

## Fallo celular beta y progresión de la diabetes mellitus tipo 2

F.J. AMPUDIA-BLASCO

Unidad de Referencia de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia. España.

La diabetes afecta a millones de personas en todo el mundo. Tanto las alteraciones en la sensibilidad de la insulina como en la secreción de la insulina están presentes en la diabetes tipo 2, y es probable que ambas estén genéticamente predeterminadas. La diabetes tipo 2 se caracteriza por una pérdida progresiva de la función de la célula beta durante el curso de la enfermedad. Estudios realizados en diferentes grupos étnicos han demostrado que la progresión desde la tolerancia normal a la glucosa a la diabetes tipo 2 resulta de la pérdida gradual de la función de la célula beta, en presencia de resistencia a la insulina. Esta progresión ocurre a pesar del uso de terapias antidiabéticas inicialmente eficaces, como se demostró en el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Factores ambientales (obesidad, falta de ejercicio) y los efectos tóxicos de la hiperglucemia y los valores elevados de ácidos grasos libres pueden contribuir conjuntamente al deterioro de la célula beta. Entre las alteraciones de la célula beta en los pacientes con diabetes tipo 2 se incluyen defectos en la secreción de insulina, en la conversión de proinsulina a insulina, y depósito de amiloide en los islotes pancreáticos. Es probable que una intervención temprana y agresiva, potencialmente mediante el uso de terapias combinadas y dirigida contra los mecanismos patogénicos subyacentes en la diabetes tipo 2, pueda mejorar el manejo terapéutico de la enfermedad.

### BETA-CELL FAILURE AND PROGRESSION OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

**Diabetes affects millions of people worldwide. Defects in insulin sensitivity and insulin secretion are both present in type 2 diabetes and both are probably genetically predetermined. Type 2 diabetes is characterized by a progressive loss of beta-cell function throughout the course of the disease. Studies in different ethnic groups have shown that progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes results from gradual deterioration in beta-cell function in the presence of insulin resistance. This progression occurs despite initially effective antidiabetic therapies, as demonstrated by the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Environmental factors (obesity, lack of exercise) and the toxic effects of hyperglycemia and elevated free fatty acids may all contribute to beta-cell deterioration. Beta-cell changes in patients with type 2 diabetes include defects in insulin secretion, proinsulin conversion to insulin, and amyloid deposition in the pancreatic islets. Early and aggressive intervention, potentially though combined therapies directed against the pathogenetic mechanisms underlying type 2 diabetes, would probably improve the clinical management of this disease.**

*Key words:* Insulin resistance. Beta-cell failure. Beta-cell dysfunction. Pathogenesis. Type 2 diabetes.

La diabetes mellitus es un trastorno global del metabolismo de los hidratos de carbono, las proteínas y las grasas. Esta enfermedad cursa clínicamente con hiperglucemia en ayunas y con un aumento exagerado de la glucemia posprandial<sup>1</sup>. La diabetes tipo 2 es la variante más frecuente de esta enfermedad (90%). La prevalencia media estimada en España de diabetes tipo 2 es del 8,5%, si se incluyen la diabetes conocida y la desconocida<sup>2-6</sup>. La disminución de la actividad física, la obesidad y los cambios en la dieta propios de la sociedad moderna han contribuido a esta epidemia.

La diabetes tipo 2 se caracteriza fundamentalmente por un deterioro progresivo, casi inevitable, del control metabólico, y por asociarse con frecuencia con enfermedades cardiovasculares. Las complicaciones cardiovasculares de la diabetes (macroangiopatía diabética), como el infarto agudo de miocardio, los accidentes cerebrovasculares y la arteriopatía periférica, son responsables de dos de cada 3 muertes en pacientes con diabetes tipo 2<sup>7</sup>.

### HISTORIA NATURAL DE LA DIABETES

Correspondencia: Dr. F.J. Ampudia-Blasco.  
Unidad de Referencia de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Clínico Universitario de Valencia.  
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.  
Correo electrónico: francisco.j.ampudia@uv.es

Manuscrito recibido el 24-1-2003; aceptado para su publicación el 27-1-2003.

