

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Etiopatogenia de la diabetes mellitus insulino-noddependiente. Estado de los conocimientos actuales

Dr. Antonio Arteaga Llona
Profesor Titular de Medicina
Departamento de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición

Existe acuerdo acerca de la base genética de la mayoría de los casos de diabetes mellitus insulino-noddependiente (DMIND). Sin embargo, y pese al extraordinario auge de la biología molecular y de la genética, aún no ha sido posible identificar el o los defectos comunes a la mayoría de los casos. Pese a ello, en estos últimos años se ha acumulado gran cantidad de información que ha permitido conocer mejor las alteraciones fisiopatológicas de este síndrome y sus mecanismos bioquímicos celulares, lo que ha permitido definir su secuencia patogénica y sugerir a los genetistas nuevas rutas de investigación.

Habitualmente, el clínico y el investigador se enfrentan a individuos con el síndrome establecido, en los cuales se demuestra la concomitancia de resistencia insulínica y defecto de su secreción. Sin embargo, los estudios prospectivos recientes en animales con DMIND espontánea o inducida, o en poblaciones con alta prevalencia de la enfermedad, han permitido afirmar que el evento inicial es la resistencia insulínica (1-7).

En una fase inicial, los niveles de glicemia de ayuno y de respuesta a sobrecarga son normales, a expensas de una mayor secreción de insulina e hiperinsulinismo, este último indicador característico y el mayor predictor de la enfermedad.

Con el tiempo, se observa una intensificación de la resistencia y reducción progresiva de la secreción de insulina, que llega a un nivel crítico, quebrando el equilibrio entre resistencia y secreción, lo que lleva a la aparición de las alteraciones metabólicas características de la diabetes clínica (8, 9).

La homeostasis de la glucosa depende del equilibrio entre sensibilidad y secreción insulínica. La célula beta sana, aun en presencia de una resistencia insulínica acentuada, es capaz de incrementar su secreción para mantener una función biológica normal. Por lo tanto, para que aparezca el síndrome se requiere de ambas alteraciones (9).

En esta revisión resumiremos el estado de los conocimientos en relación a las características de la resistencia insulínica, de los mecanismos celulares involucrados, de la secreción insulínica, exponiendo un resumen integrado de los mecanismos patogénicos.

FISIOLOGIA DE LA SINTESIS, SECRECION Y ACCION BIOLÓGICA DE LA INSULINA (10-14)

El gen de la insulina se encuentra en el cromosoma 11 y su código ha sido completamente descifrado. Se conocen la estructura de su DNA,

de su RNA mensajero y de transcripción, así como los factores que gobiernan la estructura del péptido primario, la preproinsulina, la cual es sintetizada en el ribosoma.

Se rompe su péptido señal, se crean puentes disulfuros, y se pliega en forma espacial, dando lugar a la proinsulina. Las moléculas de este segundo compuesto son rodeadas por una capa proteica, conformándose los gránulos de insulina. Estos migran al aparato de Golgi, en donde se inicia su digestión peptídica, dando lugar a insulina y péptido C, quedando un 10% de proinsulina en el gránulo maduro. Este avanza hacia la membrana a través del citoesqueleto, impulsado por cilios y atraído por cambios del potencial de membrana, se fusiona a ésta y se secretan sus componentes por exocitosis: insulina y péptido C en cantidades equimolares y un 10% de proinsulina.

La secreción de insulina es bifásica y pulsátil. Presenta una fase precoz, de corta duración y de gran importancia para el comienzo de su acción a nivel hepático, y una fase tardía más prolongada. La primera representa secreción de gránulos preformados y la segunda a síntesis y secreción. Su ritmo pulsátil, amplitud y frecuencia se modulan en relación a la ingesta de substratos.

Son múltiples los factores que regulan su secreción: substratos, hormonas y sistema nervioso autónomo. La glucosa es considerada como el principal estímulo de síntesis y secreción, actuando como iniciador y potenciador de los otros secretagogos. Los otros factores, entre los cuales destacan los aminoácidos, hormonas y sistema nervioso autónomo, actúan como moduladores y responsables de la adaptación de la secreción insulínica a las modificaciones de las concentraciones de substratos y desequilibrios endocrinos.

