

# A pancreas béta-sejtjeinek diszfunkciója és protekciója 2-es típusú cukorbetegségben

Vándorfi Győző, Urich Elemér

A 2-es típusú diabetes az inzulinrezisztencia és a  $\beta$ -sejtek szekréciós zavarának együttese révén alakul ki. Míg az inzulinrezisztencia tárgyalása kifejezetten előtérbe került az elmúlt két évtizedben, addig a  $\beta$ -sejt-diszfunkció patogenetikai szerepéről viszonylag kevesebb szó esett. Ez utóbbi kialakulásában lényegesnek tartott mechanizmusok az inzulinrezisztencia okozta fokozott szekréciós megterhelés, a glükotoxicitás, a lipotoxicitás, a szigetsejtamiloid-depozíció, valamint maguknak a  $\beta$ -sejteknek az inzulinrezisztenciája. A mérföldkőnek tartott UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) vizsgálatban alkalmazott intenzív kezelések (szulfanilurea, metformin, inzulin) ellenére az anyagcserestátus egy-két éves átmeneti javulást követően romlott. A betegség progresszióját csupán lassítani tudták, de megállítani nem, ennek hátterében a  $\beta$ -sejt-funkció fokozatos beszűkülése állt. Ebben a tekintetben előrelépést jelenthetnek a terápiás palettára nemrég felkerült inzulinszenzitizáló tiazolidindionok, mivel több támadásponton keresztül hatva kímélik a  $\beta$ -sejteket. Ugyanakkor a betegségkarrier előrehaladtával elérkezhet egy olyan pont, amikor inzulin adása nélkül már nem lehet eredményes a kezelés. A tiazolidindionok korai alkalmazása komoly lehetőséget biztosíthat ennek a pontnak a jelentős időbeli eltolására. Ezt az elképzelést támasztják alá az eddig befejezett vizsgálatok, továbbá a bizonyosságot erősítendő, további ez irányú hosszú távú vizsgálatok vannak folyamatban.

**$\beta$ -sejt-diszfunkció,  $\beta$ -sejt-protekció, tiazolidindion, glükotoxicitás, lipotoxicitás**

## BETA-CELL DYSFUNCTION AND PROTECTION IN TYPE 2 DIABETES

Type 2 diabetes is caused by increased insulin resistance coupled with the disturbance of the secretion function of beta-cells. While the importance of insulin resistance has been emphasized in the last two decades, the pathogenetic role of beta-cell dysfunction has received less attention. Regarding this latter, several underlying mechanisms have been implicated, including increased secretory demand due to insulin resistance, glucose toxicity, lipotoxicity, islet cell amyloid deposition, and insulin resistance of the beta-cells themselves. In the milestone UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) trial the metabolic status of the patients gradually deteriorated after 1 to 2 year of temporary improvement despite of an intensive sulfonylurea, insulin or metformin treatment. Progression of the disease could be slowed down but not stopped, which was attributed to progressive beta-cell failure. In this regard the insulinsensitizer thiazolidinediones, having recently joined the therapeutic palette, are promising because they protect and spare beta-cells through several ways. However, as the disease carrier progresses, it can reach a point when without using insulin the treatment cannot be successful anymore. Early use of thiazolidinediones may result in a marked delay of this point. This concept is supported by studies completed so far, and further clinical trials are ongoing so as to strengthen the evidence.

**$\beta$ -cell dysfunction,  $\beta$ -cell protection, thiazolidindione, glucose toxicity, lipotoxicity**

dr. Vándorfi Győző (levelező szerző/correspondent): Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház, Belgyógyászati és Diabetes Centrum/Veszprém County Csolnoky Ferenc Hospital; 8200 Veszprém, Komakút tér 1. E-mail: vandorfi@chello.hu  
dr. Urich Elemér: GlaxoSmithKline Kft., Budapest

Érkezett: 2006. április 6. Elfogadva: 2006. április 25.

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) mérvadó becslése szerint jelenleg 177 millió cukorbeteg él a világon, és számuk 2025-re várhatóan 300 millióra nő (1). A betegek legnagyobb részét 2-es típusú diabetesben szenvedők teszik ki, ahol a háttérben a civilizációra jellemző életmód terjedése, ezzel együtt az elhízás járványszerű expanziója említhető első helyen. E betegek várható élettartama 5–10 évvel rövidebb, mint nem diabeteses társaiké. A diabetessel kapcsolatos kiadások szintén tetemesen nőnek, legnagyobb részt a szövődményeknek tulajdonítható költségek miatt (2).

## A 2-es típusú cukorbetegség patogeneze

A 2-es típusú cukorbetegség az inzulinrezisztencia és a  $\beta$ -sejtek inzulinszekrúciós zavarának együttese révén alakul ki (3, 4). A genetikai hajlam és a helytelen életmód – túltáplálkozás, elégtelen fizikai aktivitás – kóros elhízáshoz vezet, ami összetett mechanizmus révén csökkenti az inzulin célszerveinek (vázizomzat, máj, zsírszövet) inzulinnal szembeni érzékenységét. Az inzulinrezisztencia kompenzáló hyperinsulinaemiát generál, ez hosszú időn keresztül képes normális szinten tartani a vércukrot; a  $\beta$ -sejtek kimerülésével csökkenni kezd az inzulinszint, és emelkedik a vércukor. Kórélettani megközelítésből ezen a ponton kezdődik a cukorbetegség. A betegek többségére ez a sorrend jellemző, azaz elsődleges jelenség az inzulinrezisztencia, és következményes az inzulinszekrúció zavara.

A 2-es típusú diabetes lényege tehát az inzulinérzékenység és az inzulintermelés egyensúlyának kizökkenése következtében kialakuló krónikus hyperglykaemia. Kialakulása függ az inzulinrezisztencia fokától, valamint a  $\beta$ -sejtek inzulintermelő kapacitásától, így „gyenge”  $\beta$ -sejtek birtokában már kisebb mértékű inzulinrezisztencia is cukorbetegség kialakulásához vezethet, míg „erős”  $\beta$ -sejtek birtokában csak nagyobb mértékű, tartósabban fennálló inzulinrezisztencia vezet diabeteshez, sőt, az inzulinrezisztens (IGT-s) betegek  $2/3$ -a sosem válik diabetesessé (5). Ez utóbbi tény is megerősíti az inzulinrezisztencia elsődlegességét a sorrendiségben – bár a betegek igen kis százalékánál, a sovány és normális testalkatúak egy részénél primer szekrúciós zavart feltételeznek –, ugyanakkor láthatóan heterogén a kórcsoport: egybegyűjti a dominánsan inzulinrezisztens és csak mérsékelt inzulinszekrúciós zavart mutató kórképeket a mérsékelt inzulinrezisztenciával járó, de kifejezett szekrúciós zavart mutató kórképekig. Fontos megjegyezni, hogy azok az inzulinrezisztenciában és csökkent glükóztoleranciában szenvedő egyének, akik nem válnak diabetesessé, messze nem egészségesek, erősen fokozott a

Az inzulinrezisztenciában és csökkent glükóztoleranciában szenvedő egyéneknek még akkor is nagy a cardiovascularis rizikójuk, ha nem válnak cukorbetegg.

cardiovascularis rizikójuk, ezért a diabetes határának meghúzása felületes szemlélőben sajnos azt a hamis benyomást keltheti, hogy itt kezdődne a beteg állapot.

