

simp isfi bkt juli 09

The Common Unifying mechanism : Pathobiologic of Chronic Complication in T2DM

Asman Manaf

Sub Bagian Metabolik Endokrinologi Bagian I Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

Pendahuluan

Glucotoxicity banyak dibicarakan, tapi belum secara lengkap dipahami. Sebelum definisi yang tepat ditemukan, *glucotoxicity* diartikan sebagai proses kerusakan yang timbul akibat *adverse effect* hiperglikemia kronis pada *insulin target tissue* dan sel beta pankreas (1). Secara klinis terdapat bukti hubungan antara tingginya kadar glukosa darah dan kerusakan jaringan tubuh (2, 3). Proses dan tingkat kerusakan akan dipercepat dan diperburuk oleh beberapa faktor yang sering ditemukan bersama diabetes, yang dikenal sebagai sindroma metabolik. Disamping itu faktor genetik punya peran tersendiri. Proses pengrusakan akibat *glucotoxicity* melalui berbagai mekanisme.

“*Glucotoxicity hypothesis*” menempatkan hiperglikemia sebagai titik sentral yang memegang peran kunci dalam timbulnya kerusakan. Jaringan tubuh penderita diabetes, bahkan pradiabetespun, akan mengalami proses kerusakan bila terpapar suasana hiperglikemia secara berkesinambungan atau kronis (4). Pada stadium TGT (pradiabetes) hiperglikemia akut postprandial (HAP), yakni lonjakan-lonjakan kadar glukosa darah yang terjadi berulang-ulang setiap mengkonsumsi makanan, menjadi penyebab kerusakan (5, 6). Pada diabetes, hiperglikemia dapat lebih komplis lagi, ya HAP, ya hiperglikemia kronis, bahkan pada keadaan puasa sekalipun.

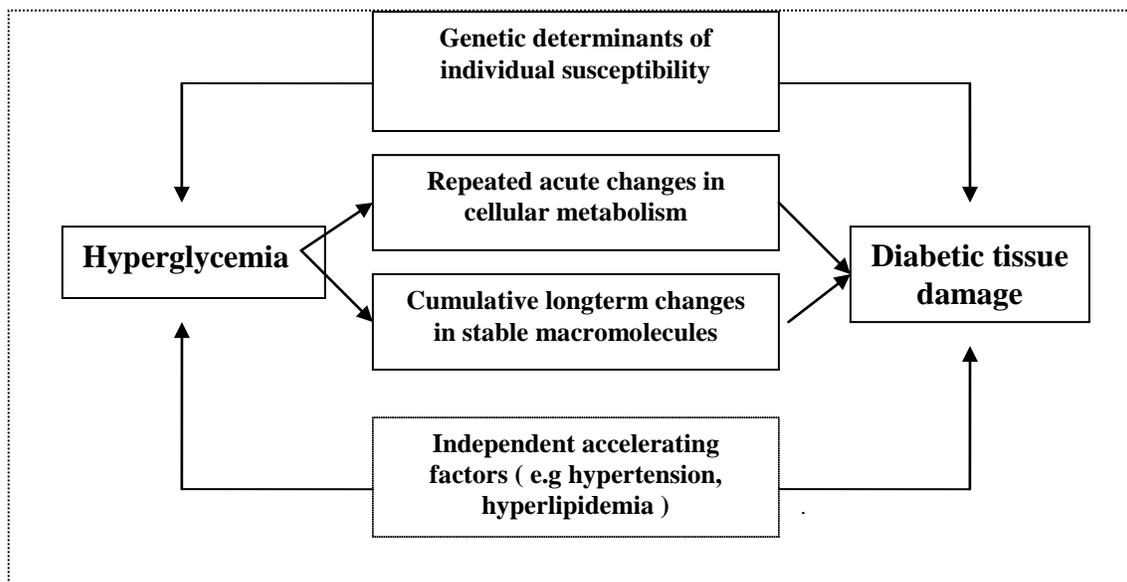
Kerusakan pembuluh darah merupakan target penting *glucotoxicity* terutama endotel dari mikro maupun makrovaskuler. Dampaknya, *glucotoxicity* akan merusak berbagai jaringan tubuh termasuk sel beta pankreas secara fungsi dan struktur (7, 8). Yang terakhir ini akan berakibat meningkatkan lagi kadar glukosa plasma. Pada jaringan terjadi proses desensitisasi terhadap insulin. Peningkatan kadar glukosa dalam plasma dan kerusakan jaringan, suatu proses bolak balik yang bergulir terus memacu progres penyakit.

