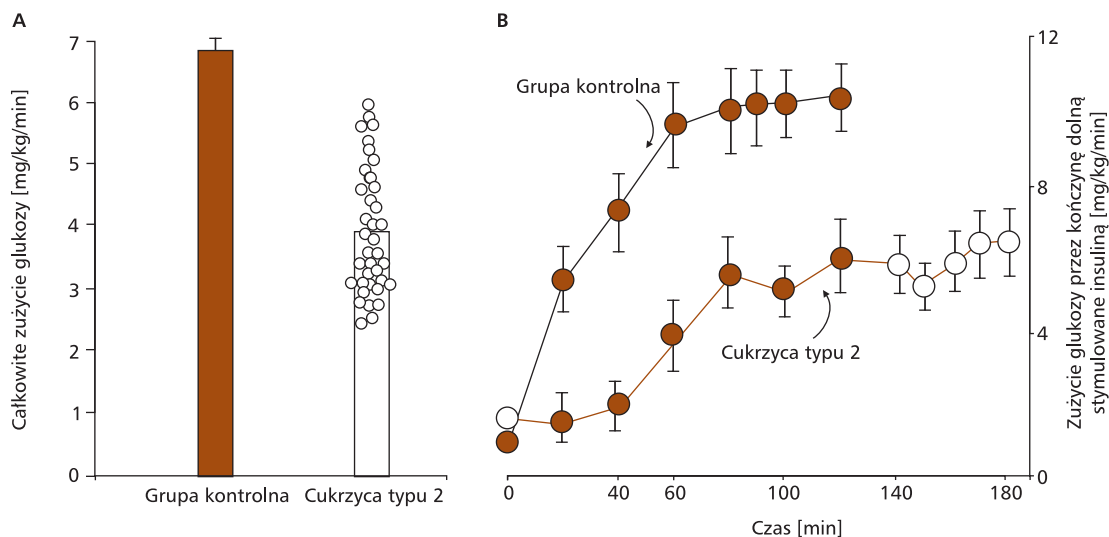
Podsumowanie — dysfunkcja komórek beta i rozwój cukrzycy typu 2. Chociaż wiadomo, że w wątrobie i mięśniach występuje insulinooporność już na początku historii naturalnej cukrzycy, jawna cukrzyca nie wykształca się, jeśli nie pojawi się postępująca niewydolność komórek beta.

Insulinooporność

U chorych na cukrzycę zarówno wątroba, jak i komórki mięśni są bardzo odporne na działanie in-

suliny [1, 17, 18]. Rozważając problem insulinooporności, należy rozróżnić, co jest odpowiedzialne za oporność na działanie insuliny w stanie podstawowym i na czczo, a co odpowiada za oporność w stanie stymulacji insuliny.

Wątroba. Mózg obligatoryjnie utylizuje glukozę i odpowiada za około 50% zużycia glukozy w warunkach podstawowych i na czczo [110]. Zapotrzebowanie mózgu na glukozę zaspokaja jej produkcja w wątrobie i w mniejszym stopniu w nerkach [110]. Po nocnej przerwie w spożywaniu pokarmów wątroba osób bez cukrzycy produkuje glukozę w tempie około 2 mg/kg/min (ryc. 7) [1, 25]. U chorych na cukrzycę typu 2 tempo podstawowej HGP zwiększa się zwykle o około 2,5 mg/kg/min [1, 25]. W przypadku osoby ważącej 80 kg skutkuje to dodatkowymi 25–30 g glukozy przekazanymi do krążenia każdej nocy. Jak widać na rycinie 7, u osoby z grupy kontrolnej wartość glikemii na czczo wynosi 85–90 mg/dl, a tempo wątrobowej produkcji glukozy — około 2 mg/kg/min. U chorych na cukrzycę typu 2 w miarę wzrostu podstawowej HGP zwiększa się również wartość glikemii na czczo, a obie te wartości silnie korelują przy wartości r wynoszącej 0,847 ($p < 0,001$). Ta nadprodukcja glukozy przez wątrobę odbywa się przy 2,5–3-krotnie podwyższonych stężeniach insulinemii, co wskazuje na silną oporność na supresyjne działanie insuliny na HGP. Podobne obserwacje poczynili inni badacze [27, 110–116]. Wzrost podstawowej HGP powoduje zwiększona glukoneogeneza w wątrobie [117–119]. Oprócz oporności na działanie insuliny w wątrobie, liczne inne czynniki przyczyniają się do przyspieszenia HGP, między innymi:



Rycina 8. Stymulowane insuliną całkowite zużycie glukozy (A) oraz stymulowane insuliną zużycie glukozy przez kończynę dolną (B) w grupie kontrolnej i u chorych na cukrzycę typu 2 [28,29]

- podwyższone stężenie glukagonu w surowicy krwi oraz zwiększona wrażliwość komórek wątrobowych na glukagon [120–122];
- lipotoksyczność prowadząca do zwiększonej ekspresji i aktywności karboksykinazy fosfoenolopirogronianu [123] — enzymów limitujących proces glukoneogenezy;
- glukotoksyczność prowadząca do zwiększonej ekspresji i aktywności glukozy-6-fosfatazy enzymu limitującego proces uwalniania glukozy z hepatocytów [124].

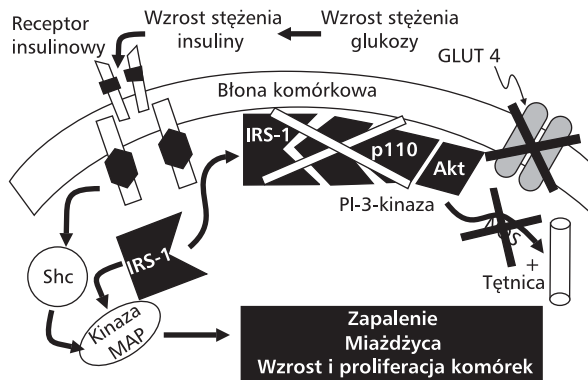
Mięśnie. Aby zmierzyć zużycie glukozy w całym organizmie, zarówno zespół autora [1, 18, 19, 26, 28, 29, 40], jak i inni badacze [12, 16, 44, 45, 116, 127–130] za pomocą euglikemicznej klamry insulinowej [125] z zastosowaniem glukozy znakowanej trytem wykazali, że szczupli chorzy na cukrzycę typu 2 cechują się wyższą insulinoopornością w porównaniu z dobranymi pod względem płci, masy ciała i wieku osobami z grupy kontrolnej (ryc. 8). Stosując cewnikowanie żyły i tętnicy udowej w połączeniu z techniką klamry insulinowej, autor wykazał, że oporność tkanki mięśniowej może odpowiadać za 85–90% zaburzeń utylizacji glukozy w całym organizmie u chorych na cukrzycę typu 2 [19, 28] (ryc. 8). Mimo że u chorych na cukrzycę typu 2 wydłużono czas trwania badania metodą klamry euglikemicznej o dodatkową godzinę, aby uwzględnić opóźnienie w zapoczątkowaniu działania insuliny, szybkość stymulowanego insuliną wykorzystania glukozy była o 50% mniejsza w porównaniu z grupą kontrolną. Również inni badacze obserwowali podobne zaburzenia procesu stymulowanego

insuliną wykorzystania glukozy u chorych na cukrzycę typu 2 [131–133].

U chorych na cukrzycę typu 2 wykazano obecność licznych defektów działania insuliny w komórkach mięśniowych [17, 18, 126] obejmujących zaburzenia transportu i fosforylacji glukozy [19, 133–137], obniżoną syntezę glukagonu [111, 138, 139] oraz zmniejszoną oksydację glukozy [26, 140–142]. Jednak zasadniczą rolę w oporności na działanie insuliny w tkance mięśniowej odgrywają zlokalizowane bardziej proksymalnie zaburzenia układu przekazywania sygnałów [126, 143].

Szlak przekazywania sygnałów insuliny. Aby insulina mogła działać, musi się najpierw połączyć, a następnie aktywować swój receptor poprzez fosforylację zasadniczych reszt tyrozynowych w łańcuchu beta [126, 144–146] (dodatkowa ryc. A3, dostępna *on-line*). Powoduje to przemieszczanie substratu receptora insulinowego 1 (IRS-1, *insulin receptor substrate 1*) do błony komórkowej, w której reaguje z receptorem insulinowym i dochodzi wówczas także do fosforylacji reszt tyrozynowych. Na skutek tego aktywowana zostaje PI-3-kinaza i Akt, co prowadzi do uruchomienia transportu glukozy do komórek, aktywacji syntazy tlenu azotu oraz wazodylatacji [147–149] i stymulacji licznych wewnątrzkomórkowych procesów metabolicznych.

Badania prowadzone w laboratorium autora jako pierwsze wykazały u ludzi zaburzenie w istotnym stopniu fosforylacji reszt tyrozynowych IRS-1 u szczupłych osób chorujących na cukrzycę typu 2 [126, 143, 150], u osób otyłych z prawidłową tolerancją glukozy [143] oraz u insulinoopornych osób



Rycina 9. Związek pomiędzy zaburzonym przewodzeniem sygnałów insuliny a przyspieszonym rozwojem miażdżycy u osób z insulinoopornością — z cukrzycą typu 2 i otyłością [126, 143]; IRS-1 (*insulin receptor substrate 1*) — substrat receptora insulinowego 1; GLUT 4 (*glucose transporter*) — transportery glukozy; MAP (*mitogen activated protein*) — białko aktywowane przez miogen; Shc — białko efektorowe Shc

z prawidłową tolerancją węglowodanów będących potomkami obojga rodziców chorych na cukrzycę typu 2 (ryc. 9) [151, 152]. Podobne zaburzenia stwierdzili inni badacze w tkance mięśniowej u ludzi [21, 23, 153–156]. To zaburzenie procesu sygnalowania insuliny powoduje zmniejszenie transportu glukozy, upośledzenie uwalniania tlenu azotu z dysfunkcją śródbłonna i licznymi zaburzeniami wewnątrzkomórkowego metabolizmu glukozy.

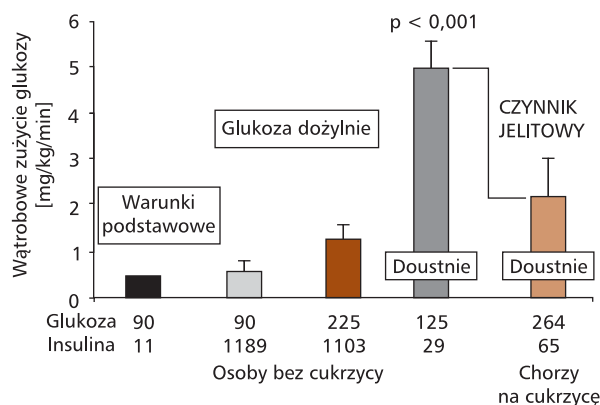
W przeciwieństwie do poważnych zaburzeń aktywacji IRS-1 autor wykazał, że szlak kinazy białka aktywowanego przez miogen (MAP, *mitogen-activated protein*), który może być aktywowany przez białko efektorowe Shc, prawidłowo reaguje na insulinę (ryc. 9) [143]. Szlak kinazy MAP w fazie stymulacji prowadzi do aktywacji licznych szlaków wewnątrzkomórkowych uczestniczących w procesie zapalenia, proliferacji komórek oraz powstawania miażdżycy [157–159]. Blokada na poziomie IRS-1 upośledza więc transport glukozy do komórek, a wynikająca z tego hiperglikemia stymuluje wydzielanie insuliny. Ponieważ szlak kinazy MAP zachowuje swoją wrażliwość na insulinę [143, 159, 160], powoduje to nadmierną stymulację tego szlaku oraz aktywację licznych szlaków wewnątrzkomórkowych zaangażowanych w proces zapalenia i aterogenezy. To częściowo tłumaczy ścisły związek pomiędzy insulinoopornością oraz miażdżycą u osób niechorujących na cukrzycę, jak również u pacjentów z cukrzycą typu 2 [161–166].

Jak wykazali Miyazaki i wsp. [150] w laboratorium w *Diabetes Division, University of Texas Health Science Center* istnieje tylko jedna grupa doustnych leków przeciwcukrzycowych — tiazolidynodiony — które jednocześnie nasilają sygnalowanie insuliny

poprzez IRS-1 oraz hamują szlaki kinazy MAP. Te obserwacje na poziomie molekularnym pomagają wyjaśnić ostatecznie wyniki badań *Carotid Intima-Media Thickness in Atherosclerosis Using Pioglitazone* (CHICAGO) [167] i *Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation* (PERISCOPE) [168], w których wykazano, że pioglitazon — odpowiednio — hamuje proces pogrubienia warstwy środkowej tętnicy szyjnej oraz miażdżycy naczyń wieńcowych u chorych na cukrzycę typu 2. W badaniu PROactive [169] stwierdzono, że pioglitazon zmniejsza o 16% ($p = 0,027$) częstość występowania drugiego zasadniczego punktu końcowego, którym był zgon, zawał serca i udar. Pierwotny złożony punkt końcowy uległ redukcji o 10%, ale wynik ten nie osiągnął znamienności statystycznej z powodu zwiększenia rewaskularyzacji kończyn dolnych (nie stanowi to punktu końcowego w większości badań z zakresu układu sercowo-naczyniowego). Nie budzi to zdziwienia, ponieważ to siła grawitacji, a nie lipidy albo ciśnienie tętnicze, jest najważniejszym czynnikiem ryzyka choroby naczyń obwodowych.

Droga podania glukozy: doustnie v. dożylnie. Badanie za pomocą euglikemicznej klamry insulinowej stało się metodą referencyjną w ilościowych pomiarach wrażliwości na insulinę, ponieważ pozwala utrzymać glikemię i insulinemię na stałym poziomie. Jednak w życiu codziennym najczęstszym sposobem podawania glukozy jest droga doustna — przez przewód pokarmowy. Za pomocą techniki podwójnego znacznika ($1-^{14}C$ glukoza doustnie i $3-^3H$ glukoza dożylnie) w połączeniu z cewnikowaniem żyły wątrobowej zespół autora badał wykorzystanie glukozy podanej doustnie oraz dożylnie u zdrowych osób z prawidłową tolerancją glukozy oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2 [170–174].

W podstawowych warunkach przy glikemii na czczo 90 mg/dl i stężeniu insuliny w surowicy krwi wynoszącym 11 mJ./ml tkanka trzewna, która zasadniczo odzwierciedla pod tym względem wątrobę, pobiera glukozę w tempie 0,5 mg/kg/min (ryc. 10). Kiedy podano dożylnie insulinę, tak aby podnieść stężenie insuliny w surowicy do 1189 μ J./ml przy jednoczesnym utrzymywaniu euglikemii u chorych z NGT, nie obserwowano stymulacji wątrobowego wychwytu glukozy. Po podaniu wlewu glukozy z insuliną, w celu podwyższenia zarówno glikemii, jak i insulinemii, wykorzystanie glukozy przez wątrobę zwiększyło się, ale tylko proporcjonalnie do wzrostu stężenia glukozy, mimo że stężenie insuliny przekraczało 1000 μ J./ml. Natomiast po doustnym podaniu glukozy wychwyty wątrobowy glukozy



Rycina 10. Wątrobowe zużycie glukozy u osób bez cukrzycy i u chorych na cukrzycę jako funkcja stężenia glukozy i insuliny w surowicy oraz drogi podania glukozy [170–174]

wzrósł 4,5-krotnie, mimo że stężenia, zarówno glukozy, jak i insuliny, były znacznie niższe w porównaniu ze stężeniami po wlewie dożylnym glukozy z insuliną (ryc. 10). Podobną ilość glukozy podano chorym na cukrzycę typu 2 i pomimo wyższych stężeń glukozy i insuliny w porównaniu z osobami bez cukrzycy wątrobowy wychwyty glukozy był zmniejszony o więcej niż 50%. Pacjentom z cukrzycą typu 2 brakuje zatem czynnika jelitowego odpowiedzialnego za nasilenie wychwyty glukozy przez wątrobę po spożyciu węglowodanów.

Podsumowanie: patogeneza. Do nietolerancji glukozy u chorych na cukrzycę typu 2 przyczyniają się zaburzona sekrecja insuliny, zmniejszony wychwyty glukozy przez mięśnie, zwiększona HPG oraz zmniejszony wychwyty glukozy przez wątrobę.