## RÖVIDÍTÉSEK

ADOPT: A Diabetes Outcomes and Progression Trial.  
 ATP: adenozin-trifoszfát.  
 $\beta$ IRKO:  $\beta$ -cell specific insulin receptor knockout mice.  
 CRP: C-reaktív protein.  
 DPP: Diabetes Prevention Programme.  
 DREAM: Diabetes REduction Approaches with Ramipril and Rosiglitazone Medications.  
 FFA (free fatty acid): szabad zsírsav.  
 GLUT-2: glükóztranszporter-2.  
 HDL (high density lipoprotein): magas denzitású lipoprotein.  
 HOMA-B: Homeostasis Model Assessment-Beta cell.  
 IAPP: islet amyloid polypeptide.  
 IDF: International Diabetes Federation (Nemzetközi Diabétesz Szövetség).  
 IGT (impaired glucose tolerance): csökkent glükóztolerancia.  
 IVGTT: intravénás glükóztolerancia teszt.  
 JNK: c-Jun-N-terminális kináz.  
 LDL (low density lipoprotein): alacsony denzitású lipoprotein.  
 PAI-1: plazminogénaktivátor-inhibitor 1.  
 PDX-1: pancreatic and duodenal homeobox factor-1.  
 PI/I: proinzulin/inzulin arány.  
 PPAR $\gamma$ : peroxiszómaproliferátor aktivált  $\gamma$ -receptor.  
 PROACTIVE: Prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events.  
 SAPK: stressz aktivált proteinkináz.  
 TNF $\alpha$ : tumornekrózis-faktor alfa.  
 TRIPOD: Troglitazone In The Prevention Of Diabetes.  
 UCP2: uncoupling protein 2.  
 UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study.  
 ZDF rats: Zucker Diabetic Fatty rats (patkányfaj).

## Béta-sejt-diszfunkció

A 2-es típusú diabetes kórfejlődésében alapvető szerepet játszik a  $\beta$ -sejtek kimerülése, azonban több más funkcionális károsodás is kialakul bennük, ezeket összefoglalva  $\beta$ -sejt-diszfunkció néven illeti a szakirodalom. Ezek az eltérések részben jóval a cukorbetegség kialakulása előtt, már a csökkent glükóztolerancia stádiumában jelentkeznek, és összességében mind a bazális (éhom), mind az étkezési plazmainzulin-, illetve glükózsztint eltéréseit okozzák.

## Megjelenési formák

A  $\beta$ -sejt-diszfunkció megjelenési formái a következők (5, 6):

– A  $\beta$ -sejtek túlhajtottsága következtében a megelőző hyperinsulinaemiás fázist követően csökken a bazális inzulinszekréciónak, ennek tulajdonítható a bazális, illetve éhomi hyperglykaemia. A folyamat előrehaladtával a  $\beta$ -sejtek teljesen kimerülnek, az inzulintermelés végleges megszűnését eredményezve, ez az úgynevezett *spätversager* állapot.

– Már jóval korábban kialakul a prandiális inzulinszekréciónak zavara. Fiziológiásan étkezéskor az inzulinszekréciónak két fázisban zajlik: először rövid ideig (körülbelül 10 percig) erőteljes inzulináramlás észlelhető a  $\beta$ -sejtekből, a plazmainzulin szint nagymértékű emelkedését eredményezve (korai inzulinválasz); ezt követően a plazmainzulin szint mérsékelt fokú, de elhúzódóbb emelkedése tapasztalható (késői inzulinválasz). A korai inzulinválaszt a szekretoros granulomokban tárolt preformált inzulin, a késői inzulinválaszt nagyjából az aktuálisan szintetizálódó inzulin kiáramlása okozza. A posztprandiális hyperglykaemia kialakulásáért felelős korai inzulinválasz 2-es típusú diabetesben – sőt, már IGT-ben is – mérséklődik, illetve elmarad (1. ábra) (7).

– A bazális inzulinszekréciónak fiziológiásan gyakoribb pulzációk (8–10 percenként) és ritkább oszcillációk (80–150 percenként) formájában zajlik. A pulzáció a szigetsejtek által vezérelt, az oszcilláció a szigetsejtek kívül eső szignálok által kontrollált működés. A bazális inzulinszekréciónak szabályos pulzatis ritmusa 2-es típusú diabetesben – sőt, már IGT-ben is – sérült, ez önmagában is az inzulinhatás csökkenéséhez vezet (8–10).

## Detektálás

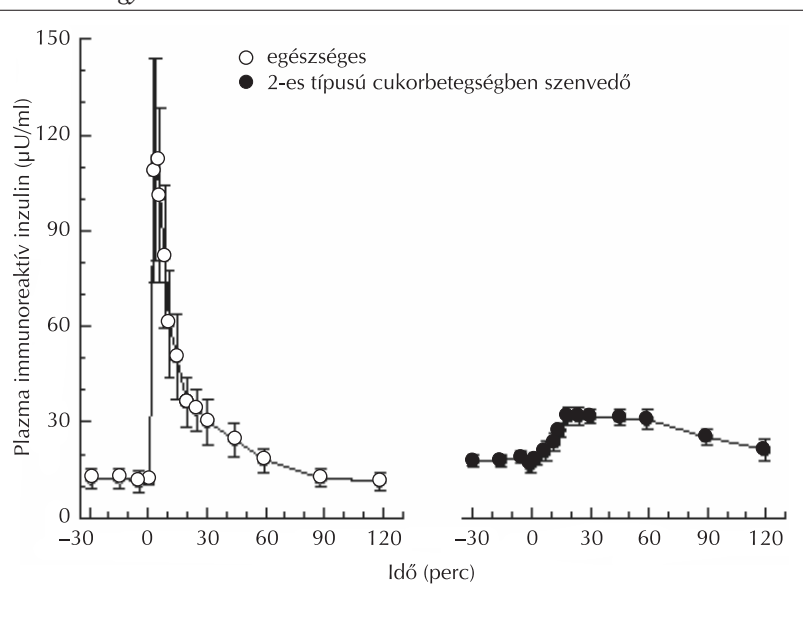
A szakirodalomban a  $\beta$ -sejt-funkciónak kimutatására, illetve megítélésére alkalmazott leggyakoribb eljárások a HOMA-B, a proinzulin/inzulin arány, valamint a korai inzulinválasz mérése intravénás glükóz-tolerancia teszttel (IVGTT).

A HOMA-B (Homeostasis Model Assessment) (11) meghatározása viszonylag egyszerű, széles körben elterjedt kvantitatív módszer a klinikai vizsgálatokban. Az éhomi plazmainzulin és vércukorszint mérésén alapszik [ $\text{HOMA-B\%} = 20 \times \text{éhomi inzulin } (\mu\text{U/ml}) / \text{éhomi vércukor } (\text{mmol/l}) - 3,5$ ]. Értéke normálisan 100%. Az UKPDS vizsgálatból tudjuk, hogy a 2-es típusú diabetes felismerésekor a  $\beta$ -sejt-funkciónak már átlagosan 50%-ra csökkent.

A proinzulin/inzulin arány (PI/I) mérésének (12, 13) elvi hátterét az inzulin képződésének egy fontos mozzanata adja. A  $\beta$ -sejtek szekréciónak granulumaiban a proinzulin kettéhasadása révén inzulin és C-peptid keletkezik, azonban a folyamat még fiziológiásan sem zajlik le teljesen, és a proinzulin körülbelül 2%-a

## 1. ÁBRA

A korai inzulinválasz alakulása egészséges és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő egyéneken



változatlan formában kerül be a véráramba. Minél inkább túl vannak hajtva a  $\beta$ -sejtek, annál kisebb az átfutási idő a proinzulin szintetizálása és a szekréciónak között, azaz egyre kevesebb idő áll rendelkezésre a proinzulin kettéhasadására. Így a  $\beta$ -sejt-diszfunkciónak állapotában fokozott mértékben szekretálódik proinzulin és kisebb arányban inzulin; a proinzulin aránya elérheti akár a 8%-ot is.