La glucosa, en forma directa o en el proceso de su metabolización, incrementa la concentración de ATP citosólico, activa los canales sensibles de potasio y promueve un influjo de este ion a la célula; ello depolariza la membrana y abre los canales de calcio, induciendo su influjo al citosol, lo que activa la calmodulina y las proteinkininas que promueven la secreción.

El sistema nervioso autónomo modula la secreción: el vago la estimula y el simpático la inhibe a través de α_2 receptores. Su acción regula el metabolismo de los fosfatilinosidos, que a su vez generan factores que inducen la movilización del calcio citosólico, la producción

de proteinkininas y la de prostanoïdes, y posiblemente estimulan la secreci3n de péptidos pancreáticos reguladores.

Las hormonas actúan a través de mecanismos paracrinos o sistémicos: el glucag3n estimula la secreci3n y la somatostatina la inhibe. Las enterohormonas la estimulan.

El efecto periférico se inicia con la uni3n de la insulina a la subunidad alfa del receptor; ello está condicionado por el número de receptores y por su afinidad a la insulina. El número de receptores posee una contrarregulaci3n negativa con la concentraci3n de la hormona, mientras que la afinidad es regulada por hormonas sistémicas (catecolaminas, glucag3n, corticoides, hormona de crecimiento, estrógenos, progesterona y lactogenoplacentaria).

Una vez producida la uni3n del receptor a la insulina, se activa la subunidad beta, se autofosforila y se activan proteinkininas que actúan como segundos mensajeros. Estos activan las vías efectoras claves: el transporte de glucosa, promoviendo la síntesis y traslocaci3n a la membrana de la proteína transportadora Glu 4, glucosa e insulínodpendiente, a la deshidrogenasa pirúvica, clave de la cascada glicolítica, y a la glicogenosintetasa, responsable de la síntesis de glic3geno.

CARACTERÍSTICAS DE LA RESISTENCIA A INSULINA EN LA DMNID

Con las escasas excepciones de individuos con peso normal o enflaquecidos, en los estudios con el *clamp* euglicémico e hiperglicémico con insulina, se ha demostrado que en los estadios preclínicos se requiere de mayores dosis para obtener el bioefecto máximo de la insulina. A medida que se acentúa la intolerancia a la glucosa, no es posible obtener dicho efecto, aun con dosis supramáximas, lo que sugiere un defecto postreceptor (15, 16).

No ha sido posible demostrar una reducci3n de la afinidad de los receptores insulínicos en la diabetes no complicada. Si bien se ha descrito una reducci3n del número en 20% a 30%, es necesario considerar que para inhibir el bioefecto máximo se requiere de una reducci3n mayor del 90%. Todo ello sugiere que la resistencia insulínica es debida a una alteraci3n de la secuencia de los eventos postreceptor.

En base a estudios de *clamp* insulínico, euglicémico e hiperglicémico, de trazadores radioisotópicos para estudiar la cinética de substratos, así como de la concentraci3n arterio-venosa con técnicas de cateterismo, se ha podido definir que los principales sitios en donde se ha identificado la resistencia insulínica son el hígado y el músculo esquelético, siendo el tejido adiposo y otros de escasa trascendencia (15).

Existe una producci3n hepática de glucosa en ayunas y postcarga incrementada, producto de una incapacidad de la insulina para suprimirla, siendo el 90% de este exceso producto de neoglucogenia (17, 18).

En el músculo existe una significativa reducci3n de su captaci3n, tanto en ayunas como postcarga y su oxidaci3n está inhibida, siendo la glucosa en buena parte degradada a lactato, con flujo hacia la vía neoglucogénica (19, 20).

CARACTERÍSTICAS DE LA SECRECI3N DE INSULINA EN LA DMNID

Los análisis de la relaci3n insulino-glucosa en ayunas y postcarga demuestran que la secreci3n insulínica aumenta en forma significativa hasta los niveles de ayunas de aproximadamente 140 mg/dl. Desde ese nivel para arriba se observa una progresiva reducci3n, condicionando en una primera fase una insuficiencia insulínica relativa, pero con niveles superiores a los de la poblaci3n normal, pudiendo llegar en algunos casos a un hipoinsulinismo absoluto (9, 15, 21, 22).

