

Comprehensive Treatment on Type 2 Diabetes Mellitus for Delaying Cardiovascular Complication

Asman Manaf

Subbagian Endokrin Metabolik Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr M Jamil Padang

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a **progressive disease** characterized by **declining pancreatic β cell function** leading to decreased plasma insulin levels, and **insulin resistance**. A maladaptive response to insulin resistance may lead to a vicious cycle with more impaired insulin secretion and progression from normal glucose tolerance (NGT) to IGT (prediabetic state), and T2DM and induces transient endothelial dysfunction. This process is triggered and accelerated by environmental factors. Excess exposure to **hyperglycemia** (glucotoxicity) may lead to tissue damages such as cardiovascular complications.

Management of hyperglycemia, the hallmark of type 2 diabetes mellitus (T2DM), has historically taken center stage in the treatment of this disease. Maintaining glycaemic levels as close to the normal range as possible has been demonstrated to have a powerful beneficial impact on tissue damages. Improving insulin resistances and insulin deficiencies will be the best rational treatment in order to get optimal effect on cardiovascular protection

More than one medication is usually necessary for the majority of diabetic patients overtime. In general, antihyperglycaemic drugs with different mechanism of action were needed to have the greatest synergy. It is reasonable to consider antilipidemic and anti hypertensive agent in conjunction to commonly presence of metabolic syndrome in T2DM.

Glimepiride as a third generation sulfonylureas provides the double action such as insulin sensitizer and insulin secretagogue to improve hyperglycemia. Statin and ACE inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker are recommended to dislipidemia and hypertension in T2DM.

Keywords: hyperglycaemia, insulin resistance and insulin deficiency problem combination of glimepiride and metformin

Pendahuluan

Disadari bahwa masih banyak hal menyangkut etiologi maupun perjalanan penyakit diabetes melitus tipe 2 (DMT2) yang belum sepenuhnya dimengerti. Kadar glukosa darah yang tinggi, meski hanyalah salah satu aspek saja dari sekian banyak permasalahan pada diabetes, namun sampai saat ini, hiperglikemia masih dianggap menempati peran kunci dalam evolusi serta perjalanan penyakit dari DMT2. Dengan perkataan lain, strategi utama penanganan DMT2 haruslah bertitik tolak dari penanganan hiperglikemia seoptimal mungkin. Terdapat banyak bukti hubungan antara peningkatan kadar glukosa darah secara kronis dengan kerusakan jaringan tubuh pada diabetes (1, 2, 3, 4). Bahkan pada prediabetes (TGT) dengan fenomena lonjakan kadar glukosa darah harian yang berulang-ulang yang dikenal dengan hiperglikemia akut postprandial, terbukti dapat merusak jaringan (5, 6).

Hiperglikemia (*glucotoxicity*) dianggap paling bertanggung jawab atas terjadinya berbagai kerusakan fungsi dan struktur jaringan (7, 8). Diawali oleh kelainan vaskuler, baik mikro maupun makrovaskuler, akhirnya berlanjut menjadi kerusakan jaringan. Secara patobiologis, kerusakan tersebut terbukti erat kaitannya dengan ketidakterkendalian kadar glukosa darah. Komplikasi kardiovaskuler, penyebab kematian tersering pada DMT2, adalah salah satu contoh manifestasi klinis dari rangkaian kelainan ini. Pemahaman tentang dampak *glucotoxicity* ditingkat seluler atau molekuler, membantu menjelaskan perjalanan dan progresivitas penyakit, sekaligus membuka cakrawala baru dibidang pengobatan (9).

Adalah rasional bahwa dalam penanganan DMT2, pilihan obat secara farmakologis, ditujukan untuk mengatasi kedua defek genetik yang mendasari penyakit tersebut. yang bekerja secara sinergis mengatasi hiperglikemia. Terapi ideal adalah kombinasi obat yang berkhasiat dalam perbaikan resistensi insulin sekaligus juga merangsang sekresi insulin.

Glimepiride, adalah obat anti diabetes oral golongan sulfonilurea generasi ketiga, yang memiliki khasiat ganda : sebagai *insulin secretagogue* sekaligus sebagai *insulin sensitizer*. Dipihak lain, metformin merupakan obat yang diunggulkan dalam mengatasi resistensi. Kombinasi dari dua obat anti hiperglikemi ini secara farmakologis dapat diandalkan dalam pengobatan DMT2.