Intravénás glükóz-tolerancia teszttel a  $\beta$ -sejtek glükóz indukálta korai inzulinválasza vizsgálható, ez a glükózstimulust követő 10 perc inzulinszekréciónak jellemzi, 2-es típusú diabetesben ez csökkent vagy teljesen hiányzik (7).

## A károsodás okai

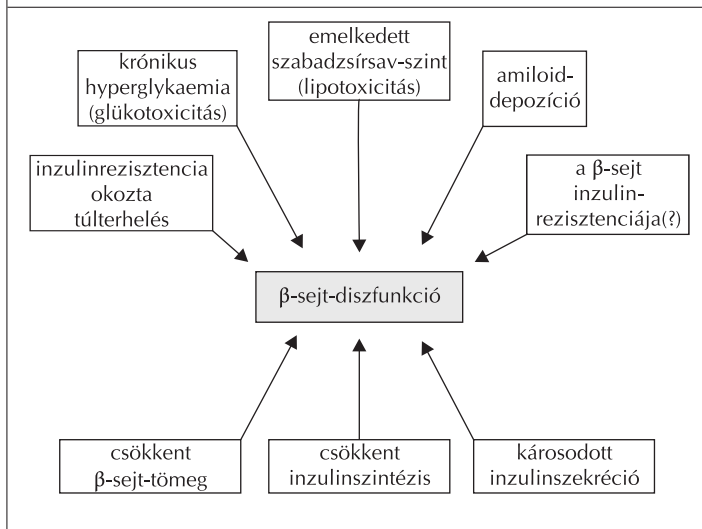
A  $\beta$ -sejt-károsodás pontos mechanizmusa 2-es típusú diabetesben a kiterjedt kutatások ellenére sem teljesen tisztázott, ugyanakkor számos fontos mechanizmust feltártak már (2. ábra) (5, 6, 14).

### Inzulinrezisztencia okozta fokozott szekréciónak megterhelés

Az inzulinrezisztencia fokozott szekréciónak terhet ró a  $\beta$ -sejtekre, a kimerülés irányába sodorva a szigetsejteket. A kimerülés, természetét tekintve, mind a funkciónak károsodását, mind a  $\beta$ -sejtek tömegének – kompenzáló hypertrophiát követő – csökkenését magába foglalja. Ez utóbbi lényege, hogy a felgyorsult apoptózist a  $\beta$ -sejt-neogenezis, illetve -replikációnak nem képes megfelelő mértékben kompenzálni. A sejtneogenezis mértéke genetikailag meghatározott (15), így az egyénenként eltérő szekréciónak kapacitás jól magyarázhatja azt a megfigyelést, miszerint az inzulinrezisztens betegek csupán egy

2. ÁBRA

A  $\beta$ -sejtek károsodásának patomechanizmusa 2-es típusú diabete-  
tesben



része, körülbelül egyharmada válik diabetesessé. Ebben a tekintetben jelentőséget tulajdonítanak a méhen belüli tápláltságnak is (16). Epidemiológiai vizsgálatokban úgy találták, hogy kis testsúlyú újszülöttek között évtizedekkel később sokkal több a cukorbeteg. Ezt úgy magyarázták, hogy fehérjehiányos intrauterin táplálkozás esetén a szervezet prioritási sorrendet állít fel, s ennek során az életfontosságú szervek (például az agy) elsőbbséget élveznek, míg a  $\beta$ -sejtek hátrább sorolhatók, ami kisebb szekréciónak eredményez.

Glükotoxicitás

Jól ismert tény, hogy az inzulinszekréció legfontosabb ingere a vércukorszint növekedése, ugyanakkor ez az összefüggés csak bizonyos tartományban áll fenn, 8,25–8,8 mmol/l fölé emelkedő vércukorszintnél a tendencia megfordul (17, 18). A tartósan fennálló hyperglykaemia károsan befolyásolja a  $\beta$ -sejtek szekréciónak tevékenységét; ezt a jelenséget glükotoxicitás névvel illeti a szakirodalom (19). Újabban megkülönböztetik e jelenség korábbi, reverzibilis és későbbi, irreverzibilis fázisát. Az előbbi a glükózdeszzenzitizáció; a  $\beta$ -sejtek krónikus hyperglykaemia hatására refraktérré válnak a glükózstimulussal szemben, kiürülnek a szekréciónak granulomok, elmarad a szekréciónak válasza. A vércukor normalizálásával ez az átmeneti állapot helyreállítható. Az előrehaladottabb, súlyosabb állapot a szűkebb értelemben vett glükotoxicitás, ez magába foglalja a proinzulín gén átírásának károsodását és a  $\beta$ -sejtek számának

Az inzulinrezisztencia fokozott szekréciónak terhet ró a  $\beta$ -sejtekre, a kimerülés irányába sodorva a szigetsejteket.

csökkenését (20). A hyperglykaemia tehát egyrészt a  $\beta$ -sejtek kimerülésének a következménye, ugyanakkor circulus vitiosusként tovább rontja a  $\beta$ -sejtek működését.

A glükotoxicitás mechanizmusának megértéséhez röviden érdemes áttekinteni az inzulinszekréció fiziológias folyamatát. A vércukorszint emelkedésekor a glükóz koncentrációgradiensének megfelelően bejut a  $\beta$ -sejtekbe (a GLUT-2-transzporterrel keresztül), ahol végső soron a mitochondriumokban oxidálódik, miközben ATP képződik. A megemelkedett ATP-szint hatására a sejtmembrán ATP-szenzitív kálium- ( $K^+$ ) csatornái bezáródnak, a következményes depolarizáció megnyitja a feszültségfüggő kalcium- ( $Ca^{++}$ ) csatornákat, majd az így megemelkedő intracelluláris kalciumszint az inzulinnal teli szekréciónak granulomok exocitózist váltja ki. (A szulfanilurea típusú antidiabetikumok éppen az említett ATP-szenzitív  $K^+$ -csatornák gátlása révén fejtik ki hatásukat.) A mitochondriális elektrontranszportláncról „melléktermékként” lecsorgó szabad gyököt, a szuperoxid aniont a  $\beta$ -sejt antioxidáns rendszerei eliminálják.

A szigetsejtek oxidatív stresszre különösen érzékeny, vulnérabilis sejtek. Tartósan fennálló hyperglykaemia a szuperoxid anionok fokozott produkcióját eredményezi, amellyel a  $\beta$ -sejtek relatíve gyenge antioxidáns enzimszisztere – kataláz, glutation-peroxidáz, szuperoxid-dizmutáz – nem képes felvenni a versenyt. A szabad gyökök felhalmozódása több támadásponton módosítja a  $\beta$ -sejt-funkciót. Fokozódik a 2-es típusú, úgynevezett szétkapcsoló fehérjék (uncoupling protein-2, UCP2) expressziója (e fehérjék feladata a mitochondriális protonáram rövidre zárása); ennek alapvetően két következménye van: egyrészt mérséklődik a szuperoxid anion képződése, ami egy másodvonalbeli védekezésként, autoregulációként fogható fel az oxidatív stressz csökkentésére, másrészt ezzel párhuzamosan csökken az ATP-szintézis, amely az inzulinszekréció csökkenését eredményezi. Így tehát a szabadgyök-szint csökkentésének ára a szekréciónak működés romlása, a  $\beta$ -sejtek érzéketlenné válnak a glükózstimulusra (21–23).