La fase aguda o precoz de la secreci3n de insulina se conserva en las fases iniciales del síndrome, pero desaparece en la enfermedad clínica manifiesta. Igualmente se aprecia que si la frecuencia de los pulsos es normal, existe un desajuste temporal entre ellos y la ingesta de substratos (22, 23).

ETIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE LA DMNID

Parece de interés revisar los factores etiológicos más destacados de resistencia insulínica y de la limitaci3n de la capacidad de secreci3n insulínica.

Factores genéticos primarios

Con los conocimientos actuales sobre la estructura de los genes de la insulina y del receptor, ha sido posible identificar aberraciones individuales y el estudio de éstas en poblaciones con elevada prevalencia de DMNID. Con la incorporaci3n de las técnicas para producir mutaciones experimentales y su transmisi3n a líneas celulares o a animales homólogos o heterólogos, ha surgido la posibilidad de inducir mutaciones en aquellos segmentos relacionados con la secuencia de síntesis, secreci3n y acci3n insulínica, con la finalidad de orientar los estudios genéticos a nivel poblacional (24-26).

Hasta el momento se han realizado numerosos estudios orientados al estudio de restricciones, fragmentaciones y polimorfismo del gen de la insulina, sin encontrar una alteraci3n frecuente y consistente en la poblaci3n de DMNID. Si bien se han descrito en forma excepcional mutaciones en algunos casos de diabetes, en poblaciones con alta prevalencia de DMNID, como los indios Pima y Naruanos, los citados estudios demuestran que el código del gen no difiere del de la poblaci3n normal. No obstante, recientemente se han identificado en pacientes con DMNID aberraciones en el segmento activador del gen de la insulina, lo que sugiere la necesidad de su estudio en poblaciones más amplias (27-30).

En relaci3n al gen del receptor, se han identificado a nivel individual cinco aberraciones, pero se ha fracasado en demostrar que ellas sean frecuentes o constantes en la poblaci3n con DMNID (31).

Actualmente, el interés de los genetistas se centra en tres áreas: la activaci3n de la tirosinkinasa, de la glic3geno sintetasa y del transportador de glucosa GLUT 4.

Inicialmente se describió en pacientes con DMNID una reducci3n de la actividad de la tirosinkinasa y una buena correlaci3n entre ésta y el nivel de resistencia insulínica. Posteriormente se demostró que mutaciones del segmento correspondiente inducían una reducci3n significativa del bioefecto de la insulina. Sin embargo, estudios recientes en obesos han demostrado que la actividad tirosinkinásica se normaliza al reducir el peso, lo que sugiere un rol secundario (32, 33).

En obesos, intolerantes a la glucosa y en familiares de primer grado de enfermos con DMNID, se ha demostrado una reducci3n de la actividad de la glic3geno sintetasa a nivel hepático y muscular, lo que sugiere un defecto primario. Sólo recientemente se ha identificado el gen regulador, por lo que en un futuro cercano se podrá definir su posible rol primario o secundario, ya que su actividad depende de numerosos factores, como el calcio citosólico, los niveles de AMP cíclico o la presencia de proteinkininas (34-36).

En los distintos estadios de la diabetes, se ha demostrado una reducci3n de la concentraci3n del transportador de glucosa GLUT 4 y de su respectivo RNA, lo que sugiere que ello pueda deberse a supresi3n del gen específico, previa a su traducci3n (37, 38).

En el momento actual se señala que no más del 1% a 2% de los casos de DMNID presentan una aberraci3n genética específica; ante la imposibilidad de establecer un mecanismo unitario, se considera la posibilidad de que pudiera tratarse de un síndrome poligénico.

Factores ambientales primarios

Aunque no es posible descartar una alteraci3n genética en la patogenia de la obesidad, es evidente que el ambiente juega un rol fundamental en su expresi3n clínica, creando las condiciones para un balance calórico positivo, ya sea a través de un desorden de la conducta de comer o por reducci3n de la actividad física.