„Dysharmoniczny kwartet” (dodatkowa ryc. A4, dostępna *on-line*)

W ostatniej dekadzie stwierdzono, że komórki tkanki tłuszczowej również odgrywają istotną rolę w patogenezie cukrzycy typu 2. Łącznie komórka tłuszczowa oraz jej troje „przyjaciół” — mięśnie, wątroba i komórka beta — tworzą harmonijny albo może raczej „dysharmoniczny kwartet”, ponieważ efekty ich współdziałania są **bardzo niekorzystne dla chorego na cukrzycę typu 2**. Istnieją liczne dowody świadczące o roli zaburzonego metabolizmu adipocytów oraz zmienionej topografii tkanki tłuszczowej w patogenezie nietolerancji glukozy w cukrzycy typu 2 [17, 26, 68, 127, 175–178]:

- komórki tłuszczowe cechują się insulinoopornością na antylipolityczne działanie insuliny, co prowadzi do podwyższenia stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy [26, 140, 175–179];
- przewlekłe podwyższone stężenie wolnych kwasów tłuszczowych stymuluje glukoneogenezę

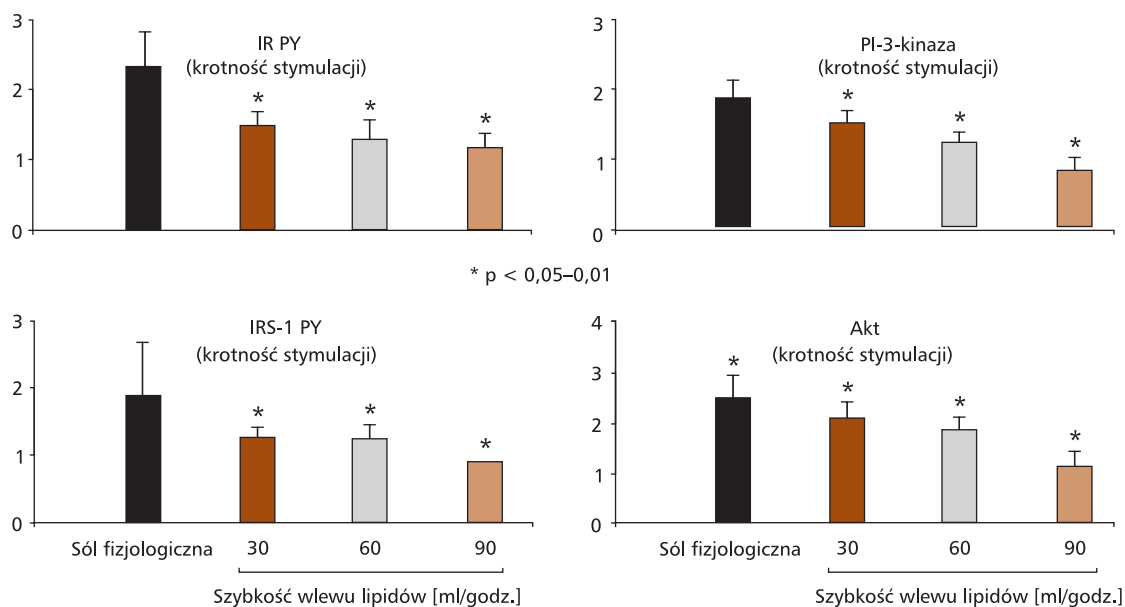
[180–182], wywołuje insulinooporność w komórkach wątroby i mięśni [142, 183–185] oraz zaburza syntezę insuliny [24, 186]. Te wywołane podwyższonym stężeniem wolnych kwasów tłuszczowych zaburzenia określa się jako lipotoksyczność;

- dysfunkcyjne komórki tłuszczowe produkują nadmierne ilości adipocytokin, wywołujących insulinooporność i miażdżycę, a nie produkują prawidłowych ilości adipocytokin uwrażliwiających na działanie insuliny, takich jak adiponektyna [175, 176];
- powiększone komórki tkanki tłuszczowej są odporne na działanie insuliny i mają zmniejszoną zdolność do gromadzenia tłuszczu [187, 188]. Gdy zdolności magazynowania adipocytów zostaną przekroczone, tłuszcze przenikają do komórek mięśniowych, wątrobowych i komórek beta, wywołując oporność na działanie insuliny w wątrobie i tkance mięśniowej oraz zaburzenia wydzielania insuliny [175, 176]. Lipidy mogą również dostawać się do mięśni gładkich naczyń tętnicznych, przyspieszając rozwój miażdżycy.

Za pomocą ^{14}C palmitynianu oraz metody klamry insulinowej Groop i wsp. [26] wykazali, że antylipolityczne działanie insuliny było istotnie zmniejszone u szczupłych chorych na cukrzycę typu 2, jak również u osób otyłych niechorujących na cukrzycę [140]. Zarówno u pacjentów z cukrzycą typu 2 (dodatkowa ryc. A5, dostępna *on-line*), jak i u otyłych osób z prawidłową tolerancją glukozy zdolność insuliny do zmniejszania stężenia w surowicy krwi i hamowania obrotu wolnych kwasów tłuszczowych jest istotnie obniżona w porównaniu z osobami szczupłymi z prawidłową tolerancją glukozy dla wszystkich stężeń insuliny — od fizjologicznych do farmakologicznych.

Wielu badaczy — między innymi Boden, Shulman i autor niniejszej pracy [181, 182, 185, 189] — wykazało, że fizjologiczne podwyższenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy krwi stymuluje HGP i pogarsza stymulowany insuliną wychwyty glukozy w wątrobie [190] i w mięśniach [151, 182–185, 189–194]. Jak wspomniano, zespół autora oraz inni badacze [24, 186] wykazali, że podwyższone stężenie wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy powoduje zahamowanie sekrecji insuliny.

Wiele lat temu Randle i wsp. [195] opisali słynny dziś cykl kompetycji substratów, w którym zwiększona oksydacja wolnych kwasów tłuszczowych w tkance mięśniowej zaburza proces oksydacji glukozy. Mimo że z pewnością istnieje kompetycja substratów pomiędzy wolnymi kwasami tłuszczowymi



Rycina 11. Wpływ wlewu lipidów (w celu fizjologicznego–farmakologicznego podwyższenia stężenia wolnych kwasów tłuszczowych) na przewodzenie sygnałów insulinowych u zdrowych osób bez cukrzycy [201]; PY (*phosphorylation*) — fosforylacja; IR (*insulin receptor*) — receptor insulinowy; IRS-1 (*insulin receptor substrate 1*) — substrat receptora insulinowego 1

i glukozą w odniesieniu do metabolizmu oksydacyjnego [196, 197], wykazano, że wolne kwasy tłuszczowe mają niezależny wpływ hamujący na syntezę glikogenu [198, 199] oraz na transport i fosforylację glukozy [192, 200].

Ostatnio zespół autora badał wpływ trwającego 4 godziny wlewu lipidów v. sól fizjologiczna na przewodzenie sygnałowania insuliny u zdrowych szczupłych osób z prawidłową tolerancją węglowodanów [201]. Lipidy podawano w 3 różnych szybkościach (30, 60, 90 ml/godz.), tak aby spowodować fizjologiczne i farmakologiczne podwyższenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych. Podczas badania kontrolnego z wlewem soli fizjologicznej insulina spowodowała wzrost całkowitej utylizacji glukozy z 2,7 do 10,8 mg/kg/min. Wlew lipidów wywołał zależne od dawki zmniejszenie całkowitego zużycia glukozy odpowiednio o 22, 30 i 34%, co odpowiada przede wszystkim zużyciu przez tkankę mięśniową. W porównaniu z badaniem kontrolnym z wlewem soli fizjologicznej wlew lipidów spowodował zależne od dawki hamowanie fosforylacji tyrozynowej receptora insulinowego w mięśniach, fosforylację reszt tyrozynowych IRS-1, aktywności PI-3-kinazy i fosforylacji seryny Akt (ryc. 11).

Po dostaniu się kwasów tłuszczowych do komórki mogą one ulec przemianie do triglicerydów, które są obojętne, lub do toksycznych metabolitów lipidowych, takich jak tłuszczowy acylCoA, diacylglicerol oraz ceramidy. Za pomocą spektrografii rezonansu magnetycznego zespół autora obliczył za-

wartość triglicerydów w komórkach mięśniowych u zdrowych osób z prawidłową tolerancją glukozy oraz u chorych z cukrzycą typu 2 i wykazał, że zawartość lipidów w tkance mięśniowej była istotnie wyższa w grupie chorych na cukrzycę (R.A.D., dane nieopublikowane). Podobne wyniki uzyskali Petersen i wsp. [202]. Stężenie tłuszczowych acylCoA, które hamują sygnałowanie insuliny [203, 204], było również istotnie podwyższone w tkance mięśniowej osób z cukrzycą typu 2 [205, 206]. Chorych na cukrzycę leczono pioglitazonem, powodującym wzrost ekspresji aktywowanego proliferatorem peroksyzomu γ koaktywatora 1 (PGC-1, *proliferator-activated γ coactivator 1*) [207]. Proliferator peroksyzomu γ koaktywatora 1 jest głównym regulatorem mitochondrialnej biogenezy i wzmaga ekspresję wielu genów zaangażowanych w oksydacyjną fosforylację mitochondrialną [208–210]. Pioglitazon wywołał redukcję stężenia lipidów i tłuszczowego acylCoA w komórkach, co ściśle wiązało się z poprawą zależnego od insuliny zużycia glukozy w tkance mięśniowej [205]. Po zmniejszeniu stężenia tłuszczowego acylCoA w komórkach za pomocą acipimoksu, silnego inhibitora lipolizy zaobserwowano podobną poprawę zależnego od insuliny zużycia glukozy [206]. Obecność podwyższonego stężenia diacylglicerolu w komórce [194, 211] i ceramidów [212, 213] wykazano u chorych na cukrzycę typu 2 oraz u otyłych osób z prawidłowym metabolizmem węglowodanów; obserwowano również jego związek z insulinopornością i zaburzonym sygnałowaniem insuli-

ny w mięśniach. Ostatnio wykazano, że trwający 48 godzin wlew z lipidów, w celu uzyskania około 1,5–2,5-krotnego wzrostu stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, powodował hamowanie ekspresji PGC1 α , PGC β , PDHA1 oraz wielu genów mitochondrialnych zaangażowanych w oksydacyjną fosforylację w tkance mięśniowej [214]. Ta reakcja przypominała wzór ekspresji genów obserwowany u chorych na cukrzycę typu 2 oraz u osób z prawidłową tolerancją glukozy i insulinoopornością będących potomkami obojga rodziców z cukrzycą typu 2 [215, 216]. Ostatnio zespół autora badał wpływ palmitoilu karnityny na syntezę ATP w mitochondriach wyizolowanych z mięśni osób z prawidłową tolerancją glukozy [217]. Niskie stężenie palmitoilu karnityny (1–4 $\mu\text{mol/l}$) zwiększyło syntezę ATP. Jednak stężenia tego związku powyżej 4 $\mu\text{mol/l}$ wiązały się ze znacznym hamowaniem syntezy ATP oraz zmniejszeniem wewnętrznego mitochondrialnego potencjału błonowego, stanowiącym siłę napędową dla transportu elektronów. Wszystkie te obserwacje potwierdzają rolę lipotoksyczności oraz insulinooporności adipocytów w patogenezie cukrzycy typu 2.

„Fundamentalny kwintet”

Chociaż komórka tłuszczowa jest ważnym elementem „dysharmonicznego kwartetu”, należy wprowadzić kolejny składnik i uwzględnić tkanki przewododu pokarmowego jako piąty składnik w tym zespole.

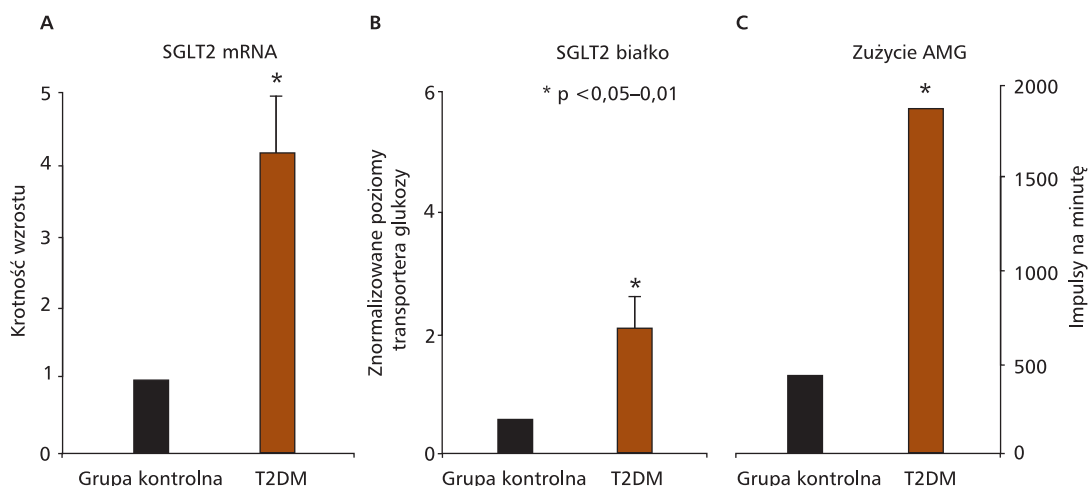
Spożycie glukozy wywołuje silniejszą odpowiedź insulinową niż podanie insuliny dożylnie naśladujące profil glikemii obserwowany przy glukozie przyjętej doustnie [98–100]. Za większość (> 99%) tego efektu inkretynowego odpowiadają 2 hormony: GLP-1 oraz GIP [98–100]. Jak wspomniano wcześniej, wydzielanie GLP-1 przez komórki L w dystalnym odcinku jelita cienkiego jest zmniejszone [98–100], podczas gdy wydzielanie GIP przez komórki K w bardziej proksymalnym odcinku jest podwyższone, choć stwierdza się oporność na stymulujący wpływ GIP na wydzielanie insuliny [102–105]. Także GLP 1 jest silnym inhibitorem wydzielania glukagonu [98–100], a zmniejszona odpowiedź GLP-1 przyczynia się do paradoksalnego wzrostu wydzielania glukagonu oraz zaburzeń supresji HGP, które występują po spożyciu mieszanego posiłku [218]. Najwyraźniej jelito jest istotnym organem endokrynologicznym i odgrywa rolę w patogenezie cukrzycy typu 2.

Badania przeprowadzone w laboratorium autora wykazały, że u zdrowych osób z prawidłową tolerancją węglowodanów około połowa supresji HGP, która odbywa się po spożyciu mieszanego posiłku, jest wtórna do hamowania sekrecji gluka-

gonu, druga połowa zależy od wzrostu wydzielania insuliny, a stosunek insulina/glukagon silnie korelował z supresją HGP podczas posiłku [218]. Stwierdzono również, że duża ilość spożytej glukozy nie pojawiła się w krążeniu ogólnoustrojowym, co potwierdza obserwacje poczynione we wcześniejszych badaniach [28, 170–172]. Może to wynikać z opóźnionego opróżniania żołądka, co jest znanym skutkiem działania eksenatydu lub wzrostu trzewnego (głównie wątrobowego) zużycia glukozy. Aby zbadać zagadnienie w bardziej bezpośredni sposób, u chorych na cukrzycę typu 2 wykonano 6-godzinny test tolerancji posiłku z zastosowaniem techniki podwójnych znaczników (1-¹⁴C glukoza doustnie i 3-³H glukoza dożylnie) przed 2 tygodniami terapii eksenatydem i po leczeniu tym preparatem [219]. Eksenatydu nie podawano w dniu badania. Spożytą glukozę oznakowano acetaminofenem, aby obserwować opróżnianie żołądka. Eksenatydy spowodował istotne obniżenie stężenia glukozy na czczo i po posiłku testowym w porównaniu z badaniem wyjściowym przeprowadzonym przed podaniem eksenatydu. Wzrost wskaźnika wydzielania insuliny podzielony przez wzrost wartości glikemii zwiększył się ponad 2-krotnie, wskazując na silne stymulujące działanie eksenatydu na funkcję komórek beta. Wzrost wydzielania insuliny wraz ze zmniejszeniem sekrecji glukagonu wywołały zmniejszenie HGP po spożyciu mieszanego posiłku. Opróżnianie żołądka pod wpływem eksenatydu nie zmieniło się, ponieważ ostatnią dawkę podano ponad 16 godzin przed posiłkiem. Ani trzewne, ani obwodowe zużycie glukozy istotnie się nie zmieniło. Zatem podstawowe działanie eksenatydu poprawiające tolerancję glukozy wiąże się z supresją HGP przez inkretyny. Ostatnio Edgerton i wsp. [220] i Ionut i wsp. [221] przedstawili dowody potwierdzające, że GLP-1 nasila wątrobowy wychwyty spożytej glukozy u psów.