*Palabras clave:* Resistencia a la insulina. Fallo de célula beta. Disfunción de la célula beta. Patogenia. Diabetes tipo 2.

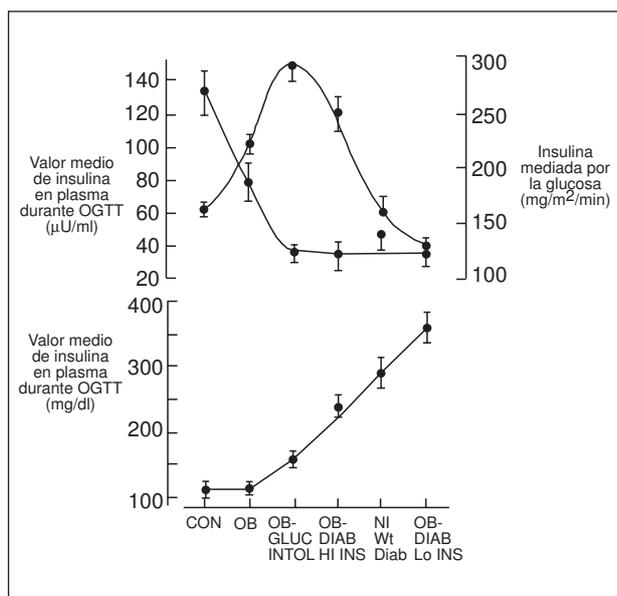


Fig. 1. Secreción de insulina y sensibilidad a la insulina en diferentes poblaciones. Tomada de DeFronzo RA<sup>8,11</sup>.

CON: controles; OB: obesos; OB-GLUC INTOL: obesos con intolerancia a la glucosa; OB-DIAB HI INS: obesos diabéticos con valores elevados de insulina; NI Wt Diab: diabéticos no obesos; OB-DIAB Lo INS: obesos diabéticos con niveles reducidos de insulina; OGTT: test de tolerancia oral a la glucosa.

## TIPO 2

Se han descrito 3 alteraciones fisiopatológicas asociadas a la diabetes tipo 2: una secreción de insulina alterada, una producción hepática de glucosa aumentada, y una resistencia a la insulina en el tejido muscular, el tejido adiposo y el hígado<sup>8</sup>.

La tolerancia normal a la glucosa depende de un mecanismo dual tipo *feed-back*, controlado por el efecto de la glucosa plasmática sobre la secreción de insulina y por la acción de la insulina en los tejidos periféricos. Aunque existe controversia respecto a cuál es el defecto inicial más importante en el desarrollo de la hiperglucemia de la diabetes tipo 2, se acepta que tanto la alteración de la función de la célula beta pancreática como la resistencia periférica a la insulina son necesarias para la aparición completa del síndrome de la diabetes tipo 2<sup>9</sup>.

La disminución de la sensibilidad periférica a la insulina acompaña a la alteración de la tolerancia normal a la glucosa, como se ha demostrado utilizando el método de *clamp* euglicémico hiperinsulinémico<sup>8,10</sup>. Inicialmente, la glucemia permanece normal en sujetos susceptibles, a expensas de una elevación de los valores circulantes de insulina. Una elevación posterior de la glucemia hasta 140 mg/dl es capaz todavía de incrementar la insulinemia basal. Sin embargo, por encima de glucemias de 140 mg/dl, la secreción de insulina decae bruscamente y, con ello, se eleva la producción hepática de glucosa en términos absolutos (fig. 1)<sup>8,11</sup>.

El fallo de la célula beta para compensar la resistencia a la insulina es crítico en la fisiopatología de la diabetes tipo 2, como se ha demostrado en estudios longitudinales realizados en indios Pima<sup>12</sup>. En los individuos susceptibles, la progresión desde la normoglucemia a la intolerancia a la glucosa y a la diabetes tipo 2 en los indios Pima se produce por un deterioro paulatino de la sensibilidad a la insulina y de funcionalidad de la célula beta<sup>12</sup>. Ambos factores están relacionados de forma intrínseca y son interdependientes, de manera que deben ser considerados en tándem.