Disamping itu, tak dapat dipungkiri bahwa DMT2 merupakan salah satu komponen dari kewanan gejala yang sering muncul bersama yang dikenal dengan sindroma metabolik. Keberadaan komponen lainnya ini, seperti dislipidemia dan hipertensi, selalu harus diwaspadai karena perannya dalam komplikasi kardiovaskuler. Penanganan yang paripurna terhadap DMT2 akan akan bermanfaat dalam menghindari atau setidaknya menunda dampak kardiometabolik.

Hiperglikemia dan gangguan fungsi dan struktur sel beta

Peran sel beta dalam perjalanan penyakit diabetes sangat penting. Menurunnya fungsi sel beta merupakan penyebab progresivitas penyakit diantaranya peristiwa konversi TGT menjadi DM (1, 12). Hiperglikemia memicu tidak hanya kelainan fungsi tapi juga struktur sel beta (1, 7, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18) meskipun mekanismenya belum sepenuhnya dipahami. Begitu diagnosis diabetes ditegakkan, potensi kerusakan yang terjadi akibat hiperglikemia (dan sering disertai pula hiperlipidemia), ternyata telah ada dan cenderung meningkat. Medium hiperglikemia tampaknya memberi kontribusi penting dalam perjalanan penyakit maupun komplikasi diabetes. Sebaliknya, keberhasilan mengatasi hiperglikemia, berarti pula keberhasilan menahan laju perjalanan penyakit serta kerusakan jaringan tubuh pada diabetes.

Dua bentuk kelainan pada abnormalitas sel beta akibat hiperglikemia kronis adalah penurunan sekresi insulin dan penurunan ekspresi gen insulin (*insulin gen expression*) (7). Hal ini setidaknya disebabkan oleh tiga fenomena yang berbeda: 1. desensitisasi sel terhadap glukosa, 2. kelelahan (*exhaustion*) sel beta, dan 3. *glucose toxicity*. Bagaimanapun, *glucose toxicity* merupakan defek paling serius karena meski terjadi secara bertahap namun bersifat *irreversible*. Ini bahkan dianggap merupakan lanjutan dari tahap *exhaustion* (17). Disamping itu, defek lain pada sel beta adalah proses apoptosis pada sel tersebut.

Peristiwa oksidasi yang meningkat pada diabetes, mengakibatkan kurangnya kemampuan sel beta dalam fungsi sekresi insulin. Ini berhubungan dengan produksi superoksida yang mengaktivasi *UCP-2 gen* pada mitokondria. Pada keadaan normal, aktivasi UCP-2 tidak terjadi, sehingga ATP diproduksi dalam jumlah yang cukup. Pada keadaan hiperglikemia (demikian juga obese), terjadi ekspresi yang berlebihan dari UCP-2 pada mitokondria yang berakibat banyak energi diborokan, sehingga menurunkan jumlah ATP yang dibutuhkan buat sekresi insulin (18, 19, 20). Pada binatang percobaan yang memiliki sifat / kecenderungan diabetes terbukti pula bahwa keadaan hiperglikemia kronis menyebabkan segera mundurnya kemampuan proliferasi dan kemudian kematian sel beta (*beta cell apoptosis*) (8, 12).