„Szorstki sekstet”

Szóstym elementem sekstetu jest komórka alfa trzustki. Wielu badaczy już w latach 70. XX wieku wykazało, że podstawowe stężenie glukagonu jest podwyższone u chorych na cukrzycę typu 2 [119–121, 222–224]. Baron i wsp. [122] wskazali na istotny udział podwyższonego stężenia glukagonu na czczo w podwyższonej podstawowej HGP u chorych na cukrzycę typu 2. W porównaniu z osobami z grupy kontrolnej u chorych na cukrzycę stwierdzano znacznie zwiększoną podstawową HGP, która wiązała się ze wzrostem stężenia glukagonu w surowicy krwi na czczo. Po wlewie somatostatyny stężenie glukagonu w surowicy obniżyło się o 44%, przy to-



Rycina 12. mRNA (A) i białko (B) transportera glukozy zależnego od sodu (SGLT2, *sodium glucose co-transporter 2*) oraz transport glukozy alfa-metylo-D-glukopiranozydu (AMG, *α-methyl-D-glucopyranosid*) (C) są podwyższone w hodowanych komórkach nabłonka proksymalnych cewek nerkowych chorych na cukrzycę typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes mellitus*) v. osoby bez cukrzycy (grupa kontrolna) [232]

warzyszącym spadku podstawowej HGP o 58%. Te obserwacje potwierdziły ostatecznie zasadniczą rolę podwyższonego stężenia glukagonu w stwierdzonej u chorych na cukrzycę typu 2 hiperglikemii na czczo. Istnieją również dane wskazujące na nadwrażliwość wątroby na stymulujące działanie glukagonu na glukoneogenezę w wątrobie [120].

Posumowując, leki hamujące sekrecję glukagonu lub blokujące receptor glukagonowy mogą być skuteczne w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2. Jednym z takich leków jest eksenatyd [225], choć wykazano również skuteczność preparatów będących antagonistami receptora glukagonowego [226].

Septet

Kolejnym i odkrytym ostatnio elementem uczestniczącym w patogenezie cukrzycy typu 2 jest nerka, która obok mięśni, wątroby, komórek beta i alfa, adipocytów oraz jelita tworzy septet. Nerki filtrują około 162 g [(wskaźnik filtracji kłębuszkowej — 180 l/d.) × (stężenie glikemii na czczo — 900 mg/l)] glukozy każdego dnia. Aż 90% filtrowanej glukozy ulega reabsorpcji przez transporter SGLT2 w kanalikule krętym proksymalnym, a pozostałe 10% — przy udziale transportera SGLT1 w prostym odcinku zstępującego fragmentu cewki proksymalnej [227]. Dlatego w warunkach prawidłowych glukoza nie pojawia się w moczu.

W modelach zwierzęcych cukrzycy zarówno typu 1, jak i 2 maksymalna zdolność reabsorpcji w cewkach nerkowych lub T_m dla glukozy jest podwyższona [228–230]. U osób z cukrzycą typu 1 Mogensen [231] wykazał wzrost T_m dla glukozy. U chorych na cukrzycę typu 2 nie badano T_m dla glukozy.

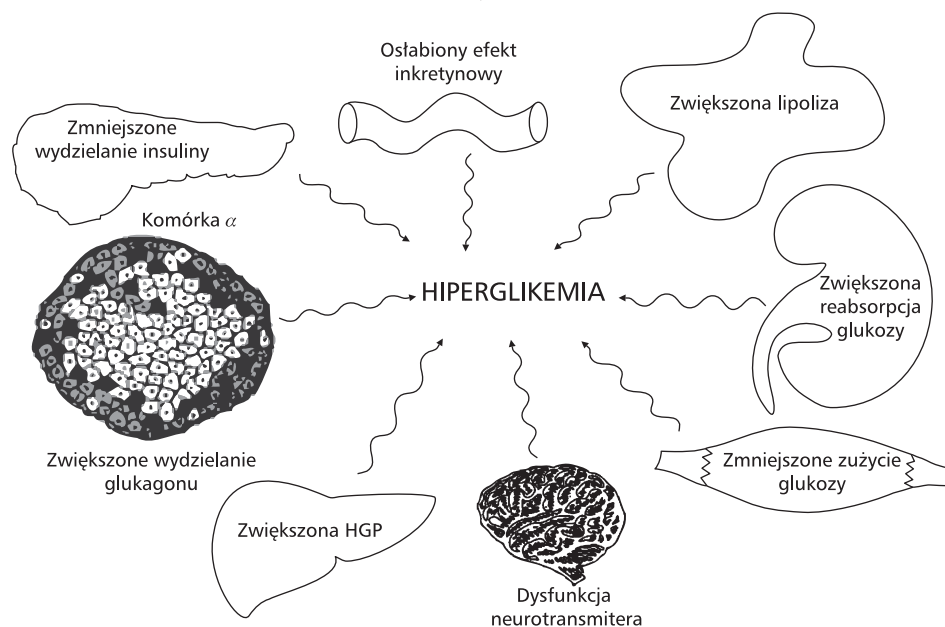
Jednak w hodowli ludzkich komórek nerkowych cewek bliższych pochodzących od osób z cukrzycą typu 2 wykazano istotnie podwyższone stężenia SGLT2 mRNA i białka oraz 4-krotny wzrost zużycia α -metyl-D-glukopiranozydu (AMG, *α-methyl-D-glucopyranoside*), niepodlegającego metabolizmowi analogu glukozy (ryc. 12) [232].

Te obserwacje mają istotne znaczenie kliniczne. Odpowiedź adaptacyjna nerek, polegająca na zachowywaniu glukozy, która ma zasadnicze znaczenie dla zaspokojenia potrzeb energetycznych organizmu, zwłaszcza mózgu i innych tkanek nerwowych, które obligatoryjnie wymagają zużycia glukozy, jest odpowiedzią niekorzystną u chorego na cukrzycę. Zamiast zwiększyć wydalanie glukozy z moczem w celu korekty hiperglikemii, nerki ją zatrzymują. Co gorsze, zdolność nerek chorego na cukrzycę do reabsorpcji glukozy wydaje się zwiększona poprzez bezwzględny wzrost pojemności reabsorpcyjnej dla glukozy.

Posumowując, rozwój terapii, które hamują reabsorpcję glukozy w proksymalnym odcinku cewek nerkowych, stanowi racjonalne podejście do leczenia cukrzycy typu 2 [227].

„Złowieszczy oktet”

Ostatnim i może najważniejszym członkiem zespołu, odgrywającym rolę w patogenezie cukrzycy typu 2, jest mózg, który razem z pozostałymi 7 elementami tworzy „złowieszczy oktet” (ryc. 13). Staje się oczywiste, że obecna epidemia cukrzycy jest spowodowana epidemią otyłości [207, 233]. Porte i wsp. oraz inni badacze [234–237] jako jedni z pierwszych wykazali, że u szczurów insulina hamuje apetyt. Osoby otyłe, zarówno z cukrzycą, jak i z prawidłowym



Rycina 13. „Złowieszczy oktet”. Więcej szczegółów w tekście

metabolizmem węglowodanów, charakteryzują się insulinoopornością i kompensacyjną hiperinsulinemią. Jednak spożycie pokarmów jest większe u osób otyłych, mimo występowania hiperinsulinemii, i można sądzić, że insulinooporność występująca w tkankach obwodowych dotyczy również mózgu.

W laboratorium autora próbowano się zająć zagadnieniem zaburzeń regulacji apetytu przez insulinę u osób otyłych za pomocą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) w celu oceny odpowiedzi tkanki mózgowej na spożycie glukozy [238]. Po spożyciu glukozy zaobserwowano 2 obszary w rejonie podwzgórza, gdzie wystąpiło stałe hamowanie: dolny tylny rejon, w którym znajdują się jądra brzuszno-przyśrodkowe oraz rejon górny tylny obejmujący jądra przykomorowe. W obu tych obszarach, stanowiących główne ośrodki regulacji apetytu, zakres hamowania po spożyciu glukozy był zmniejszony u osób otyłych z insulinoopornością i prawidłową tolerancją węglowodanów, jak również obserwowano opóźnienie w czasie niezbędnym do uzyskania maksymalnej odpowiedzi hamującej, mimo że odpowiedź insulinowa była istotnie wyższa w grupie osób otyłych. Nie jest jasne, czy zaburzenia stwierdzone w MRI u osób otyłych odgrywają rolę w powstawaniu, czy też stanowią konsekwencję insulinooporności i przyrostu masy ciała. Jednak te wyniki świadczą o tym, że mózg, podobnie jak inne organy (wątroba, mięśnie, tkanka tłuszczowa), może być oporny na działanie insuliny. Badania Obici i wsp. [239, 240] przeprowadzone na gryzoniach dostarczyły również dowodów na istnienie

Tabela 1. Patogeneza cukrzycy typu 2: skutki terapeutyczne

Efektywne leczenie cukrzycy typu 2 wymaga jednoczesnego stosowania wielu leków w celu skorygowania licznych zaburzeń patofizjologicznych

Leczenie powinno opierać się na poznanych zaburzeniach patogenetycznych, a nie tylko na obniżeniu stężenia HbA_{1c}

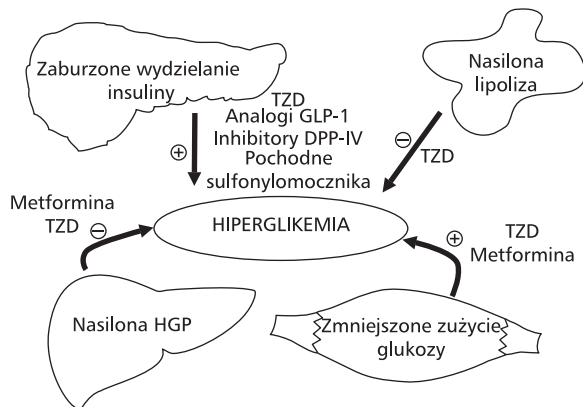
Terapię należy rozpoczynać wcześnie, aby skutecznie zapobiegać rozwojowi niewydolności komórek beta

insulinooporności tkanki mózgowej prowadzącej do zwiększenia HGP oraz zmniejszenia zużycia glukozy w tkance mięśniowej.

Skutki terapeutyczne

Przedstawiona powyżej analiza patofizjologii cukrzycy typu 2 ma istotne skutki terapeutyczne (tab. 1). Po pierwsze skuteczne leczenie cukrzycy typu 2 wymaga jednoczesnego stosowania wielu leków korygujących liczne zaburzenia metaboliczne. Po drugie leczenie powinno polegać na poznaniu nieprawidłowości patogenetycznej, a nie tylko dążyć do redukcji wartości HbA_{1c}. Po trzecie terapię należy rozpoczynać wcześnie, jeżeli jej celem jest prewencja utraty funkcji przez komórki beta.

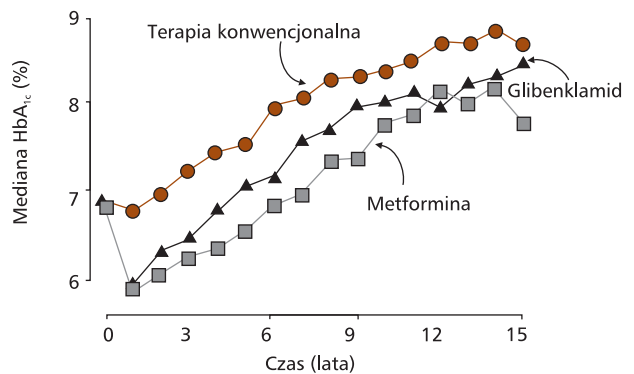
Istnieje kilka dostępnych obecnie opcji terapeutycznych w odniesieniu do 4 zasadniczych zaburzeń patofizjologicznych obecnych w cukrzycy typu 2 (ryc. 14). Autor wykazał, że na poziomie wątroby zarówno metformina [241–243], jak i tiazolidynodiony



Rycina 14. Leczenie cukrzycy typu 2 na podstawie patofizjologii. Więcej szczegółów w tekście; TZD (*thiazolidinedione*) — tiazolidynodion; GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) — glukagonopodobny peptyd 1; DPP-IV (*dipeptidyl peptidase IV*) — dipeptydyl peptydazy IV; HGP (*hepatic glucose protection*) — wątrobowa produkcja glukozy

[175, 244–252] uwrażliwiają tkanki na działanie insuliny oraz zmniejszają nasiloną glukoneogenezę w wątrobie [220, 221] charakterystyczną dla chorych na cukrzycę typu 2. W tkance mięśniowej tiazolidynodiony również uwrażliwiają komórki na działanie insuliny [244–252], a działanie metforminy jest tutaj słabe [241, 243, 253]. Ponieważ tiazolidynodiony działają poprzez klasyczny szlak sygnałowania insuliny [150, 254], podczas gdy metformina działa poprzez szlak kinazy AMP [255, 256], terapia łączona tiazolidynodionami i metforminą ma całkowicie addytywny efekt w zmniejszeniu stężenia HbA_{1c} [257–265] i nie grozi hipoglikemią, ponieważ oba leki uwrażliwiają na działanie własnej insuliny, a nie nasilają jej wydzielania. W tkance tłuszczowej tiazolidynodiony także zwiększają wrażliwość na insulinę i silnie hamują lipolizę [263]. Leki te skutecznie mobilizują tłuszcz z wątroby, mięśni oraz komórek beta, zmniejszając w ten sposób lipotoksyczność [175, 176, 205, 264–267].

Na poziomie komórek beta wykazano, że tylko tiazolidynodiony poprawiają i sprzyjają zachowaniu funkcji komórek beta [75, 268] oraz zapewniają trwałą kontrolę glikemii [167, 168, 260, 268–272]. Istnieją również dowody na to, że analogi GLP-1 długo zachowują funkcję komórek beta [273–275]. Mimo to grupy leków, które najczęściej przepisuje się w Stanach Zjednoczonych i na świecie, to pochodne sulfonilomocznika i metformina, choć żaden z nich nie wywiera istotnego ochronnego wpływu na komórki beta. Jest to dość ważne zagadnienie, ponieważ postępująca utrata funkcji stanowi podstawowe zaburzenie odpowiedzialne za rozwój jaw-

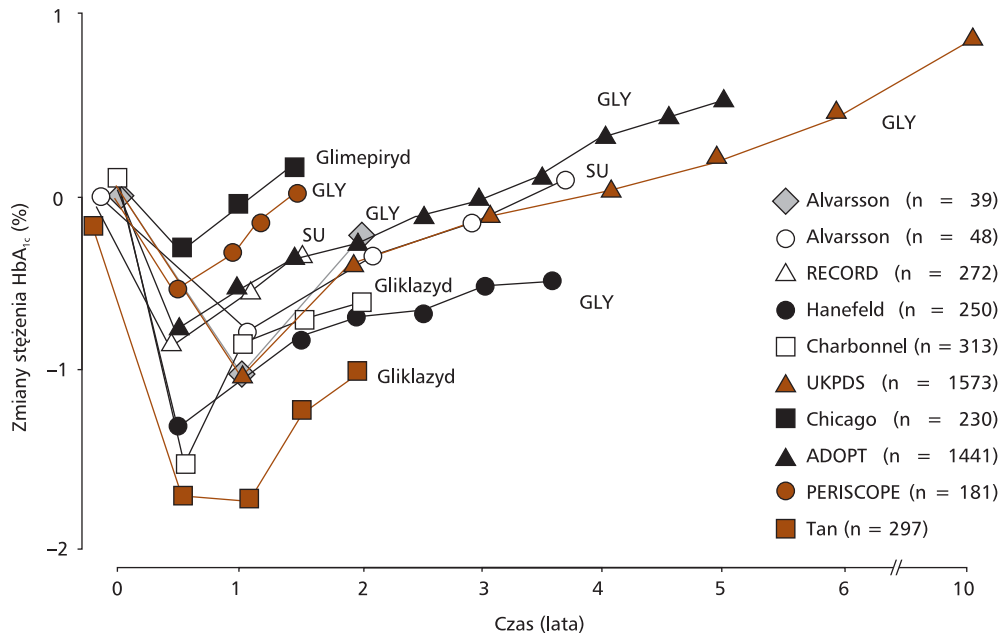


Rycina 15. Wpływ leczenia pochodnymi sulfonilomocznika (glibenklamid = gliburyd) i metforminą na stężenie HbA_{1c} w surowicy krwi u chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2. Terapia konwencjonalna obejmowała dietę oraz wysiłek fizyczny [36, 279]

nej cukrzycy oraz progresywny wzrost stężenia HbA_{1c} (ryc. 2 i dodatkowa ryc. A1, dostępna *on-line*).