En individuos no diabéticos, la sensibilidad a la insulina y la funcionalidad de la célula beta se relacionan de forma hiperbólica<sup>13,14</sup>. Así, los cambios en la sensibilidad a la insulina son compensados por cambios opuestos en la capacidad secretora del páncreas, de manera que el producto sensibilidad a la insulina × secreción de insulina se mantiene constante (índice de disposición). Este índice refleja la condición metabólica en relación con el grado de tolerancia a la glucosa de un individuo determinado, es decir, la contribución relativa de su sensibilidad a la insulina y de su capacidad secretora de insulina a la misma<sup>13</sup>. En grupos de riesgo para diabetes tipo 2, como mujeres con hiperandrogenismo de origen ovárico o con historia previa de diabetes gestacional, el índice de disposición se encuentra disminuido<sup>15,16</sup>.

## FACTORES GENÉTICOS FRENTE A FACTORES AMBIENTALES

La diabetes tipo 2 es un síndrome heterogéneo cuyas causas son multifactoriales. El riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 depende de la interacción entre factores genéticos y ambientales, que pueden afectar a la funcionalidad de la célula beta y a la sensibilidad periférica a la insulina (resistencia a la insulina). El estudio de las bases genéticas de la diabetes tipo 2 es complejo, por ser una enfermedad poligénica. Números factores genéticos y ambientales, como la obesidad, la distribución de la grasa corporal, la actividad física, la edad, el sexo y la raza, tienen influencia tanto la sensibilidad a la insulina como en la secreción pancreática de insulina<sup>17,18</sup>.

Los factores genéticos parecen ser importantes para determinar la susceptibilidad de desarrollar diabetes tipo 2. La concordancia en gemelos idénticos o univitelinos se estima en un 60-90%. La presencia de diabetes tipo 2 en un familiar de primer grado incrementa el riesgo de desarrollar diabetes a lo largo de la vida en más de 5 veces (40%)<sup>19</sup>. La predisposición genética a la diabetes tipo 2 se ha demostrado en varios grupos raciales en familiares de primer grado de pacientes con diabetes tipo 2. Los familiares de primer grado de diabéticos tipo 2 presentan alteraciones progresivas con el deterioro de la tolerancia a la glucosa, tanto en la sensibilidad a la insulina como en la funcionalidad de la célula beta<sup>20</sup>. En este trabajo, aunque ambas alte-