En el momento actual se desconocen los mecanismos íntimos que llevan a una distribuci3n de la grasa a sitios específicos en el obeso. Es posible que ello dependa del equilibrio hormonal individual, lo que sí pudiera estar relacionado con factores genéticos.

Es un hecho demostrado que en la obesidad de distribución preferentemente abdominal existe una mayor lipólisis, un incremento de los ácidos grasos libres en el plasma y una mayor oxidación de ácidos grasos a nivel hepático y muscular.

Esta mayor oxidación de ácidos grasos lleva a una inhibición de la actividad de la deshidrogenasa pirúvica, enzima insulino dependiente clave en la cascada glicolítica, y a una estimulación de sistemas enzimáticos neoglucogénicos, creándose las condiciones celulares para incrementar la producción hepática de glucosa. Este hecho ha sido demostrado experimentalmente en animales y en humanos, en los cuales es posible observar una reducción paralela de la oxidación de la glucosa (39).

En esta forma, la obesidad, especialmente la de distribución abdominal, aparece como un mecanismo capaz de producir resistencia insulínica postreceptor.

El problema para aceptar la obesidad como un factor postgenético primario de origen ambiental, está en que no todos los obesos desarrollan diabetes mellitus, aunque en la obesidad mórbida se ha descrito un 75% de intolerancia o de diabetes clínica, lo que supera sobradamente lo esperado en la población general.

Factores patogenéticos secundarios

Se han destacado dos mecanismos posibles: una secreción anormal de proinsulina, como respuesta a la exigencia de síntesis de insulina en situación de resistencia, y la toxicidad de la hiperglicemia.

En etapas iniciales de la diabetes mellitus se ha descrito una elevación de los niveles de insulina y proinsulina en el plasma, manteniendo la proporcionalidad original de aproximadamente 90% y 10%, respectivamente. En los estadios más avanzados se ha apreciado un incremento proporcional de la proinsulina, con la consecuente menor actividad biológica del producto total, ya que la proinsulina sólo tiene un 10% de la actividad biológica de la insulina. Se ha postulado que ello se debería a una estimulación de la síntesis que supera los mecanismos de metabolización de la proinsulina. Este mecanismo puede explicar la reducción de la actividad biológica de la insulina, pero no la reducción de sus niveles, ya que el radioinmunoensayo habitualmente utilizado para determinar insulina no distingue entre ambos componentes (40, 41).

Existen evidencias a nivel celular, en experimentación animal y en humanos, que la hiperglicemia en forma independiente reduce la secreción de insulina y agrava la resistencia insulínica postreceptor.

Existen observaciones a nivel celular que muestran que un incremento de la concentración de la glucosa por sobre los niveles fisiológicos induce una reducción de la secreción de insulina, relativa a la concentración de glucosa (42, 43).

En diabetes experimental inducida en animales por pancreatectomía, la reducción de la hiperglicemia mediante el uso de fluoridrina, que bloquea la reabsorción tubular de glucosa, induce una mayor secreción de insulina y utilización periférica de glucosa, que en los animales que se mantienen hiperglicémicos (44).

Por último, se ha demostrado en humanos que el control euglicémico se asocia a una elevación de la secreción de insulina y de la utilización de glucosa. Recientemente, en un estudio prospectivo en diabéticos con DMNID, se ha podido demostrar un incremento de la secreción insulínica asociado a un buen control metabólico, tanto en pacientes tratados con régimen hipocalórico, que no modifica la secreción, como con insulina exógena, que la reduce, siendo el único nexa común la normalización de los niveles de glucosa de la sangre (45).

