

## Artículo de revisión

# Etiología de la diabetes mellitus tipo 2 en pediatría. Evidencia en favor de la falla primaria de la célula $\beta$

Dr. Raúl Calzada León,\* Dra. María de la Luz Ruiz Reyes,\* Dra. Nelly Altamirano Bustamante\*

### Resumen

La diabetes mellitus no dependiente de insulina o diabetes mellitus tipo 2 es un padecimiento que está aumentando su frecuencia en la población joven, tanto en otros países como en México. De ahí la importancia de tratar de conocer su génesis y fisiopatología, para establecer las medidas adecuadas de prevención y un esquema de tratamiento útil para los pacientes.

En todos los sujetos afectados por la enfermedad se puede demostrar que existe una menor secreción de insulina y una resistencia periférica a su acción. Es tema de debate si se trata de un trastorno genético o funcional y cuál de las dos situaciones aparece primero.

En esta revisión se muestran las evidencias en favor de que el evento primario en la génesis de la diabetes mellitus tipo 2 es la incapacidad de la célula beta para secretar una cantidad adecuada de insulina.

Se asume que la etiología es poligénica, aunque no se ha podido identificar todavía ninguna alteración responsable de los eventos que causan la disfunción de la célula beta, como la disminución de la capacidad de responder a los estímulos secretores, los cambios en los patrones de secreción pulsátil y oscilatorio de la insulina, las modificaciones en la conversión de proinsulina a insulina, con una mayor secreción de la primera y disminución de la liberación del péptido amiloide de los islotes.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo 2, célula beta, insulina, etiología.

La diabetes mellitus no dependiente de insulina o diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) se ha considerado tradicionalmente como un padecimiento poco frecuente en la etapa pediátrica pero, en estudios recientes se indica que hay un aumento muy notable de su prevalencia, tanto en los países desarrollados como en los que se encuentran en proceso de industrialización.

\* Servicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dr. Raúl Calzada León. Servicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Pediatría. Av. Insurgentes Sur 3700-C, planta baja. Colonia Insurgentes Cuicuilco. Delegación Coyoacán, 04540, México, DF. Correo electrónico: raulcalzada@yahoo.com

Recibido: marzo, 2002. Aceptado: abril, 2002.

### Abstract

Non-insulin dependent diabetes mellitus or type 2 diabetes mellitus, in recent years is affecting more young people all over the world, including the Mexican population. It is important to understand its genesis and physiopathology to implement effective actions in its prevention and treatment.

All the performed studies show a reduced insulin secretion and insulin insensitivity; however, the question about the genetic or functional bases is not resolved, nor is the identification of which is the primary defect.

In this review, we comment the evidences that confirm that the primary defect is the incapacity of the beta cell to secrete sufficient insulin.

Although the etiology is presumed to be polygenic, nor single genetic defect has been identified for the etiology of the events associated with beta cell dysfunction: Decrease in the capacity to secrete insulin in response to glucose and other secretagogues, changes in the pulsate and oscillatory patterns of insulin secretion, changes in proinsulin to insulin conversion with greater secretion of proinsulin, and decrease in amyloid peptide secretion.

**Key words:** Type 2 diabetes mellitus, beta cell, insulin, etiology

Se trata de un trastorno heterogéneo en cuya génesis coexisten factores hereditarios y adquiridos que interactúan de forma adversa sobre el metabolismo normal de los carbohidratos. Depende de la integridad en la secreción de la insulina—lo cual está garantizado por un funcionamiento normal de la célula beta—, de una sensibilidad a la insulina adecuada de los tejidos periféricos y de la integridad de las vías metabólicas independientes de esta hormona.