Implikasi klinis *glucotoxicity* tidak hanya menyangkut perjalanan dan progresivitas penyakit, tetapi juga dapat membuka cakrawala baru dibidang pengobatan diabetes (9). Beberapa pandangan tentang *glucotoxicity* pada tingkat selluler ataupun molekuler akan dikemukakan dalam makalah ini.

Hiperglikemia pada diabetes : “the trouble maker”

Sudah dibuktikan bahwa hiperglikemia pada diabetes, menimbulkan permasalahan (UKPDS, DCCT). Derajat hiperglikemia cenderung meningkat dari waktu ke waktu seiring perjalanan penyakit. Proses perburukan ini adalah dampak interaksi kedua faktor etiologi DMT2 : faktor genetik dan faktor lingkungan. Hiperglikemia yang muncul, menghadirkan proses *glucotoxicity* yang seringkali kemudian disertai *lipotoxicity* (7). Proses kerusakan tersebut telah mulai terjadi pada hiperglikemia “ringan”, pada tahap awal dari perjalanan penyakit diabetes atau bahkan pada pradiabetes sekalipun,. akibat fluktuasi kadar glukosa darah.

Hiperglikemia pada DMT2 jarang berdiri sendirian, hampir selalu didampingi oleh beberapa kelainan lain seperti hipertensi, dislipidemia, obese dan lain lain. Fenomena ini secara klinis dikenal sebagai sindroma resistensi insulin, sesuai dengan latar belakangnya (10). Sindroma ini menjadi pusat perhatian secara global karena berperan dalam penyakit degeneratif. Secara skematis, terjadinya kerusakan jaringan yang berawal dari hiperglikemia pada diabetes digambarkan sebagai berikut (11).



Gambar 1. Skema terjadinya kerusakan jaringan akibat hiperglikemia pada diabetes

Dampak *glucotoxicity*

A. Gangguan pada sel beta

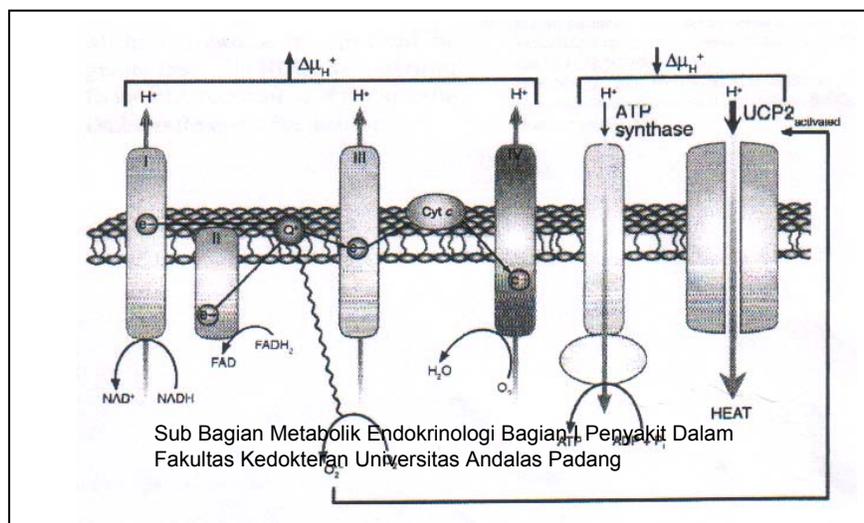
1. Dampak *glucotoxicity* terhadap fungsi sel beta

Peran sel beta dalam perjalanan penyakit diabetes sangat penting. Menurunnya fungsi sel beta umpamanya, merupakan faktor penting pada peristiwa konversi TGT menjadi DM (1, 12). Hiperglikemia dipercaya memicu kerusakan tidak hanya fungsi tapi juga struktur sel beta (1, 7, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18) meskipun defek yang ditimbulkannya belum sepenuhnya dipahami. Begitu diagnosis diabetes ditegakkan, potensi kerusakan yang terjadi akibat hiperglikemia (dan hiperlipidemia), telah ada dan cenderung meningkat. Medium hiperglikemia tersebut, kontribusi penting dalam perjalanan penyakit maupun komplikasi diabetes. Keberhasilan menghambat munculnya hiperglikemia, berarti pula keberhasilan menahan laju peningkatan disfungsi sel beta serta kerusakan jaringan tubuh pada diabetes.