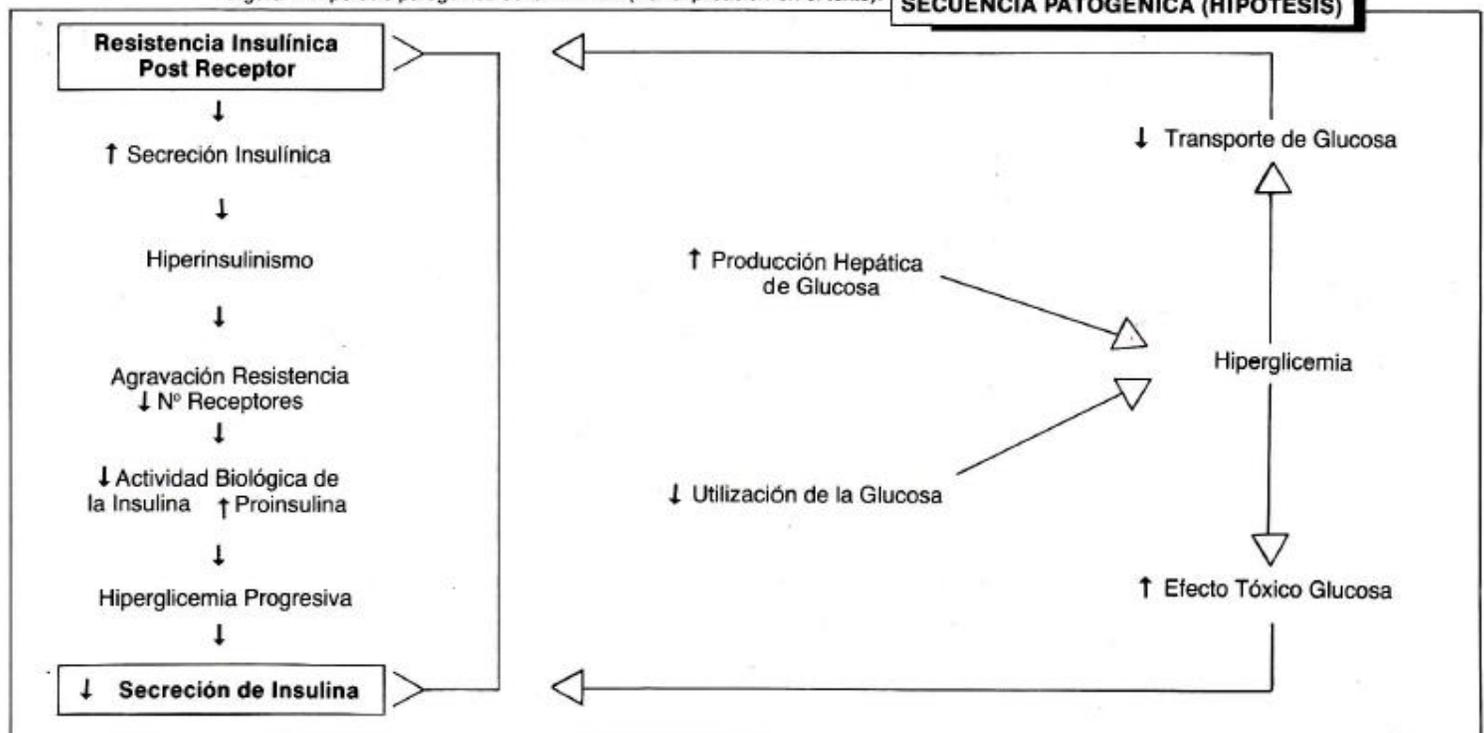
El principal mecanismo para explicar la mejoría de la resistencia insulínica al disminuir los niveles de glucosa es la contrarregulación negativa que ejerce la glicemia sobre el transporte celular a través de GLUT 4, que es glucosadependiente.

El mecanismo a través del cual mejora la secreción insulínica se desconoce. Aun desconociéndolo, ha sido el factor señalado como responsable de la falla progresiva de respuesta insulínica que se observa a medida que los niveles de glicemia ascienden, lo que obliga a postular un mecanismo de retroalimentación dinámico que se asociaría a la evolución del síndrome.

HIPOTESIS PATOGENICA

Los mecanismos descritos anteriormente se resumen en la Figura 1. La resistencia insulínica postreceptor sería el evento inicial, que se originaría en un defecto único o múltiple, específico de diabetes u obesidad, agravado por las condiciones ambientales que llevan al sobre-

Figura 1. Hipótesis patogénica de la DMNID. (Ver explicación en el texto).



peso. Ello lleva inicialmente a una mayor secreción de insulina e hiperinsulinismo, con reducción secundaria del número de receptores que agrava la resistencia insulínica.