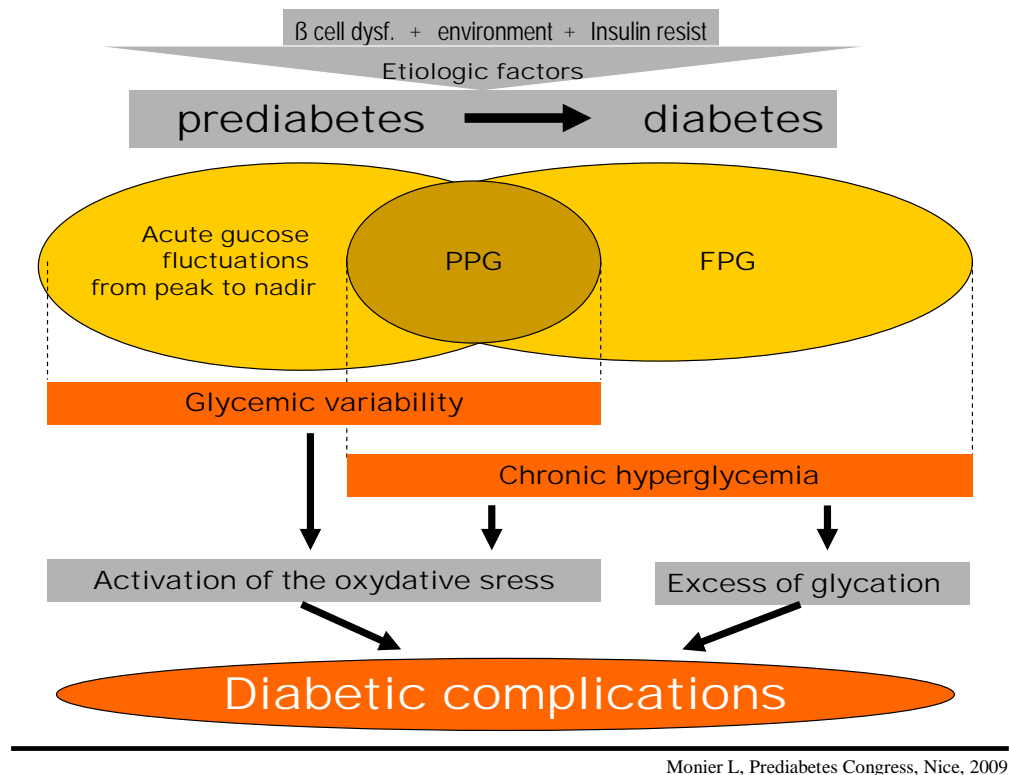
Akibat yang sama seperti diterangkan diatas, juga dapat terjadi pada peningkatan asam lemak (*fatty acid*) dalam darah (*lipotoxicity*). Paparan kronis asam lemak kadar tinggi, khususnya dalam suasana hiperglikemia, menyebabkan hambatan terhadap ekspresi gen insulin (*insulin gen expression*) (7). Peningkatan *saturated fatty acid* (mis. asam palmitat) dalam serum berdampak sama dengan hiperglikemia yakni memicu disfungsi sel beta dan apoptosis. Sebaliknya, *monounsaturated fatty acid* (mis. asam oleat), tidak akan memberikan efek demikian, bahkan cenderung bersifat preventif (21)

Hipotesis *malonyl-CoA / LC-CoA* menjelaskan kerusakan sel beta atas dasar kelainan biokimiawi. Kerusakan baru terjadi apabila terjadi peningkatan kadar asam lemak secara bersamaan dengan glukosa darah yang secara sinergistik memberi dampak buruk, disebut *glucolipotoxicity* (7, 13). Hal ini sejalan dengan observasi sehari-hari dimana hiperlipidemia saja tanpa hiperglikemia yang menyertai, tidak akan menimbulkan *beta cell dysfunction*.

Peningkatan glukosa darah akan menghambat proses proliferasi sel beta, pada subjek yang “berbakat” diabetes, tapi tidak demikian halnya pada subjek normal (12). Penyebab kerusakan atau apoptosis sel beta pada T2DM agak berbeda dengan T1DM, dimana yang terakhir ini lebih dipengaruhi oleh mediator lokal pada sel beta seperti IL-1 β . Hal ini dibuktikan berdasarkan penelitian secara invitro maupun invivo pada binatang.

Hiperglikemia dan kerusakan jaringan tubuh

Intensitas kerusakan yang akan terjadi dipengaruhi pula faktor genetik, karenanya bersifat individual. Hiperglikemia pada DM2 jarang berdiri sendiri, hampir selalu didampingi oleh beberapa kelainan seperti hipertensi, dislipidemia, obese dan lain lain. Fenomena ini secara klinis dikenal sebagai sindroma resistensi insulin, suatu kumpulan gejala yang berperan penting dalam penyakit degeneratif, (10). Jadi, kerusakan jaringan yang dipicu oleh hiperglikemia pada diabetes dipengaruhi oleh faktor genetik, keberadaan sindroma resistensi insulin, serta faktor individu sendiri (11). Khusus yang disebabkan hiperglikemia, kerusakan berlangsung seperti pada skema berikut.