A pesar de que su etiología y fisiopatología han sido muy investigadas, continúan siendo temas de debate; probablemente, el único hecho universalmente reconocido es que este padecimiento se debe a una falla progresiva en la capacidad del organismo para mantener la homeostasis del

metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos y que, a pesar del apoyo de uno o más fármacos para tratar de mantener un control aceptable de la glucemia, éste se deteriora paulatinamente. Esto fue evidente en el estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido en el cual, a los nueve años de tratamiento con un régimen intensivo de manejo, sólo 25% de los enfermos lograron mantener una hemoglobina glucosilada inferior a 7%, de los cuales el 8% se controla sólo con dieta, 13% con metformín, 24% con sulfonilureas y 42% con insulina.<sup>1</sup>

En este mismo estudio, se vio la naturaleza progresiva de la diabetes que se inicia con la declinación de la función de la célula  $\beta$ , manteniéndose una sensibilidad normal a la insulina. Sin embargo, la sensibilidad a la insulina y la función de las células  $\beta$  están íntimamente ligadas y existe una relación hiperbólica entre estos dos parámetros, lo cual explica que los individuos resistentes a la insulina muestren respuestas muy acentuadas a la insulina mientras que, quienes son sensibles, exhiben una respuesta baja. Por consiguiente, al tratar de discernir la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2 se debe considerar tanto el grado de resistencia a la insulina como la función de la célula  $\beta$  ya que, si bien la primera es el principal determinante del grado de función de la célula  $\beta$ , la interpretación de ésta debe realizarse a la luz del grado de sensibilidad a la insulina.<sup>2</sup>

En las últimas décadas, la importancia relativa que tienen, de manera independiente, los defectos secretores de la insulina y la sensibilidad celular a esta hormona han sido y continúan siendo temas de controversia. Probablemente, la pregunta a resolver es si existen determinantes genéticos que condicionen la existencia de hiperglucemia y, en su caso, cuál es el más importante y cómo produce la alteración en la función de las células beta y, por otro lado, cuál es la causa de la disminución de la sensibilidad celular a la insulina.<sup>3,4</sup>

Algunos datos sugieren que la disfunción de la célula  $\beta$  se inicia junto con la diabetes mellitus tipo 2 y se manifiesta muchos años antes de que existan concentraciones plasmáticas elevadas de glucosa. Estos datos provienen de estudios realizados en pacientes con diabetes y no de estudios poblacionales prospectivos por lo que, aunque no existe duda de que en todos los enfermos con hiperglucemia existe una disfunción en esta célula, no se puede demostrar si ésta es determinada genéticamente o si es secundaria a la hiperglucemia sostenida –por una alteración en la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina– ya que esta hormona es un factor determinante en la capacidad de la

célula  $\beta$  para secretar insulina en respuesta a cualquier estimulación.<sup>5,6</sup>

Si dos individuos tienen una idéntica secreción de insulina, la única manera de saber si la función de sus células  $\beta$  es similar, es demostrar que tienen la misma sensibilidad a la insulina. Por el contrario, si la sensibilidad a la insulina es diferente se puede concluir que la función de sus células  $\beta$  es diferente. Con base en esta premisa se ha visto que en algunos individuos con riesgo elevado para padecer diabetes mellitus tipo 2 (familiares en primer grado de pacientes con DM-2, mujeres con historia de diabetes mellitus gestacional, mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos y ancianos) existe un trastorno en la primera fase de secreción de la insulina y una relación entre la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina inferior a la centila 50 poblacional, aún cuando la prueba de tolerancia a la glucosa sea todavía normal.<sup>7-9</sup>

Un estudio de seguimiento longitudinal realizado en indios Pima de Arizona mostró que los individuos con diabetes tuvieron una declinación progresiva de la secreción de insulina de hasta 78%, mientras que la sensibilidad a ésta sólo disminuyó en 14% y, en los que permanecieron sanos, aunque la sensibilidad a la insulina se redujo 11% hubo un aumento compensador de 30% en la secreción de la misma.<sup>10</sup>

Aceptando entonces que para que exista hiperglucemia se requiere como primer evento la disfunción de la célula  $\beta$ , la pregunta es si existe una causa genética responsable de esta alteración. Para tratar de responderla se han realizado múltiples estudios que, si bien, no muestran una respuesta determinante señalan que antes de que aparezca la diabetes es posible encontrar uno o más de los siguientes cambios:

1. Disminución en la liberación de insulina, en respuesta a la glucosa o a secretagogos no glúcidos.<sup>11,12</sup>
2. Cambios en el patrón oscilatorio y pulsátil de la secreción de la insulina.<sup>13,14</sup>
3. Anormalidades en la eficiencia de conversión de proinsulina a insulina.<sup>15</sup>
4. Disminución de la liberación del polipéptido amiloide de los islotes o amilina.<sup>16</sup>

### **Disminución de la liberación de insulina**

La reducción en la cantidad de insulina secretada sólo puede demostrarse por medio de la curva de tolerancia a la glucosa intravenosa, ya que con la de tolerancia oral el des-

censo inicial en la secreción de insulina en los primeros 30 minutos puede producir una elevación de la glucosa de tal magnitud que produzca una hiperrespuesta secretora con una relación glucosa/insulina no lineal.<sup>17</sup>

Mediante la curva intravenosa se demuestra que en todos los diabéticos está alterada la primera fase de liberación de insulina (secreción de los gránulos próximos a la membrana de la célula  $\beta$  en los primeros dos a cinco minutos y con una duración máxima de 10 minutos), y que la segunda (liberación de insulina a partir de los gránulos que tuvieron que ser movilizados hacia la membrana celular antes de secretar la insulina), produce una cantidad insuficiente de insulina en relación con las concentraciones de glucemia e, incluso, una respuesta menor a la esperada cuando se administran secretagogos como la arginina, la secretina, los  $\beta$ -adrenérgicos y las sulfonilureas, además de que existe una relación inversa, pero no lineal ni proporcional, entre la respuesta de la célula  $\beta$  y la glucemia basal.<sup>18,19</sup>

Debido a que la hiperglucemia de ayuno es un evento relativamente tardío en la patogénesis de la diabetes y que la disfunción de la célula  $\beta$  es progresiva, se ha propuesto que para que exista hiperglucemia de ayuno debe existir una disminución de 50% en la función de la célula  $\beta$ , probablemente secundaria a una menor cantidad de estas células. Esta aseveración se ha puesto en duda en algunos estudios morfológicos que han demostrado que en más de 80% de los pacientes que padecen diabetes mellitus tipo 2 la cantidad de células  $\beta$  se encuentra dentro de lo normal, por lo que la secreción insuficiente de insulina no parece deberse a una menor masa funcional sino a la incapacidad de las células para secretar insulina.<sup>20,21</sup>

En favor de lo anterior está la evidencia mostrada en el seguimiento de gemelos monocigóticos, uno de los cuales tiene diabetes y el otro es normal. Esto significa que la intolerancia a los carbohidratos se vincula, primero, con una disfunción en la secreción de insulina aunque la sensibilidad de los tejidos periféricos a esta hormona se encuentre aún normal. Por otro lado, en el estudio de familiares consanguíneos de primer grado de individuos que padecen diabetes mellitus se muestra que en un porcentaje elevado existe una secreción insuficiente de insulina (de hasta 50%) en respuesta a una carga intravenosa de glucosa, debido a una pérdida inexorable de la reserva de células  $\beta$  hasta por diez o más años, antes de padecer la intolerancia a los carbohidratos.<sup>22</sup>

Así pues, este descenso en la secreción de insulina parece deberse a que, si bien la glucosa es un estimulante

para su secreción, cuando las concentraciones de glucosa a la que se encuentra expuesto el islote pancreático son persistentemente elevadas se produce una pérdida de la sensibilidad que ocasiona una menor secreción de insulina (glucotoxicidad), ya que disminuye la expresión del gen PDX-1 (responsable de la regulación de la duplicación de las células  $\beta$ ) y del gen que codifica la síntesis de insulina.<sup>23,24</sup>

Este efecto se compensa a mediano plazo, ya que cuando la glucemia se mantiene de manera crónica por arriba de 325 mg/dL (18 mmol) se puede producir una diferenciación o neogénesis de nuevas células  $\beta$  que suplen la falta de secreción de insulina. Sin embargo, después de un tiempo, cuando la secreción compensatoria de insulina disminuye la glucemia por debajo del límite señalado, aparecen las consecuencias negativas de esta neogénesis, ya que el aumento de la masa celular depende, al menos en parte, de la generación de niveles elevados de IGF-1 y de hormona de crecimiento (aunque la hiperlipidemia también se ha involucrado), que coadyuvan al envejecimiento acelerado que termina favoreciendo la apoptosis de las células  $\beta$ .<sup>25,26</sup>

