

# **Blood glucose regulation as the mainstay for T2DM therapy : avoid glucotoxicity**

Asman Manaf

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

## **Abstract**

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. More intensive treatment strategies have likewise been demonstrated to reduce complications. Although, therapies directed at other coincident features such as the components of metabolic syndrome and insulin resistance, have also been a major focus of treatment.

Decreased insulin sensitivity and impaired insulin secretion are the two major genetic abnormalities in T2DM. The occurrence of hyperglycemia has been identified as the consequence of the two factors. Improving insulin resistances and insulin deficiencies will be the best rational treatment in order to get normal blood glucose levels.

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 antihyperglycaemic agent with double salutary effect : improving both insulin deficiency and insulin resistance. Glucotoxicity, either chronic or acute postprandial must be avoided to fight the complication.

*Keywords : insulin resistance and insulin deficiency, glucotoxicity, complications*

## **Pendahuluan**

DM tipe 2 ( DMT2 ) merupakan masalah kesehatan global, sekarang dan masa depan. Masalah muncul terutama akibat hiperglikemia yang tidak terkendali, diikuti *adverse effect* nya ( 1 ). Secara klinis terdapat bukti adanya hubungan tingginya kadar glukosa darah secara kronis dengan kerusakan jaringan tubuh ( 2, 3, 4 ). Bahkan pada prediabetes ( TGT ) pun hiperglikemia akut postprandial ( HAP ), yakni lonjakan-lonjakan kadar glukosa darah yang terjadi berulang-ulang, setiap mengkonsumsi makanan, memberi dampak buruk yang sama ( 5, 6 ).

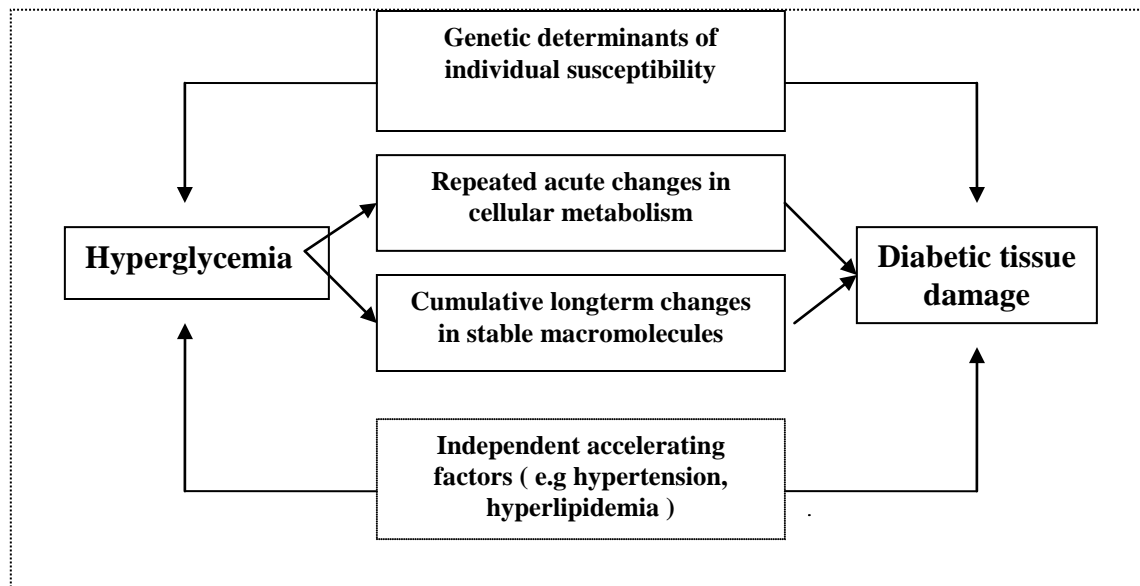
Permasalahan yang muncul pada DMT2, diawali oleh kelainan vaskuler, baik mikro maupun makrovaskuler, kemudian berlanjut menjadi kerusakan jaringan. Kelainan vaskuler atau kerusakan jaringan pada diabetes, secara patobiologis erat kaitannya dengan ketidakterkendalian kadar glukosa darah. Hiperglikemia ( *glukotoxicity* ) paling bertanggung jawab atas terjadinya berbagai kerusakan fungsi dan struktur jaringan ( 7, 8 ). Pemahaman tentang dampak *glukotoxicity* ditingkat seluler atau molekuler, dapat menjelaskan perjalanan dan progresivitas penyakit, dan membuka cakrawala baru dibidang pengobatan ( 9 ).

