

Targeting Postprandial Hyperglycaemia : Evidence for Cardiovascular Benefits with Acarbose Intervention.

Asman Manaf

Subbagian Metabolik Endokrin, 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 to impaired glucose tolerance (IGT) and T2DM. This process is induced and accelerated by environmental factors such as excess exposure to **hyperglycemia**. Many evidences show that exposure to this metabolic dysregulation substantially increases the risk of developing **macrovascular and microvascular complications**.

Postprandial hyperglycemia is a terminology used for abnormal increasing of blood glucose level after meal. This excess circulating glucose or **glucotoxicity** is found in either diabetes mellitus or IGT (prediabetic state) and is believed as responsible to tissue damages, progressive decline in pancreatic β cells function and decreasing insulin sensitivity in peripheral tissues. **Acute postprandial hyperglycemia (APH)**, a **rapid** increasing of blood glucose level **early after meal** or food consumption, is considered as a determinant factor of postprandial hyperglycaemia and of **tissue damages** in both T2DM and IGT. APH caused by the abnormality of first (acute) phase of insulin secretion, the early form of β cell dysfunction, will be an important phenomenon in the disease. This abnormality could be the trigger of the progression from normal glucose tolerance to IGT and T2DM and responsible to many diabetic complications. So, postprandial hyperglycaemia must be avoided in order to prevent the progression of T2DM with macro and microvascular complication.

Therapy targeted at postprandial plasma glucose has been shown to improve glucose control and also to reduce the progression atherosclerosis and cardiovascular events. One of the important pathophysiologic factors of APH is a rapid flux of glucose from the gut. **Alpha glucosidase inhibitors** like acarbose attenuate the rate of absorption of sucrose by acting on the luminal enzymes, and its use has been examined for both IGT and T2DM. Acarbose has a comprehensive positive effects on glucose metabolism and on insulin resistance related parameters that is useful in **primary and secondary prevention** of T2DM .

Keywords : *postprandial hyperglycaemia, glucose toxicity, diabetes progression and cardiovascular events, acarbose.*

Pendahuluan.

Mengenai etiologi DMT2, telah disepakati 5 hal oleh para ahli (Gerich, 1998; Vauhkonen, 1998) yakni: 1. Ada dua penyebab, faktor genetik dan faktor lingkungan (*environment*), 2. Faktor genetik bersifat poligenik yang secara bersama sama menyebabkan diabetes, 3. Menurunnya sensitifitas jaringan terhadap insulin, dan gangguan sekresi insulin pada sel beta pankreas merupakan kelainan genetik utama, 4. Sebagian besar penderita adalah obese, 5. Obese, terutama tipe sentral, secara genetik bersifat *insulin resistant*.

Faktor lingkungan seperti kebiasaan buruk dalam hal makan, minimnya aktivitas jasmani, dan kegemukan, akan memicu serta mempercepat proses perjalanan penyakit termasuk konversi pradiabetes menjadi diabetes dan timbulnya komplikasi. Jalur penting patogenesis terjadinya berbagai kerusakan adalah melalui hiperglikemia akibat ketidak terendalian diabetes yang lazim disebut *glucotoxicity* atau dampak gabungan *glucolipototoxicity* (Haffner, 1997, UKPDS, 1998).

Kerusakan pada jaringan tubuh bermula dari gangguan makro dan mikrovaskuler, dan komplikasi ini meningkat sejalan dengan tidak terkendalinya glukosa darah pada DMT2. Masalah tingginya kadar glukosa darah (hiperglikemia) pada seorang penderita diabetes perlu mendapat perhatian khusus karena merupakan awal dari munculnya berbagai komplikasi serta progresivitas penyakit itu sendiri.

Hiperglikemia postprandial merupakan faktor risiko *independent* bagi kelainan kardiovaskuler pada DMT2. Terdapat banyak bukti bahwa kelainan vaskuler baik mikro maupun makro, lebih ditentukan oleh kadar glukosa postprandial daripada kadar glukosa puasa. Hipotesis tentang meningkatnya stress oksidatif dan gangguan kardiovaskuler akibat hiperglikemia postprandial semakin terbukti, bahkan pada mereka yang dengan kontrol metabolik yang masih relatif baik sekalipun. (Ceriello, 2008).