Gambar 1. Skema kerusakan jaringan akibat hiperglikemia pada DMT2

Jaringan tubuh pada diabetes rawan kerusakan terutama kelompok *insulin target tissue* (11, 22, 23, 24). Contohnya, sel endotel kapiler retina, sel mesangial, glomerulus, neuron, dan sel Schwann saraf perifer. Sel sel tersebut tidak mampu mereduksi transportasi glukosa yang berlebihan ke dalam sel, seperti yang dilakukan jaringan lainnya yang tidak rentan.

Pembentukan superoxide berlebihan pada mitochondria memberi dampak buruk pada endotel dan juga beberapa tipe sel lainnya melalui jalur *moleculer signaling* yang diaktivasi oleh hiperglikemia. Jalur-jalur tersebut adalah : peningkatan *polyol pathway*, peningkatan *AGEs*, aktivasi *PKC (via DAG)*, peningkatan *hexosamine pathway flux*. Mekanisme tersebut terjadi apabila enzim GADPH tidak mencukupi. Kadar glukosa yang tinggi intrasel, produksi superoksida mitokhondria yang berlebihan, kerusakan DNA, dan aktivasi PARP, merupakan urutan proses yang menghambat GADPH (9). Seluruh rangkaian peristiwa diatas, bila dibiarkan berlangsung pada gilirannya akan berujung pada komplikasi kronis DMT2 termasuk penyakit kardiovaskuler.

Bersamaan dengan itu, produksi superoksida dari mitochondria juga mengaktivasi faktor inflamasi COX-2 dari monosit yang memicu proses aterogenesis (25). Hiperglikemia sendiri secara langsung menyebabkan keadaan hipoksia jaringan disamping akibat adanya defek mikro dan makrovaskuler, yang mempermudah kerusakan jaringan. Keadaan ini disebabkan menurunnya HIF-1 α , faktor yang dibutuhkan bagi adaptasi hipoksia, pada keadaan hiperglikemia (23). Mekanisme kerusakan jaringan pada diabetes disebut *single unifying mechanism* (11), suatu kerusakan yang dipicu oleh hiperglikemia.

Penatalaksanaan komprehensif

A. Hiperglikemia

Sulfonilurea dan biguanide adalah obat diabetes oral yang lazim digunakan dalam mengatasi hiperglikemia pada DM2. Sejak mulai digunakan, sampai sekarang kelompok sulfoniurea mengalami perbaikan terutama dalam penurunan efek samping hipoglikemia. Glimepiride dengan kerja ganda yakni memiliki kemampuan memperbaiki sekresi dan aksi insulin merupakan sulfonilurea generasi ketiga. Pada tingkat sentral glimepiride menstimulasi sekresi insulin oleh sel beta, sedangkan diperifer meningkatkan GLUT 4 sehingga memperbaiki utilisasi glukosa dalam darah. Glimepiride meningkatkan kadar adiponektin serum serta menurunkan TNF α , dua hal yang berkhasiat *insulin sensitizer*.

Metformin dan glitazone berkhasiat dalam menurunkan tingkat resistensi terhadap insulin. Metformin juga mempunyai khasiat dalam mencegah terjadinya kerusakan jaringan endotel dalam keadaan hiperglikemia. Khasiat ini diperoleh tidak saja oleh karena sifat anti hiperglikemia secara farmakologis, tapi juga efek inhibisi terjadinya kerusakan sel endotel pembuluh darah. (26). Golongan *glinide*, merangsang kerja pankreas memproduksi insulin secara lebih segera. *Alpha glucosidase inhibitor* berperan dalam menghambat absorpsi glukosa pada saluran cerna. Akhir akhir ini obat anti diabetes diperkaya lagi dengan incretin dan kelompok gliptin, yang berperan pula terhadap sekresi glukagon.