Huzamosabb ideig fennálló hyperglykaemia mélyrehatóbb elváltozásokat eredményez a  $\beta$ -sejtekben. Csökken az inzulin génjének – pontosabban a preproinzulin génjének – expressziója, következtésképp csökken az inzulinszintézis. Ennek valószínű mechanizmusa a következő: az emelkedett szuperoxid anion-szint következtében aktiválódik a JNK (c-jun-N-terminális kináz, más néven stressz aktivált proteinkináz, azaz SAPK) mediálta, úgynevezett stressz-szenzitív jelátviteli út a  $\beta$ -sejtekben, ennek következtében gátlódik az inzulín gén átírásáért felelős transzkripciós faktor (pancreatic and duodenal homeobox factor-1, PDX-1) DNS-hez való kapcsolódási képessége, végső soron pedig csökken az inzulinszintézise. Sőt, a GLUT-2 glükóztranszporter és a glükokináz enzim szintézise is csökken, márpedig ezek szintén elengedhetetlenek a normális  $\beta$ -sejt-funkcióhoz. A hyperglykaemia legsúlyosabb következménye az apoptózis (programozott sejthalál) fokozódása, a  $\beta$ -sejtek számának progresszív csökkenése (24–26).

Lipotoxicitás

Fiziológias tartományban – a vércukorhoz hasonlóan – a szabad zsírsavak (free fatty acids, FFA) pozitív hatá-

súak a  $\beta$ -sejt-funkcióra: hozzájárulnak a bazális, illetve éhomi inzulinszekréció fenntartásához, és potenciózzák a glükóz indukálta inzulinszekréciót. Ezzel ellentétben, kórosan magas szintjük, a hyperglykaemiához hasonlóan, károsítja a  $\beta$ -sejteket: gátolja a glükóz indukálta inzulinszekréciót, csökkenti az inzulingén expresszióját, fokozza a  $\beta$ -sejtek apoptózisát (27, 28). A  $\beta$ -sejtek fokozott apoptózisával egyidejűleg intracellulárisan triglicerid felhalmozódását figyelték meg. A toxicitás kialakulását nem annyira maguknak a zsírsavaknak, hanem az intracellulárisan képződő különböző metabolitjainak tulajdonítják. Növelik a szabad gyökök szintjét a  $\beta$ -sejtekben, részint képződésük fokozása, részint az antioxidáns védelem csökkentése (csökkentik a glutationszintet) révén. Újabb vizsgálati eredmények valószínűsítik, hogy a lipotoxicitás nem annyira önmagában, hanem a glükotoxicitás okozta oxidatív stressz amplifikálása révén fejt ki ártalmas hatását. Akár így van, akár nem, 2-es típusú diabetesben a hyperglykaemia és a hyperlipidaemia kombinációja a legtoxikusabb a  $\beta$ -sejtekre.

#### Szigetsejt-amiloid

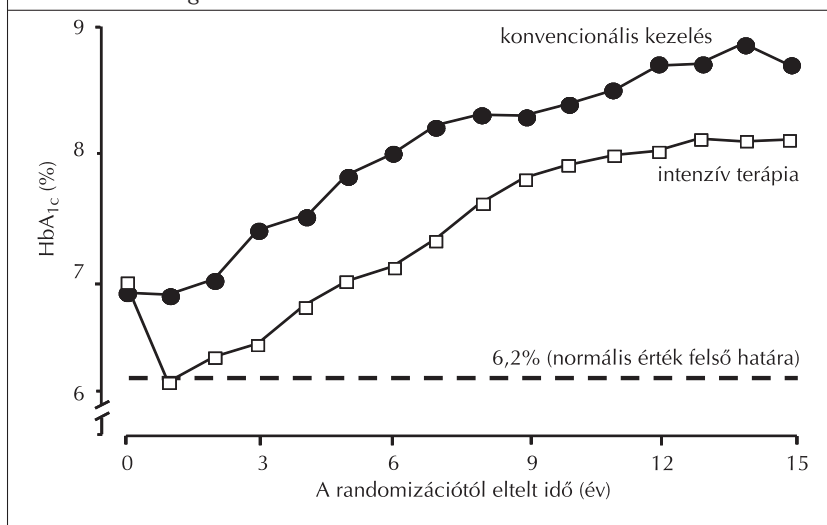
A felgyorsult apoptózis hátterében álló egyik lehetséges korai mechanizmus az amiloiddepozíció. Az amilín (islet amyloid polypeptide, IAPP) fiziológiásan az inzulinnal párhuzamosan termelődik a  $\beta$ -sejtekben. 2-es típusú diabetesben károsodik a szekréciója, így polimerizált – immáron toxikus – változata felhalmozódván a  $\beta$ -sejtekben fokozza az apoptózist. Az amiloiddepozíciót a 2-es típusú diabeteses betegek 90%-ánál megfigyelték, szemben a nem diabeteseseknél észlelt 10–13%-kal. Mértéke szoros korrelációt mutat a cukorbetegség súlyosságával és időtartamával, ugyanakkor nem eldöntött, hogy a patogenezis szempontjából elsődleges vagy inkább másodlagos felerősítő faktor (29–32).

#### Inzulinrezisztens béta-sejtek?

Az inzulinrezisztencia klasszikus koncepciója szerint az inzulin célszervei – az izom, a máj és a zsírszövet – csökkent mértékben reagálnak inzulinra. Inzulinreceptorokat a  $\beta$ -sejtek felszínén is kimutattak, azonban funkciójuk kevésbé volt tisztázott. Ma már tudjuk, hogy fontos szerepet töltenek be a  $\beta$ -sejtek autokrin regulációjában, fokozott expressziójuk pozitív irányban szabályozza az inzulingén expresszióját, ami a  $\beta$ -sejtek fokozott inzulin tartalmához vezet (33). Később specifikusan inzulinreceptor-hiányos  $\beta$ -sejteket tartalmazó egerekben ( $\beta$ -cell-specific insulin receptor knockout mice,  $\beta$ IRKO) a glükóz indukálta inzulinválasz károsodását írták le; ez arra utal, hogy a  $\beta$ -sejtek inzulinreceptorainak épsége alapvető a normális szekréciós működéshez, illetve fordítva: a  $\beta$ -sejtek inzulinrezisztenciája is hozzájárulhat a 2-es típusú diabetesre jellemző  $\beta$ -sejt-diszfunkció kialakulásához (34). A feltételezést valószínűsíteni látszik az a tény, hogy az in-

### 3. ÁBRA

A glykaemiás státus alakulása intenzív versus konvencionális kezelés mellett a UKPDS vizsgálatban



zulinrezisztencia kialakításáért részben felelősnek tartott TNF $\alpha$  hozzáadásával a  $\beta$ -sejtek inzulinrezisztenciáját érték el sejt kultúrában (35). Végül tovább fokozza a bizonyosságot, hogy in vitro  $\beta$ -sejt-kultúrában inzulinérzékenységet növelő pioglitazon hozzáadására javult a  $\beta$ -sejt-funkció.