Faktor rendahnya sensitivitas jaringan terhadap insulin ( *insulin resistance* ) dan gangguan sekresi insulin (  *$\beta$  cell dysfunction* ) merupakan kelainan genetik utama sebagai etiologi DMT2, disamping faktor lingkungan. Upaya perbaikan terhadap kelainan ini haruslah optimal, agar hiperglikemia dapat dihindarkan, sehingga permasalahan DMT2 dapat ditekan.

Adalah sangat rasional bahwa dalam penanganan DMT2, pilihan obat ditujukan untuk mengatasi kedua defek genetik tersebut, yang bekerja secara sinergis mengatasi hiperglikemia. Terapi kombinasi yang menjadi trend pengobatan masa kini, umumnya berkhasiat dalam perbaikan resistensi insulin serta merangsang sekresi insulin. Glemepiride, adalah obat anti diabetes oral golongan sulfonilurea generasi ketiga, yang memiliki khasiat ganda : sebagai *insulin secretagogue* sekaligus sebagai *insulin sensitizer*.

### **Hiperglikemia pada diabetes : “the trouble maker”**

Hiperglikemia pada DMT2 jarang berdiri sendiri, hampir selalu didampingi oleh beberapa kelainan lain seperti hipertensi, dislipidemia, obese dan lain lain. Fenomena ini secara klinis dikenal sebagai sindroma resistensi insulin ( 10 ). Sindroma ini berperan penting dalam penyakit degeneratif, kerusakan jaringan seringkali dipicu oleh hiperglikemia menurut skema berikut ( 11 ).



**Gambar 1. Skema kerusakan jaringan akibat hiperglikemia pada DMT2**

### **Berbagai dampak *glucotoxicity***

#### **A. Gangguan pada sel beta**

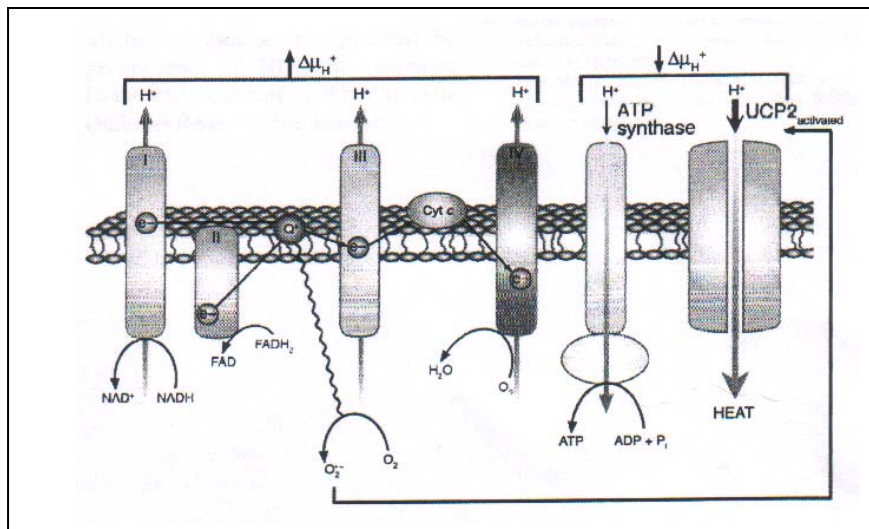
##### **1. Dampak *glucotoxicity* terhadap fungsi sel beta**

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 gen 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 gen* 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**

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 ).

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 $\beta$ . 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 atherogenesis atau komplikasi makrovaskular ( 26 ).