Beberapa obat antihiperqlikemik oral dan khasiatnya

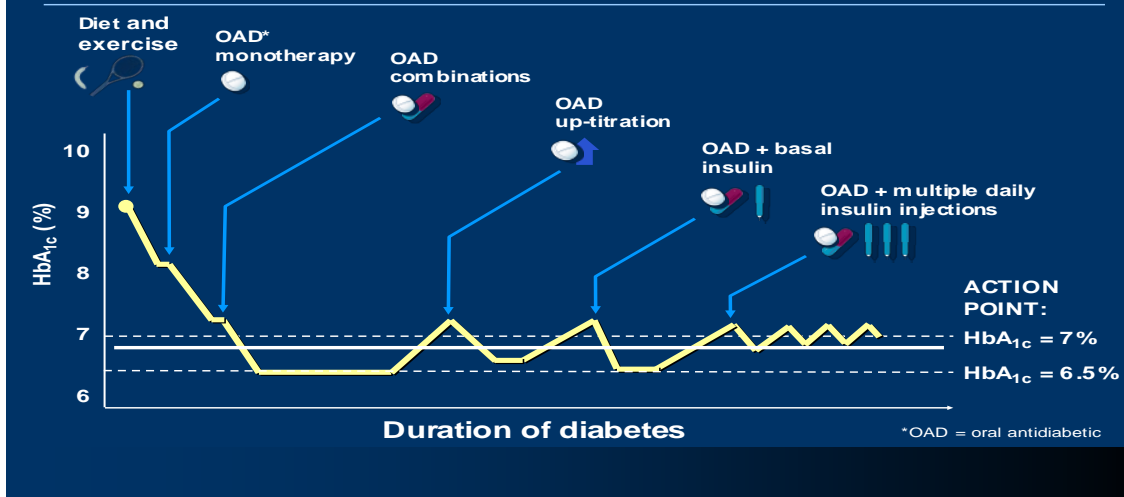
	insulin action	insulin secretion	HbA1_c reduction
Glimepiride	++	+++	1% to 2%
Sulfonilurea konvensional	0/+	++++	1% to 2%
Glinides	0	++	0.9 to 1.7%
Biguanides	++++	0	1% to 2%
Glitazones	+++	0	0.5% to 1.3%
α glucosidase inhibitor	0	0	0.5% to 1%

Henry 1997, Gitlin, et al. 1998, Neuschwander-Tetri, et al. 1998, American Diabetes Association 1998, Fonseca et al. 1998, Bell & Hadden 1997, De Fronzo, et al. 1995, Bailey & Turner 1996.

Penanganan hiperglikemia dengan terapi kombinasi

Menghadapi DM tipe 2 berarti menghadapi masalah ganda sekaligus. Pertama, masalah gangguan sekresi insulin, dan kedua, gangguan sensitivitas jaringan terhadap insulin. Dalam penanggulangan DM tipe 2, seyogianya faktor etiologi ini menjadi perhatian untuk menentukan langkah yang tepat pemilihan obat. Idealnya, pemilihan jenis obat haruslah konsisten dengan upaya mengatasi permasalahan dasar yang harus ditanggulangi tersebut, dan diusahakan sedini mungkin. Penanggulangan secara komprehensif, akan menghindarkan seseorang dari bahaya kerusakan jaringan akibat hiperglikemia (glucose toxicity), sekaligus menghambat progresivitas penyakit.

Proactive management of glycemia: early combination approach



Gambar 2. Skema penggunaan terapi kombinasi obat oral anti diabetes yang cenderung digunakan relative lebih awal

Atas pertimbangan yang dikemukakan diatas, terapi kombinasi lebih awal dalam mengatasi masalah hiperglikemia merupakan alternatif yang rasional. Dewasa ini berbagai jenis kombinasi obat anti hiperglikemia digunakan untuk pengobatan DMT2, baik sesama oral (*Oral anti diabetes = OAD*), maupun dengan parenteral (insulin). Mekanisme kerja obat obatan tersebut berbeda satu sama lainnya. Pilihan yang tepat dalam penggunaannya sangat berperan dalam keberhasilan terapi.

Sebagai sulfonil urea generasi ketiga, glimepiride punya keunggulan dari sulfonil urea generasi sebelumnya. Adiponektin yang terdapat pada glimepiride memberi nilai tambah tersendiri dalam perbaikan resistensi insulin. Kombinasinya dengan biguanide diharapkan akan memberikan efek komplementer dan sinergis dengan sasaran ganda yakni perbaikan terhadap gangguan sekresi insulin sekaligus terhadap aksi insulin di jaringan.