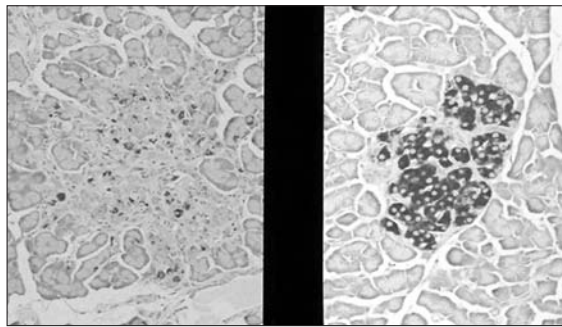
### Béta-sejt-protékció mint terápiás cél

A 2-es típusú diabetes kezelésének irányelveit jelentősen meghatározó, mérföldkőnek tekintett UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) tanulmány egyik legfontosabb megállapítása az volt, hogy a vizsgálatban alkalmazott intenzív kezelések (szulfanilureák, metformin, inzulin) ellenére az anyagcserestátus – egy-két éves átmeneti javulást követően – romlott (3. ábra). Az alkalmazott kezelésekkel a betegség progresszióját csupán lassítani tudták, megállítani azonban nem (36). A háttérben a  $\beta$ -sejt-funkció fokozatos beszűkülése állt, amit a romló HOMA-B-adatok egyértelműen jeleztek (ezt csak a szulfanilurea- és metformincsoportokban vizsgálták) (37, 38). Ugyanakkor megjegyzendő, hogy a Kumamoto vizsgálatban (39) a UKPDS-ben alkalmazottnál intenzívebb inzulinkezeléssel jobb glykaemiás kontrollt értek el; egy két éves vizsgálatban pedig korai inzulinkezelés mellett a  $\beta$ -sejt-funkció javulását is sikerült kimutatni (nőtt a glukagon indukálta C-peptid-válasz, szemben a kontrollként alkalmazott glibenclamidkezelés melletti ellentétes irányú változással) (40); a kívülről bevitt inzulinnal vélhetően csökkentették a  $\beta$ -sejtek terhelését. Mindazonáltal az eddig alkalmazott szerekkel, kiváltképp az orális antidiabetikumokkal a tartós glykaemiás kontroll, illetve a  $\beta$ -sejt-funkció

A  $\beta$ -sejtekre a hyperglykaemia és a hyperlipidaemia kombinációja hat a legtoxikusabban 2-es típusú cukorbetegségben.

## 4. ÁBRA

Rosiglitazonnal kezelt és kezeletlen ZDF patkányok szigetsejtjei inzulin tartalmának vizsgálata immunhisztokémiai eljárással



Kezeletlen

Rosiglitazonnal kezelt

megőrzése messze nem megoldott, hatásosabb kezelés szükséges. Ebben a tekintetben a terápiás palettára nemrég felkerült tiazolidindionok – egyszerűbben glitazonok – tulajdonságaik alapján potenciális előrelépést jelenthetnek. Természetesen a betegség előrehaladtával elérkezhet egy olyan pont, amikor inzulin adása nélkül a kezelés már nem lehet eredményes. A tiazolidindionok korai alkalmazása komoly lehetőséget biztosíthat ennek a pontnak a jelentős időbeli eltolására.

## Béta-sejt-védelem glitazonokkal

A glitazonok klasszikusan inzulinérzékenyítőként (insulinszenzitizer) nyilvántartott terápiás szerek; csökkentik a 2-es típusú cukorbetegség patogenezisében alapvető szerepet játszó inzulinrezisztenciát (41–43). Hatásukat a sejtmagban elhelyezkedő peroxiszómaproliferátor aktiválta receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) aktiválásával érik el, elsősorban zsírszöveti támadásponttal, áttételesen a harántcsíkt izom és a máj inzulinérzékenységét is növelvén. Fokozzák a perifériás glükózfelvételt és csökkentik a máj glükózleadását, összességében mind az éhomi (44), mind a posztprandiális vércukrot (45) mérséklők. Alkalmazásuk esetén javul a többi, inzulinrezisztenciához kapcsolódó eltérés is, így nő a HDL-koleszterinszint, csökken a kis sűrű LDL-koleszterin aránya, mérséklődik vagy nem változik a trigliceridszint, alacsonyabb a vérnyomás, csökken a PAI-1 és a CRP szintje, mérséklődik az albuminürítés, azaz komplex cardiovascularis védőhatás alakul ki (46). A tiazolidindionok említett hatásai mellett egyre több adat utal arra, hogy javítják, illetve megőrzik a  $\beta$ -sejtek működését.

## Preklinikai morfológiai megfigyelések

Számos preklinikai vizsgálat eredményei igazolták, hogy a glitazonok védőhatást fejtenek ki a  $\beta$ -sejtekre. Egy vizsgálatban genetikusan elhízásra és 2-es típusú diabetesre hajlamos (leptinrezisztens), úgynevezett

ZDF (Zucker Diabetic Fatty) patkányok 22 héten át preventíven rosiglitazonkezelésben részesültek. Ezekben az egyedekben nem fejlődött ki diabetes, míg a kezeletlenekben igen. A pancreas  $\beta$ -sejtjeinek immunhisztokémiai vizsgálatánál a rosiglitazonnal kezelt  $\beta$ -sejtjei bőséges inzulinfestést mutattak, míg a kezeletlen állatoknál a  $\beta$ -sejtek kimerülésére jellemző, inzulinhiányos képet találtak. Elektronmikroszkóppal vizsgálva az ultrastruktúrát, a kezelt állatokban a citoplazma tele volt inzulin tartalmú nagy granulumokkal, a kezeletleneknél e granulumok száma erősen csökkent (4. ábra) (47). Egy másik hasonló vizsgálatban a  $\beta$ -sejtek össz tömege ZDF patkányok hathetes rosiglitazonkezelése után megmaradt, míg a kezeletlen egyedekben csaknem felére csökkent. Összességében tehát a glitazonok megővjék a szigetsejtet a fokozott mértékű pusztulástól, megőrzik a  $\beta$ -sejtek ultrastruktúráját és inzulin tartalmát (48).

## A béta-sejt-funkció markerei

Számos klinikai vizsgálatban tanulmányozták a glitazonok  $\beta$ -sejt-protektív hatását, igazolandó az említett preklinikai megfigyeléseket.

Lebovitz és munkatársai 493, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg 26 hetes rosiglitazonkezelését követően 4 és 8 mg alkalmazása mellett az éhomi vércukor 58 mg/dl-es (3,22 mmol/l-es), illetve 76 mg/dl-es (4,22 mmol/l-es), a HbA<sub>1c</sub> 1,2, illetve 1,5 százalékpontos csökkenését tapasztalták a placebohoz képest. HOMA-módszerrel a  $\beta$ -sejt-funkció 50, illetve 60%-os növekedését mérték (44).

Egy vizsgálatban rosiglitazont glibenclamiddal összehasonlítva vizsgálták a proinzulin/inzulin (PI/I) arány alakulását 456, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegen. Ötvenkét hét kezelést követően 4 mg rosiglitazon mellett trendszerűen, míg 8 mg rosiglitazon mellett szignifikánsan, 14%-kal ( $p < 0,001$ ) csökkent a PI/I arány, a  $\beta$ -sejt-funkció javulására utalván. A szulfanilureák csoportjába tartozó glibenclamid (átlagosan 7,5 mg/nap dózisban) épp ellenkezőleg, a PI/I arány 10%-os növekedését eredményezte ( $p < 0,05$ ) (49, 50).