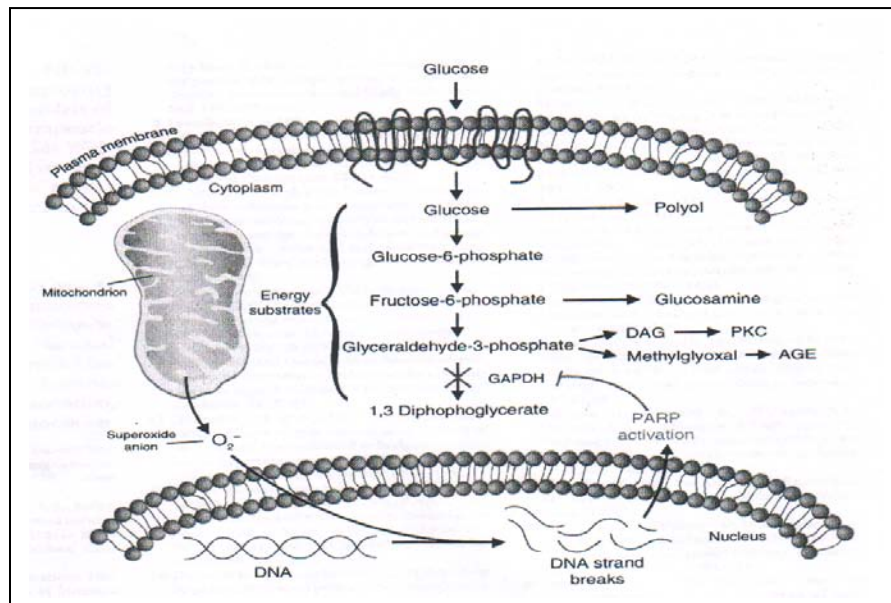
Pembentukan superoxide berlebihan pada mitokhondria memberi dampak buruk pada endotel dan juga beberapa tipe sel lainnya melalui jalur *molecular signaling* yang diaktivasi oleh hiperglikemia. Jalur-jalur tersebut adalah : peningkatan *polyol pathway*, peningkatan *AGEs*, aktivasi *PKC* ( *via DAG* ),

peningkatan *hexosamine pathway flux*. Bersamaan dengan itu, produksi superoksida dari mitochondria 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 $\alpha$  , faktor yang dibutuhkan bagi adaptasi hipoksia, pada keadaan hiperglikemia ( 23 ). Mekanisme kerusakan jaringan pada diabetes disebut *single unifying mechanism* ( 11 )

### **Single Unifying Mechanism**

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 GAPDH 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. Peran peningkatan superoksida mitokhondria dalam *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 mitokondria. Jadi, dalam hal ini kerusakan bermula dari hambatan yang terjadi pada jalur normal glikolisis dimana enzim GAPDH berperan sebagai katalisator.

## Penggunaan obat anti hiperglikemik pada DMT2

**Tabel 1. Beberapa obat anti hiperglikemik oral dan khasiatnya**

	Kerja pada aksi/kerja insulin	Kerja pada sekresi insulin	Reduksi HbA1c
Glimepiride ( Amaryl)	++	+++	1% to 2%
Sulfonilurea konvensional	0/+	++++	1% to 2%
<b>Glinides</b>	0	++	0.9 to 1.7%
<b>Biguanides</b>	++++	0	1% to 2%
<b>Glitazones</b>	+++	0	0.5% to 1.3%
Penghambat enzim $\alpha$ glucosidase	0	0	0.5% to 1%

Sumber: Henry et al, 1997.

### A.Terapi konvensional

Sulfonilurea dan biguanide adalah obat diabetes oral yang lazim digunakan dalam mengatasi hiperglikemia pada DMT2. 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  $\alpha$ , 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. ( 28 ). Golongan *glinide*, merangsang kerja pankreas memproduksi insulin secara lebih segera. *Alpha glucosidase inhibitor* berperan dalam menghambat absorpsi glukosa pada saluran cerna.

## 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 mitokondria 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 mitokondria, 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*

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. Glimepiride dengan nilai tambah adiponektin yang ada padanya memberi khasiat ganda dalam mengatasi hiperglikemia yakni sebagai *insulin secretagogue* sekaligus *insulin sensitizer*.
4. 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  $\beta$  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  $\beta$  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  $\beta$  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, Cerasi E, et al.* Hyperglycemia induced  $\beta$ -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  $\beta$  and transactivator islet duodenum homeobox-1 rat pancreatic  $\beta$  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  $\beta$  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  $\beta$ -cell. *Diabetes* 55 : 1057-1065, 2006
17. *Moran A, Zhang HJ, Olson KL et al.* Differentiation of glucotoxicity from  $\beta$  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  $\beta$  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  $\beta$  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 $\alpha$  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