La secreción insulínica, que en los estadios iniciales del síndrome sería normal, reduce su actividad biológica por mayor secreción proporcional de proinsulina, lo que lleva a hiperglicemia paulatina y a re-

ducción cuantitativa de su secreción por un mecanismo tóxico. No se puede descartar algún factor genético común que altere su respuesta normal.

La hiperglicemia, por otro lado, acentuaría la resistencia postreceptor, por contrarregulación negativa con el transporte, lo que explicaría la evolución hacia la fase clínica y agravamiento posterior.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Sicree RA, Zimmet P, King HO. Plasma muscle response among Nauruans. Prediction of deterioration in glucose tolerance over 6 years. *Diabetes*, 1987; 36:179-186.
2. Lillioja S, Mott DM, Howard B. Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action: longitudinal and cross sectional studies in Pima Indians. *N Eng J Med*, 1988; 318:1217-1225.
3. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ et al. The natural history of impaired glucose tolerance in Pima Indians. *N Eng J Med*, 1988; 319:1500-1505.
4. Bodkin NL, Metzger BL, Hauser BO. Hepatic glucose production and insulin sensitivity preceding diabetes in monkeys. *Am J Physiol*, 1989; 256:671-681.
5. Eriksson J, Fransila-Kallinsky A, Ekstrand A. et al. Early metabolic defects in person at increased risk of non insulin dependent diabetes. *N Eng J Med*, 1989; 321:337-343.
6. Elbein SC, Maxwell TM, Shumacker MO. Insulin and glucose levels and prevalence of glucose intolerance in pedigrees with multiple diabetes subjects. *Diabetes*, 1991; 40:1024-1032.
7. Howard CF. Logitudinal studies on the development of diabetes in individual Macaca Nigrans. *Diabetologia*, 1986; 29:301-306.
8. Leahy JL. The natural history of Beta cell dysfunction in NIDDM. *Diabetes Care*, 1990; 13:992-1010.
9. De Fronzo RA. The triunvirate: B cell, muscle and liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*, 1988; 37:667-687.
10. Hedekov CI. Mechanism of glucose-induced insulin secretion. *Physiol Rev*, 1980; 60:442-509.
11. Shwartz TW. The processing peptide precursors. En: Okamoto H, ed: *Molecular biology of islet of Langerhans*. Cambridge University Press. Cambridge, England, 1990; 153-205.
12. Malaise WJ. Metabolic factors influencing synthesis and secretion of pancreatic islet hormones. En: Samols E, edit: *The pancreas*. Endocrine Raven Press. New York, 1991; 73-92.
13. Rosen OM. Structure and function of insulin receptors. *Diabetes*, 1989; 38:1508-1514.
14. Kahn CR, White MF. The insulin receptor and the molecular mechanism of insulin action. *J Clin Invest*, 1988; 82:1151-1154.
15. De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferranini E. Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview. *Diabetes Care*, 1992; 15:318-369.
16. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988; 37:1595-1607.
17. Consoli A. Role of liver in the pathophysiology of NIDDM. *Diabetes Care*, 1992; 15:430-441.
18. Consoli A, Nurjahan N, Capani F, et al. Predominant rol of gluconeogenesis in increased glucose production in NIDDM. *Diabetes*, 1989; 38:550-556.
19. Gerich JE. Is muscle the major site of insulin resistance in type II diabetes? *Diabetologia*, 1991; 34:607-610.
20. Beck-Nielsen H, Vaag A, Dambo P, et al. Insulin resistance in skeletal muscles in patients with NIDDM. *Diabetes Care*, 1992; 15:418-429.
21. Efendic S, Grill V, Luft R, et al. Low insulin response a marker of prediabetes. *Adv Exp Med Biol*, 1988; 246:167-174.
22. Polonsky KS, Gwen BD, Hirsch LJ, et al. Abnormal pattern of insulin secretion in non insulin dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med*, 1988; 318:1231-1239.