Por otro lado, algunos autores han expuesto que el depósito de amiloide en un alto porcentaje de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es determinante en la disfunción secretora ya que, por un lado, tiene efectos tóxicos sobre la célula  $\beta$  y, por otro, induce muerte celular; sin embargo, otros muestran que la cantidad de RNAm para la síntesis de proinsulina en las células que lo contienen es normal.<sup>27,28</sup>

En otras investigaciones se ha propuesto que la secreción de insulina puede disminuir por la «fatiga» funcional de la célula  $\beta$  ante el aumento de las demandas ocasionadas por la resistencia a la insulina; lo cual implicaría que hay una alteración genética primaria que limita la capacidad en la velocidad de la síntesis de insulina, ya que en los sujetos obesos que no cursan con diabetes pero que tienen una resistencia a la insulina se observa un aumento en la secreción de insulina e incluso, una menor proporción de proinsulina en el plasma.<sup>29,30</sup>

En animales de experimentación se ha visto que cuando hay hiperglucemia y aumento en el consumo de grasas y, por lo tanto, del porcentaje de calorías obtenidas a través de los lípidos, hay una mayor acumulación de ácidos grasos libres y de triglicéridos en el interior de los islotes pancreáticos, lo cual se vincula con la disfunción de las células  $\beta$  (lipotoxicidad) y conduce tanto a una menor con-

versión de proinsulina a insulina como de secreción de insulina. No se ha demostrado este efecto tóxico en los humanos, pero una dieta rica en grasas se relaciona con una mayor cantidad de grasa intraabdominal que es responsable del aumento en la liberación de leptina y del factor de necrosis tumoral que, potencialmente, pueden disminuir la función de las células  $\beta$ .<sup>31-35</sup>

Otros estudios indican que la reducción de peso en individuos obesos con diabetes mellitus tipo 2, que constituyen cerca de 80% del universo de los pacientes diabéticos, puede restaurar la sensibilidad tisular a la insulina pero no revierte la disfunción secretora de las células beta.

Todas estas evidencias sugieren que la disfunción de la célula beta puede ser el evento primario en el proceso de la diabetes y, como no se ha podido demostrar una lesión adquirida en el páncreas de estos pacientes, se asume que está determinada por una condición genética. Sin embargo, la diabetes parece ser una enfermedad poligénica, excepto en la denominada diabetes tipo MODY, en la que existe un defecto monogénico dominante que altera la secreción de insulina, pero que no representa más de 15% del total de los diabéticos.<sup>36</sup>

La búsqueda de genes diabetogénicos específicos ha permitido identificar, por lo menos, de cinco a diez polimorfismos genéticos que actúan como factores de riesgo para la aparición de la diabetes mellitus tipo 2, pero que sólo ocasionan la enfermedad si existe un determinado tipo o cierto número de estímulos genéticos o no genéticos.<sup>37</sup>

Algunos de estos factores de riesgo alteran el control del apetito o la utilización energética de los alimentos, en reposo o durante la actividad física, y favorecen la aparición de la obesidad, que se vincula con la resistencia a la insulina. Si se considera que estas alteraciones precursoras de la obesidad tienen una base genética, entonces, la obesidad es una enfermedad con base génica.

Se ha propuesto una situación similar para la distribución de la grasa corporal; sin embargo, muchos individuos con obesidad central o androgénica y con evidencia bioquímica sugestiva de resistencia a la insulina nunca padecen diabetes y lo que les diferencia de los que sí la tienen es la capacidad de las células beta para secretar insulina, que permanece normal. Es decir, en tanto la célula beta es capaz de mantener niveles séricos elevados de insulina para contrarrestar la resistencia periférica a la hormona, no aparece la enfermedad.