Ada dua bentuk kelainan yang dapat dipantau pada kerusakan sel beta akibat hiperglikemia kronis, yakni penurunan sekresi insulin dan penurunan ekspresi gen insulin (*insulin gene expression*) (7). Hal ini setidaknya disebabkan tiga fenomena berbeda: 1. desensitisasi terhadap glukosa, 2. kelelahan (*exhaustion*) sel beta, dan 3. *glucose toxicity*. Diantara ketiganya, *glucose toxicity* merupakan defek paling serius karena meskipun terjadi secara bertahap namun bersifat *irreversible*. Bahkan ini dianggap merupakan lanjutan dari tahap *exhaustion* (17). Sebagai tambahan, kemungkinan defek lain pada sel beta, adalah proses apoptosis pada sel tersebut.

Peristiwa oksidasi yang lazim terjadi pada diabetes, juga berakibat berkurangnya kemampuan sel beta dalam fungsi sekresi insulin. Ini berhubungan dengan aktivasi *UCP-2 gene* akibat produksi superoksida pada mitokhondria. Pada keadaan normal, aktivasi UCP-2 tidak terjadi, sehingga ATP dalam jumlah yang cukup dimanfaatkan bagi proses sekresi insulin. Pada keadaan hiperglikemia, demikian juga obese misalnya, terjadi ekspresi yang berlebihan dari UCP-2 dari sel beta akibat *mitochondrial proton leak activity*, sehingga menurunkan jumlah ATP (18).

Keadaan hiperglikemia akan meningkatkan produksi superoksida pada mitokhondria yang berpotensi mengaktivasi *UCP-2 (uncoupling protein-2)* yang memediasi pemborosan ATP menjadi bentuk panas. Hal inilah yang berakibat menurunnya *ATP/ADP ratio*, sehingga proses *glucose stimulated insulin secretion* menurun (18, 19, 20). Proses pembentukan ATP melalui rantai perpindahan elektron di mitokhondria terlihat pada gambar 2 (1).



Gambar 2. Peningkatan superoksida mitokhondria, aktivasi UCP-2 dan penggunaan ATP

Satu aspek lainnya yang masih belum jelas adalah apakah peningkatan produksi superoksida di mitokhondria dan selanjutnya mengaktivasi UCP-2, yang dipicu hiperglikemia, dapat pula berakibat apoptosis sel beta. Pada binatang percobaan yang memiliki sifat / kecenderungan diabetes memang terbukti bahwa keadaan hiperglikemia kronis menyebabkan segera mundurnya kemampuan proliferasi dan kemudian kematian sel beta (*beta cell apoptosis*) (8, 12).

2..Dampak *gluco lipotoxicity* terhadap fungsi sel beta

Akibat yang sama seperti diterangkan diatas, juga dapat terjadi disebabkan oleh faktor 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*.

3. Dampak *glucotoxicity* terhadap apoptosis sel beta

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.

Pada studi lainnya, diperoleh kesimpulan bahwa hiperglikemia juga menyebabkan gangguan (*downregulation*) dari GCK (glukokinase), enzim yang penting dalam metabolisme glukosa intrasel. Peristiwa apoptosis sel beta terjadi akibat peningkatan cytochrome C oleh mitokhondria

karena buruknya interaksi antara CGK dan mitokhondria (8). Padahal dibutuhkan interaksi normal antara CGK dan mitokhondria agar dapat menghasilkan sintesis ATP secara fisiologis.

B. Kerusakan pada jaringan tubuh

Disamping disfungsi dan kerusakan sel beta, hiperglikemia kronis juga menyebabkan abnormalitas pada hampir seluruh jaringan tubuh , terutama pada *insulin target tissue* (11, 22, 23, 24). Proses kerusakan, pada umumnya berawal dari adanya kelainan pada pembuluh darah baik mikro maupun makrovaskuler. Contohnya, terjadi inefektivitas dialisis peritoneum jangka panjang akibat penggunaan dialisat glukosa konsentrasi tinggi (*glucotoxicity*) (25). Pada lapisan otot pembuluh darah (*VSMCs* = *vascular smooth muscle cells*), pengaruh hiperglikemia justru menghilangkan daya apoptosis jaringan terhadap proliferasi tunica muscularis, sehingga memicu proses aterosclerosis atau komplikasi makrovaskular (26).