Tidak seperti glibenklamid, glimepiride terbukti tidak menghambat mekanisme kardioprotektif yang bermanfaat dari *ischemic preconditioning*.

Aksi ganda dari glimepiride (terhadap disfungsi sel beta dan resistensi insulin), menguntungkan dalam hal menekan kebutuhan sehingga insulin tidak terlalu banyak disekresi, namun regulasi glukosa darah tercapai. Secara klinis dampak "penghematan" sekresi insulin ini memberi nilai tambah terhadap glimepiride dalam hal lebih rendahnya angka kejadian hipoglikemia, dan mengurangi risiko penyakit kardiovaskuler. Demikian pula efek samping yang terkenal dari sulfonil urea yakni kenaikan berat badan dapat ditekan.

Demikian pula metformin, suatu sediaan anti diabetes yang sudah lama dikenal dan tetap bertahan sampai sekarang dengan berbagai keunggulannya. Sebagai obat dengan efek insulin sensitizer, metformin memberi efek yang baik terhadap regulasi glukosa darah, tanpa peningkatan berat badan, serta terbukti baik untuk kendali lipid dan komplikasi kardiovaskuler.

Metformin juga mempunyai khasiat dalam mencegah terjadinya kerusakan jaringan endotel dalam keadaan hiperglikemia. Khasiat ini diperoleh tidak saja oleh karena sifat anti hiperglikemia secara farmakologis, tapi juga efek inhibisi terjadinya kerusakan sel endotel pembuluh darah. (26). Perdefinisi, resistensi insulin diartikan sebagai kemunduran dari efek fisiologis dari insulin dalam metabolisme glukosa, lipid, dan protein serta fungsi endotel dari vaskuler (27). Terdapat hubungan timbal balik antara peningkatan resistensi insulin dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah.

Kombinasi antara glimepiride (sulfonil urea) dan metformin (biguanide) akan memberi dampak perbaikan terhadap gangguan sensitivitas jaringan terhadap insulin dan defisiensi insulin. Khasiat keduanya akan menjadi semakin optimal dalam menekan hiperglikemia serta kelainan kardiovaskuler.

Amaryl M adalah kombinasi glimepiride dengan metformin yang dikemas untuk mencapai efektivitas dan efisiensi tinggi dengan menggunakan teknologi khusus *fixed dose combination* (FDC).

Dislipidemia pada Diabetes Tipe 2

Penggunaan Statin sebagai terapi untuk peningkatan kolesterol dianjurkan. Biasanya pada DMT2, yang terjadi adalah peningkatan *small dense LDL kolesterol*, dan penurunan HDL kolesterol. Target terapi yang ideal adalah mencapai kadar serum LDL chol. ≤ 100 mg/dL. Setidaknya kadar ≤ 130 mg/dL haruslah dicapai. Kadang kadang masih dibutuhkan obat golongan fibrat, *bile acid sequestrants*, ezetimibe.

Meskipun niacin dikenal sebagai obat yang digunakan sebagai anti lipid, namun salah satu dampak negatifnya adalah terdapatnya efek glikemik.

Hipertensi pada Diabetes Tipe 2

Prevalensi hipertensi (essensial) pada penderita DMT2 lebih tinggi dari orang normal. Hipertensi pada DMT2 meningkatkan risiko kardiovaskuler, sehingga perlu penanganan khusus. Target tekanan darah pada pengobatan hipertensi pada diabetes adalah ≤ 130 mmHg untuk sistolik dan ≤ 80 mmHg untuk diastolik.

Kelompok *ACE inhibitors* merupakan obat antihipertensi pilihan pada diabetes, atau pilihan lainnya adalah ARB (*angiotensin receptor blocker*).

Thiazid dan diuretika lainnya, atau *beta blockers* kurang begitu dianjurkan karena efeknya terhadap glikemia.

Konsep terapi masa depan

Strategi pengobatan yang baru dan rasional untuk diabetes pada kenyataannya masih dibutuhkan mengingat belum memuaskannya hasil yang diperoleh saat ini. Pemahaman lebih jauh mengenai patofisiologi terjadinya komplikasi kronis diabetes penting sebagai latar belakang pengembangan terapi.