Pochodne sulfonilomocznika i metformina.

Profesor Robert Turner w badaniu *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) jako pierwszy wykazał w czasie 15 lat trwania badania, że pochodne sulfonilomocznika nie działają ochronnie w stosunku do funkcji komórek beta u osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 [36]. Po początkowym obniżeniu stężenia HbA_{1c} u pacjentów leczonych pochodnymi sulfonilomocznika obserwuje się postępujące pogorszenie kontroli glikemii oraz równoległy wzrost stężenia HbA_{1c} w grupie chorych leczonych w sposób konwencjonalny (ryc. 15). Ponadto na podstawie UKPDS stwierdzono, że pochodne sulfonilomocznika nie wykazują istotnego działania przeciwmiażdżycowego [34], a w niektórych badaniach sugerowano nawet, że leki z tej grupy mogą przyspieszać proces rozwoju miażdżycy [276, 277]. Podobnie u osób leczonych metforminą w badaniu UKPDS po początkowym obniżeniu HbA_{1c} wywołanym hamującym wpływem biguanidów na HGP również obserwowano postępujące pogorszenie wyrównania glikemii (ryc. 15) [278]. Za pomocą HOMA-β profesorowie Holman i Turner wykazali, że wzrost odsetka HbA_{1c} obserwowany w trakcie leczenia zarówno pochodnymi sulfonilomocznika, jak i metforminą wynika z progresywnego pogarszania funkcji komórek beta i że po 3 latach około 50% chorych na cukrzycę wymagało wprowadzenia dodatkowego leku w celu utrzymania HbA_{1c} poniżej 7% [279–284]. Choć istnieją pewne dane z badań *in vitro* świadczące o tym, że metformina poprawia funkcję komórek beta i zapobiega ich apoptozie [285, 286], dane *in vivo* z badania UKPDS nie potwierdzają tej obserwacji.

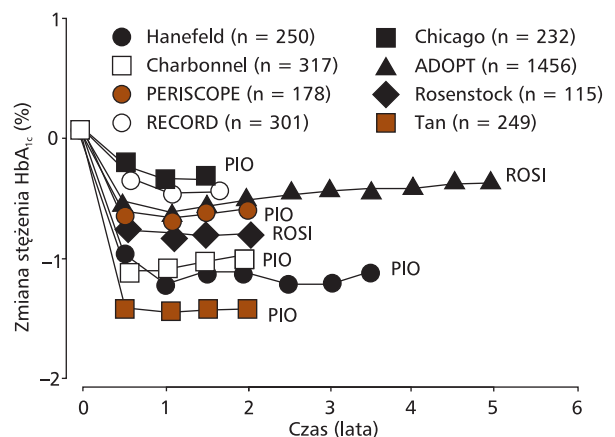


Rycina 16. Podsumowanie badań analizujących wpływ leczenia pochodnymi sulfonilomocznika (SU, *sulfonilurea*) v. placebo lub v. aktywny komparator na stężenie HbA_{1c} u chorych na cukrzycę typu 2 [36, 166, 167, 260, 269–273, 279–285]. Więcej szczegółów w tekście; GLY (*glyburide*) — gliburid

Wykazano jednak, że metformina zmniejsza częstość powikłań z grupy makroangiopatii [278] [obecnie liczba chorych na cukrzycę w grupie leczonej metforminą (n = 342) uważana byłaby za zbyt małą, aby na jej podstawie formułować jakiegokolwiek wnioski dotyczące ochronnego działania na układ sercowo-naczyniowy].

Należy zauważyć, że UKPDS było oryginalnie zaprojektowane jako badanie oceniające monoterapię. Jednak po 3 latach stało się oczywiste, że monoterapia metforminą czy lekami z grupy pochodnych sulfonilomocznika nie zapobiegły postępującej niewydolności komórek beta ani nie spowodowały stabilizacji HbA_{1c} na poziomie wyjściowym [279–283]. Dlatego zmieniono protokół badania, tak aby można było dodać metforminę do pochodnych sulfonilomocznika lub pochodną sulfonilomocznika do metforminy i/lub insulinę do pochodnej sulfonilomocznika [279–283]. Chociaż dodanie drugiego doustnego leku przeciw cukrzycowego spowodowało poprawę kontroli glikemii po początkowym obniżeniu stężenia HbA_{1c}, funkcja komórek beta nadal ulegała stopniowemu pogorszeniu, a stężenie HbA_{1c} wzrastało.

Wyniki badania *A Diabetes Outcome Progression Trial* (ADOPT) [268] były podobne do rezultatów uzyskanych w UKPDS. U chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą leczonych gliburidem po początkowym spadku następował stopniowy wzrost stężenia HbA_{1c} z powodu utraty funkcji komórek beta (ryc. 16). Rozyglitazon, przeciwnie, powodował zmniejszenie stężenia HbA_{1c}, które utrzymywało się przez 5 lat trwania



Rycina 17. Podsumowanie badań analizujących wpływ tiazolidynodionów v. placebo lub v. aktywny komparator na stężenie HbA_{1c} u chorych na cukrzycę typu 2 [167, 168, 260, 268–273]. Więcej szczegółów w tekście; PIO (*pioglitazone*) — pioglitazon, ROSI (*rosiglitazone*) — rozyglitazon

badania z powodu zachowania funkcji komórek beta (ryc. 17). Tempo, w jakim postępowała utrata funkcji komórek beta, było 3,5-krotnie większe w grupie leczonej gliburidem w porównaniu z grupą otrzymującą rozyglitazon. Chociaż metformina wywoływała bardziej trwały efekt w postaci obniżenia wartości HbA_{1c} niż sulfonilomoczniki w badaniu ADOPT, wiązał się on jednak z postępującym wzrostem stężenia HbA_{1c} oraz postępującym pogorszeniem funkcji komórek beta po pierwszym roku terapii [268].

W wielu trwających ponad 1,5 roku badaniach porównawczych lub kontrolowanych placebo oce-

niano zdolność pochodnych sulfonilomocznika do wywoływania trwałej redukcji HbA_{1c} u chorych na cukrzycę typu 2. We wszystkich tych badaniach [36, 166, 167, 260, 268–272] wykazano, że po początkowym obniżeniu HbA_{1c} stosowanie różnych pochodnych sulfonilomocznika, takich jak gliburyd, glimepiryd i gliklazyd, wiązało się z postępującym pogorszeniem funkcji komórek beta z towarzyszącą utratą kontroli glikemii (ryc. 16). Nie ma wyjątków od utraty kontroli glikemii podczas leczenia pochodnymi sulfonilomocznika po początkowych 18 miesiącach leczenia. Wyniki badań wskazują, że obniżenie glikemii wywołane przez pochodne sulfonilomocznika nie jest trwałe i że utrata kontroli glikemii wiąże się z postępującą niewydolnością komórek beta [36, 37, 166, 167, 268–272, 279–283].

Tiazolidynodiony. W przeciwieństwie do pochodnych sulfonilomocznika w 8 porównawczych lub kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem tiazolidynodionów, z których każde trwało ponad 1,5 roku, uzyskano zupełnie inne wyniki (ryc. 17) [167, 168, 268–272]. Po początkowym obniżeniu HbA_{1c} efekt terapeutyczny utrzymywał się dzięki zachowaniu funkcji komórek beta u chorych na cukrzycę typu 2. Oprócz tych badań prowadzonych wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 opublikowano jeszcze 5 prac z udziałem osób z IGT, w których zaobserwowano, że stosowanie tiazolidynodionów zapobiegało progresji IGT do jawnej cukrzycy typu 2 [286–290]. W badaniu *Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication* (DREAM) wykazano redukcję rozwoju cukrzycy typu 2 o 62% przy stosowaniu rosiglitazonu [287], podczas gdy w badaniu *Actos Now for Prevention of Diabetes* (ACT NOW) [290] stwierdzono redukcję konwersji IGT do cukrzycy typu 2 o 81% przy stosowaniu pioglitazonu. Wszystkie z 5 badań udowodniły, że oprócz działania polegającego na uwrażliwieniu na insulinę, tiazolidynodiony mają również ochronny wpływ na komórki beta trzustki. W badaniu ACT NOW poprawę wskaźnika wydzielania insuliny/insulinooporność (wskaźnik funkcji komórek beta) wykazano zarówno za pomocą OGTT, jak i dożylnego testu tolerancji glukozy z częstym pobieraniem próbek krwi. Podobne rezultaty uzyskano w badaniach *Troglitazone In Prevention Of Diabetes* (TRIPOD) i *Pioglitazone In Prevention Of Diabetes* (PIPOD) [286, 289], w których rozwój cukrzycy u kobiet pochodzenia latynoskiego, u których wcześniej rozpoznano cukrzycę ciążową, zmniejszył się odpowiednio o 52% i 62%. W wielu badaniach *in vivo* oraz *in vitro* z wysepkami trzustkowymi ludzkimi i pochodzącymi od gryzoni wykazano, że tiazolidynodiony mają ochronny wpływ na funkcję komórki beta [291–295].

Analogi GLP-1. Jak wykazano, inkretyny poprawiają funkcję komórek beta i długotrwale utrzymują dobrą kontrolę glikemii. Bunck i wsp. [273] zbadali 69 chorych na cukrzycę typu 2 leczonych metforminą — średni wiek badanych wynosił 58 lat, a wskaźnik masy ciała — 30,5 kg/m². Uczestnicy badania otrzymali insulinę glarginę lub eksenatyd, za pomocą których w obu grupach uzyskano podobne obniżenie HbA_{1c} — do 6,8%. Przed rokiem i po upływie roku oznaczono wydzielanie peptydu C za pomocą trwającego 80 minut badania metodą klamry hiperglikemicznej. Podczas powtórnego badania tą metodą po upływie roku zarówno pierwsza (0–10 min), jak i druga (10–80 min) faza wydzielania insuliny zwiększyły się odpowiednio 1,5- i 2,9-krotnie wśród leczonych eksenatydem w porównaniu z grupą otrzymującą insulinę glarginę. Glargina spowodowała 31-procentowy wzrost odpowiedzi peptydu C podczas badania metodą klamry hiperglikemicznej po upływie roku w porównaniu z pomiarem wykonanym na początku badania. Eksenatyd natomiast zwiększył stosunek ponad 3-krotnie, co wskazuje na silne działanie tego analogu GLP-1 zwiększające funkcje komórek beta.

W trwającym 32 tygodnie kontrolowanym placebo badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby eksenatyd (10 µg 2 × d.) spowodował redukcję HbA_{1c} o około 1,0–1,2% i w znaczący sposób zmniejszył amplitudę wzrostu glikemii poposiłkowej, utrzymując jednocześnie odpowiedź insulinową na poziomie sprzed leczenia [274]. W wyniku tego wskaźnik $\Delta I/\Delta G$ zwiększył się istotnie, co wpłynęło na funkcję komórek beta. Niektórych pacjentów uczestniczących w badaniu obserwowano przez 3,5 roku i stwierdzono, że utrzymywał się u nich spadek HbA_{1c} [275]. Nie wiadomo jednak, czy pacjenci, którzy nie wzięli udziału w dalszej części badania, różnili się pod względem pewnych cech, takich jak wartości kontroli glikemii, od osób kontynuujących badanie. W badaniach *in vivo* u gryzoni [296, 297] oraz w badaniach *in vitro* na hodowanych ludzkich wyspach trzustkowych [298] wykazano, że eksenatyd odpowiednio zwiększa masę komórek beta i zapobiega apoptozie wysp. Czy to działanie zwiększające masę komórek beta będzie również występowało u ludzi chorych na cukrzycę na razie nie wiadomo. Niezależnie od zmian masy komórek beta badania Buncka i wsp. [273] jasno świadczą o istotnym działaniu eksenatydu polegającym na poprawie funkcji komórek beta.

Oprócz działania na komórki beta eksenatyd i inne GLP-1 korzystnie wpływają na 4 innych członków „złowieszczej oktety”: wątrobę (redukcja HGP), komórki alfa (zmniejszenie sekrecji glukagonu), jelito

(uzupełnienie osłabionej odpowiedzi GLP-1) i mózgu (zmniejszenie apetytu i utrata masy ciała). Co ważne, stymulujący wpływ eksenatydu na wydzielanie insuliny zanika, kiedy zostanie osiągnięta normoglikemia, co minimalizuje ryzyko hipoglikemii.

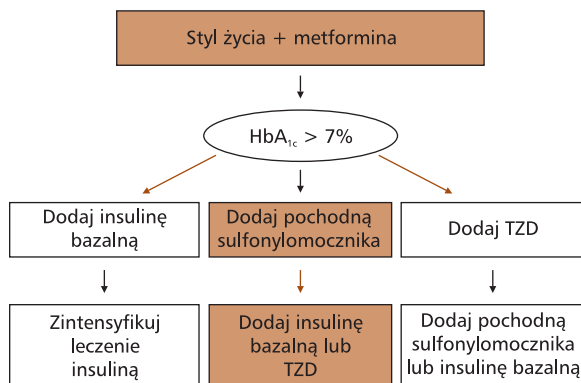
Inhibitory dipeptydyl peptydazy IV. Nie ma długoterminowych badań oceniających wpływ inhibitorów dipeptydyl peptydazy IV (DPP-IV, *dipeptidyl peptidase IV*) na funkcję komórek beta. Jednak w badaniach krótkoterminowych z czasem obserwacji od kilku miesięcy do roku zarówno sitagliptyna, jak i wildagliptyna [98, 99, 299, 300] spowodowały zmniejszenie glikemii poposiłkowej, utrzymując jednocześnie odpowiedź insulinową, co wskazuje na ich pozytywny wpływ na komórki beta. Czy nasilenie wydzielania insuliny przełoży się na zachowanie funkcji komórek beta w dłuższej perspektywie, na razie nie wiadomo. Inhibitory DPP-IV zmniejszają również wydzielanie glukagonu i wraz ze wzrostem insulinemii powodują redukcję podstawowej HGP [301]. Podczas terapii inhibitorami DPP-IV nie stwierdzono hipoglikemii, ale też nie obserwowano zmniejszenia apetytu ani utraty masy ciała.

Podsumowanie. Wprowadzenie tiazolidynodionów i analogów GLP-1 na rynek leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2 oraz ich zdolność zachowania funkcji komórek beta stwarza nowe możliwości terapeutyczne cukrzycy typu 2.