### **Cambios en el patrón de secreción de insulina**

Los estudios para determinar las concentraciones de insulina en forma continua han demostrado que la liberación de insulina puede seguir tanto un patrón pulsátil como uno oscilatorio. En sujetos sanos, los pulsos de insulina se presentan espontáneamente cada ocho a diez minutos. El origen de estos pulsos parece ser una regulación insular intrínseca, ya que se sigue dando aún en islotes mantenidos en medios de cultivo que han perdido su regulación neural. En individuos con diabetes mellitus tipo 2 existe una alteración de este patrón de secreción pulsátil que, probablemente, se relaciona con la resistencia periférica a la insulina, ya que cuando se administra una infusión intravenosa continua de insulina a sujetos diabéticos, sus acciones disminuyen de intensidad, lo que no ocurre si la infusión simula un patrón pulsátil.<sup>38,39</sup>

Al patrón pulsátil se sobrepone un patrón de oscilaciones prolongadas de liberación de insulina, que se producen cada 120 minutos aproximadamente, y que parece deberse a la interacción de los neurotransmisores externos a la célula  $\beta$ , ya que no se observa en las células en cultivo. Estas oscilaciones y la capacidad de la glucemia para modificarlas se expresan de manera defectuosa en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.<sup>40</sup>

### **Anormalidades en la eficiencia de la conversión de proinsulina a insulina**

La producción de insulina requiere que ésta sea liberada de la proteína precursora o proinsulina para formar el péptido C. Este proceso se estimula con la exposición del islote a concentraciones elevadas de glucosa y ocurre dentro de los gránulos secretores, durante el tiempo que transcurre entre su formación y el depósito de éstos cerca de la membrana celular y requiere la acción de dos endoproteasas, denominadas PC1/3 y PC2.<sup>41-43</sup>

En sujetos normales, la liberación aguda de insulina como respuesta de la célula  $\beta$  a un estímulo, se acompaña de la de 2% de proinsulina intacta, lo que sugiere que, en condiciones normales, la escisión de proinsulina a insulina es incompleta. En los individuos con diabetes mellitus tipo 2, la eficiencia de este proceso es reducida, ya que la liberación de proinsulina se encuentra elevada (5-8%) hasta cinco años antes de la aparición de la diabetes.<sup>44,45</sup>

Por otro lado, en ayuno, la proporción de proinsulina circulante es del 15% en individuos sanos pero, en los suje-

tos con diabetes mellitus tipo 2 ésta aumenta dos y hasta tres veces en relación directamente proporcional con los niveles de glucemia. Esto sugiere que la proporción de proinsulina debe considerarse como marcador del grado de disfunción de la célula  $\beta$ . Aunque la causa no ha sido dilucidada se cree que se debe a un defecto primario de la célula  $\beta$  o que es el resultado de un aumento en las demandas de secreción, que producen la liberación de gránulos menos maduros que no han terminado de convertir la proinsulina en insulina.<sup>46, 47</sup>

### Disminución de la liberación del polipéptido amiloide de los islotes

El polipéptido amiloide de los islotes, compuesto por 37 aminoácidos, se aisló en 1987 de los depósitos de amiloide que con frecuencia se hallan en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, pero que también existe en los gránulos secretores de insulina de sujetos sanos. Esta sustancia se secreta con la insulina en respuesta a la glucosa y a otros estímulos y produce un vaciamiento gástrico más lento que retrasa la absorción de la glucosa por el intestino.<sup>48</sup>

Los individuos con diabetes mellitus tipo 2 tienen menor cantidad de polipéptido amiloide de los islotes en los gránulos de secreción de insulina y, por lo tanto, la velocidad de absorción de la glucosa intestinal es mayor.<sup>49</sup>

### Conclusiones

Con base en la evidencia anterior se concluye que muchos estudios muestran un descenso en la función de las células  $\beta$  en las primeras fases de la diabetes, pero que la enfermedad puede ser multifactorial y que cada uno de los agentes involucrados puede potenciar la aparición o el daño producido por otros. Por ejemplo, en individuos con predisposición genética para diabetes mellitus tipo 2 un consumo alto y prolongado de grasas induce la disfunción de la célula  $\beta$  que ocasiona una menor secreción de insulina; lo cual produce hiperglucemia. Esta alteración funcional se acompaña de cambios en la manera en la que la célula  $\beta$  maneja los precursores de la formación de amiloide y permite una mayor amiloidogénesis y reemplaza la masa celular, lo cual agrava la incapacidad del islote para producir y secretar insulina.