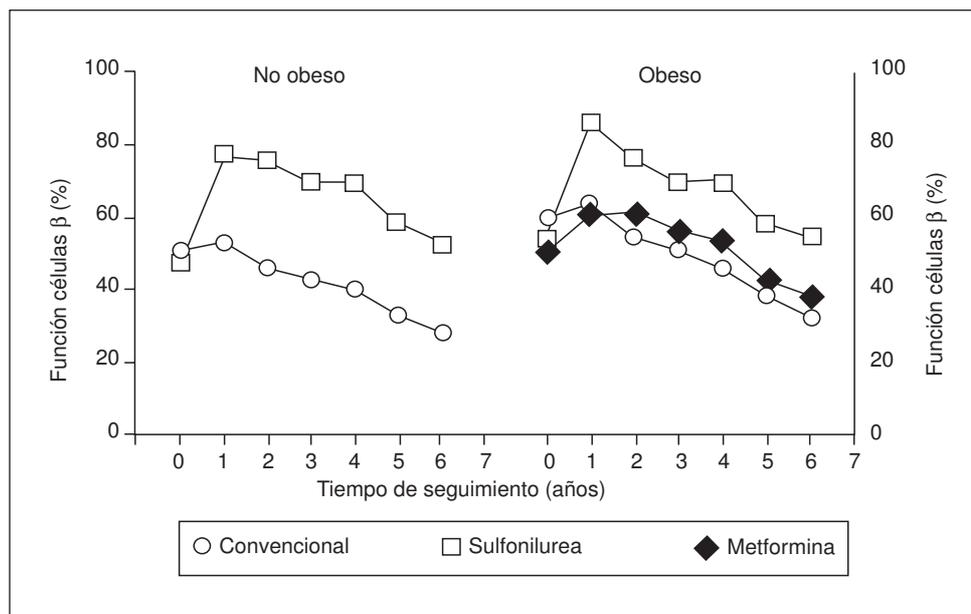


Fig. 2. Deterioro progresivo de la función de la célula beta evaluada mediante Homeostatic Model Assessment (HOMA) en diabéticos tipo 2 obesos y no obesos en el estudio UKPDS. Tomada de UKPDS 16<sup>27</sup>.

raciones fueron importantes, la disfunción de la célula beta tuvo más relevancia en los cambios progresivos observados en el metabolismo de la glucosa<sup>20</sup>.

Los estudios realizados en gemelos monocigotos discordantes para la diabetes tipo 2 han demostrado que la disfunción de la célula beta está presente incluso en los gemelos con tolerancia normal a la glucosa<sup>21-24</sup>. En el estudio de Vaag et al<sup>24</sup>, donde se analizaron tanto la secreción de insulina como la sensibilidad a la insulina en los gemelos no afectados de diabetes tipo 2, no se encontraron alteraciones en la sensibilidad a la insulina, pero sí disfunción de la célula beta. Estos estudios apoyan el concepto de que la disfunción de la célula beta es la primera alteración detectable en sujetos con tolerancia normal a la glucosa, pero con un riesgo elevado de desarrollar diabetes tipo 2.

Finalmente, respecto a los factores ambientales, existe suficiente evidencia epidemiológica acerca de su importancia en la diabetes tipo 2. La obesidad y la vida sedentaria favorecen el desarrollo de diabetes tipo 2 en sujetos genéticamente susceptibles. La distribución de la grasa también es importante. El aumento de la grasa visceral (obesidad androide), más susceptible a la lipólisis, produce aumento de los valores circulantes de ácidos grasos libres, que pueden contribuir al incremento de la resistencia a la insulina y de la disfunción de la célula beta, y en último término, a la diabetes tipo 2<sup>25</sup>.

### ALTERACIONES EN LA CÉLULA BETA COMO MARCADORES DE PROGRESIÓN EN LA DIABETES TIPO 2

Las alteraciones de la célula beta no solamente son esenciales en la aparición de la diabetes tipo 2, sino que parecen ser de gran importancia en la progresión de la enfermedad. El estudio UKPDS demostró claramente que el control metabólico de la diabetes se deteriora con el tiempo, independientemente del tipo de fármaco utilizado al comienzo de la enfermedad<sup>26</sup>. Este deterioro metabólico progresivo, propio de la historia natural de la diabetes tipo 2, se produce por la disminución, con el tiempo, de la capacidad secretora de la célula beta. La hiperglucemia propia de la diabetes produce una hiperestimulación de la secreción de insulina (hiperinsulinemia) como mecanismo compensador frente a los valores supranormales de glucemia, provocando finalmente el agotamiento de las células beta pancreáticas para mantener una respuesta adecuada frente a la hiperglucemia. Ninguno de los fármacos empleados en el UKPDS fue capaz de revertir o preservar la funcionalidad de la célula beta (fig. 2)<sup>27</sup>. Esta alteración fisiopatológica es la responsable de la progresión de la diabetes tipo 2<sup>27</sup>.

A continuación se describen otras alteraciones que pueden contribuir a la disfunción de la célula beta, y pueden ser relevantes tanto en la aparición como en la progresión de la diabetes tipo 2.