Hiperglikemia : pemicu progresi disfungsi sel beta pankreas

Disfungsi sel beta tahap awal seperti telah dikemukakan, didapatkan dalam bentuk abnormalitas fase 1 (acute insulin secretion response = AIR) dari sekresi insulin. Kelainan ini merupakan penyebab meningkatnya kadar glukosa darah secara berlebihan segera, yakni \pm 30 menit, sesudah makan (Gerich, 1998), yang disebut hiperglikemia akut postprandial (HAP). Perlu diingat bahwa disfungsi sel beta tidak bekerja sendiri sebagai penyebab hiperglikemia, tapi disertai defek genetik lainnya yakni faktor *insulin resistance*.

Hiperglikemia sebagai manifestasi gangguan metabolisme karbohidrat, bila tidak tertanggulangi, segera akan diikuti pula oleh gangguan metabolisme lainnya seperti lipid.

Akibatnya, keadaan akan semakin diperburuk oleh beban biokimiawi ganda yang merusak kinerja sel beta. Hiperglikemia yang diikuti oleh hiperlipidemia, dalam hal ini peningkatan asam lemak bebas dalam darah, akan berakibat gangguan fungsi sel beta. Hal ini disebabkan oleh terjadinya peningkatan kadar glukosa ataupun asam lemak bebas secara berlebihan (*excess fuel substrate*) dalam sel beta, suasana yang justru akan menjadi penghambat proses sekresi insulin (Haffner, 1997).

Secara pasti, bagaimana tahapan perjalanan penyakit seseorang sampai diabetes muncul ke permukaan, masih belum begitu jelas. Tidak dapat diramalkan bahwa perjalanan diabetes seseorang akan persis sama dengan yang lainnya dalam hal bentuk dan waktu munculnya satu kelainan. Berbagai variasi perjalanan penyakit justru merupakan cerminan dari berbagai variasi faktor etiologi (poligenik), serta faktor lingkungan yang berperan. Namun satu hal disepakati, bahwa gangguan sekresi dan gangguan aksi insulin yang bersifat genetik telah harus diterima sebagaimana adanya (*unmodifiable*), sedangkan faktor lingkungan (*acquired*) dapat diintervensi. Kombinasi kedua faktor tersebut merupakan elemen yang penting dalam patogenesis (Gerich, 1998). Perjalanan penyakit ditentukan oleh dampak interaksi antara faktor genetik dengan faktor lingkungan. Intervensi terhadap *life style*, pola makan yang kelebihan kalori, termasuk pengendalian glukosa darah, terbukti memberi dampak positif terhadap perjalanan penyakit. Dengan perkataan lain, hadirnya faktor ini akan memperburuk toleransi tubuh terhadap glukosa, yang berarti mempercepat perjalanan penyakit

Apa yang terjadi akibat buruknya pola makan ataupun faktor lingkungan lainnya, adalah perubahan pada homeostasis terutama diawali oleh hiperglikemia. Lingkungan (homeostasis) dengan kadar glukosa yang tinggi bersifat toksik terhadap tubuh secara langsung atau tidak langsung (Tjokroprawiro, 2000).

Glucose toxicity merupakan faktor penting yang berperan dalam proses kemunduran fungsi sel beta dalam fungsi sekresi insulin (Cerasi, 2001). Pada keadaan normal, glukosa diperlukan sebagai stimulator sel beta dalam produksi insulin. Glukosa ekstraseluler dengan bantuan *GLUT 2* akan berada didalam sel beta untuk kemudian akan menjalani proses fosforilasi dan glikolisis. Proses yang menghasilkan ATP ini yang nantinya menyebabkan insulin disekresikan dari sel beta. Ini terjadi melalui rangsangan yang menutup *K channel* , berlanjut dengan depolarisasi membran sel, sehingga *Ca channel* jadi membuka untuk memungkinkan masuknya Ca^{++} yang berguna bagi pelepasan insulin keluar melewati membran. Proses yang fisiologis ini tidaklah terjadi seperti demikian pada mereka yang memiliki defek genetik pada sel beta. Dimana persisnya lokasi defek tersebut sampai saat ini belum dapat dipastikan. Kemungkinan tempat terjadinya kelainan adalah pada tahap *glucose signaling* atau pada tahap depolarisasi membran atau mungkin juga pada tahap sintesis dari insulin itu sendiri. Penelitian menunjukkan bahwa pada tahap TGT, transportasi glukosa oleh *GLUT 2* dan ekspresi dari glukokinase masih berlangsung normal. Kemungkinan kelainan terdapat pada proses transkripsi dan translasi (Haffner, 1997).