Pembentukan superoxide berlebihan pada mitokhondria memberi dampak buruk pada endotel dan juga beberapa tipe sel lainnya melalui jalur *molecular signaling* yang diaktivasi oleh hiperglikemia. Jalur-jalur tersebut adalah : peningkatan *polyol pathway*, peningkatan *AGEs*, aktivasi *PKC* (*via DAG*), peningkatan *hexosamine pathway flux*. Bersamaan dengan itu, produksi superoksida dari mitokhondria juga mengaktivasi faktor inflamasi COX-2 dari monosit yang memicu proses aterosclerosis (27). 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). Jalur utama mekanisme kerusakan jaringan pada diabetes adalah sebagai berikut (11)

Polyol pathway

Bila alur ini merupakan alternatif yang terjadi pada proses glikolisis yang terhalang, akan berakibat *stress oxidative* didalam sel. Hal ini disebabkan karena proses reduksi glukosa menjadi sorbitol banyak mengkonsumsi NADPH, unsur penting untuk pembentukan antioksidan glutathione didalam sel.

Pembentukan *AGE precursors*

Pembentukan senyawa ini didalam sel yang kelebihan glukosa akan mendatangkan kerusakan, akibat terjadinya modifikasi pada protein di dalam sel, termasuk protein penting yang berfungsi pengatur *gene transcription*. *AGE precursors* memodifikasi pula molekul matrix setelah berdifusi keluar sel, mengakibatkan perubahan sinyal antara matrix dengan sel. Atau bisa juga memodifikasi protein yang berada dalam sirkulasi darah, kemudian protein ini berikatan dengan *AGE receptors* sehingga ikatan ini menghasilkan berbagai sitokin inflamasi dan *growth factors* penyebab kerusakan vaskuler.

Aktivasi *PKC*

Peningkatan kadar glukosa intrasel menyebabkan peningkatan sintesis *diacyl glycerol* (*DAG*), yang menyebabkan ekspresi *PKC* dalam sel juga meningkat yang pada gilirannya mengubah berbagai macam ekspresi gen yang secara keseluruhan merusak pembuluh darah.

Hexosamine pathway

Diawali oleh tingginya kadar glukosa intra sel, sebagian dari pada glukosa tersebut tidak mengikuti alur normal glikolisis. Beberapa bagian fructose-6-phosphate berubah menjadi glucosamine-6-phosphate, kemudian menjadi uridine diphosphate (UDP) N-acetyl glucosamine dengan bantuan enzim GFAT (glutamine fructose-6 phosphate amidotransferase). N-acetyl glucosamine merupakan unsur yang berperan dalam perubahan ekspresi gen melalui modifikasi protein yang diakibatkannya, diantaranya peningkatan ekspresi dari PAI-1 dan *transforming growth factor-β1* (TGF- β1), yang berdampak buruk terhadap pembuluh darah.

High glucose induced cyclooxygenase-2 (COX-2) expression (27)

Enzim *cyclooxygenase-2* (COX-2) dikenal berperan dalam proses inflamasi di jaringan, atau katalisator perubahan asam arakhidonat menjadi prostaglandin yang berperan penting dalam proses inflamasi. Ekspresi COX-2 mRNA dari monosit mengalami peningkatan dalam suasana hiperglikemia, akibat meningkatnya proses transkripsi. Terdapat bukti peningkatan COX-2 pada jaringan mesangial dan juga endotelial disertai penurunan NO, akibat peningkatan ROS dari mitokhondria.

Peningkatan ekspresi COX-2 pada diabetik dapat menerangkan sebagian patogenesis terjadinya kerusakan vaskuler pada diabetes. Aktivasi inflamasi monosit yang terpacu oleh suasana hiperglikemia tersebut, dapat memicu **adhesi** sel pada endotel, selanjutnya **transmigrasi** ke subendotel, cikal bakal proses **aterogenesis**. Mekanisme *signal transduction* sebagai penyebab meningkatnya COX-2 mRNA diantaranya adalah MAPK (*mitogen activated protein kinase*), JAK (*Janus activated kinase*), JRK (*extracellular signal related kinase*), PKC (*protein kinase C*), dan Nf-κB (*nuclear factor κB*).

