

The fDC of Glimpiride and Metformin : Its Cardioprotective properties and evidence based data

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. More intensive treatment strategies have likewise been demonstrated to reduce complications. 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. Glimpiride as a third generation sulfonylureas provides the double action such as insulin sensitizer and insulin secretagogue, in one medication. Combination of glimepiride and metformin will give the more cardiometabolic effects of hyperglycemia on 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 misalnya, ternyata hanyalah salah satu aspek saja dari sekian banyak permasalahan pada diabetes. Namun demikian sampai saat ini, hiperglikemia masih dianggap mempunyai peran kunci dalam perjalanan penyakit atau evolusi DMT2. 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 dikenak dengan hiperglikemia akut postprandial, terbukti memberi dampak buruk yang sama (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).

Faktor rendahnya sensitivitas jaringan terhadap insulin (*insulin resistance*) dan gangguan sekresi insulin (*β cell dysfunction*) merupakan penyebab hiperglikemia pada DMT2. Sebagai etiologi, kedua defek genetik utama ini disertai faktor eksternal atau faktor lingkungan yang berperan sebagai pemicu dan akselerator progresivitas penyakit. Oleh karena itu sangat beralasan bila sasaran pengobatan harus diarahkan kepada kedua faktor etiologi tersebut. Pengendalian diabetes sangat penting diupayakan seoptimal mungkin, agar hiperglikemia, sumber berbagai permasalahan pada DMT2, dapat ditekan.

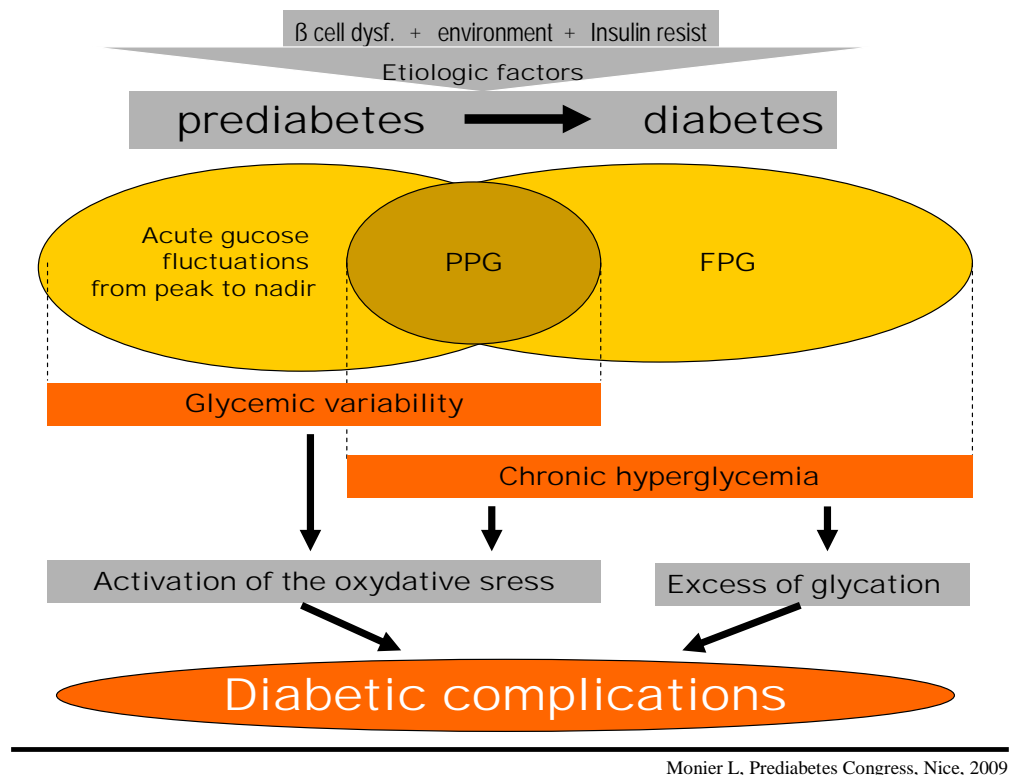
Adalah rasional bahwa dalam penanganan DMT2, pilihan obat secara farmakologis, ditujukan untuk mengatasi kedua defek genetik tersebut, yang bekerja secara sinergis mengatasi hiperglikemia. Terapi kombinasi idealnya harus berkhasiat dalam perbaikan resistensi insulin sekaligus juga merangsang sekresi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

Dampak negatif hiperglikemia pada diabetes.

Ada dua bentuk hiperglikemia yang terjadi pada diabetes tipe 2 yaitu hiperglikemia kronis dan hiperglikemia akut postprandial. Keduanya, baik peningkatan kadar glukosa darah yang meningkat dalam jangka panjang akibat DM yang tidak terkontrol secara baik, ataupun lonjakan kadar glukosa darah yang berulang-ulang, yang biasanya sudah mulai terpantau pada prediabetes, dan juga pada diabetes sendiri, akan berdampak buruk yakni kerusakan jaringan. Kerusakan dapat pada sel beta sendiri, dan jaringan tubuh lainnya.