#### Alteraciones en la secreción de insulina

La secreción de insulina en respuesta a la administración intravenosa de glucosa es bifásica, con una secreción rápida de insulina que dura 5-10 min (primera fase o temprana) seguida de una segunda fase prolongada que depende de la duración del estímulo (segunda fase o tardía). La pérdida de la fase temprana

na de la secreción de insulina es uno de los primeros defectos reconocibles de la secreción de insulina en la diabetes tipo 2<sup>28</sup>. Esta hipoinsulinemia inicial en la respuesta secretora produce hiperglucemia debido a la falta de supresión de la producción hepática de glucosa. La hiperglucemia resultante causará una hiperestimulación tardía de la secreción de insulina (hiperinsulinemia) como mecanismo compensador frente a los valores supranormales de glucemia. La estimulación crónica de la secreción insulínica contribuye al agotamiento funcional de las células beta pancreáticas para mantener una respuesta adecuada frente a la hiperglucemia.

Adicionalmente, se han detectado otras alteraciones en el patrón de secreción de insulina en etapas tempranas de la enfermedad. En sujetos sanos, la secreción de insulina es pulsátil, con 2 tipos de oscilaciones: rápidas (cada 8-15 min), que no parecen tener relación con las variaciones de la glucosa, y más lentas (cada 80-120 min), que aparecen acopladas a los cambios en las concentraciones de glucosa. Sin embargo, en los individuos con intolerancia a la glucosa y en los pacientes con diabetes tipo 2 se han descrito defectos en la pulsatilidad de la secreción de insulina, con alteraciones en las oscilaciones más lentas acopladas a la glucosa<sup>29,31</sup>. Se desconoce si estos defectos iniciales tienen un papel activo o si sólo son marcadores de la disfunción de la célula beta.

### Procesamiento anormal de la proinsulina

En la diabetes tipo 2 se ha descrito un procesamiento defectuoso de la proinsulina en la célula beta, así como en su conversión definitiva en insulina y péptido C. La razón proinsulina/insulina, como medida de la eficiencia de la conversión de proinsulina, está aumentada en la diabetes tipo 2 respecto a la de los individuos sanos. Se ha sugerido que una razón proinsulina/insulina aumentada podría constituir un marcador temprano en sujetos susceptibles de progresión hacia la diabetes tipo 2<sup>32</sup>.

### Depósito de sustancia amiloide

Los depósitos de sustancia amiloide o amilina están presentes en el 90% de los diabéticos tipo 2. El procesamiento defectuoso de la proinsulina en la célula beta provoca el depósito intracelular progresivo del polipéptido amiloide (IAPP)<sup>33,34</sup>. La polimerización del IAPP en el espacio extracelular produce los depósitos de amiloide que se observan en los islotes pancreáticos de los diabéticos tipo 2<sup>35</sup>. Se ha sugerido que los depósitos de amiloide, presentes desde etapas tempranas de la enfermedad, podrían contribuir a la destrucción de las células beta y a agravar el defecto en la secreción de insulina<sup>33,35</sup>.

## ESTRATEGIAS PREVENTIVAS PARA FRENAR LA PROGRESIÓN DE LA DIABETES TIPO 2

La comprensión de la fisiopatología de la diabetes tipo 2 es necesaria para poder racionalizar el uso de los diferentes tratamientos disponibles. Con los resultados del UKPDS en la mano (antes de la introducción de las tiazolidinadonas), no puede afirmarse que exista algún tratamiento capaz de parar la progresión de la diabetes tipo 2. Después de la aparición de la hiperglucemia en ayunas, el fallo progresivo de la célula beta parece imparable.

En consecuencia, si la diabetes es una enfermedad progresiva dependiente del deterioro de la función beta pancreática, sería lógico intentar detener su progresión en etapas iniciales de la enfermedad. Recientemente, con la introducción de las tiazolidinadonas o glitazonas en el tratamiento de la diabetes tipo 2, han aparecido algunos datos esperanzadores que hacen suponer que estos fármacos, además de disminuir la resistencia periférica a la insulina, pueden contribuir a preservar la funcionalidad de la célula beta pancreática.