Data penelitian yang mengemukakan peran *unifying mechanism* dalam *glucotoxicity*, menarik disimak dari sudut terapeutik (11). Teori ini mungkin dapat membuka wawasan bagi usaha kearah pencegahan progresi dari diabetes melitus termasuk komplikasi yang ditimbulkan hiperglikemia termasuk penyakit kardiovaskuler (27). Hal ini dimungkinkan oleh karena intervensi dilakukan lebih ke “hulu” dari perjalanan penyakit.

Superoxyde inhibitors

Inhibisi superoksida pada tingkat mitokhondria tidak saja akan bermanfaat dalam menahan laju disfungsi sel beta, tetapi juga secara langsung mencegah atau setidaknya menunda munculnya komplikasi diabetes berupa kerusakan vaskuler dan jaringan tubuh. Studi farmakologis mengenai obat-obat dengan khasiat inhibisi overproduksi superoksid oleh mitokhondria, diharapkan kelak dapat memberi kontribusi dalam penanganan diabetes melitus (11)

Transketolase activators

Konsep dasar terapi ini adalah mencoba menghindari jalur kerusakan akibat meningkatnya kadar glukosa, atau inhibisi enzim GAPDH. Khusus dalam hal ini *transketolase* diharapkan dapat mengalihkan jalur metabolisme *fructose 6 phosphate* dan *glyceraldehyde 6 phosphate* yang terakumulasi dari 3 jalur kerusakan akibat hiperglikemia (lihat gambar 3). Suatu derivat thiamine yakni *benfotiamine* dinyatakan sebagai kofaktor yang efektif bagi enzim transketolase.

PARP inhibitors

Secara teoritis tentu dapat dipahami bahwa ideal sekali apabila enzim PARP dapat dihambat aktivasinya, sehingga enzim GAPDH berfungsi normal, dan “jalur kerusakan” tidak terbentuk. Dimasa depan dapat diharapkan dengan keberhasilan terapi ini, komplikasi diabetes dapat dihindarkan.

Catalytic antioxidants

Secara langsung, superoksida memberi efek inhibisi terhadap 2 enzim penting yakni *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) dan *prostacyclin synthase*, yang dikenal anti aterogenesis. Pemberian antioksidan konvensional tampaknya tidak begitu efektif karena tidak sinkron dengan kebutuhan. Apa yang dibutuhkan tubuh adalah suatu antioksidan yang mengantisipasi suatu proses

yang berlangsung secara kontinu. Suatu *catalytic antioxidant* seperti SOD / *catalase mimetic* tampaknya memenuhi syarat karena bekerja kontinu layaknya enzim.

Kesimpulan

1. Suatu rangkaian proses biomolekuler pada jaringan tubuh secara simultan (*unifying mechanism*) yang berawal dari hiperglikemia menjelaskan kaitan glucotoxicity dengan risiko kardiometabolik.
2. Strategi perlindungan serta pencegahan risiko kardiometabolik yang paling efektif pada DM2 adalah mengatasi hiperglikemia, baik kronis maupun akut (postprandial) seoptimal mungkin.
3. Penanganan sindroma metabolik pada DM2, seperti kegemukan, dislipidemia dan hipertensi merupakan bagian dari upaya pencegahan komplikasi kardiovaskuler.
4. Kombinasi glimepiride dengan nilai tambah kandungan adiponektin padanya, dengan metformin (Amaryl M) akan memberikan nilai tambah dan khasiat ganda dalam mengatasi hiperglikemia dan perlindungan terhadap risiko kardiometabolik