Intensitas kerusakan yang akan terjadi dipengaruhi faktor genetik dan 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 DM2

A. 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 diboroskan, 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.

B. Kerusakan jaringan tubuh

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.

Inefektivitas dialisis peritoneum jangka panjang akibat penggunaan dialisat glukosa konsentrasi tinggi merupakan satu contoh dampak *glucotoxicity* (25). Demikian pula pada lapisan otot pembuluh darah (VSMCs = *vascular smooth muscle cells*), pengaruh hiperglikemia justru menghilangkan daya apoptosis jaringan terhadap proliferasi tunica muscularis, salah satu faktor pemicu proses aterogenesis atau komplikasi makrovaskular (26).

Pembentukan superoxide berlebihan pada mitochondria 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*. 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 (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). Mekanisme kerusakan jaringan pada

diabetes disebut *single unifying mechanism* (11), suatu kerusakan yang dipicu oleh hiperglikemia.

Penggunaan obat anti hiperglikemik oral pada DMT2

Tabel 1. Beberapa obat antihiperglikemik oral dan khasiatnya

	insulin action	insulin secretion	HbA _{1c} 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.

A. Terapi konvensional

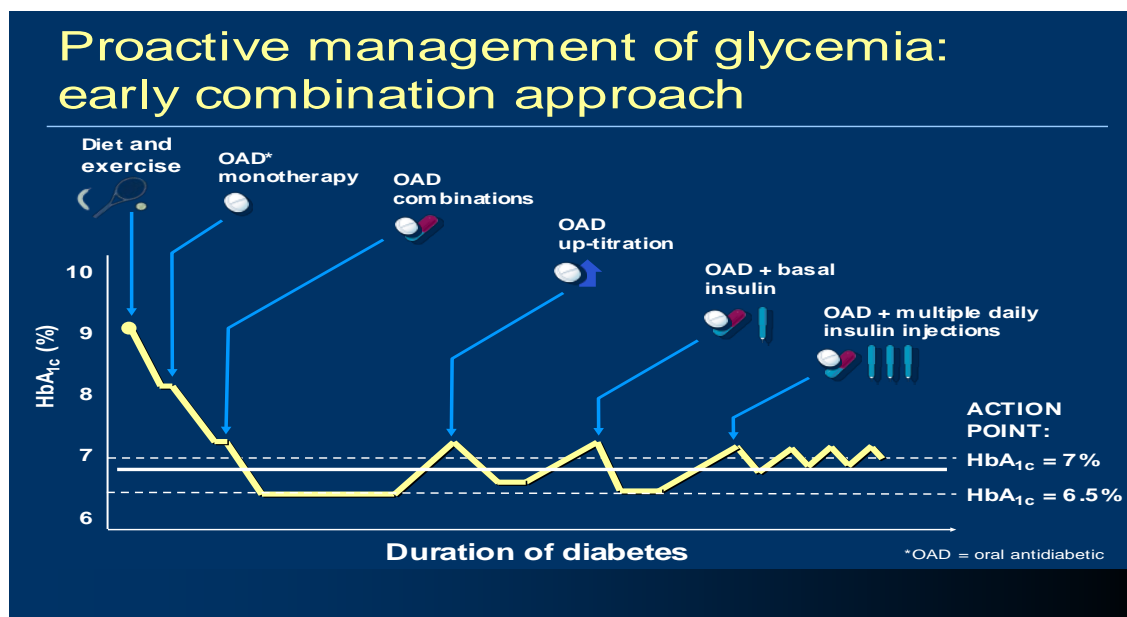
Sulfonilurea dan biguanide adalah obat diabetes oral yang lazim digunakan dalam mengatasi hiperglikemia pada DMT2. Sejak mulai digunakan, sampai sekarang kelompok sulfoniurea mengalami perbaikan terutama dalam penurunan efek samping hipoglikemia. Glimepiride dengan kerja ganda yakni memiliki kemampuan 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 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. (28). 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.

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.



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. (28). Perdefinisi, resistensi insulin diartikan sebagai kemunduran dari efek fisiologis dari insulin dalam metabolisme glukosa, lipid, dan protein serta fungsi endotel dari vaskuler (29). 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).

Konsep beberapa 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 (29). 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 menghindar 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

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*) berawal dari hiperglikemia, dan menjelaskan kaitan antara 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. Glimpiride dengan nilai tambah adiponektin, memberi khasiat ganda yakni sebagai *insulin secretagogue* sekaligus *insulin sensitizer*.
 4. Kombinasi glimepiride dengan metformin yang dikemas secara khusus dalam bentuk *fixed dose combination* (Amaryl M) meningkatkan sinergi obat untuk lebih efektif mencegah kelainan kardiometabolik.
 5. Untuk masa depan, obat-obatan untuk mencegah progresivitas diabetes dan proteksi kardiovaskuler masih perlu dikembangkan.
-

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 VEGV. *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
-