Telah dikemukakan diatas, bahwa defek yang terjadi berjalan tahap demi tahap, sehingga dari waktu ke waktu terjadi peningkatan intoleransi terhadap glukosa (Weyer,

1999). Meningkatnya kadar glukosa intrasel (beta) merupakan faktor yang menyebabkan proses perburukan kinerja sel beta dalam sekresi insulin. Kerusakan pada tahap permulaan masih sebatas tidak adekuatnya fase 1, yang makin lama makin mengalami defisiensi, namun masih diusahakan kompensasi pada fase 2. Pada tahap lanjut bahkan fase 2 pun kepayahan (*exhausted*) sehingga terjadi defisiensi insulin secara absolut. Kelainan metabolisme yang terlihat dimulai dari toleransi glukosa normal, diikuti toleransi glukosa terganggu, dan akhirnya diabetes.

Keadaan patologis diatas diperkirakan dapat berlangsung secara cepat atau lambat tergantung pada faktor pemicu (*trigger*) kerusakan, dalam hal ini seberapa tinggi derajat hiperglikemia dan seberapa lama keadaan tersebut dibiarkan berlangsung. Disamping itu, terdapat satu hal penting lainnya, faktor yang justru tidak dapat dikendalikan, yakni seberapa besar faktor genetik yang melatar belakangnya.

Secara tidak langsung, akibat gangguan metabolisme karbohidrat pada gilirannya akan berpengaruh pada metabolisme lainnya termasuk lipid. Gangguan pada metabolisme lipid akan meningkatkan pelepasan asam lemak bebas kedalam darah. Peningkatan asam lemak bebas (*free fatty acid = FFA*) dalam darah kemudian dalam sel beta, berdampak sama dengan glukosa, yakni memperburuk fungsi sel beta dalam sekresi insulin (*lipotoxicity*) (Poitout, 2002; Rabuazzo, 2003).

II. Hiperglikemia : pemicu proses penurunan aksi insulin.

Seperti dikemukakan diatas, masih banyak yang belum begitu jelas mengenai mekanisme sesungguhnya dari *insulin resistance*. Bagian yang paling rumit dan justru masih belum terungkap secara jelas adalah pada fase 2 (*post signaling*) dari proses utilisasi glukosa dalam sel (Suryohudoyo, 2000)

Insulin resistance secara patogenesis mengalami peningkatan oleh karena adanya interaksi faktor genetik dengan faktor lingkungan (*environmental factors*). Salah satu faktor lingkungan yang berpengaruh adalah obesitas yang terkait dengan kebiasaan makan berlebihan dan kekurangan aktifitas fisik. Interaksi kedua faktor tersebut secara klinis akan memberikan gejala hiperglikemia yang terjadi secara langsung atau tidak langsung (ADA, 2000) Hiperglikemia yang kronis (*glucose toxicity*), pada gilirannya akan memberi dampak desensitisasi jaringan terhadap insulin (*insulin desensitizer*).

Disamping peningkatan kadar glukosa plasma, asam lemak bebas yang ditemukan dalam serum dengan kadar tinggi juga berkaitan dengan *insulin resistance* (ADA, 2001). Hiperglikemia kronis (*glucose toxicity*) akan berakibat penurunan ambilan glukosa di otot oleh karena terjadinya gangguan pada translokasi *GLUT 4*, aktivasi *protein kinase C* yang pada gilirannya meningkatkan fosforilasi dari serine dan menurunkan aktifitas reseptor insulin dan juga *IRS-1*. Hiperglikemia juga memberi peluang bagi peningkatan *glucosamine pathway* sehingga meningkatkan resistensi insulin.