Maximális dóziszú glimepirid (szulfanilurea) és metformin kombinációjára már elégtelenül reagáló 2-es típusú cukorbetegségben szenvedőkön intravénás glükóztolerancia-tesztel vizsgálták rosiglitazon (8 g/nap) vagy inzulin (70/30 arányú premix készítmény) hozzáadása mellett a glükóz indukálta korai inzulinválasz alakulását. Hat hónapos kezelést követően a glitazoncsoportban az inzulinválasz jelentős javulását tapasztalták (1,42-ről 16,71  $\mu$ IU/ml/10 percre nőtt,  $p < 0,001$ ), míg az inzulinnal kezelt csoportban nem mutatkozott szignifikáns változás. A PI/I arány a glitazoncsoportban 36%-kal csökkent ( $p = 0,03$ ), az inzulinkezelt csoportban nem mutatott változást (51).

Érdemes megemlíteni, hogy 2-es típusú diabeteses betegeken három hónapos rosiglitazonkezeléssel sikerült javítani a  $\beta$ -sejt-diszfunkcióra jellemző aszinkron inzulinszekréciót (52).

A béta-sejt-védelem háttere

A glitazonok  $\beta$ -sejt-protéktív hatásának mechanizmusa összetett, többrejtű (5. ábra) (53–55).

**Az inzulinszükséglet csökkentése:** A glitazonok, növelvén az izmok, a máj és a zsírszövet inzulinerzékenységét, csökkentik e célszervek inzulinigényét. A szigetsejtek kevesebb inzulint termelésével is fenn tudják tartani a normális vércukorértékeket, így tehát a glitazonok az inzulínrezisztencia okozta fokozott megterhelés csökkentése révén kímélik, illetve tulajdonképpen „takarékra teszik” a  $\beta$ -sejteket. Ezzel magyarázható, hogy glitazonok alkalmazásakor a plazmainzulinszint csökkenése mellett javul az anyagcserestátus (49), szemben a szulfanilureákkal, amelyek a  $\beta$ -sejtek további „hajszolása” révén csökkentik a vércukorszintet.

**A glükototoxicitás mérséklése:** A glitazonok a vércukorszint – mind az éhomi, mind a posztprandiális szint – csökkentése révén gátolják a krónikus hyperglykaemia indukálta oxidatív stressz kialakulását a  $\beta$ -sejtekben (56), azaz csökken a glükototoxicitás. A glykaemiás célértékek fenntartása tehát a  $\beta$ -sejt-funkció megőrzésének fontos része.

**A lipotoxicitás csökkentése:** A glitazonok – új zsírsejtek differenciálódását elősegítvén (ez a főhatásuk kiindulópontja) – fokozzák a zsírszövet raktározókapacitását. Ennek következtében a keringésben felhalmozódott szabad zsírsavak, valamint az ectopiásan – az izmokban, májban,  $\beta$ -sejtekben – lerakódott triglicerid átcsoportosulnak a zsírszövetbe, a zsírraktározás fiziológiai helyére: jelentősen csökken a plazma szabadzsírsav-szintje és a  $\beta$ -sejtek triglicerid tartalma, következésképp csökken a lipotoxicitás (57).

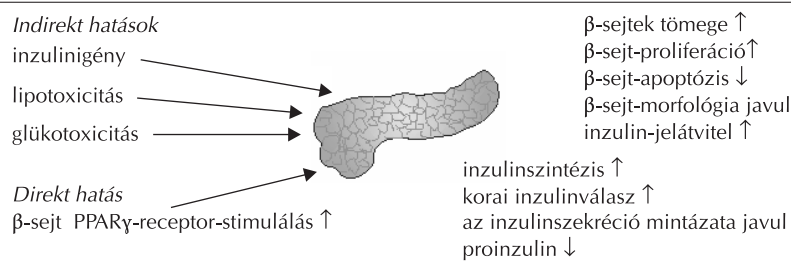
**Direkt hatás a  $\beta$ -sejtek PPAR $\gamma$ -receptorán keresztül:** Bár a glitazonok fő hatásukat a messze legerősebb PPAR $\gamma$ -expressziót mutató zsírsejtekben fejtik ki, mégis úgy tűnik, nem ezen az egyetlen helyen hatnak. Humán szigetsejtekben is sikerült kimutatni a PPAR $\gamma$ -expressziót, az mRNS és a fehérje szintjén egyaránt; ez felvetette a tiazolidindionok direkt pancreashatása lehetőségét (58). In vitro  $\beta$ -sejt-kultúrákban troglitazon (59) és más glitazonok adását követően a szekréciós funkció javult. Tekintettel arra, hogy a szervezetből kivont, szeparáltan tenyésztett sejtekről volt szó, csakis direkt módon a  $\beta$ -sejtekre kifejtett hatás állhatott a megfigyelés mögött. Troglitazon adása mellett fokozódott a  $\beta$ -sejtek glükokináz enzimének expressziója, ami a glükóz-szenzorfunkció javulására utal (60). Végül érdemes megjegyezni, hogy rosiglitazon adására csökkent az amiloid polipeptid okozta  $\beta$ -sejt-toxicitás, és a hatás a PPAR $\gamma$ -receptoron keresztül jött létre (61).

Tartós glykaemiás kontroll

A  $\beta$ -sejt-védelemmel kapcsolatban klinikailag az a legfontosabb kérdés, hogy vajon a  $\beta$ -sejt-funkció markereinek javulása valóban együtt jár-e tartósabb anyagcse-

5. ÁBRA

A tiazolidindionok  $\beta$ -sejt-protéktív hatásának mechanizmusa



rekontrollal, a diabetes progressziójának erőteljesebb csökkentésével, vagy esetleg akár a progresszió megállításával. Éppen ezért mind prediabetes, mind manifest 2-es típusú diabeteses betegeken vizsgálták és vizsgálják a szénhidrátanyagcsere-zavar progresszióját.

Az első biztató eredmények a TRIPOD (Troglitazone In The Prevention Of Diabetes) vizsgálatból származnak, amelyben nagy kockázatú, korábban gesztációs diabetesben szenvedő nők átlag 30 hónapos troglitazonkezelését követően 56%-kal kevesebb a manifest 2-es típusú diabeteset regisztráltak a placebo-t szedőkhöz képest (p=0,005) (62).

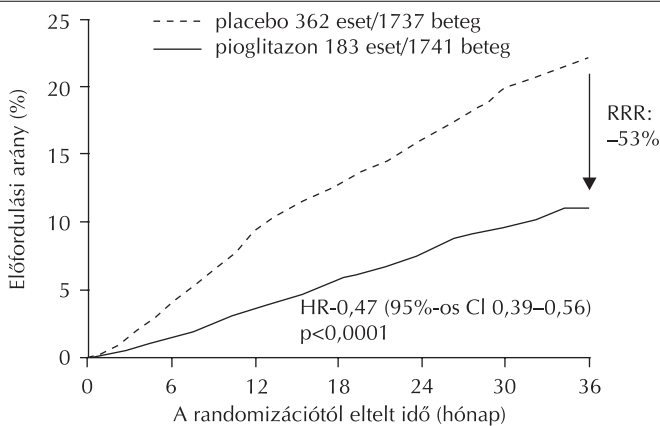
A DPP (Diabetes Prevention Programme) vizsgálatban 3234, csökkent glükóztoleranciájú beteg bevonásával vizsgálták a metformin (napi 2×850 mg) vagy az intenzív életmódkezelés (fokozott fizikai aktivitás és egészséges étrend) hatását manifest 2-es típusú diabetes kialakulására (63). Átlagosan 2,8 év kezelést követően az életmód-terápiás csoportban 58%-kal, a metformincsoportban 31%-kal csökkent a diabetes kialakulása a placebo-t szedőkhöz képest. Némrégiben publikálták a DPP korábban lezárt troglitazonágának átlag 0,9 év kezelést tükröző eredményeit (64). Ez idő alatt a diabetes kialakulását a troglitazonkezelés 75%-kal csökkentette a placebo-csoportéhoz képest; ugyanezen közel egyéves időszak alatt metforminkezelés mellett a diabetes incidenciája 44%-kal, intenzív életmód-terápia hatására 58%-kal csökkent.