Algorytm leczenia cukrzycy typu 2 American Diabetes Association

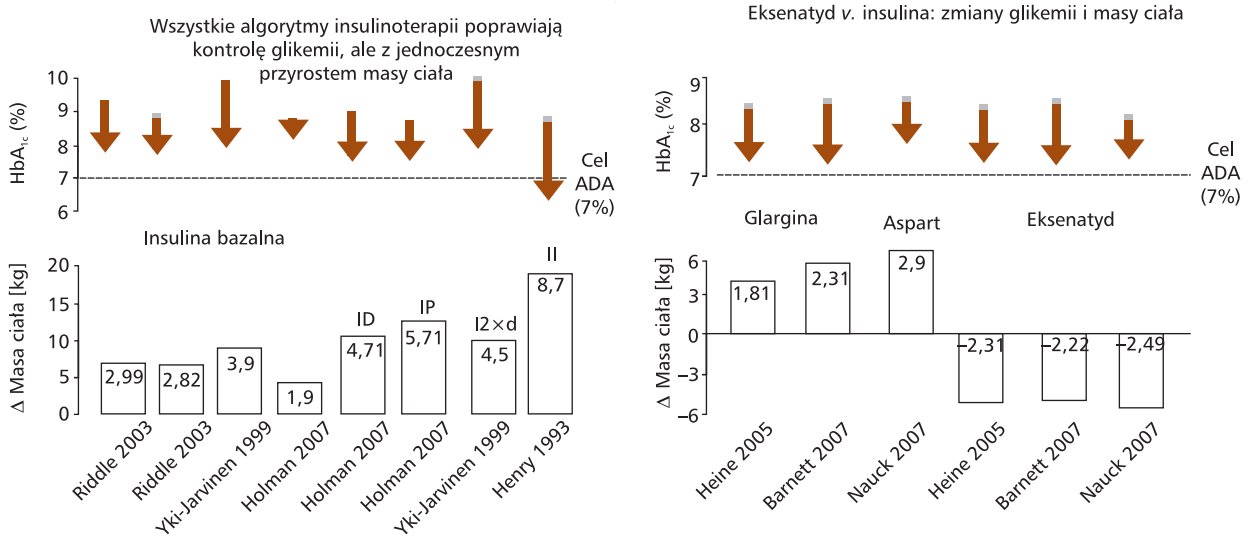
Algorytm leczenia cukrzycy typu 2 *American Diabetes Association* zaleca stopniowanie terapii — polega on na redukcji glikemii, a nie korekcie zaburzeń patofizjologicznych [49]. Rekomenduje na początku modyfikację stylu życia i stosowanie metforminy, a celem postępowania jest obniżenie stężenia HbA_{1c} poniżej 7% (ryc. 18). Jeśli nie udaje się osiągnąć celu lub wystąpi wtórna nieskuteczność terapii, algorytm ten zaleca zastosowanie jednej z poniższych opcji:

- dodanie insuliny NPH w jednym wstrzyknięciu — postępowanie, które nie będzie chętnie wybierane przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej czy też większość endokrynologów/diabetologów w Stanach Zjednoczonych i które raczej nie doprowadzi do uzyskania pożądanego wyrównania glikemii, jak należy sądzić na podstawie wyników badań prowadzonych przez ekspertów w dziedzinie insulinoterapii [302–308]. Ponadto we wszystkich tych badaniach obserwowano częste występowanie hipoglikemii i znaczny przyrost masy ciała (1,87–4,13 kg, średnio 3,85 kg w ciągu 6–12 miesięcy lub krócej) (ryc. 19);

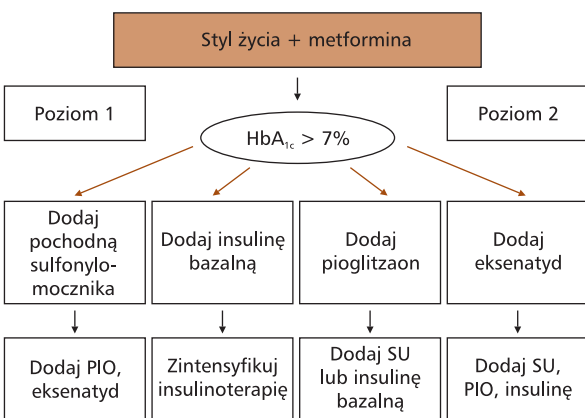


Rycina 18. Algorytm leczenia cukrzycy typu 2 *American Diabetes Association* [49]. Więcej szczegółów w tekście; TZD (*thiazolidinedione*) — tiazolidynodion

— dodanie leku z grupy tiazolidynodionów, która nie cieszy się popularnością z powodu obaw związanych z tymi lekami wyrażonymi w algorytmie ADA. Sugeruje on raczej wybór pochodnych sulfonilomocznika jako drugiego leku przeciwcukrzycowego. Również instytucje finansujące leczenie przychylniej patrzą na taki wybór, ponieważ leki te są stosunkowo niedrogie. Algorytm nie uwzględnia analogów GLP-1 ani inhibitorów DPP-IV [49]. Ponieważ ani metformina, ani pochodne sulfonilomocznika nie mają wpływu ochronnego na funkcję komórki beta (patrz powyżej oraz ryc. 16), 20% zachowanej czynności komórek beta w chwili rozpoznania cukrzycy [40–42] zostanie utraconych do czasu wtórnej nieskuteczności leczenia skojarzonego z zastosowaniem pochodnych sulfonilomocznika oraz metforminy i większość pacjentów będzie wymagało leczenia insuliną. Insulinoterapia to trudne leczenie dla większości lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, a nawet dla doświadczonego diabetologa czy endokrynologa osiągnięcie celów terapii i utrzymanie HbA_{1c} poniżej 7%, nie wspominając już o poniżej 6,5%, bez ryzyka istotnej hipoglikemii i przyrostu masy ciała nie jest łatwe (ryc. 19) [302–308]. Ponadto nie wiadomo, dlaczego należałoby rozpoczynać leczenie insuliną przed zastosowaniem eksenatydu, skoro za pomocą insuliny rzadko udaje się osiągnąć HbA_{1c} poniżej 7%, a istnieje znaczne ryzyko wystąpienia hipoglikemii i przyrostu masy ciała [302–308]. Ostatnio dokonano istotnych zmian w ustaleniach ADA dotyczących leczenia [309]. Pochodne sulfonilomocznika awansowały i zaleca się ich stosowanie, jeśli leczenie dietą i wysiłkiem fizycznym w połączeniu z metforminą nie pozwolą osiągnąć celu leczenia w postaci stężenia HbA_{1c} poniżej 7% (ryc. 20). Z patofizjologicznego punktu widzenia jest to istotny



Rycina 19. Wpływ insuliny i eksenatydu na HbA_{1c} i masę ciała u chorych na cukrzycę typu 2 [302–308]; ID — insulina dwufazowa; IP — insulina poposiłkowa; I2×d — insulina 2 razy dziennie; II — intensywna insulinoterapia

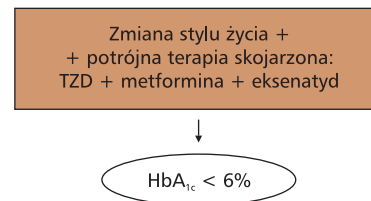


Rycina 20. Zalecenia American Diabetes Association — algorytm leczenia cukrzycy typu 2. Jak wspomniano, nie jest to oficjalne stanowisko ADA [49]. Więcej szczegółów w tekście [301]; PIO (*pioglitazone*) — pioglitazon; SU (*sulfonylurea*) — pochodna sulfonylomocznika

krok do tyłu, ponieważ dowody i dane opierające się na wynikach badań (ryc. 16) wykazują, że pochodne sulfonylomocznika nie mają działania chroniącego funkcję komórek beta i nie zapewniają trwałego wyrównania glikemii. Chociaż ten algorytm nie stanowi oficjalnego stanowiska ADA prawdopodobnie jest tak interpretowany przez płatników refundujących terapię.

Algorytm oparty na zaburzeniach patofizjologicznych

Alternatywny algorytm terapeutyczny jest oparty na znanych zaburzeniach patofizjologicznych występujących w cukrzycy typu 2 (ryc. 21). Algorytm



Rycina 21. Algorytm leczenia cukrzycy typu 2 na podstawie uwarunkowań patofizjologicznych. Więcej szczegółów w tekście; TZD (*thiazolidinedione*) — tiazolidynodion

ten zakłada bardziej racjonalne postępowanie i większe prawdopodobieństwo uzyskania trwałych efektów leczenia. Zgodnie z nim terapię rozpoczyna się od modyfikacji stylu życia oraz potrójnej terapii skojarzonej lekami, które zwiększają wrażliwość na insulinę (tiazolidynodiony i metformina) oraz, co ważniejsze, lekami ochronnie wpływającymi na funkcje komórek beta (tiazolidynodiony i eksenatyd) (ryc. 21). Ponadto celem leczenia powinno być osiągnięcie wartości HbA_{1c} poniżej 6%, skoro z badania DPP wiadomo, że u 12% osób z IGT i HbA_{1c} wynoszącym 6% stwierdza się już retinopatię.

Porównanie stopniowanego algorytmu ADA z algorytmem opartym na zaburzeniach patofizjologicznych przedstawiono na rycinie 22. W wielu badaniach, w tym w UKPDS, wykazano, że stopniowana terapia metforminą i/lub pochodnymi sulfonylomocznika nie zapewnia trwałego wyrównania cukrzycy. Natomiast efekt działania tiazolidynodionów i analogów GLP-1 stosowanych w monoterapii jest trwały. Stosowane w terapii skojarzonej, jak można przypuszczać, powinny mieć jeszcze bardziej trwały wpływ ochronny na funk-

	ADA	Algorytm na podstawie zaburzeń patofizjologicznych
Trwałość efektów leczenia	Nie	Tak
Ochrona komórek beta	Nie	Tak
Hipoglikemia	Tak	Nie
Przyrost masy ciała	Tak	Nie

Rycina 22. Porównanie algorytmu *American Diabetes Association* (ADA) i algorytmu na podstawie zaburzeń patofizjologicznych. Więcej szczegółów w tekście

cię komórek beta oraz obniżenie stężenia HbA_{1c}, chociaż taka hipoteza wymaga jeszcze potwierdzenia. Ani w badaniach dotyczących metforminy, ani sulfonylomocznika nie wykazano, aby sprzyjały zachowaniu funkcji komórek beta. Działanie takie stwierdzono natomiast w przypadku tiazolidynodionów i eksenatydu. Podczas terapii pochodnymi sulfonylomocznika oraz insuliną często występuje hipoglikemia, co ogranicza możliwość uzyskania stężenia HbA_{1c} poniżej 6% czy 7% (rekomendowane przez ADA). Przeciwnie, hipoglikemia występuje rzadko w przypadku podawania leków uwrażliwiających na działanie insuliny oraz analogów GLP-1, co pozwala na podawanie maksymalnych dawek w celu obniżenia HbA_{1c}. Wreszcie stosowaniu pochodnych sulfonylomocznika oraz insuliny towarzyszy przyrost masy ciała, podczas gdy terapia eksenatydem wiąże się z jej zmniejszeniem, jak również blokuje on przyrost masy ciała u osób przyjmujących tiazolidynodiony.

Podsumowanie: leczenie. Chociaż algorytm postępowania uwzględniający zaburzenia patofizjologiczne stanowi nowatorskie podejście do zagadnienia terapii cukrzycy typu 2 jest on oparty na wynikach i dowodach pochodzących z licznych badań eksperymentalnych i klinicznych. Ponieważ algorytm polega na korygowaniu stwierdzonych zaburzeń patofizjologicznych, istnieje duże prawdopodobieństwo, że jego zastosowanie przyniesie trwałe efekty w postaci dobrego wyrównania glikemii. Jeśli uda się utrzymać glikemię w zakresie wartości prawidłowych, można zapobiec rozwojowi powikłań z grupy mikroangiopatii, których leczenie jest kosztowne i które powodują znaczną chorobowość i śmiertelność. Ponadto skuteczne leczenie przyczynia się do poprawy jakości życia chorych.

Oświadczenie

Nie zgłoszono żadnego konfliktu interesów dotyczącego niniejszego artykułu.

PIŚMIENNICTWO

- DeFronzo R.A. Lilly Lecture: the triumvirate: β -cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; 37: 667–687.
- Zimmet P., Whitehouse S., Alford F., Chisholm D. The relationship of insulin response to a glucose stimulus over a wide range of glucose tolerance. *Diabetologia* 1978; 15: 23–27.
- Saad M.F., Knowler W.C., Pettitt D.J., Nelson R.G., Mott D.M., Bennett P.H. Sequential changes in serum insulin concentration during development of non-insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1989; 1: 1356–1359.
- Lillioja S., Mott D.M., Howard B.V. i wsp. Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action: longitudinal and cross-sectional studies in Pima Indians. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 1217–1225.
- Warram J.H., Martin B.C., Krolewski A.S., Soeldner J.S., Kahn C.R. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann. Intern. Med.* 1990; 113: 909–915.
- Martin B.C., Warren J.H., Krolewski A.S., Bergman R.N., Soeldner J.S., Kahn C.R. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992; 340: 925–929.
- Saad M.F., Knowler W.C., Pettitt D.J., Nelson R.G., Mott D.M., Bennett P.H. The natural history of impaired glucose tolerance in the Pima Indians. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 1500–1505.
- Jallut D., Golay A., Munger R. i wsp. Impaired glucose tolerance and diabetes in obesity: a 6 year follow-up study of glucose metabolism. *Metabolism* 1990; 39: 1068–1075.
- Gulli G., Ferrannini E., Stern M., Haffner S., DeFronzo R.A. The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose-tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents. *Diabetes* 1992; 41: 1575–1586.
- Haffner S.M., Miettinen H., Gaskill S.P., Stern M.P. Decreased insulin secretion and increased insulin resistance are independently related to the 7-year risk of NIDDM in Mexican-Americans. *Diabetes* 1995; 44: 1386–1391.
- Haffner S.M., Miettinen H., Stern M.P. Insulin secretion and resistance in non-diabetic Mexican Americans and non-Hispanic whites with a parental history of diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 1846–1851.
- Lillioja S., Mott D.M., Spraul M. i wsp. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1988–1992.
- Dowse G.K., Zimmet P.Z., Collins V.R. Insulin levels and the natural history of glucose intolerance in Nauruans. *Diabetes* 1996; 45: 1367–1372.
- Lyssenko V., Almgren P., Anevski D. i wsp. Botnia study group. Predictors of and longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion preceding onset of type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 166–174.
- Weyer C., Tataranni P.A., Bogardus C., Pratley R.E. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. *Diabetes Care* 2001; 24: 89–94.
- Eriksson J., Franssila-Kallunki A., Ekstrand A. i wsp. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 337–343.
- DeFronzo R.A. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev.* 1997; 5: 177–269.
- DeFronzo R.A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med. Clin. North Am.* 2004; 88: 787–835.