Seperti disinggung diatas, gejala ikutan atau dampak tidak langsung dari gangguan metabolisme karbohidrat, adalah gangguan metabolisme lemak yang dapat memberikan gejala peningkatan kadar asam lemak bebas serum. Keadaan ini juga dapat menyebabkan menurunnya transportasi glukosa intrasel serta juga gangguan pada proses

fosforilasi. Kapasitas asam lemak bebas dalam menghambat proses glikolisis juga berperan dalam meningkatkan *insulin resistance*. Obesitas sendiri diperkirakan menyebabkan peningkatan resistensi insulin melalui jalur gangguan pada aktifitas insulin reseptor kinase (Matthaei, 2000). Terdapat bukti bahwa semakin tinggi indeks massa tubuh maka semakin tinggi tingkat resistensi insulin.

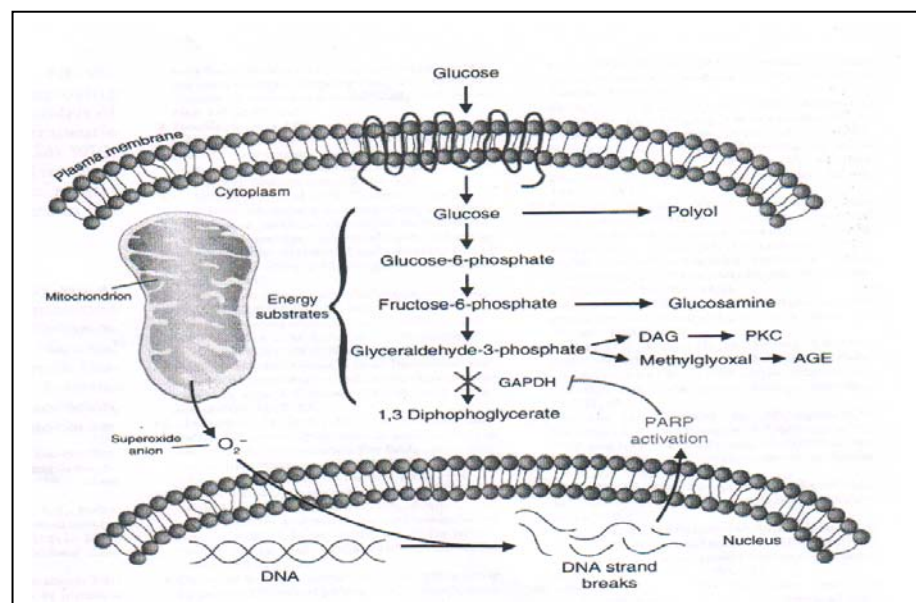
Terdapat satu komponen metabolik lainnya yang juga memberi dampak negatif terhadap sensitifitas jaringan terhadap insulin yakni keadaan hiperinsulinemia itu sendiri (Matthaei, 2000). Hiperinsulinemia merupakan bagian dari sindroma resistensi insulin, dan sering ditemukan pada tahap pradiabetes atau diabetes tahap awal. Hiperinsulinemia sesungguhnya adalah bagian dari gangguan dinamika sekresi insulin, diawali oleh tidak adekuatnya AIR, diikuti oleh HAP, kemudian muncul mekanisme kompensasi pada fase 2 sekresi insulin sebagai antisipasi. Mekanisme kompensasi inilah yang makin lama semakin menurun sejalan dengan perjalanan penyakit DMT2 sampai bahkan pada tahap hipoinsulinemia (Tjokropawiro, 1999).

III. Hiperqlikemia: pemicu kerusakan jaringan tubuh

Single Unifying Mecahnism

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

Proses glikolisis didalam sel berlangsung secara normal kalau enzim glyceraldehyde-3 phosphate dehydrogenase (GADPH) 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 GADPH (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.

Penanganan postprandial hiperglikemia.