A manifestálódott 2-es típusú diabetes progressziójával kapcsolatban a tavaly publikált PROACTIVE (Prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events) vizsgálatból vannak glitazonkezeléssel kapcsolatos adataink (65). A vizsgálatba bevont több mint 5000, nagy cardiovascularis kockázatú, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegnél a már meglévő – szulfanilureát, metformint, inzulint, illetve ezek kombinációját tartalmazó – antidiabetikus kezelés mellé adtak pioglitazont vagy placebo-t. Az induláskor kizárólag orális antidiabetikus kezelésben részesült betegeknél három év távlatában a pioglitazoncsoportban 53%-kal kevesebb betegnél vált szükségessé a tartós inzulinterápia beállítása (szemben a placebo-csoporttal), ez a

A glitazonok megóvják a szigetsejteket a fokozott mértékű pusztulástól, megőrzik a  $\beta$ -sejtek ultrastruktúráját és inzulintartalmát.

## 6. ÁBRA

Tartós inzulinkezelésre való áttérés szükségessége pioglitazon-*versus* placebokezelés mellett a PROACTIVE vizsgálatban



CI: konfidenciaintervallum; RRR: relatív kockázatsökkenés

diabetes progressziójának jelentős csökkenésére utal (6. ábra). A vizsgálatban elsősorban a cardiovascularis kimenetelt figyelték: az összhalálozás, myocardialis infarctus és stroke összevont incidenciáját tartalmazó fő szekunder végpont statisztikailag szignifikáns, 16%-os csökkenést mutatott ( $p=0,027$ ).

Jones és munkatársai 171 cukorbetegén végzett vizsgálatában a rosiglitazon – monoterápia formájában – legalább 30 hónapon át volt képes fenntartani a 8,2%-ról 7,4%-ra csökkentett HbA<sub>1c</sub>-értéket (66).

Az említett vizsgálatok eredményei szerint tiazolindionkezelés hatására a szénhidrátanyagcsere-zavar

progressziója jelentősen mérséklődött; ennek hátterében a  $\beta$ -sejtek kímélése, funkciójuk megőrzése, javítása áll. Minél korábbi stádiumban vezetik be a glikazonkezelést, annál nagyobb mértékben őrizhető meg a  $\beta$ -sejt-funkció, illetve annál később válik szükségessé az inzulinkezelés beállítása. A bizonyosságot erősítő, további ez irányú hosszú távú vizsgálatok vannak folyamatban. A DREAM (Diabetes REDuction Approaches with Ramipril and Rosiglitazone Medications) vizsgálatban 4000, csökkent glükóztoleranciájú beteg, négyéves távlatban vizsgálják a rosiglitazon és a ramipril hatását a manifest diabetes kialakulására (67). Az ADOPT (A Diabetes Outcomes and Progression Trial) tanulmányban 4000, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg, négyéves kezelés mellett vizsgálják a rosiglitazon diabetesprogresszióra kifejtett hatását, metformin- és szulfanilurea-monoterápiával összehasonlítva (68). A vizsgálatok eredményei 2006 végén várhatók.

## Összegzés

A különböző becslések megegyeznek abban, hogy a diabeteses betegek száma a következő 25 évben olyan mértékben nőhet, hogy ez az emberiség valaha tapasztalt legnagyobb járványát fogja jelenteni (69). Éppen ezért az inzulinrezisztencia és a  $\beta$ -sejt-diszfunkció összefüggéseinek mélyebb megismerésével, valamint az alapvető patofiziológiai elváltozások célzott kezelésével remélhetőleg egyre hosszabb távú anyagcserekontrollt és a cardiovascularis rizikó mind hatásosabb csökkentését tudjuk majd elérni.

## IRODALOM

- Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414(6865):782-7.
- Skyler JS, Oddo C. Diabetes trends in the USA. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18(Suppl3):S21-6.
- Leahy JL. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res* 2005. 36(3):197-209.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595-607.
- Buchanan TA. Pancreatic beta-cell loss and preservation in type 2 diabetes. *Clin Ther* 2003;25(SupplB):B32-46.
- Kahn SE. Clinical review 135: The importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(9):4047-58.
- Pfeifer MA, Halter JB, Porte D Jr. Insulin secretion in diabetes mellitus. *Am J Med* 1981;70(3):579-88.
- O'Rahilly S, Turner RC, Matthews DR. Impaired pulsatile secretion of insulin in relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1988;318(19):1225-30.
- Paolisso G, Sgambato S, Torella R, et al. Pulsatile insulin delivery is more efficient than continuous infusion in modulating islet cell function in normal subjects and patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66(6):1220-6.
- Marangou AG, Weber KM, Boston RC, et al. Metabolic consequences of prolonged hyperinsulinemia in humans. Evidence for induction of insulin insensitivity. *Diabetes* 1986;35(12):1383-9.
- Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C, et al. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 1996;19(10):1138-41.
- Roder ME, Porte D Jr, Schwartz RS, et al. Disproportionately elevated proinsulin levels reflect the degree of impaired B cell secretory capacity in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(2):604-8.
- Kahn SE, Halban PA. Release of incompletely processed proinsulin is the cause of the disproportionate proinsulinemia of NIDDM. *Diabetes* 1997;46(11):1725-32.
- Bergman RN, Finegood DT, Kahn SE. The evolution of beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2002;32(Suppl3):35-45.
- Shafir E, Ben-Sasson R, Ziv E, et al. Insulin resistance, beta-cell survival and apoptosis in type 2 diabetes: animal models and human implications. *Diab Rev* 1999;7:144-53.
- Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35(7):595-601.
- Leahy JL, Cooper HE, Deal DA, et al. Chronic hyperglycemia is associated with impaired glucose influence on insulin secretion. A study in normal rats using chronic in vivo glucose infusions. *J Clin Invest* 1986;77(3):908-15.
- Halmos T, Jermendy Gy. Diabetes mellitus. Elmélet és klinikum. *Medicina* 2000. IV/9. fejezet: Korányi L, Péterfalvi Éva: A glükóz toxikus hatása.
- Kaiser N, Leibowitz G, Neshor R. Glucotoxicity and beta-cell failure in type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16(1):5-22.
- Robertson RP, Olson LK, Zhang HJ. Differentiating glucose toxicity from glucose desensitization: a new message from the insulin gene. *Diabetes* 1994;43(9):1085-9.
- Krauss S, Zhang CY, Scorrano L, et al. Superoxide-mediated acti-

