

## Μηχανισμοί της μεταγευματικής δυσανεξίας στη γλυκόζη

### Περίληψη

Σ. Μπακατσέλος

*Η συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα καθορίζεται από το ρυθμό εισόδου και εξόδου της από την κυκλοφορία. Στα μη διαβητικά άτομα η φόρτιση γλυκόζης από το στόμα προκαλεί έγκαιρη και ικανοποιητική έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα. Η ινσουλίνη καταστέλλει την ηπατική απελευθέρωση γλυκόζης και διεγείρει την περιφερική της πρόσληψη, περιορίζοντας έτσι την μεταγευματική της αύξηση στο πλάσμα. Επί πλέον η ίδια η γλυκόζη επαυξάνει την πρόσληψή της από τους ιστούς (glucose effectiveness). Στα άτομα με IGT ή NIDDM η απάντηση των β-κυττάρων στο ερέθισμα της γλυκόζης είναι μειονεκτική, το φαινόμενο της ινκρετινής είναι μειωμένο, ο ηπατικός και οι περιφερικοί ιστοί είναι ανθεκτικοί στη δράση της ινσουλίνης και η «glucose effectiveness» φαίνεται να είναι μειωμένη. Επί πλέον διαταραχές στον μεταβολισμό των ελεύθερων λιπαρών οξέων μπορεί να διαταράσσουν τον ενδοκυττάριο μεταβολισμό της γλυκόζης. Η σχετική συμμετοχή του καθενός από αυτά τα ελαττώματα ξεχωριστά στην μεταγευματική υπεργλυκαιμία παραμένει να εξακριβωθεί. Όμως οι διαταραχές στην έκκριση και δράση της ινσουλίνης παίζουν κεντρικό ρόλο στην κατανόηση της προδιαβητικής και διαβητικής κατάστασης.*

Η διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) καθορίζεται από την ύπαρξη υπεργλυκαιμίας στο πλάσμα κατά την νηστεία ή και κατά τη μεταγευματική περίοδο. Η κατανόηση του φυσιολογικού και διαταραγμένου μεταβολισμού της γλυκόζης είναι ουσιαστική για την διαλεύκανση των μηχανισμών αυτής της υπεργλυκαιμίας και την ιδανικότερη θεραπεία της. Στην ανασκόπηση αυτή θα αναφέρουμε τους μηχανισμούς και ρυθμιστές του φυσιολογικού μεταβολισμού της γλυκόζης και θα εστιαστούμε κυρίως στο πως αυτοί είναι διαταραγμένοι στις καταστάσεις δυσανεξίας της γλυκόζης δηλαδή στην διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (Impaired glucose tolerance I.G.T.) και στον ΣΔ τύπου II.

### Μεταβολισμός της γλυκόζης

Η συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα καθορίζεται βασικά από τον ρυθμό εισόδου και εξόδου της από την κυκλοφορία. Μετά από ολονύκτια νηστεία το ήπαρ είναι η κύρια πηγή