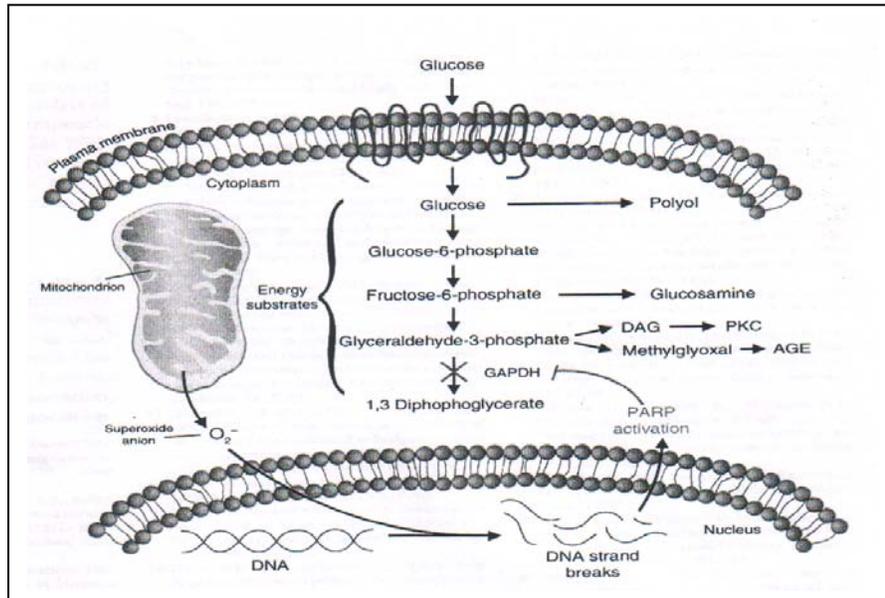
Terdapat hubungan antara stres oksidan, produksi glukosamine (*hexosamine pathway*), NADPH oxidase (*polyol pathway*) dan superoksida mitokhondria dengan ekspresi COX-2 pada diabetes. *Monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) misalnya, diregulasi oleh superoksida mitokhondria dan NADPH oxidase. Aktivasi PKC yang meningkatkan ekspresi Nf-κB akan menyebabkan peningkatan COX-2. Dapat disimpulkan bahwa *unifying mechanism* merupakan kontributor pula bagi peningkatan ekspresi COX-2 monosit dengan segala akibatnya seperti diterangkan diatas.

Semua jalur mekanisme pengrusakan diatas, diawali oleh overproduksi superoxide oleh mitokhondria. Mekanisme hulu ini dikenal sebagai *single unifying mechanism* (11). Oxidant yang dibentuk berlebihan akan mengaktivasi PARP (*poly ADP ribose polymerase*) melalui pemecahan DNA. Aktivasi PARP akan berakibat inhibisi terhadap GAPDH, dan ini menyebabkan peningkatan seluruh jalur menyimpang tersebut (9, 11).

Single Unifying Mecahnism

Sel endotel kapiler retina, sel mesangial, glomerulus, neuron, dan sel Schwann saraf perifer, rawan kerusakan. Sel sel tersebut tidak mampu mereduksi transportasi glukosa yang berlebihan ke dalam sel, seperti yang dilakukan jaringan lainnya yang tidak rentan.

Proses glikolisis didalam sel berlangsung secara normal kalau enzim glyceraldehyde-3 phosphate dehydrogenase (GAPDH) cukup. Bila ada gangguan, proses glikolisis macet dan mencari jalan hulu (*upstream*) yang abnormal. Mekanisme tersebut terjadi apabila enzim GADPH tidak mencukupi karena proses *glucotoxicity*. Kadar glukosa yang tinggi dalam sel, produksi superoksida mitokhondria yang berlebihan, kerusakan DNA, dan aktivasi PARP, merupakan urutan proses yang menghambat GAPDH (9).