19. Pendergrass M., Bertoldo A., Bonadonna R. i wsp. Muscle glucose transport and phosphorylation in type 2 diabetic, obese non-diabetic, and genetically predisposed individuals. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007; 292: E92–E100.
20. Groop L., Lyssenko V. Genes and type 2 diabetes mellitus. *Current Diab. Reports* 2008; 8: 192–197.
21. Rothman D.L., Magnusson I., Cline G. i wsp. Decreased muscle glucose transport/phosphorylation is an early defect in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92: 983–987.
22. Pratipanawatr W., Pratipanawatr T., Cusi K. i wsp. Skeletal muscle insulin resistance in normoglycemic subjects with a strong family history of type 2 diabetes is associated with decreased insulin-stimulated IRS-1 tyrosine phosphorylation. *Diabetes* 2001; 50: 2572–2578.
23. Morino K., Petersen K.F., Dufour S. i wsp. Reduced mitochondrial density and increased IRS-1 serine phosphorylation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 3587–3593.
24. Kashyap S., Belfort R., Gastaldelli A. i wsp. A sustained increase in plasma free fatty acids impairs insulin secretion in non-diabetic subjects genetically predisposed to develop type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 2461–2474.
25. DeFronzo R.A., Ferrannini E., Simonson D.C. Fasting hyperglycemia in non-insulin dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 1989; 38: 387–395.
26. Groop L.C., Bonadonna R.C., Del Prato S., Ratheiser K., Zyc K., DeFronzo R.A. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus: evidence for multiple sites of insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 1989; 84: 205–213.
27. Ferrannini E., Simonson D.C., Katz L.D. i wsp. The disposal of an oral glucose load in patients with non-insulin dependent diabetes. *Metabolism* 1988; 37: 79–85.
28. DeFronzo R.A., Gunnarsson R., Bjorkman O., Olsson M., Wahren J. Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in non-insulin-dependent (type II) diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 1985; 76: 149–155.
29. DeFronzo R.A., Diebert D., Hender R., Felig P. Insulin sensitivity and insulin binding in maturity onset diabetes. *J. Clin. Invest.* 1979; 63: 939–946.
30. James W.P. The fundamental drivers of the obesity epidemic. *Obesity Rev.* 2008; 9 (supl. 1): 6–13.
31. DeFronzo R.A., Soman V., Sherwin R.S., Hender R., Felig P. Insulin binding to monocytes and insulin action in human obesity, starvation, and refeeding. *J. Clin. Invest.* 1978; 62: 204–213.
32. Koivisto V.A., Yki-Jarvinen M., DeFronzo R.A. Physical training and insulin sensitivity. *Diabetes Metab. Rev.* 1986; 1: 445–481.
33. Diamond M.P., Thornton K., Connolly-Diamond M., Sherwin R.S., DeFronzo R.A. Reciprocal variation in insulin-stimulated glucose uptake and pancreatic insulin secretion in women with normal glucose tolerance. *J. Soc. Gynecol. Invest.* 1995; 2: 708–715.
34. Bergman R.N., Finegood D.T., Kahn S.E. The evolution of beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes. *Eur. J. Clin. Invest.* 2002; 32: 35–45.
35. Jallut D., Golay A., Munger R. i wsp. Impaired glucose tolerance and diabetes in obesity: a 6-year follow-up study of glucose metabolism. *Metabolism* 1990; 39: 1068–1075.
36. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
37. Levy J., Atkinson A.B., Bell P.M., McCance D.R., Hadden D.R. Beta-cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: the 10-year follow-up of the Belfast Diet Study. *Diabet. Med.* 1998; 15: 290–296.
38. Abdul-Ghani M.A., Matsuda M., Sabbah M., Jenkinson C., Richardson D.K., DeFronzo R.A. The relative contribution of insulin resistance and beta cell failure to the transition from normal to impaired glucose tolerance varies in different ethnic groups. *Diabetes Metab. Synd.* 2007; 1: 105–112.
39. Gastaldelli A., Ferrannini E., Miyazaki Y., Matsuda M., DeFronzo R.A. Beta cell dysfunction and glucose intolerance: results from the San Antonio Metabolism (SAM) study. *Diabetologia* 2004; 47: 31–39.
40. Ferrannini E., Gastaldelli A., Miyazaki Y., Matsuda M., Mari A., DeFronzo R.A. Beta cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes mellitus: a new analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 493–500.
41. Abdul-Ghani M., Jenkinson C., Richardson D., Tripathy D., DeFronzo R.A. Insulin secretion and insulin action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study (VAGES). *Diabetes* 2006; 55: 1430–1435.
42. Abdul-Ghani M., Tripathy D., DeFronzo R.A. Contributions of β -cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2006; 29: 1130–1139.
43. Ahren B., Taborsky G.J. Beta-cell function and insulin secretion. W: Porte D., Sherin R.S., Baron A. (red.). *Ellenberg Rifkin's Diabetes Mellitus*. New York, McGraw Hill 2003; 43–65.
44. Reaven G.M., Hollenbeck C.B., Chen Y.D. Relationship between glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *Diabetologia* 1989; 32: 52–55.
45. Bergman R.N. Lilly Lecture: toward physiological understanding of glucose tolerance: minimal-model approach. *Diabetes* 1989; 38: 1512–1527.
46. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31 (supl. 1): S55–S60.
47. Butler A.E., Janson J., Bonner-Weir S., Ritzel R., Rizza R.A., Butler P.C. β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 102–110.
48. Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet. Med.* 2007; 24: 137–144.
49. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. i wsp. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2006; 29: 1963–1972.
50. Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T., Meisinger C., Mielck A. KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 2008; 31: 464–469.
51. Smith A.G., Russell J., Feldman E.L. i wsp. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006; 6: 415–416.
52. Muller D.C., Elahi D., Tobin J.D., Andres R. Insulin response during the oral glucose tolerance test: the role of age, sex, body fat and the pattern of fat distribution. *Aging* 1996; 8: 13–21.
53. Rosenthal M., Doberne L., Greenfield M. i wsp. Effect of age on glucose tolerance, insulin secretion, and *in vivo* insulin action. *J. Am. Geriatrics Soc.* 1982; 30: 562–567.
54. Chang A.M., Halter J.B. Aging and insulin secretion. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003; 284: E7–E12.
55. Gautier J.F., Wilson C., Weyer C. i wsp. Low acute insulin secretory responses in adult offspring of people with early onset type 2 diabetes. *Diabetes* 2001; 50: 1828–1833.
56. Vauhkonen N., Niskanane L., Vanninen E., Kainulainen S., Uusitupa M., Laakso M. Defects in insulin secretion and insulin action in non-insulindependent diabetes mellitus are inheri-

- ted. Metabolic studies on offspring of diabetic probands. *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 86–96.
57. Vaag A., Henriksen J.E., Madsbad S., Holm N., Beck-Nielsen H. Insulin secretion, insulin action, and hepatic glucose production in identical twins discordant for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 690–698.
 58. Barnett A.H., Spilopoulos A.J., Pyke D.A., Stubbs W.A., Burrin J., Alberti K.G.M.M. Metabolic studies in unaffected co-twins of non-insulin-dependent diabetics. *BMJ* 1981; 282: 1656–1658.
 59. Watanabe R.M., Valle T., Hauser E.R. i wsp. Familiarity of quantitative metabolic traits in Finnish families with non-insulin-dependent diabetes mellitus: Finland-United States Investigation of NIDDM Genes (FUSION) Study Investigators. *Hum. Hered.* 1999; 39: 159–168.
 60. Grant S.F., Thorleifsson G., Reynisdottir I. i wsp. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat. Genet.* 2006; 38: 320–323.
 61. Helgason A., Palsson S., Thorleifsson G. i wsp. Refining the impact of TCF7L2 gene variants on type 2 diabetes and adaptive evolution. *Nat. Genet.* 2007; 39: 218–225.
 62. Steinhorsdottir V., Thorleifsson G., Reynisdottir I. i wsp. A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes. *Nat. Genet.* 2007; 39: 770–775.
 63. Lyssenko V., Lupi R., Marchetti P. i wsp. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 2155–2163.
 64. Cauchi S., Meyre D., Dina C. i wsp. Transcription factor *TCF7L2* genetic study in the French population: expression in human β -cells and adipose tissue and strong association with type 2 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 2903–2908.
 65. Welters H.J., Kulkarni R.N. Wnt signaling: relevance to β -cell biology and diabetes. *Trends Endocrinol. Metab.* 2008; 19: 349–355.
 66. Unger R.H. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM: genetic and clinical implications. *Diabetes* 1995; 44: 863–870.
 67. Prentki M., Nolan C.J. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 1802–1812.
 68. Kashyap S., Belfort R., Gastaldelli A. i wsp. A sustained increase in plasma free fatty acids impairs insulin secretion in non-diabetic subjects genetically predisposed to develop type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 2461–2474.
 69. Higa M., Zhou Y.T., Ravazzola M., Baetens D., Orzi L., Unger R.H. Troglitazone prevents mitochondrial alterations, beta cell destruction, and diabetes in obese prediabetic rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999; 96: 11513–11518.
 70. Matsui J., Terauchi Y., Kubota N. i wsp. Pioglitazone reduces islet triglyceride content and restores impaired glucose-stimulated insulin secretion in heterozygous peroxisome proliferator-activated receptor- α -deficient mice on a high-fat diet. *Diabetes* 2004; 53: 2844–2854.
 71. Shimabukuro M., Zhou Y.T., Lee Y., Unger R.H. Troglitazone lowers islet fat and restores beta cell function of Zucker diabetic fatty rats. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 3547–3550.
 72. Paolisso G., Tagliamonte M.R., Rizzo M.R. i wsp. Lowering fatty acids potentiates acute insulin response in first degree relatives of people with type II diabetes. *Diabetologia* 1998; 41: 1127–1132.
 73. Lupi R., Dotta F., Marselli L. i wsp. Prolonged exposure to free fatty acids has cytostatic and pro-apoptotic effects on human pancreatic islets: evidence that β -cell death is caspase mediated, partially dependent on ceramide pathway, and Bcl-2 regulated. *Diabetes* 2002; 51: 1437–1442.
 74. Lupi R., Del Guerra S., Marselli L. i wsp. Rosyglitazone prevents the impairment of human islet function induced by fatty acids: evidence for a role of PPAR γ 2 in the modulation of insulin secretion. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004; 286: E560–E567.
 75. Gastaldelli A., Ferrannini E., Miyazaki Y., Matsuda M., Mari A., DeFronzo R.A. Thiazolidinodiones improve beta-cell function in type 2 diabetic patients. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007; 292: E871–E883.
 76. Rossetti L., Giaccari A., DeFronzo R.A. Glucose toxicity (Review). *Diabetes Care* 1990; 13: 610–630.
 77. Rossetti L., Shulman G.I., Zawulich W., DeFronzo R.A. Effect of chronic hyperglycemia on in vivo insulin secretion in partially pancreatectomized rats. *J. Clin. Invest.* 1987; 80: 1037–1044.
 78. Patane G., Anello M., Piro S., Vigneri R., Purrello F., Rabuazzo A.M. Role of ATP production and uncoupling protein-2 in the insulin secretory defect induced by chronic exposure to high glucose or free fatty acids and effects of peroxisome proliferator-activated receptor- γ inhibition. *Diabetes* 2002; 51: 2749–2756.
 79. Andreozzi F., D'Alessandris C., Federici M. i wsp. Activation of the hexosamine pathway leads to phosphorylation of insulin receptor substrate-1 on Ser307 and Ser612 and impairs the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin insulin biosynthetic pathway in RIN pancreatic beta-cells. *Endocrinology* 2004; 145: 2845–2857.
 80. Leahy J.L., Cooper H.E., Deal D.A., Weir G.C. Chronic hyperglycemia is associated with impaired glucose influence on insulin secretion: a study in normal rats using chronic *in vivo* glucose infusions. *J. Clin. Invest.* 1986; 77: 908–915.
 81. Leahy J.L., Cooper H.E., Weir G.C. Impaired insulin secretion associated with near normoglycemia: study in normal rats with 96-h *in vivo* glucose infusions. *Diabetes* 1987; 36: 459–464.
 82. Garvey W.T., Olefsky J.M., Griffin J., Hamman R.F., Kolterman O.G. The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34: 222–234.
 83. Kosaka K., Kuzuya T., Akanuma Y., Hagura R. Increase in insulin response after treatment of overt maturity-onset diabetes is independent of the mode of treatment. *Diabetologia* 1980; 18: 23–28.
 84. Andrews W.J., Vasquez B., Nagulesparan M. i wsp. Insulin therapy in obese, non-insulin-dependent diabetes induces improvements in insulin action and secretion that are maintained for two weeks after insulin withdrawal. *Diabetes* 1984; 33: 634–642.
 85. Eriksson J., Nakazato M., Miyazato M., Shiomi K., Matsukura S., Groop L. Islet amyloid polypeptide plasma concentrations in individuals at increased risk of developing type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35: 291–293.
 86. Johnson K.H., O'Brien T.D., Betsholtz C., Westermark P. Islet amyloid, islet-amyloid polypeptide, and diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 513–518.
 87. Ohsawa H., Kanatsuka A., Yamaguchi T., Makino H., Yoshida S. Islet amyloid polypeptide inhibits glucose-stimulated insulin secretion from isolated rat pancreatic islets. *Biochem. Biophys. Res. Com.* 1989; 160: 961–967.
 88. Bretherton-Watt D., Ghatei M.A., Bloom S.R. i wsp. Altered islet amyloid polypeptide (amylin) gene expression in rat models of diabetes. *Diabetologia* 1989; 32: 881–883.
 89. Haataja L., Gurlo T., Huang C.J., Butler P.C. Islet amyloid in type 2 diabetes and the toxic oligomer hypothesis. *Endocr. Rev.* 2008; 29: 303–316.
 90. Chavez A.O., Lopez-Alvarenga J.C., Triplitt C. i wsp. Physiological and molecular determinants of insulin action in the baboon. *Diabetes* 2008; 57: 899–908.
 91. Mendoza R.G., Davalli A., Chavez-Velazquez A.O. i wsp. Fasting plasma glucose (FPG) and HbA $_{1c}$ predict quantitatively baboon pancreatic islet amyloidosis (PIA): a novel non-human primate model of β -cell failure in type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Diabetes* 2008; 57 (supl. 1): A439 (streszczenie).

92. Cox L.A., Mahaney M.C., Vandeberg J.L., Rogers J. A second-generation genetic linkage map of the baboon (*Papio hamadryas*) genome. *Genomics* 2006; 88: 274–281.
93. Huang C.J., Lin C.Y., Haataja L. i wsp. High expression rates of human islet amyloid polypeptide induce endoplasmic reticulum stress mediated β -cell apoptosis, a characteristic of humans with type 2 but not type 1 diabetes. *Diabetes* 2007; 56: 2016–2027.
94. Ritzel R.A., Meier J.J., Lin C.Y., Veldhuis J.D., Butler P.C. Human islet amyloid polypeptide oligomers disrupt cell coupling, induce apoptosis, and impair insulin secretion in isolated human islets. *Diabetes* 2007; 56: 65–71.
95. Hartter E., Svoboda T., Ludvik B. i wsp. Basal and stimulated plasma levels of pancreatic amylin indicate its co-secretion with insulin in humans. *Diabetologia* 1991; 34: 52–54.
96. Lukinius A., Wilander E., Westermark G.T., Engstrom U., Westermark P. Co-localization of islet amyloid polypeptide and insulin in the beta cell secretory granules of the human pancreatic islets. *Diabetologia* 1989; 32: 240–244.
97. Lin C.Y., Gurlo T., Haataja L., Hsueh W.A., Butler P.C. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma by rosiglitazone protects human islet cells against human islet amyloid polypeptide toxicity by a phosphatidylinositol 3'-kinase-dependent pathway. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 6678–6686.
98. Drucker D.J. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006; 3: 153–165.
99. Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696–1705.
100. Meier J.J., Nauck M.A. Incretins and the development of type 2 diabetes. *Curren. Diab. Reports* 2006; 6: 194–201.
101. Toft-Nielsen M.B., Damholt M.B., Madsbad S. i wsp. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 3717–3723.
102. Nauck M., Stockmann F., Ebert R., Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29: 46–52.
103. Holst J.J. Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture, 2005. *Diabetologia* 2006; 49: 253–260.
104. Nauck M.A., Heimesaat M.M., Orskov C., Holst J.J., Ebert R., Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7–36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 301–307.
105. Meier J.J., Hucking K., Holst J.J., Deacon C.F., Schmiegel W.H., Nauck M.A. Reduced insulinotropic effect of gastric inhibitory polypeptide in first degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2001; 50: 2497–2504.
106. Kjems L.L., Holst J.J., Volund A., Madsbad S. The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on beta-cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes* 2003; 52: 380–386.
107. Holst J.J., Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004; 287: E199–E206.
108. Jones I.R., Owens D.R., Luzio S., Williams S., Hayes T.M. The glucose dependent insulinotropic polypeptide response to oral glucose and mixed meals is increased in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989; 32: 668–677.
109. Hojberg P.V., Vilsboll T., Rabol R. i wsp. Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 199–207.
110. DeFronzo R.A., Ferrannini E. Regulation of intermediary metabolism during fasting and refeeding. W: DeGroot L.J., Jameson J.L. (red.). *Endocrinology*. Elsevier, Philadelphia, PA 2006; 1015–1043.
111. Shulman G.I., Rothman D.L., Smith D. i wsp. Mechanism of liver glycogen repletion in vivo by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J. Clin. Invest.* 1985; 76: 1229–1236.
112. Firth R., Bell P., Rizza R. Insulin action in non-insulin-dependent diabetes mellitus: the relationship between hepatic and extrahepatic insulin resistance and obesity. *Metabolism* 1987; 36: 1091–1095.
113. Campbell P.J., Mandarino L.J., Gerich J.E. Quantification of the relative impairment in actions of insulin on hepatic glucose production and peripheral glucose uptake in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1988; 37: 15–21.
114. Chen Y.D., Jeng C.Y., Hollenbeck C.B., Wu M.S., Reaven G.M. Relationship between plasma glucose and insulin concentration, glucose production, and glucose disposal in normal subjects and patients with non-insulin-dependent diabetes. *J. Clin. Invest.* 1988; 82: 21–25.
115. Jeng C.Y., Sheu W.H., Fuh M.M., Chen Y.D., Reaven G.M. Relationship between hepatic glucose production and fasting plasma glucose concentration in patients with NIDDM. *Diabetes* 1994; 43: 1440–1444.
116. Henry R.R., Wallace P., Olefsky J.M. Effects of weight loss on mechanisms of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1986; 35: 990–998.
117. DeFronzo R.A., Ferrannini E. Regulation of hepatic glucose metabolism in humans. *Diabetes Metab. Rev.* 1987; 3: 415–460.
118. Magnusson I., Rothman D.L., Katz L.D., Shulman R.G., Shulman G.I. Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus: a ¹³C nuclear magnetic resonance study. *J. Clin. Invest.* 1992; 90: 1323–1327.
119. Consoli A., Nurjhan N., Reilly J.J. Jr., Bier D.M., Gerich J.E. Mechanism of increased gluconeogenesis in noninsulin-dependent diabetes mellitus: role of alterations in systemic, hepatic, and muscle lactate and alanine metabolism. *J. Clin. Invest.* 1990; 86: 2038–2045.
120. Matsuda M., DeFronzo R.A., Glass L. i wsp. Glucagon dose response curve for hepatic glucose production and glucose disposal in type 2 diabetic patients and normal individuals. *Metabolism* 2002; 51: 1111–1119.
121. Unger R.H., Aguilar-Parada E., Muller W.A., Eisentraut A.M. Studies of pancreatic α -cell function in normal and diabetic subjects. *J. Clin. Invest.* 1970; 49: 837–848.
122. Baron A.D., Schaeffer L., Shragg P., Kolterman O.G. Role of hyperglucagonemia in maintenance of increased rates of hepatic glucose output in type II diabetics. *Diabetes* 1987; 36: 274–283.
123. Gastaldelli A., Baldi S., Pettiti M. i wsp. Influence of obesity and type 2 diabetes on gluconeogenesis and glucose output in humans: a quantitative study. *Diabetes* 2000; 49: 1367–1373.
124. Clore J.N., Stillman J., Sugerma H. Glucose-6-phosphatase flux *in vitro* is increased in type 2 diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 969–974.
125. DeFronzo R.A., Tobin J.D., Andres R. The glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* 1979; 237: E214–E223.
126. Bajaj M., DeFronzo R.A. Metabolic and molecular basis of insulin resistance. *J. Nuclear Cardiol.* 2003; 10: 311–323.
127. Reaven G.M. Banting lecture: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 595–607.
128. Kolterman O.G., Gray R.S., Griffin J. i wsp. Receptor and postreceptor defects contribute to the insulin resistance in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 1981; 68: 957–969.
129. Campbell P.J., Mandarino L.J., Gerich J.E. Quantification of the relative impairment in actions of insulin on hepatic glucose production and peripheral glucose uptake in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1988; 37: 15–21.