παραγωγής της γλυκόζης μέσω της διάσπασης του γλυκογόνου και της νεογλυκογένεσης. Επειδή τα επίπεδα ινσουλίνης είναι πολύ χαμηλά στη κατάσταση αυτή οι ινσουλινοεαίσθητοι ιστοί, όπως ο μυϊκός ιστός, προσλαμβάνουν πολύ μικρή ποσότητα γλυκόζης, ενώ καλύπτουν τις ενεργειακές τους ανάγκες από την οξείδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (Ε.Λ.Ο.) μέσω της αυξημένης λιπόλυσης. Μετά την πρόσληψη γλυκόζης από το στόμα το ήπαρ δεν είναι πλέον η κύρια πηγή της γλυκόζης. Το 75% περίπου της προσλαμβανόμενης γλυκόζης εισέρχεται στη κυκλοφορία απ' ευθείας από το έντερο. Το υπόλοιπο 25% προσλαμβάνεται από τους σπλαχνικούς ιστούς και κυρίως το ήπαρ για την αναπλήρωση του καταναλωθέντος γλυκογόνου, κατά την νηστεία (μεταπορροφητική περίοδος). Η ηπατική παραγωγή γλυκόζης ελαττώνεται περίπου κατά 50%, επανέρχεται στο βασικό της αρχικό ρυθμό όταν η εμφάνιση (appearance) της προσλαμβανόμενης γλυκόζης από το έντερο μηδενισθεί. Η λιπόλυση και η οξείδωση των Ε.Λ.Ο από τους ινσουλινοεαίσθητους ιστούς αναστέλλεται ενώ αντίθετα αυξάνει η πρόσληψη γλυκόζης. Η προσλαμβανόμενη γλυκόζη από τους ιστούς αυτούς εν μέρει οξειδώνεται και εν μέρει χρησιμοποιείται για σύνθεση, του γλυκογόνου (οξειδωτική και μη οξειδωτική χρησιμοποίηση της γλυκόζης). Έτσι οι ιστοί αυτοί αλλάζουν την πηγή ενέργειάς των από το λίπος στους υδατάνθρακες. Η ολική συμβολή του ήπατος και των εξωηπατικών ιστών στην απόσυρση της από το στόματος προσλαμβανόμενης γλυκόζης είναι περίπου ίδια<sup>1-3</sup>.

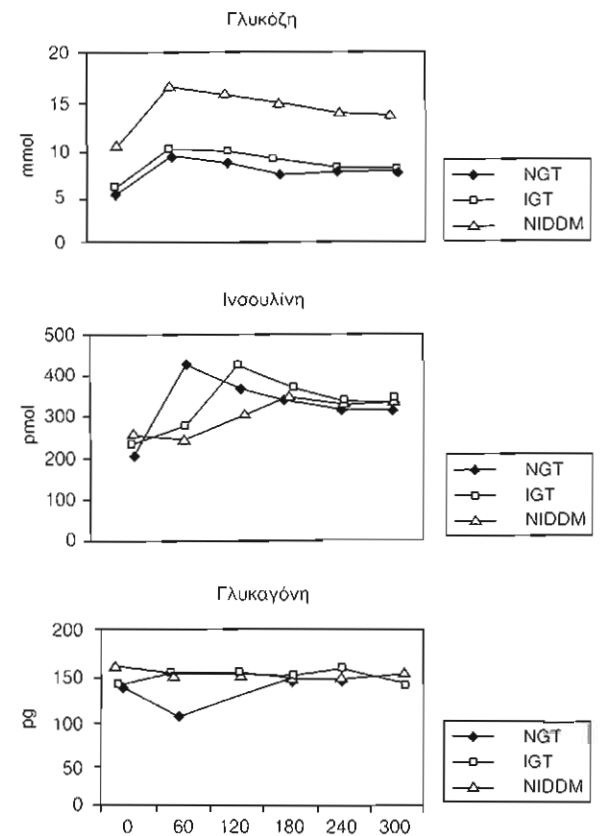
### Ρυθμιστές του μεταβολισμού της γλυκόζης κατά την μεταγευματική περίοδο (postprandial state)

Η ινσουλίνη είναι ο ρυθμιστής κλειδί των μεταβολικών αλλαγών που περιγράφηκαν παραπάνω. Η έκκρισή της από τα β-κύτταρα ρυθμίζεται από πολλούς παράγοντες. Ο κυριότερος παράγοντας που διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης είναι η γλυκόζη. Οι εντερικές ορμόνες που δημιουργούν το φαινόμενο της ινκρετινής επίσης συμβάλλουν στην έκκριση της ινσουλίνης μεταγευματικά, οι κυριότερες των οποίων είναι το προσομοιάζον την γλυκαγόνη πεπτιδίο (G.L.P.1), και το αναστέλλον την γαστρική έκκριση πεπτιδίο (G.I.P.). Το φαινόμενο της ινκρετινής συνίσταται στο ότι η απάντηση της ινσουλίνης είναι πολύ με-