23. Luzi L. Effect of the loss of first phase insulin secretion on glucose production and disposal in man. *Am J Physiol*, 1989; 257:E41-E46.
24. Granner DK. Molecular physiology and genetic of NIDDM: importance of metabolic staging. *Diabetes Care*, 1992; 15:369-395.
25. Olefsky JM. Perspectives in diabetes. The insulin receptor: A multifactorial protein. *Diabetes*, 1990; 39:1009-1015.
26. Taylor SI, Kadowaki T, Kadowaki H. et al. Mutation in insulin receptor in insulin-resistance patients. *Diabetes Care*, 1990; 13:257-275.
27. Elbein CS, Sorensen L, Taylor M. Linkage analysis of insulin receptor gene in familial NIDDM. *Diabetes*, 1992; 41:648-656.
28. Cox NI, Xiang KS, Fajans SS et al. Mapping diabetes susceptibility genes: lessons learned from search for DNA markers for maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes*, 1992; 49:401-407.
29. Raben N, Barbetti F, Cama A. Normal coding sequence of insuline gene in Pima Indians and Nauruans, two groups with the highest prevalence of diabetes. *Diabetes*, 1991; 40: 118-122.
30. Steiner DF, Tager HS, Chow SJ et al. Lessons learned from molecular biology of insulin gene mutation. *Diabetes Care*; 13:600-607.
31. Kadowaki T, Kadowaki H, Rechler MM. Five mutant alleles of the insulin receptor gene in patients with genetic form of insulin resistance. *J Clin Invest*, 1990; 86:254-262.
32. Caro JF, Sinha MK, Raju SM et al. Insulin receptor kinase in human skeletal muscle from obese subjects with and without non insulin dependent diabetes. *J Clin Invest*, 1987; 79:1330-1337.
33. Freedenberg GR, Reichart D, Olefsky JM. Reversibility of dysfunction of defective insulin receptor kinase activity in non insulin dependent diabetics. Effect of weight reduction. *J Clin Invest*, 1987; 82:1398-1406.
34. Thorburn AW, Bumbiner B, Bulacan F et al. Multiple defects in muscle glycogen synthetase activity contributes to reduce glycogen synthesis in non insulin dependent diabetes. *J Clin Invest*, 1991; 87:489-495.
35. Bogardus C, Lillioja A, Stone K et al. Correlation of muscle glycogen synthetase activity and in vivo insulin action. *J Clin Invest*, 1984; 73:1185-1190.
36. Shalin-Jantti S, Karkonen M, Groop LC. Impaired activity of glycogen synthetase in people at increased risk for developing NIDDM. *Diabetes*, 1992; 41:598-604.
37. Garvey WT. Glucose transport and NIDDM. *Diabetes Care*, 1992; 15:396-417.
38. Kusari J, Berma US, Buse JB. Analysis of the gene sequence of the insulin receptor and the insulin sensitive glucose transporter Glut 4 in patient with common type non insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1991; 88:1323-1330.
39. Groop C, Solaranta C, Shank M et al. The role of fatty free acid metabolism in the pathogenesis of insulin dependent diabetes. *J Clin Invest*, 1991; 72:96-107.
40. Ward WK, La Cava EC, Paquette TL et al. Disproportionate elevation of immunoreactive proinsulin in type II (non insulin dependent) diabetes and in experimental insulin resistance. *Diabetologia*, 1987; 30:698-702.
41. Leahy JL, Halban PA, Weir GC. Relative hypersecretion of proinsulin in rat model of NIDDM. *Diabetes*, 1991; 40:985-989.
42. Rosetti L, Giaccari A, De Fronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care*, 1990; 13:610-630.
43. Leahy JL, Bonner-Weir S, Weir GC. Beta cell dysfunction induced by chronic hyperglycemia: Current ideas and mechanism of impaired induced insulin action. *Diabetes Care*, 1992; 15:442-445.
44. Rosetti L, Smith D, Shulman GI et al. Correction of hyperglycemia with phloridzin normalizes tissue sensitivity in diabetic rats. *J Clin Invest*, 1987; 79:1510-1515.
45. Hollenbeck CB, Reaven GM. Treatment of patient with non insulin dependent diabetes mellitus: diabetic control and insulin secretion and action after different treatment modalities. *Diabetes Med*, 1987; 4:311-316.