130. Bogardus C., Lillioja S., Howard B.V., Reaven G., Mott D. Relationships between insulin secretion, insulin action, and fasting plasma glucose concentration in non-diabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *J. Clin. Invest.* 1984; 74: 1238–1246.
131. Butterfield W.J., Whichelow M.J. Peripheral glucose metabolism in control subjects and diabetic patients during glucose, glucose-insulin, and insulin sensitivity tests. *Diabetologia* 1965; 1: 43–53.
132. Zierler K.L., Rabinowitz D. Roles of insulin and growth hormone, based on studies of forearm metabolism in man. *Medicine* 1963; 42: 385–402.
133. Bonadonna R.C., Del Prato S., Bonora E. i wsp. Roles of glucose transport and glucose phosphorylation in muscle insulin resistance of NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 915–925.
134. Rothman D.L., Shulman R.G., Shulman G.I. ³¹P nuclear magnetic resonance measurements of muscle glucose-6-phosphate: evidence for reduced insulin-dependent muscle glucose transport or phosphorylation activity in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 1992; 89: 1069–1075.
135. Cline G.W., Petersen K.F., Krsak M. i wsp. Impaired glucose transport as a cause of decreased insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 240–246.
136. Mandarino L.J., Printz R.L., Cusi K.A. i wsp. Regulation of hexokinase II and glycogen synthase mRNA, protein, and activity in human muscle. *Am. J. Physiol.* 1995; 269: E701–E708.
137. Vogt C., Yki-Jarvinen H., Iozzo P. i wsp. Effects of insulin on subcellular localization of hexokinase II in human skeletal muscle *in vivo*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 230–234.
138. Mandarino L.J., Wright K.S., Verity L.S. i wsp. Effects of insulin infusion on human skeletal muscle pyruvate dehydrogenase, phosphofructokinase, and glycogen synthase: evidence for their role in oxidative and nonoxidative glucose metabolism. *J. Clin. Invest.* 1987; 80: 655–663.
139. Shulman G.I., Rothman D.L., Jue T., Stein P., DeFronzo R.A., Shulman R.G. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 223–228.
140. Groop L., Saloranta C., Shank M., Bonadonna R.C., Ferrannini E., DeFronzo R.A. The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in obesity and non-insulin dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 72: 96–107.
141. Felber J.P., Ferrannini E., Golay A. i wsp. Role of lipid oxidation in the pathogenesis of insulin resistance of obesity and type II diabetes. *Diabetes* 1987; 36: 1341–1350.
142. Golay A., Felber J.P., Jequier E., DeFronzo R.A., Ferrannini E. Metabolic basis of obesity and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Rev.* 1988; 4: 727–747.
143. Cusi K., Maezono K., Osman A. i wsp. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J. Clin. Invest.* 2000; 105: 311–320.
144. Saltiel A.R., Kahn C.R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414: 799–806.
145. Tanijuchi C.M., Emanuelli B., Kahn C.R. Critical nodes in signaling pathways: insight into insulin action. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2006; 7: 85–96.
146. Musi N., Goodyear L.J. Insulin resistance and improvements in signal transduction. *Endocrine* 2006; 29: 73–80.
147. Kashyap S.R., DeFronzo R.A. The insulin resistance syndrome: physiological considerations. *Diabetes Vasc. Dis. Res.* 2007; 4: 13–19.
148. Kashyap S.R., Roman L.J., McLain J. i wsp. Insulin resistance is associated with impaired nitric oxide synthase (NOS) activity in skeletal muscle of type 2 diabetic subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 1100–1105.
149. Montagnani M., Chen H., Barr V.A., Quon M.J. Insulin-stimulated activation of eNOS is independent of Ca²⁺ but requires phosphorylation by Akt at Ser(1179). *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 30392–30398.
150. Miyazaki Y., He H., Mandarino L.J., DeFronzo R.A. Rosiglitazone improves downstream insulin-receptor signaling in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2003; 52: 1943–1950.
151. Kashyap S., Belfort R., Berria R. i wsp. Discordant effects of a chronic physiological increase in plasma FFA on insulin signaling in healthy subjects with or without a family history of type 2 diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004; 287: E537–E546.
152. Pratipanawatr W., Pratipanawatr T., Cusi K. i wsp. Skeletal muscle insulin resistance in normoglycemic subjects with a strong family history of type 2 diabetes is associated with decreased insulin-stimulated IRS-1 tyrosine phosphorylation. *Diabetes* 2001; 50: 2572–2578.
153. Krook A., Bjornholm M., Galuska D. i wsp. Characterization of signal transduction and glucose transport in skeletal muscle from type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000; 49: 284–292.
154. Kim Y.B., Ciaraldi T.P., Kong A. i wsp. Troglitazone but not metformin restores insulin-stimulated phosphoinositide 3-kinase activity and increases p110beta protein levels in skeletal muscle of type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002; 51: 443–448.
155. Hundal R.S., Petersen K.F., Mayerson A.B. i wsp. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes. *J. Clin. Invest.* 2002; 109: 1321–1326.
156. Bouzakri K., Roques M., Gual P. i wsp. Reduced activation of phosphatidylinositol-3 kinase and increased serine 636 phosphorylation of insulin receptor substrate-1 in primary culture of skeletal muscle cells from patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 1319–1325.
157. Wang C.C., Goalstone M.L., Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes* 2004; 53: 2735–2740.
158. Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance: serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and increased expression of p85α: the two sides of a coin. *Diabetes* 2006; 55: 2392–2397.
159. Hsueh W.A., Law R.E. Insulin signaling in the arterial wall. *Am. J. Cardiol.* 1999; 84: 21J–24J.
160. Krook A., Bjornholm M., Galuska D. i wsp. Characterization of signal transduction and glucose transport in skeletal muscle from type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000; 49: 284–292.
161. Hanley A.J., Williams K., Stern M.P., Haffner S.M. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1177–1184.
162. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683–689.
163. Rutter M.K., Meigs J.B., Sullivan L.M., D'Agostino R.B. Sr., Wilson P.W. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and incident cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2005; 54: 3252–3257.
164. Bonora E., Kiechl S., Willeit J. i wsp. Insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in Caucasian subjects from the general population: the Bruneck study. *Diabetes Care* 2007; 30: 318–324.
165. Howard G., Bergman R., Wagenknecht L.E. i wsp. Ability of alternative indices of insulin sensitivity to predict cardiovascular risk: comparison with the „minimal model”: Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Ann. Epidemiol.* 1998; 8: 358–369.
166. Bonora E., Formentini G., Calcaterra F. i wsp. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data

- from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1135–1141.
167. Mazzone T., Meyer P.M., Feinstein S.B. i wsp. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006; 296: 2572–2581.
 168. Nissen S.E., Nicholls S.J., Wolski K. i wsp., PERISCOPE Investigators. Comparison of pioglitazone vs. glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 1561–1573.
 169. Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J. i wsp., PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–1289.
 170. DeFronzo R.A., Ferrannini E., Hendler R., Wahren J., Felig P. Influence of hyperinsulinemia, hyperglycemia, and the route of glucose administration on splanchnic glucose exchange. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1978; 75: 5173–5177.
 171. DeFronzo R.A., Ferrannini E., Wahren J., Felig P. Lack of gastrointestinal mediator of insulin action in maturity onset diabetes. *Lancet* 1978; 2: 1077–1079.
 172. DeFronzo R.A., Ferrannini E., Hendler R., Felig P., Wahren J. Regulation of splanchnic and peripheral glucose uptake by insulin and hyperglycemia. *Diabetes* 1983; 32: 35–45.
 173. DeFronzo R.A., Gunnarsson R., Bjorkman O., Olsson M., Wahren J. Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in non-insulindependent (type II) diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 1985; 76: 149–155.
 174. Ferrannini E., Simonson D.C., Katz L.D. i wsp. The disposal of an oral glucose load in patients with non-insulin dependent diabetes. *Metabolism* 1988; 37: 79–85.
 175. Bays H., Mandarino L., DeFronzo R.A. Role of the adipocytes, FFA, and ectopic fat in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: PPAR agonists provide a rational therapeutic approach. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 463–478.
 176. Bays H.E., Gonzalez-Campoy J.M., Bray G.A. i wsp. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev. Cardio. Ther.* 2008; 6: 343–368.
 177. Bonadonna R.C., DeFronzo R.A. Glucose metabolism in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 1991; 17: 112–135.
 178. DeFronzo R.A. Dysfunctional fat cell, lipotoxicity, and type 2 diabetes. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2004; 143: 9–21.
 179. Frazee E., Donner C.C., Swislocki A.L., Chiou Y.A., Chen Y.D., Reaven G.M. Ambient plasma free fatty acid concentrations in non-insulin-dependent diabetes mellitus: evidence for insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985; 61: 807–811.
 180. Williamson J.R., Kreisberg R.A., Felts P.W. Mechanism for the stimulation of gluconeogenesis by fatty acids in perfused rat liver. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1966; 56: 247–254.
 181. Bevilacqua S., Bonadonna R., Buzzigoli G. i wsp. Acute elevation of free fatty acid levels leads to hepatic insulin resistance in obese subjects. *Metabolism* 1987; 36: 502–506.
 182. Ferrannini E., Barrett E.J., Bevilacqua S., DeFronzo R.A. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J. Clin. Invest.* 1983; 72: 1737–1747.
 183. Thiebaut D., DeFronzo R.A., Jacot E. i wsp. Effect of long chain triglyceride infusion on glucose metabolism in man. *Metabolism* 1982; 31: 1128–1136.
 184. Felber J.P., Vannotti A. Effects of fat infusion on glucose tolerance and insulin plasma levels. *Int. J. Exp. Med.* 1964; 10: 153–156.
 185. Roden M., Price T.B., Perseghin G. i wsp. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 2859–2865.
 186. Carpentier A., Mittelman S.D., Bergman R.N., Giacca A., Lewis G.F. Prolonged elevation of plasma free fatty acids impairs pancreatic beta-cell function in obese nondiabetic humans but not in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 399–408.
 187. Salans L.B., Bray G.A., Cushman S.W. i wsp. Glucose metabolism and the response to insulin by human adipose tissue in spontaneous and experimental obesity: effects of dietary composition and adipose cell size. *J. Clin. Invest.* 1974; 53: 848–856.
 188. Bray G.A., Glennon J.A., Salans L.B., Horton E.S., Danforth E. Jr, Sims E.A. Spontaneous and experimental human obesity: effects of diet and adipose cell size on lipolysis and lipogenesis. *Metabolism* 1977; 26: 739–747.
 189. Boden G., Shulman G.I. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur. J. Clin. Invest.* 2002; 32 (supl. 3): 14–23.
 190. Bajaj M., Pratipanawat T., Berria R. i wsp. Free fatty acids reduce splanchnic and peripheral glucose uptake in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 3043–3048.
 191. Richardson D.K., Kashyap S., Bajaj M. i wsp. Lipid infusion induces an inflammatory/fibrotic response and decreases expression of nuclear encoded mitochondrial genes in human skeletal muscle. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 10290–10297.
 192. Dresner A., Laurent D., Marcucci M. i wsp. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J. Clin. Invest.* 1999; 103: 253–259.
 193. Griffin M.E., Marcucci M.J., Cline G.W. i wsp. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes* 1999; 48: 1270–1274.
 194. Itani S.I., Ruderman N.B., Schmieder F., Boden G. Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and $\text{I}\kappa\text{B-}\alpha$. *Diabetes* 2002; 51: 2005–2011.
 195. Randle P.J., Garland P.B., Hales C.N., Newsholme E.A. The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; 1: 785–789.
 196. Mandarino L.J., Consoli A., Jain A., Kelley D.E. Interaction of carbohydrate and fat fuels in human skeletal muscle: impact of obesity and NIDDM. *Am. J. Physiol.* 1996; 270: E463–E470.
 197. Kelley D., Mandarino L. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination. *Diabetes* 2000; 49: 677–683.
 198. Wititsuwannakul D., Kim K.H. Mechanism of palmitoyl coenzyme A inhibition of liver glycogen synthase. *J. Biol. Chem.* 1977; 252: 7812–7817.
 199. Johnson A.B., Argyraki M., Thow J.C., Cooper B.G., Fulcher G., Taylor R. Effect of increased free fatty acid supply on glucose metabolism and skeletal muscle glycogen synthase activity in normal man. *Clin. Science* 1992; 82: 219–226.
 200. Pendergrass M., Nucci G., DeFronzo R. *In vivo* glucose transport (GT) and phosphorylation (GP) in skeletal muscle are impaired by elevation of plasma FFA. *Diabetes* 1998; 47 (supl. 1): A65 (streszczenie).
 201. Belfort R., Mandarino L., Kashyap S. i wsp. Dose response effect of elevated plasma FFA on insulin signaling. *Diabetes* 2005; 54: 1640–1648.
 202. Petersen K.F., Dufour S., Shulman G.I. Decreased insulin-stimulated ATP synthesis and phosphate transport in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents. *Plos. Med.* 2005; 2: 879–884.
 203. Yu C., Chen Y., Cline G.W. i wsp. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1) — associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 50230–50236.
 204. Ellis B.A., Poynten A., Lowy A.J. i wsp. Long-chain acyl-CoA esters as indicators of lipid metabolism and insulin sensitivity in rat and human muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000; 279: E554–E560.
 205. Coletta D.K., Sriwijitkamol A., Wajsborg E. i wsp. Pioglitazone stimulates AMPK signalling and increases the expression of