γαλύτερη όταν η ίδια ποσότητα γλυκόζης χορηγείται από το στόμα απ' ότι ενδοφλεβίως. Απαραίτητη προϋπόθεση για να δράσουν τα πεπτιδία αυτά είναι η συνύπαρξη του ερεθίσματος της γλυκόζης. Η μεταγευματική αύξηση της γλυκόζης στο πλάσμα προκαλεί γρήγορη και έντονη εκκριτική απάντηση των β-κυττάρων με αποτέλεσμα οξεία και ανάλογη αύξηση της ινσουλίνης στο πλάσμα<sup>4</sup> (Σχ. 1). Οι εντερικές ορμόνες και κυρίως το G.L.P.1, διεγείρουν τα β-κύτταρα για σύνθεση και έκκριση ινσουλίνης<sup>5</sup>.

Με την αύξηση της γλυκόζης και ινσουλίνης στο πλάσμα παρατηρείται μείωση των επιπέδων της γλυκαγόνης στο πλάσμα (Σχ. 1). Η μείωση της γλυκαγόνης οφείλεται κυρίως σε παρακρινική δράση της ινσουλίνης στα α-κύτταρα. Επίσης αρνητική δράση στα α-κύτταρα έχει και το πεπτιδίο G.L.P.1 (έμμεση και άμεση)<sup>4-6</sup>.

Τέλος πρόσφατα αναγνωρίστηκε ο άμεσος ρόλος της γλυκόζης ως ρυθμιστής του μεταβολι-



Σχ. 1. Σχηματική παράσταση των μεταβολών της γλυκόζης (πάνω), ινσουλίνης (μέσον) και της γλυκαγόνης μετά από *per os* χορήγηση γλυκόζης σε φυσιολογικά άτομα (NGT), σε άτομα με *impaired glucose tolerance* (IGT) και σε άτομα με Σ.Δ. τύπου II (NIDDM).

σμού της (glucose effectiveness). Έτσι η αύξηση της γλυκόζης προκαλεί καταστολή της ηπατικής παραγωγής της και αύξηση της πρόσληψής της από τους ιστούς τόσο τους ινσουλινοεαίσθητους όσο και τους μη ινσουλινοεαίσθητους<sup>7</sup>.

Η οξεία αύξηση της ινσουλίνης πλάσματος σε συνδυασμό με την πτώση των επιπέδων της γλυκαγόνης και την ίδια την υπεργλυκαιμία προκαλεί μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης. Επίσης η αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης και γλυκόζης αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης από τους ινσουλινοεαίσθητους ιστούς. Έτσι λοιπόν οι μεταβολές των ρυθμιστικών αυτών παραγόντων που περιγράφηκαν έχουν ως αποτέλεσμα τις μεταβολές στη διακίνηση της γλυκόζης κατά τη μεταγευματική περίοδο που περιγράφηκαν στην πρώτη ενότητα.