Gambar 3. Peningkatan superoksida pada mitokhondria berperan sebagai *unifying mechanism* pada kerusakan sel akibat hiperglikemia pada diabetes

Unifying mechanism menjelaskan aktivasi dari keempat jalur kerusakan akibat hiperglikemia intra sel, disebabkan inaktivasi GAPDH oleh aktivasi PARP yang meningkat karena kerusakan DNA oleh ROS yang dihasilkan mitokhondria. Jadi, dalam hal ini kerusakan bermula dari hambatan yang terjadi pada jalur normal glikolisis dimana enzim GAPDH berperan sebagai katalisator.

Prospek dibidang terapeutik

A.Terapi konvensional

Tidak dapat disangkal lagi, usaha terpenting dan paling rasional yang harus dilakukan untuk mengatasi masalah *glucotoxicity* adalah menormalkan kadar glukosa darah seoptimal mungkin. Strategi untuk ini telah memiliki acuan baku, baik secara non farmakologis maupun farmakologis, dengan berbagai nilai tambah dan nilai kurang masing masingnya.

Dalam konteks normalisasi glukosa darah, sesuai dengan alur terjadinya kerusakan (gambar 1) **hiperglikemia akut postprandial** perlu mendapat perhatian disamping hiperglikemia kronis.

Bahkan semenjak pradiabetes, stadium TGT misalnya, fenomena *glucotoxicity* akibat lonjakan kadar glukosa plasma yang terjadi berulang-ulang setiap hari tersebut tampaknya sudah harus diatasi. Selanjutnya, pada stadium diabetespun masalah hiperglikemia postprandial menjadi sorotan, dianggap sebagai prediktor bagi berbagai komplikasi. Hasil penelitian mengenai ini cukup banyak dengan *outcome* pencegahan diabetes (“*primary prevention*”) maupun pencegahan komplikasi (“*secondary prevention*”). Diantara jenis obat yang sering dikemukakan dalam *primary prevention* adalah **acarbose, metformin, glitazone dan golongan glinide**. *Alpha glucosidase inhibitor* (*Acarbose*) bekerja menghalangi penyerapan glukosa disaluran cerna, berkhasiat dalam mencegah peningkatan glukosa darah berlebihan sehabis makan. Sedangkan 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. (28). Golongan *glinide*, merangsang kerja pankreas memproduksi insulin secara lebih segera.

B 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 (29).

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 dari 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

Kerusakan jaringan yang ditimbulkan oleh kelebihan superoksida produksi mitokhondria, ternyata tidak hanya sebatas melalui “jalur kerusakan” seperti yang dikemukakan diatas. Secara langsung, superoksida ternyata memberi efek inhibisi terhadap 2 enzim penting yakni *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) dan *prostacyclin synthase*, yang dikenal anti aterogenesis. Antioksidan secara teoritis bermanfaat untuk mengatasi masalah ini. Namun tampaknya pemberian antioksidan yang konvensional seperti yang banyak beredar sekarang ini tidak begitu efektif. Hal ini disebabkan cara kerja antioksidan konservatif yang tidak sinkron dengan kebutuhan. Apa yang dibutuhkan adalah suatu antioksidan yang mengantisipasi suatu proses yang berlangsung secara kontinu. Suatu *catalytic antioxidant* seperti SOD / catalase mimetic tampaknya memenuhi 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. Senyawa yang efektif berperan sebagai antioksidan baik pada tingkat mitokhondria maupun pada jaringan tubuh, *PARP inhibitors*, dan *GAPDH protectors* merupakan terapi pendamping obat anti hiperglikemia masa depan.

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 phosphofructokinase activity. *Diabetes* 47 : 1889-1893, 1998
 14. *Seufert J, Weir GC, Habener JF*. Differential expression of the insulogene 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, Roussel 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. *De Vriese AS, Mortier S, Lameire NH*. Glucotoxicity of the peritoneal membrane : the case for VEGF. *Nephrol Dial Transplant* 16 : 2299-2302, 2001

26. *Li H, Telemaque S, Miller RE et al.* High glucose inhibits apoptosis induced by serum deprivation in vascular smooth muscle cells via upregulation of Bcl-2 and Bcl-xl . *Diabetes* 54 : 540-545, 2005
 27. *Shanmugam N, Irene T, Gonzalo G et al.* Molecular mechanisms of high glucose induced cyclooxygenase-2 expression in monocytes. *Diabetes* 53 : 795-802, 2004
 28. *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
 29. *Nishikawa T, Edelstein D, Du XL et al.* Normalizing mitochondrial superoxide production block three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 404 (6779) : 787-790
-