- vation of uncoupling protein 2 causes pancreatic beta cell dysfunction. *J Clin Invest* 2003;112(12):1831-42.
22. Brownlee M. A radical explanation for glucose-induced beta cell dysfunction. *J Clin Invest* 2003;112(12):1788-90.
  23. Krauss S, Zhang CY, Lowell BB. The mitochondrial uncoupling-protein homologues. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;6(3):248-61.
  24. Kaneto H, Kawamori D, Matsuoka TA, et al. Oxidative stress and pancreatic beta-cell dysfunction. *Am J Ther* 2005;12(6):529-33.
  25. Kajimoto Y, Kaneto H. Role of oxidative stress in pancreatic beta-cell dysfunction. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1011:168-76.
  26. Kaneto H, Nakatani Y, Kawamori D, et al. Role of oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and c-Jun N-terminal kinase in pancreatic beta-cell dysfunction and insulin resistance. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37(8):1595-608.
  27. Shimabukuro M, Zhou YT, Levi M. Fatty acid-induced beta cell apoptosis: a link between obesity and diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:2498-502.
  28. Lee Y, Hirose H, Ohneda M, et al. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta-cell relationships. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:10878-82.
  29. Cooper GJ, Willis AC, Clark A, et al. Purification and characterization of a peptide from amyloid-rich pancreases of type 2 diabetic patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84(23):8628-32.
  30. Lukinius A, Wilander E, Westermark GT, et al. Co-localization of islet amyloid polypeptide and insulin in the B cell secretory granules of the human pancreatic islets. *Diabetologia* 1989;32(4):240-4.
  31. Westermark P. Quantitative studies on amyloid in the islets of Langerhans. *Ups J Med Sci* 1972;77(2):91-4.
  32. Kahn SE, Andrikopoulos S, Verchere CB. Islet amyloid: a long-recognized but underappreciated pathological feature of type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48(2):241-53.
  33. Xu GG, Rothenberg PL. Insulin receptor signaling in the beta-cell influences insulin gene expression and insulin content: evidence for autocrine beta-cell regulation. *Diabetes* 1998;47(8):1243-52.
  34. Kulkarni RN, Bruning JC, Winnay JN, et al. Tissue-specific knock-out of the insulin receptor in pancreatic beta cells creates an insulin secretory defect similar to that in type 2 diabetes. *Cell* 1999;96(3):329-39.
  35. Kwon G, Xu G, Marshall CA, McDaniel ML. Tumor necrosis factor alpha-induced pancreatic beta-cell insulin resistance is mediated by nitric oxide and prevented by 15-deoxy-Delta12,14-prostaglandin J2 and aminoguanidine. A role for peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  activation and inos expression. *J Biol Chem* 1999;274(26):18702-8.
  36. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352(9131):837-53.
  37. UK Prospective Diabetes Study Group. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. (UKPDS 16) *Diabetes* 1995;44(11):1249-5.
  38. Matthews DR, Cull CA, Stratton IM. UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Diabet Med* 1998;15(4):297-303.
  39. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28(2):103-17.
  40. Alvarsson M, Sundkvist G, Lager I, et al. Beneficial effects of insulin versus sulphonylurea on insulin secretion and metabolic control in recently diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26(8):2231-7.
  41. Stumvoll M, Haring HU. Glitazones: clinical effects and molecular mechanisms. *Ann Med* 2002;34(3):217-24.
  42. Day C. Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diabet Med* 1999;16(3):179-92.
  43. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351(11):1106-18.
  44. Lebovitz HE, et al. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):280-8.
  45. Raskin P, et al. Rosiglitazone short-term monotherapy lowers fasting and post-prandial glucose in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000;43(3):278-84.
  46. Martens FM, Visseren FL, Lemay J, et al. Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. *Drugs* 2002;62(10):1463-80.
  47. Smith SA, Lister CA, Toseland CD, et al. Rosiglitazone prevents the onset of hyperglycaemia and proteinuria in the Zucker diabetic fatty rat. *Diabetes Obes Metab* 2000;2(6):363-72.
  48. Finegood DT, McArthur MD, Kojwang D, et al. Beta-cell mass dynamics in Zucker diabetic fatty rats. Rosiglitazone prevents the rise in net cell death. *Diabetes* 2001;50(5):1021-9.
  49. Smith SA, Porter LE, Biswas N, et al. Rosiglitazone, but not glyburide, reduces circulating proinsulin and the proinsulin: insulin ratio in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(12):6048-53.
  50. Zinman B. PPAR $\gamma$  agonists in type 2 diabetes: how far have we come in „preventing the inevitable“? A review of the metabolic effects of rosiglitazone. *Diabetes Obes Metab* 2001;3(Suppl1):S34-43.
  51. Ovalle F, Bell DS. Effect of rosiglitazone versus insulin on the pancreatic beta-cell function of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(11):2585-9.
  52. Juhl CB, Hollingdal M, Porsksen N, et al. Influence of rosiglitazone treatment on beta-cell function in type 2 diabetes: evidence of an increased ability of glucose to entrain high-frequency insulin pulsatility. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3794-800.
  53. Leiter LA. Beta-cell preservation: a potential role for thiazolidinediones to improve clinical care in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005;22(8):963-72.
  54. Walter H, Lubben G. Potential role of oral thiazolidinedione therapy in preserving beta-cell function in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005;65(1):1-13.
  55. Del Prato S, Marchetti P. Targeting insulin resistance and beta-cell dysfunction: the role of thiazolidinediones. *Diabetes Technol Ther* 2004;6(5):719-31.
  56. Ishida H, Takizawa M, Ozawa S, et al. Pioglitazone improves insulin secretory capacity and prevents the loss of beta-cell mass in obese diabetic db/db mice: Possible protection of beta cells from oxidative stress. *Metabolism* 2004;53(4):488-94.
  57. Kawasaki F, Matsuda M, Inoue H, et al. Prevention of pancreatic beta cell damage by pharmacological interventions in db/db mice: implications for glucolipotoxicity mechanism. *Diabetologia* 2002;45(Suppl2):A146-7.
  58. Dubois M, Pattou F, Kerr-Conte J, et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) in normal human pancreatic islet cells. *Diabetologia* 2000;43(9):1165-9.
  59. Masuda K, Okamoto Y, Tsuura Y, et al. Effects of troglitazone (CS-045) on insulin secretion in isolated rat pancreatic islets and HIT cells: an insulinotropic mechanism distinct from glibenclamide. *Diabetologia* 1995;38(1):24-30.
  60. Kim HI, Cha JY, Kim SY. Peroxisomal proliferator-activated receptor- $\gamma$  upregulates glucokinase gene expression in beta-cells. *Diabetes* 2002;51(3):676-85.
  61. Lin CY, Gurlo T, Haataja L, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  by rosiglitazone protects human islet cells against human islet amyloid polypeptide toxicity by a phosphatidylinositol 3'-kinase-dependent pathway. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(12):6678-86.
  62. Buchanan TA, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002;51:2796-803.
  63. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346(6):393-403.
  64. Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL, et al. Diabetes Prevention Program Research Group: prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2005;54(4):1150-6.
  65. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9493):1279-89.
  66. Jones NP, et al. Long-term efficacy of rosiglitazone as monotherapy or in combination with metformin. *Diabetologia* 2000;43(S1):A192. Abstr 736.
  67. Gerstein HC, Yusuf S, Holman R, et al. The DREAM Trial Investigators. Rationale, design and recruitment characteristics of a large, simple international trial of diabetes prevention: the DREAM trial. *Diabetologia* 2004;47(9):1519-27.
  68. Viberti G, Kahn SE, Greene DA, et al. A diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(10):1737-43.
  69. Presidency of the Council of the European Union. Diabetes – Information by the Presidency. 9808/04 May 2004.