- genes involved in adiponectin signalling, mitochondrial function and fat oxidation in human skeletal muscle *in vivo*. *Diabetologia* 2009; 52: 723–732.
206. Bajaj M., Suraamornkul S., Romanelli A. i wsp. Effect of sustained reduction in plasma free fatty acid concentration on intramuscular long chain-fatty acyl-CoAs and insulin action in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 3148–3153.
 207. Attie A.D., Kendziorski C.M. PGC-1 alpha at the crossroads of type 2 diabetes. *Nat. Genet.* 2003; 34: 244–245.
 208. Puigserver P., Spiegelman B.M. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 alpha): transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocrine Rev.* 2003; 24: 78–90.
 209. Mootha V.K., Handschin C., Arlow D. i wsp. Erralpha and Gaba/b specify PGC-1alpha-dependent oxidative phosphorylation gene expression that is altered in diabetic muscle. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 6570–6575.
 210. Wu Z., Puigserver P., Andersson U. i wsp. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell* 1999; 98: 115–124.
 211. Montell E., Turini M., Marotta M. i wsp. DAG accumulation from saturated fatty acids desensitizes insulin stimulation of glucose uptake in muscle cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001; 280: E229–E237.
 212. Adams J.M., Pratipanawatr T., Berria R. i wsp. Ceramide content is increased in skeletal muscle from obese insulin resistant humans. *Diabetes* 2004; 53: 25–31.
 213. Haus J.M., Kashyap S.R., Kasumov T. i wsp. Plasma ceramides are elevated in obese subjects with type 2 diabetes and are associated with the level of insulin resistance. *Diabetes* 2009; 58: 337–343.
 214. Richardson D.K., Kashyap S., Bajaj M. i wsp. Lipid infusion induces an inflammatory/fibrotic response and decreases expression of nuclear encoded mitochondrial genes in human skeletal muscle. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 10290–10297.
 215. Patti M.E., Butte A.J., Crunkhorn S. i wsp. Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: potential role of PGC1 and NRF1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 100: 8466–8471.
 216. Mootha V.K., Lindgren C.M., Eriksson K.F. i wsp. PGC-1alpha-responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nat. Genet.* 2003; 34: 267–273.
 217. Abdul-Ghani M.A., Mueller F.L., Liu Y. i wsp. Deleterious action of fatty acids on mitochondrial ATP synthesis: the link between lipotoxicity, mitochondrial dysfunction, and insulin resistance. *Am. J. Physiol.* 2008; 295: E678–E685.
 218. Cervera A., Wajsborg E., Sriwijitkamol A. i wsp. Mechanisms of action of exenatide to reduce postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008; 294: E846–E852.
 219. Cervera A., Wajsborg E., Triplitt C. i wsp. Improved splanchnic glucose metabolism is responsible for glycemic control in T2DM subjects treated with exenatide (streszczenie). *Diabetes* 2007; 56 (supl. 1): A404.
 220. Edgerton D.S., Johnson K.M.S., Neal D.W. i wsp. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 by vildagliptin during glucagon-like peptide-1 infusion increases liver glucose uptake in the conscious dog. *Diabetes* 2009; 58: 243–249.
 221. Ionut V., Zheng D., Stefanovski D., Bergman R.N. Exenatide can reduce glucose independent of islet hormones or gastric emptying. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008; 295: E269–E277.
 222. Reaven G.M., Chen Y.D., Golay A., Swislocki A.L., Jaspan J.B. Documentation of hyperglucagonemia throughout the day in nonobese and obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 64: 106–110.
 223. Unger R.H., Aguilar-Parada E., Muller W.A., Eisentraut A.M. Studies of pancreatic α -cell function in normal and diabetic subjects. *J. Clin. Invest.* 1970; 49: 837–848.
 224. Boden G., Soriano M., Hoeldtke R.D., Owen O.E. Counterregulatory hormone release and glucose recovery after hypoglycemia in non-insulindependent diabetic patients. *Diabetes* 1983; 32: 1055–1059.
 225. Triplitt C., DeFronzo R.A. Exenatide: first in class incretin mimetic for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2006; 1: 329–341.
 226. Petersen K.F., Sullivan J.T. Effects of a novel glucagon receptor antagonist (Bay 27–9955) on glucagon-stimulated glucose production in humans. *Diabetologia* 2001; 44: 2018–2024.
 227. DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Practice* 2008; 14: 782–790.
 228. Noonan W.T., Shaprio V.M., Banks R.O. Renal glucose reabsorption during hypertonic glucose infusion in female streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci.* 2001; 68: 2967–2977.
 229. Dominguez J.H., Camp K., Maianu L., Feister H., Garvey W.T. Molecular adaptations of GLUT1 and GLUT2 in renal proximal tubules of diabetic rats. *Am. J. Physiol.* 1994; 266: F283–F290.
 230. Kamran M., Peterson R.G., Dominguez J.H. Overexpression of GLUT2 gene in renal proximal tubules of diabetic Zucker rats. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1997; 8: 943–948.
 231. Mogensen C.E. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamics during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects. *Scan. J. Clin. Lab. Invest.* 1971; 28: 101–109.
 232. Rahmoune H., Thompson P.W., Ward J.M., Smith C.D., Hong G., Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 3427–3434.
 233. Hedley A.A., Ogden C.L., Johnson C.L., Carroll M.D., Curtin L.R., Flegal K.M. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002. *JAMA* 2004; 291: 2847–2850.
 234. Porte D. Central regulation of energy homeostasis. *Diabetes* 2006; 55 (supl. 2): S155–S160.
 235. Schwartz M.W., Woods S.C., Porte D., Seeley R.J., Baskin D.C. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661–671.
 236. Bruning J.C., Gautam D., Burks D.J. i wsp. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 2000; 289: 2122–2125.
 237. Plum L., Belgardt B.F., Bruning J.C. Central insulin action in energy and glucose homeostasis. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 1761–1766.
 238. Matsuda M., Liu Y., Mahankali S. i wsp. Altered hypothalamic function in response to glucose ingestion in obese humans. *Diabetes* 1999; 48: 1801–1806.
 239. Obici S., Feng Z., Karkanas G., Baskin D.G., Rossetti L. Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats. *Nat. Neurosci.* 2002; 5: 566–572.
 240. Obici S., Feng Z., Tan J., Liu L., Karkanas G., Rossetti L. Central melanocortin receptors regulate insulin action. *J. Clin. Invest.* 2001; 108: 1079–1085.
 241. Cusi K., Consoli A., DeFronzo R.A. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in NIDDM. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 4059–4067.
 242. DeFronzo R.A., Goodman A.M. Efficacy of metformin in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 541–549.
 243. Cusi K., DeFronzo R.A. Metformin: a Review of its metabolic effects. *Diabetes Reviews* 1998; 6: 89–131.
 244. Miyazaki Y., Mahankali A., Matsuda M. i wsp. Improved glycemic control and enhanced insulin sensitivity in liver and muscle in type 2 diabetic subjects treated with pioglitazone. *Diabetes Care* 2001; 24: 710–719.
 245. Miyazaki Y., Glass L., Triplitt C. i wsp. Effect of rosiglitazone on glucose and free fatty acid metabolism in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2001; 44: 2210–2219.

246. Miyazaki Y., Mahankali A., Matsuda M. i wsp. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 2784–2791.
247. Bajaj M., Suraamornkul S., Hardies L.J., Pratipanawatr T., DeFronzo R.A. Plasma resistin concentration, hepatic fat content, and hepatic and peripheral insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. *Internat. J. Obesity* 2004; 28: 783–789.
248. Bajaj M., Suraamornkul S., Glass L., Musi N., DeFronzo R.A. Effects of PPAR α and PPAR γ agonists on glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2005; 54: 3148–3153.
249. Gastaldelli A., Miyazaki Y., Mahankali A. i wsp. The effect of pioglitazone on the liver. *Diabetes Care* 2006; 29: 2275–2281.
250. Gastaldelli A., Miyazaki Y., Matsuda M. i wsp. The effect of rosiglitazone on the liver: decreased gluconeogenesis in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 806–812.
251. Bajaj M., Suraamornkul S., Hardies L.J., Glass L., Musi N., DeFronzo R.A. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-alpha and PPAR-gamma agonists on glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2007; 50: 1723–1731.
252. Miyazaki Y., DeFronzo R.A. Rosiglitazone and pioglitazone similarly improve insulin sensitivity and secretion, glucose tolerance and adipocytokines in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes. Metab.* 2008; 10: 1204–1211.
253. Natali A., Ferrannini E. Effects of metformin and thiazolidinones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes: a systematic Review. *Diabetologia* 2006; 49: 434–441.
254. Kim Y.B., Ciaraldi T.P., Kong A. i wsp. Troglitazone but not metformin restores insulin-stimulated phosphoinositide 3-kinase activity and increases p110- β protein levels in skeletal muscle of type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002; 51: 443–448.
255. Zhou G., Myers R., Li Y. i wsp. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J. Clin. Invest.* 2001; 108: 1167–1174.
256. Musi N., Hirshman M.F., Nygren J. i wsp. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 2074–2081.
257. Einhorn D., Rendell M., Rosenzweig J., Egan J.W., Mathisen A.L., Schneider R.L. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *The Pioglitazone 027 Study Group. Clin. Ther.* 2000; 22: 1395–1409.
258. Fonseca V., Rosenstock J., Patwardhan R., Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 1695–1702.
259. Matthews D.R., Charbonnel B.H., Hanefeld M., Brunetti P., Scherthaner G. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. *Diab. Metab. Res. Rev.* 2005; 21: 167–174.
260. Charbonnel B., Scherthaner G., Brunetti P. i wsp. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1093–1104.
261. Inzucchi S.E., Maggs D.G., Spollett G.R. i wsp. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 867–872.
262. Bajaj M., DeFronzo R.A. Combination therapy in type 2 diabetes. W: DeFronzo R.A., Ferrannini E., Keen H., Zimmet P. (red.). *International textbook of diabetes mellitus*. Wyd. 3. Wiley, New York 2004; 915–950.
263. Miyazaki Y., Glass L., Triplitt C. i wsp. Effect of rosiglitazone on glucose and free fatty acid metabolism in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2001; 44: 2210–2219.
264. Miyazaki Y., Mahankali A., Matsuda M. i wsp. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 2784–2791.
265. Bajaj M., Suraamornkul S., Pratipanawatr T. i wsp. Pioglitazone reduces hepatic fat content and augments splanchnic glucose uptake in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 1364–1370.
266. Belfort R., Harrison S.A., Brown K. i wsp. A placebo controlled trial of pioglitazone in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2297–2307.
267. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinones. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1106–1118.
268. Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A. i wsp., ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2427–2443.
269. Hanefeld M., Pflutzner A., Forst T., Lubben G. Glycemic control and treatment failure with pioglitazone versus glibenclamide in type 2 diabetes mellitus: a 42-month, open-label, observational, primary care study. *Cur. Med. Res. Opin.* 2006; 22: 1211–1215.
270. Tan M.H., Baksu A., Krahulec B. i wsp., GLAL Study Group. Comparison of pioglitazone and gliclazide in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 544–550.
271. Rosenstock J., Goldstein B.J., Vinik A.I. i wsp., RESULT Study Group. Effect of early addition of rosiglitazone to sulphonylurea therapy in older type 2 diabetes patients (> 60 years): the Rosiglitazone Early vs. Sulphonylurea Titration (RESULT) study. *Diab. Obes. Metab.* 2006; 8: 49–57.
272. Home P.D., Jones N.P., Pocock S.J. i wsp., RECORD Study Group. Rosiglitazone RECORD study: glucose control outcomes at 18 months. *Diabet. Med.* 2007; 24: 626–634.
273. Bunck M.C., Diamant M., Cornér A. i wsp. One-year treatment with exenatide improves β -cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2009; 32: 762–768.
274. DeFronzo R.A., Ratner R.E., Han J., Kim D.D., Fineman M.S., Baron A.D. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1092–1100.
275. Klonoff D.C., Buse J.B., Nielsen L.L. i wsp. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24: 275–286.
276. Johnson J.A., Majumdar S.R., Simpson S.H., Toth E.L. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulphonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2244–2248.
277. Evans J.M., Ogston S.A., Emslie-Smith A., Morris A.D. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulphonylureas and metformin. *Diabetologia* 2006; 49: 930–936.
278. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
279. Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R. Glycemic control with diet, sulphonylurea, 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: 2005–2012.
280. UK Prospective Diabetes Study Group. UKPDS 28: a randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulphonylurea-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 87–92.

281. Wright A., Burden A.C., Paisley R.B., Cull C.A., Holman R.R., UK Prospective Diabetes Study Group. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* 2002; 25: 330–336.
282. Matthews D.R., Cull C.A., Stratton I.M., Holman R.R., Turner R.C. UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Diabet. Med.* 1998; 15: 297–303.
283. UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. UK Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995; 44: 1249–1258.
284. Lupi R., Del Guerra S., Tellini C. i wsp. The biguanide compound metformin prevents desensitization of human pancreatic islets induced by high glucose. *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 364: 205–209.
285. Lupi R., Del Guerra S., Fierabracci V. i wsp. Lipotoxicity in human pancreatic islets and the protective effect of metformin. *Diabetes* 2002; 51 (supl. 1): S134–S137.
286. Xiang A.H., Peters R.K., Kjos S.L. i wsp. Effect of pioglitazone on pancreatic β -cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 517–522.
287. The Dream (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096–1105.
288. Knowler W.C., Hamman R.F., Edelstein S.L. i wsp., the Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2005; 54: 1150–1156.
289. Buchanan T.A., Xiang A.H., Peters R.K. i wsp. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002; 51: 2796–2803.
290. DeFronzo R.A., Banerji M.A., Bray G. i wsp. ACTos NOW for the prevention of diabetes (ACT NOW) study. Late-breaking abstract presented at the 68th Annual Meeting of the American Diabetes Association, 6–10.06.2008, San Francisco, California.
291. Lupi R., Del Guerra S., Marselli L. i wsp. Rosiglitazone prevents the impairment of human islet function induced by fatty acids: evidence for a role of PPAR γ 2 in the modulation of insulin secretion. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004; 286: E560–E567.
292. Finegood D.T., McArthur M.D., Kojwang D. i wsp. β -cell mass dynamics in Zucker diabetic fatty rats: rosiglitazone prevents the rise in net cell death. *Diabetes* 2001; 50: 1021–1029.
293. Kim H.I., Cha J.Y., Kim S.Y. i wsp. Peroxisomal proliferator-activated receptor- γ upregulates glucokinase gene expression in β -cells. *Diabetes* 2002; 51: 676–685.
294. Santini E., Fallahi P., Ferrari S.M., Masoni A., Antonelli A., Ferrannini E. Effect of PPAR- γ activation and inhibition on glucose-stimulated insulin release in INS-1e cells. *Diabetes* 2004; 53 (supl. 3): S79–S83.
295. Masuda K., Okamoto Y., Tsuura Y. i wsp. Effects of troglitazone (CS-045) on insulin secretion in isolated rat pancreatic islets and HIT cells: an insulinotropic mechanism distinct from glibenclamide. *Diabetologia* 1995; 38: 24–30.
296. Tournal C., Baibé D., Meile M.J., Kergoat M., Portha B. Glucagon-like peptide-1 and exendin-4 stimulate beta-cell neogenesis in streptozotocintreated newborn rats resulting in persistently improved glucose homeostasis at adult age. *Diabetes* 2001; 50: 1562–1570.
297. Kim J.G., Baggio L.L., Bridon D.P. i wsp. Development and characterization of a glucagonlike peptide 1-albumin conjugate: the ability to activate the glucagon-like peptide 1 receptor in vivo. *Diabetes* 2003; 52: 751–759.
298. Farilla L., Bulotta A., Hirshberg B. i wsp. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology* 2003; 144: 5149–5158.
299. Ahren B., Pacini G., Foley J.E., Schweizer A. Improved meal-related beta-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year. *Diabetes Care* 2005; 28: 1936–1940.
300. Deacon C.F. Dipeptidyl peptidase 4 inhibition with sitagliptin: a new therapy for type 2 diabetes. *Expert Opin. Invest. Drugs* 2007; 16: 533–545.
301. Balas B., Baig M.R., Watson C. i wsp. The dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin suppresses endogenous glucose production and enhances islet function after single-dose administration in type 2 diabetic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 1249–1255.
302. Riddle M.C., Rosenstock J., Gerich J., Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 3080–3086.
303. Yki-Jarvinen H., Ryysy L., Nikkila K., Tulokas T., Vanamo R., Heikkila M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 389–396.
304. Holman R.R., Thorne K.I., Farmer A.J. i wsp., for the 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1716–1730.
305. Henry R.R., Gumbiner B., Ditzler T., Wallace P., Lyon R., Glauber H.S. Intensive conventional insulin therapy for type II diabetes. Metabolic effects during a 6-mo outpatient trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 21–31.
306. Heine R.J., Van Gaal L.F., Johns D., Mihm M.J., Widell M.H., Brodows R.G., GWAA Study Group. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143: 559–569.
307. Barnett A.H., Burger J., Johns D. i wsp. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. *Clin. Ther.* 2007; 29: 2333–2348.
308. Nauck M.A., Duran S., Kim D. i wsp. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007; 50: 259–267.
309. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. i wsp. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193–203.