En el estudio TRIPOD (The TROglitazone In the Prevention Of Diabetes study), la administración crónica de troglitazona a mujeres no diabéticas con antecedentes de diabetes gestacional redujo en un 55% la progresión a diabetes tipo 2 durante los 30 meses de seguimiento del estudio<sup>36</sup>. El aumento de la sensibilidad a la insulina mejoró concomitantemente la funcionalidad de la célula beta, contribuyendo al retraso y a la prevención de la diabetes tipo 2 en este grupo de pacientes de alto riesgo.

Este efecto de las glitazonas sobre la funcionalidad de la célula beta también se ha demostrado en pacientes con diabetes tipo 2. Utilizando el método HOMA (Homeostasis Model Assessment)<sup>37</sup> se evaluaron la sensibilidad periférica a la insulina y la secreción pancreática de insulina en casi 1.400 diabéticos tipo 2 tratados con rosiglitazona, sola o en combinación. En monoterapia, la rosiglitazona redujo de forma significativa la resistencia a la insulina y mejoró la funcionalidad de la célula beta en comparación con placebo<sup>38</sup>. También en combinación con sulfonilurea (4 mg/día de rosiglitazona) o con metformina (8 mg/día de rosiglitazona), la rosiglitazona redujo la resistencia a la insulina y mejoró su secreción pancreática<sup>39</sup>.

Estos datos sugieren que las glitazonas podrían tener efectos duales: un efecto insulinosensibilizador y un efecto betaprotector<sup>39</sup>. Se ha postulado que el efecto beneficioso de las glitazonas sobre la función beta pancreática podría ser debido a la reducción de los valores de ácidos grasos circulantes observada con estos fármacos<sup>40,41</sup>. Una elevada concentración de ácidos grasos circulantes parece ser lesiva sobre la célula beta, efecto conocido como lipotoxicidad<sup>42</sup>.

## CONCLUSIONES

La diabetes tipo 2 es una enfermedad progresiva. Con independencia del agente farmacológico usado, la hiperglucemia resultante del deterioro progresivo de la célula beta en la diabetes tipo 2 parece imparable a largo plazo. Los avances de los últimos años en el conocimiento de la resistencia a la insulina y de la disfunción de la célula beta, y en el papel esencial que la funcionalidad de la célula beta juega en la fisiopatología de la diabetes tipo 2, parecen críticos para mejorar el tratamiento de esta enfermedad. La aparición de nuevos fármacos, como las tiazolidinonas, con efectos potenciales sobre ambos defectos, debe contribuir a detener la progresión de la diabetes tipo 2 y a mejorar el pronóstico de los pacientes afectados por esta condición.