Daftar Pustaka

1. *Brownlee, M.* A radical explanation for glucose-induced β cell dysfunction. *J Clin Invest* 112 : 1788-1790, 2003
2. *DCCT.* The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977 – 986, 1993
3. *UKPDS 33.* Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 352: 837 – 853, 1998
4. *Haffner SM, Yki-Jarvinen H.* Glucose toxicity: Clinical implication for type 2 diabetes: 4 – 6, 1997
5. *Ceriello A,* 1998. The emerging role of postprandial hyperglycemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetic Medicine* 15: 188 – 193.
6. *Ratner RE.* Controlling postprandial hyperglycemia,. *Am J Cardiol* 88 : 26H – 31H, 2001
7. *Poitout, V.* Minireview : Secondary β cell failure in type 2 diabetes – a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology* 143 : 339-342, 2002
8. *Kim WH, Lee JW, Suh JH et al.* Exposure to chronic high glucose induce β cell apoptosis through decrease interaction of glucokinase with mitochondria. *Diabetes* 54 : 2602-2611, 2005
9. *Reusch JEB.* Diabetes, microvascular complications, and cardiovascular complications : what is it about glucose ? *J Clin Invest* 112 : 986-988, 2003
10. *Reaven GM.* Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-1607, 1988
11. *Brownlee M.* The pathology of diabetic complication. A unifying mechanism. *Diabetes* 54 : 1615-1625, 2005
12. *Donath MY, Gross DJ, Cerami E, et al.* Hyperglycemia induced β -cell apoptosis in pancreatic islets of *Psammomys obesus* during development of diabetes. *Diabetes* 48 : 738-744, 1999
13. *Liu QY, Tornheim K, Leahy JL.* Shared biochemical properties of glucotoxicity and lipotoxicity in islets decrease citrate synthase activity and increase phosphofruktokinase activity. *Diabetes* 47 : 1889-1893, 1998
14. *Seufert J, Weir GC, Habener JF.* Differential expression of the insulingene transcriptional repressor CCAAT / enhancer-binding protein β and transactivator islet duodenum homeobox-1 rat pancreatic β cells during the development of diabetes mellitus *J Clin Invest* 101 : 2528-2539, 1998
15. *Jonas JC, Sharma A, Hasenkamp W et al.* Chronic hyperglycemia triggers loss of pancreatic β cell differentiation in an animal model of diabetes. *The Journal of Biological Chemistry* 274 : 14112-14121, 1999
16. *Tsuboi T, Ravier MA, Parton LE et al.* Sustained exposure to high glucose concentrations modifies glucose signaling and the mechanics of secretory vesicle fusion in primary rat pancreatic β -cell. *Diabetes* 55 : 1057-1065, 2006
17. *Moran A, Zhang HJ, Olson KL et al.* Differentiation of glucotoxicity from β cell exhaustion during the evolution of defective insulin gene expression in the pancreatic islet cell line, HIT-T15. *J Clin Invest* 99: 534-539, 1997
18. *Krauss S, Zhang CY, Scorrano L et al.* Superoxide mediated activation of uncoupling protein 2 causes pancreatic β cell dysfunction. *J Clin Invest* 112 : 1831-1842, 2003

19. *Echtay KS, Rousset D, St Pierre J et al.* Superoxides activates mitochondrial uncoupling proteins. *Nature* 415 : 96-99, 2002
20. *Zhang CY, Baffy G, Perret P et al.* Uncoupling protein 2 negatively regulates insulin secretion and is a major link between obesity, beta cell dysfunction, and type 2 diabetes. *Cell* 105 (6) : 745-755, 2001
21. *Maedler K, Oberholzer J, Bucher P et al.* Monounsaturated fatty acids prevent the deleterious effects of palmitate and high glucose on human pancreatic β cell turnover and function. *Diabetes* 52 : 726-733, 2003
22. *Russel JW, Golovoy D, Vincent AM et al.* High glucose induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neurons. *FASEB J* 16 : 1738-1748, 2002
23. *Catrina SB, Okamoto K, Pereira T.* Hyperglycemia regulates hypoxia-inducible factor -1 α protein stability and function. *Diabetes* 53 : 3226-3232, 2004
24. *Suzuki LA, Poot M, Gerrity RG et al.* Diabetes accelerates smooth muscle accumulation in lesions of atherosclerosis. *Diabetes* 50 : 851-860, 2001
25. *Shanmugam N, Irene T, Gonzalo G et al.* Molecular mechanisms of high glucose induced cyclooxygenase-2 expression in monocytes. *Diabetes* 53 : 795-802, 2004
26. *Detalle , Guigas B, Chauvin C et al.* Metformin prevents high glucose induced endothelial cell deaths through a mitochondrial permeability transition dependent process. *Diabetes* 54 : 2179-2187, 2005
27. *Nishikawa T, Edelstein D, Du XL et al.* Normalizing mitochondrial superoxide production block three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 404 (6779) : 787-790