Menghadapi DM tipe 2 berarti menghadapi masalah ganda sekaligus. Pertama, masalah gangguan sekresi insulin, dan kedua, gangguan sensitivitas jaringan terhadap insulin. Kedua faktor etiologi ini seyogyanya menjadi perhatian untuk menentukan langkah yang tepat pemilihan obat. Idealnya, pemilihan jenis obat haruslah bertujuan mengatasi permasalahan dasar tersebut, dan diusahakan sedini mungkin. Ini merupakan usaha untuk menghindarkan seseorang dari bahaya kerusakan jaringan akibat hiperglikemia (*glucose toxicity*), sekaligus menghambat progresivitas penyakit. Obat-obatan dari kelompok insulin sensitizer dan insulin secretagogue atau insulin sendiri telah digunakan semenjak lama.

Pengobatan yang ditujukan khusus mencegah terjadinya hiperglikemi postprandial telah terbukti berkhasiat dalam pengendalian diabetes dan juga menekan terjadinya komplikasi kardiovaskuler. Dapat dikemukakan bahwa kadar glukosa darah postprandial ditentukan beberapa faktor yakni, produksi glukosa oleh hepar (*endogenous glucose production*) yang tercermin dari kadar glukosa darah puasa, kecepatan penyerapan glukosa dari usus, tingkat resistensi jaringan terhadap insulin, dan gangguan pada sekresi insulin sendiri (diawali oleh menurunnya sekresi insulin fase 1). Khasiat acarbose (*Alpha glucosidase inhibitor*) yang bekerja dalam usus halus, memperlambat proses penyerapan karbohidrat melalui sistem kompetitif dari enzim pencernaan. Hasil langsung yang diharapkan dan telah terbukti adalah dalam mencegah terjadinya lonjakan kadar glukosa darah segera setelah mengkonsumsi makanan. Seterusnya ini akan menekan terjadinya hiperglikemi postprandial disatu pihak, dan dipihak lain juga akan mereduksi gangguan seluler pada tingkat mitokhondria.

DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association, 2002. The prevention or delay of type 2 diabetes. *Diab Care* 25: 742 – 749.
- Askandar T, 2000. Novel OHA : A prandial glucose regulator. Symposium on diabetes in World Diabetes Day, Makassar.
- Brownlee M, 2000. Negative consequences of glycation. *Metabolism Clinical and Experimental* 49: S9-S13.
- Buran J, Lindmark S, Renstrom F, Erikson JW, 2003. In vitro reversal of hyperglycemia normalized insulin action in fat cell from type 2 diabetes patients : Is cellular insulin resistance caused by glucotoxicity in vivo ? *Metabolism* 52: 239-245.
- Ceriello A, 1998. The emerging role of postprandial hyperglycemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetic Medicine* 15: 188 – 193.
- Ceriello A, 2002. The possible role of postprandial hyperglycemia in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetologia* 42:117-122
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, 2002. Acarbose for the prevention of type 2 diabetes mellitus; the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 359 : 2072-2077
- DCCT, 1993. 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.
- De Fronzo R, Tobin J, Andres R, 1979. Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237: E214 – E223.
- Diabetes Prevention Program Research Group, 2002. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393 – 403.
- Gerich JE, 1998. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocrine Reviews* 19: 491 – 503.
- Gerstein HC, 1997. Glucose : A continuous risk factor for cardiovascular diseases. *Diabetes Medicine* 14: S25-S31
- Haffner S, 1997. Defining the problem of glucose toxicity in type 2 diabetes. *Glucose toxicity: Clinical implication for type 2 diabetes*: 4 – 6.
- Hanley AJG, 2003. Adiponectin in a native Canadian population experiencing rapid epidemiological Transition. *Diabetes care* 26: 3219 – 3225.
- Hu FB , 2001. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 345: 790 – 797.
- Laakso M, 2001. Insulin resistance and its impact on the approach to therapy of type 2 diabetes. *IJCP* 121: 8 – 31.
- Lebovitz HE, 2001. Effect of the postprandial state on non traditional risk factors. *Am J Cardiol* 88: 20H – 25H.
- Manaf, A, 2004. Pengendalian hiperglikemia akut postprandial dalam upaya menghambat progresi resistensi insulin pada individu dengan toleransi glukosa terganggu. Disertasi pada ujian terbuka Program Pascasarjana Universitas Airlangga.
- Matsuda M, DeFronzo RA, 1999. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing : Comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 22: 1462-1470.
- Nielsen MF, Nyholm B, Caumo A, Chandramouli V, Schumann WC, Cobelli C, et al, 2000. Prandial glucose effectiveness and fasting gluconeogenesis in insulin-resistant first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 49: 2135-2141.
- Owens, Ismail I, Muller P, Luzio SD, 1999. Novonorm, a prandial glucose regulator. *JAMA Southeast Asia* 15 : S8