Finalmente, la diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad genéticamente determinada en la cual existe una incapacidad de la célula  $\beta$  para secretar cantidades elevadas de insulina de manera constante, lo que impide compensar la disminución en la sensibilidad tisular a la insulina.

### REFERENCIAS

1. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: Progressive requirement for multiple therapies, (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-12.
2. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch FK, *et al.* Quantification of the relationship between insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 1993;1663-72.
3. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: Metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 1997;5:177-269.
4. Cerasi E. Birth, life and death of a  $\beta$ -cell in type 2 diabetes. *Diabetes* 2001;50(suppl 1):S1-S190.
5. Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: Measurement of insulin sensitivity and  $\beta$ -cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest* 1981;68:1456-67.
6. Holman RR. Assessing the potential for alpha-glucosidase inhibitors in prediabetic states. *Diabetes Res Clin Prac* 1998;40(suppl)21-5.
7. Kahn SE. Regulation of b-cell function *in vivo*: From health to disease. *Diabetes Rev* 1996;4:372-89.
8. Elbein SC, Wegner K, Kahn SE. Reduced  $\beta$ -cell compensation to the insulin resistance associated with obesity in members of Caucasian familial type 2 diabetic kindreds. *Diabetes Care* 2000;23:221-7.
9. 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.
10. 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.
11. Brunzell JD, Robertson RP, Lerner RL, *et al.* Relationships between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42:222-9.
12. Ward WK, Bolgiano DC, McKnight B, Halter JB, Porte Jr D. Diminished b-cell secretory capacity in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1984;74:1318-28.
13. 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;318:1225-30.
14. Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, *et al.* Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988;318:1231-9.
15. Kahn SE, Leonetti DL, Prigeon RL, Bergstrom RW, Fujimoto WY. Relationship of proinsulin and insulin with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary heart disease in Japanese American men: Impact of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1399-406.
16. Kahn SE, Verchere CB, Andrikopoulos S, *et al.* Reduced amylin release is a characteristic of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in Japanese Americans. *Diabetes*