## BIBLIOGRAFÍA

- Dinnen S, Gerich J, Rizza R. Carbohydrate metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992;327:707-13.
- Tamayo-Marco B, Faure-Nogueras E, Roche-Asensio M J, Rubio-Calvo E, Sánchez-Oriz E, Salvador-Olivan J A. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragon, Spain. *Diabetes Care* 1997;20:534-6.
- Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras L. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;43:33-40.
- Bayo J, Sola C, García F, Latorre PM, Vázquez JA. Prevalencia de la diabetes mellitus no insulino-dependiente en Lejona (Vizcaya). *Med Clin (Barc)* 1993;101:609-12.
- Franch J, Álvarez JC, Álvarez F, Diego F, Hernández R, Cueto A. Epidemiología de la diabetes mellitus en la provincia de León. *Med Clin (Barc)* 1992;98:607-11.
- Serna MC, Madrid M, Cruz I, Gasco E, Ribelles M, Serra A. Estimación de la prevalencia de diabetes mellitus en seis comarcas de la provincia de Lleida. *Endocrinología* 1999;46:83-6.
- Zimmet PZ, McCarty DJ, de Courten MP. The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *J Diabetes Complications* 1997;11:60-8.
- DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balance overview. *Diabetologia* 1992;35:389-97.
- DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balance overview. *Diabetes Care* 1992;15:318-68.
- DeFronzo RA, Ferrannini E, Koivisto V. New concepts in the pathogenesis and treatment of noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1983;74(Suppl 1A):52-81.
- DeFronzo RA. The triumvirate: b-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988;37:667-87.
- Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999;104:787-94.
- Martin BC, Warra JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992;340:925-9.
- Kahn SE. The importance of the beta-cell in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2000;108(Suppl 6a):S2-8.
- Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:942-7.
- Ward WK, Johnston CL, Beard JC, Benedetti TJ, Halter JB, Porte DJ. Insulin resistance and impaired insulin secretion in subjects with histories of gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1985;34:861-9.
- Gerich JE. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion *versus* impaired insulin sensitivity. *Endocr Rev* 1998;19:491-503.
- Hamman RF. Genetic and environmental determinants of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Diabetes Metab Rev* 1992;8:287-338.
- Yki-Järvinen H. Pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1994;343:91-5.
- Jensen CC, Cnop M, Hull RL, Fujimoto WY, Kahn SE, and the American Diabetes Association GENNID Study Group. Beta-cell function is a major contributor to oral glucose tolerance in high-risk relatives of four ethnic groups in the U.S. *Diabetes* 2002;51:2170-8.
- Cerasi E, Luft R. Insulin response to glucose infusion in diabetic and non-diabetic monozygotic twin pairs. Genetic control of insulin response? *Acta Endocrinol Copenh* 1967;55:330-45.
- Pyke DA, Taylor KW. Glucose tolerance and serum insulin in unaffected identical twins of diabetics. *Br Med J* 1967;4:21-2.
- Barnett AH, Spiliopoulos AJ, Pyke DA, Stubbs WA, Burrin J, Alberti KG. Metabolic studies in unaffected co-twins of non-insulin-dependent diabetics. *BMJ (Clin Res Ed)* 1981;282:1656-8.
- Vaag A, Henriksen JE, Madsbad S, Holm N, Beck-Nielsen H. Insulin secretion, insulin action, and hepatic glucose production in identical twins discordant for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995;95:690-8.
- Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and b-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002;32 (Suppl 3):14-23.
- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR, for the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Glycemic control with diet, sulphonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999;281:2005-12.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995;44:1249-58.
- Pfeifer MA, Halter JB, Porte DJ. Insulin secretion in diabetes mellitus. *Am J Med* 1981;70:579-88.
- Leahy JL. Natural history of beta-cell dysfunction in NIDDM. *Diabetes Care* 1990;13:992-1010.
- Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, Tillil H, Shapiro ET, Beebe C, et al. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988;318:1231-9.
- Sturis J, Polonsky KS, Shapiro ET, Blackman JD, O'Meara NM, Van Cauter E. Abnormalities in the ultradian oscillations of insulin secretion and glucose levels in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1992;35:681-9.
- Kahn SE, Leonetti DL, Prigeon RL, Boyko EJ, Bergstrom RW, Fujimoto WY. Proinsulin as a marker for the development of NIDDM in Japanese-American men. *Diabetes* 1995;44:173-9.
- Porte D Jr. Beta-cells in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1991;40:166-80.
- Porte D Jr, Kahn SE. Hyperproinsulinemia and amyloid in NIDDM. Clues to etiology of islet beta-cell dysfunction? *Diabetes* 1989;38:1333-6.
- Johnson KH, O'Brien TD, Betsholtz C, Westermark P. Islet amyloid, islet-amyloid polypeptide, and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989;321:513-8.

36. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, et al. Protection from type 2 diabetes persists in the TRIPOD cohort eight months after stopping troglitazone. *Diabetes* 2001;50(Suppl 2):A81.
37. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner TC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
38. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, Rappaport EB, Freed MI, for the Rosiglitazone Clinical Trials Study Group. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:280-8.
39. Matthews DR, Bakst AW, Weston WM, Hemyari P. Rosiglitazone decreases insulin resistance and improves beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 1999; 42 (Suppl 1):A228.
40. Wolffenbuttel BHR, Gomis R, Squatrito S, Jones NP, Patwardhan R. Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2000;17:40-7.
41. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1695-702.
42. Paolisso G, Howard BV. Role of non-esterified fatty acids in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2001;15:360-6.