- Pankow JS, 2004. Fasting plasma free fatty acids and risk of type 2 diabetes. The atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 27 : 77 – 82.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2002. Konsensus Penatalaksanaan Diabetes Melitus tipe 2 di Indonesia.
- Poitout V, Robertson RP, 2002. Minireview : Secondary β -cell failure in type 2 diabetes- A convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology* 143: 339-342
- Prato SD, 2002. Loss of early insulin secretion leads to postprandial hyperglycaemia. *Diabetologia* 29 : 47-53.
- Rabuazzo AM, Piro S, Anello M, Patane G, Purrello F, 2003. Glucotoxicity and lipotoxicity in the beta cell. *International Congress Series* 1253: 115-121.
- Ratner RE, 2001. Controlling postprandial hyperglycemia,. *Am J Cardiol* 88 : 26H – 31H.
- Reaven GM, 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595 –1607
- Simpson RW, 2002. The prevention of type 2 diabetes - lifestyle change or pharmacotherapy ? A challenge for the 21st century. *Diabetes Research and Clinical Practice* 59 : 165 – 180.
- Singleton JB, 2003. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 52: 2867 – 2873.
- Smith U, 2001. Pioglitazone : mechanism of action. *IJCP* 121: S13-S18.
- Standl E, Fuchtenbusch, 2002. The role of oral antidiabetic agents : why and when to use an early-phase insulin secretion agent in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*
- Stefan N, 2003. Plasma adiponectin and endogenous glucosr production in humans. *Diabetes Care* 26: 3315 – 3319.
- Suzuki H, Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Taniguchi A, Nakai Y, et al, 2003. Factors responsible for development from normal glucose tolerance to isolated postchallenge hyperglycemia. *Diabetes Care* 26: 1211-1215.
- Thorell A, Hirshman MF, Nygren J, Jorfeldt L, Wostarzewski JFP, Dotresne SD et al, 1999. Exercise and insulin cause GLUT-4 translocation in human skeletal muscle. *A J Physiol* 277 : E733-E741.
- Tuomilehto J, 2001. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344: 1343 – 1350.
- Turinsky J, 1999. Akt kinase and 2 – deoxyglucose uptake in rat skeletal in vivo: study with insulin and exercise. *Am J Physiol* 276: R277 – R282.
- UKPDS 33, 1998. 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.
- Uusitupa M, Lindi V, Louheranta A, Salopuro T, Lindstrom J, Toumlehto J, 2003. Long-term Improvement in insulin sensitivity by changing lifestyle of people with impaired glucose tolerance: 4-Year Results From the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes* 52 : 2532-2538.
- Vaccaro O, 1999. Risk of diabetes in the new diagnostic category of impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 22 : 1490 – 1493.
- Vauhkonen I, 1998. Defects in insulin secretion and insulin action in non insulin dependent diabetes mellitus are inherited. *J Clin Invest* 101: 86 – 96.
- Wang F, 1998. Focus on repaglinide : An oral hypoglycemia agent with a more rapid onset and shorter duration of action than the sulfonylureas. *Formulary* 33 : 409-423
- Weyer C, Bogardus C, Mort DM, Pratley RE, 1999. The natural history of insulin secretory dysfunction and resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 104: 789-794.
- Weyer C, Bogardus C, Mort DM, Tataranni PA, Pratley RE, 2000. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. *Diabetes Care* 24: 89-94.
- Zimmet P, 1997. The epidemiology and primary prevention of non insulin dependent diabetes mellitus. *Hoechst Marion Russel*: 1 – 36.