- 1998;47:640-5.
17. Kahn SE. The importance of  $\beta$ -Cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4047-58.
  18. Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. Non-insulin-dependent diabetes mellitus-a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med* 1996;334:777-83.
  19. Roder ME, Porte Jr D, Kahn SE. Disproportionately elevated proinsulin levels reflect the degree of impaired b-cell secretory capacity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:604-8.
  20. Guiot Y, Sempoux C, Moulin P, *et al.* No decrease of  $\beta$ -cell mass in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2001;50:S188.
  21. Clark A, Jones LC, de Koning E, *et al.* Decreased insulin secretion in type 2 diabetes. A problem of cellular mass or function? *Diabetes* 2001;50:S169-S171.
  22. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Group, UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: A progressive disease. *Diabetes* 1995;44:1249-58.
  23. Yki-Järvinen H. Glucose toxicity. *Endocr Rev* 1992;13:415-31.
  24. Sharma A, Zangen DH, Reitz P, *et al.* The homeodomain protein IDX-1 increases after an early burst of proliferation during pancreatic regeneration. *Diabetes* 1999;48:507-13.
  25. Pick A, Clark J, Kubstrup C, *et al.* Role of apoptosis in failure of beta-cell mass compensation for insulin resistance and beta-cell defects in the male Zucker diabetic fatty rat. *Diabetes* 1998;47:358-64.
  26. Rhodes CJ. IGF-I and GH post-receptor signalling mechanisms for pancreatic  $\beta$ -cell replication. *J Mol Endocrinol* 2000;24:303-11.
  27. Janson J, Ashley RH, Harrison D, *et al.* The mechanism of islet amyloid polypeptide toxicity is membrane disruption by intermediate-sized toxic amyloid particles. *Diabetes* 1999;48:491-8.
  28. Sempoux C, Guiot Y, Dubois D, *et al.* Human type 2 diabetes: Morphological evidence for abnormal  $\beta$ -cell function. *Diabetes* 2000;50:172-7.
  29. Kahn SE, Beard JC, Schwartz MW, *et al.* Increased  $\beta$ -cell secretory capacity as a mechanism for islet adaptation to nicotinic acid-induced insulin resistance. *Diabetes* 1989;38:562-8.
  30. 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.
  31. Cnop M, Gruppig A, Hoorens A, *et al.* Endocytosis of low-density lipoprotein by human pancreatic beta cells and uptake in lipid-storing vesicles, which increase with age. *Am J Pathol* 2000;156:237-44.
  32. Mittelman SD, Can Citters GW, Kim SP, *et al.* Longitudinal compensation for fat-induced insulin resistance includes reduced insulin clearance and enhance  $\beta$ -cell response. *Diabetes* 2000;20:291-302.
  33. Briaud I, Harmon JS, Kelpe CL, Segu VB, Poitout V. Lipotoxicity of the pancreatic  $\beta$ -cell is associated with glucose-dependent esterification of fatty acids into neutral lipids. *Diabetes* 2001;50:315-21.
  34. Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, *et al.* Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: Implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:670-6.
  35. Zhang S, Kim KH. TNF-alpha inhibits glucose-induced insulin secretion in a pancreatic b-cell line (INS-1). *FEBS* 1995;377:237-9.
  36. Levy J, Atkinson A, Bell P, *et al.* Beta-cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: The 10-year follow-up of the Belfast Diet Study. *Diabet Med* 1998;15:290-6.
  37. Gerich J. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: Impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocr Rev* 1998;19:491-503.
  38. Ward GM, Walters JM, Aitken PM, Best JD, Alford FP. Effects of insulin has greater hypoglycemic effect than continuous delivery. *Diabetes* 1983;32:617-21.
  39. Polonsky KS, Given BD, Van Cauter E. Twenty-four-hour profiles and patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 1988;81:442-8.
  40. O'Meara NM, Sturis J, Van Cauter E, Polonsky KS. Lack of control by glucose of ultradian insulin secretory oscillations in impaired glucose tolerance and in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993;92:262-71.
  41. Halban PA. Structural domains and molecular lifestyles of insulin and its precursors in the pancreatic  $\beta$  cell. *Diabetologia* 1991;34:767-78.
  42. Martin SK, Carroll R, Benig M, Steiner DF. Regulation by glucose of the biosynthesis of PC2, PC3 and proinsulin in (ob/ob) mouse islets of Langerhans. *FEBS* 1994;356:279-82.
  43. Skelly RH, Schuppig GT, Ishihara H, Oka Y, Rhodes CJ. Glucose-regulated translational control of proinsulin biosynthesis with that of the proinsulin endopeptidases PC2 and PC3 in the insulin-producing M1N6 cell line. *Diabetes* 1996;45:37-43.
  44. Kahn SE, Halban PA. Release of incompletely processed proinsulin is the cause of the disproportionate proinsulinemia of NIDDM. *Diabetes* 1997;46:1725-32.
  45. Mykkanen L, Haffner SM, Hales CN, Ronnema T, Laakso M. The relation of proinsulin, insulin, and proinsulin-to-insulin ratio, to insulin sensitivity and acute insulin response in normoglycemic subjects. *Diabetes* 1997;46:1990-5.
  46. Glauber HS, Henry RR, Wallace P, *et al.* The effects of biosynthetic human proinsulin on carbohydrate metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1987;316:443-9.
  47. Rhodes CJ, Alarcon C. What  $\beta$ -cell defect could lead to hyperproinsulinemia in NIDDM? Some clues from recent advances made in understanding the proinsulin-processing mechanism. *Diabetes* 1994;43:511-7.
  48. Young AA, Gedulin B, Vine W, Percy A, Rink TJ. Gastric emptying is accelerated in diabetic BB rats and is slowed by subcutaneous injections of amylin. *Diabetologia* 1995;38:642-8.
  49. Ludvik B, Lell B, Hartter E, Schnack C, Prager R. Decrease of stimulated amylin release precedes impairment of insulin secretion in type II diabetes. *Diabetes* 1991;40:1615-9.