### Μεταβολισμός της μεταγευματικής γλυκόζης σε καταστάσεις δυσανεξίας της

Η μεταγευματική υπεργλυκαιμία είναι αποτέλεσμα είτε μεγαλύτερου ρυθμού εμφάνισης της γλυκόζης (appearance) στην κυκλοφορία είτε μικρότερου ρυθμού απόσυρσής της (disappearance). Μεγαλύτερος ρυθμός εμφάνισης της γλυκόζης έχει αποδειχθεί σταθερά τόσο στους ασθενείς με I.G.T. όσο και στους με ΣΔ τύπου II (N.I.D.D.M.)<sup>2-4,8</sup>. Ο αυξημένος ρυθμός εμφάνισης οφείλεται αποκλειστικά στην αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Η εμφάνιση της γλυκόζης από το έντερο δεν διαφέρει στους ασθενείς με μεταγευματική δυσανεξία από τους φυσιολογικούς<sup>4,8,9</sup>. Ο βαθμός της αυξημένης μεταγευματικής ηπατικής παραγωγής γλυκόζης συσχετίζεται αναλογικά με το βαθμό της υπεργλυκαιμίας νηστείας<sup>8</sup>. Η αυξημένη μεταγευματική ηπατική παραγωγή γλυκόζης φαίνεται ότι οφείλεται στην αυξημένη νεογλυκογένεση μια και ο ρυθμός της γλυκογονόλυσης δεν διαφέρει από εκείνον των φυσιολογικών ατόμων<sup>10</sup>. Ο ρυθμός της μεταγευματικής απόσυρσης της γλυκόζης δεν φαίνεται να συμμετέχει στη μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Πράγματι όταν η απόσυρση της γλυκόζης υπολογίζεται ως ολική ή ως ιστική πρόσληψη στα άτομα με I.G.T. είναι η ίδια ή και μεγαλύτερη απ' ό,τι στα άτομα με φυσιολογική ανοχή<sup>4,8</sup>. Παρόμοια ευρήματα αναφέρονται και στους ασθενείς με ΣΔ τύπου II<sup>2,11</sup>. Υπάρχουν όμως και μελέτες στις οποίες βρέθηκε μειωμένη η μεταγευματική ιστική πρόσληψη της γλυκόζης σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II<sup>2</sup>. Ωστόσο όμως αν και ο απόλυτος

ρυθμός της μεταγευματικής απόσυρσης μπορεί να μην είναι μικρότερος, όταν αυτός υπολογισθεί αναλογικά με τα επικρατούντα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα είναι μειωμένος. Τέλος η τύχη της γλυκόζης η οποία προσλαμβάνεται από τα μυικά κυρίως κύτταρα είναι παθολογική. Έτσι τόσο η οξειδωτική όσο και η μη οξειδωτική χρησιμοποίηση της γλυκόζης είναι μειωμένη<sup>13</sup>. Αποτέλεσμα όλων των ανωτέρω είναι η μεταγευματική υπεργλυκαιμία.

### Αίτια – Μηχανισμοί της μεταγευματικής δυσανεξίας στη γλυκόζη

#### Έκκριση και δράση της ινσουλίνης

Η οξεία και ανάλογη αύξηση της ινσουλίνης στο πλάσμα, κυρίως στο σύστημα της πυλαίας, μετά την πρόσληψη γλυκόζης αλλά και η φυσιολογική δράση της στους ιστούς είναι απαραίτητες προϋποθέσεις για τη διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης. Οι καταστάσεις με δυσανεξία στη γλυκόζη χαρακτηρίζονται από μειονεκτική έκκριση ινσουλίνης τόσο από δυναμικής απόψεως όσο και ποσοτικής. Η απώλεια της παλμικής έκκρισης ινσουλίνης ακόμη και χωρίς πρόσληψη γλυκόζης αλλά και μετά από οξείες αυξομειώσεις των επιπέδων γλυκόζης του πλάσματος αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα όχι μόνο των ατόμων με δυσανεξία στη γλυκόζη αλλά και των συγγενών πρώτου βαθμού<sup>14</sup>.

Μειωμένη ή και έλλειψη της πρώτης φάσης έκκρισης ινσουλίνης μετά από ενδοφλέβια έγχυση γλυκόζης παρατηρείται στα άτομα με I.G.T. και ΣΔ τύπου II<sup>13</sup>. Μετά την από του στόματος χορήγηση γλυκόζης στους ασθενείς με ΣΔ τύπου II παρατηρείται καθυστερημένη και μειωμένη έκκριση ινσουλίνης συγκριτικά με τους φυσιολογικούς<sup>8</sup>. Αντίθετα στα άτομα με I.G.T. παρατηρείται καθυστερημένη μεν, αλλά όχι μειωμένη, μεταγευματική αύξηση της ινσουλίνης<sup>4,8</sup> (Σχ. 1). Θα πρέπει όμως να τονισθεί ότι η συγκέντρωση ινσουλίνης των 30' μετά το γεύμα συσχετίζεται άμεσα (αρνητικά) με το βαθμό της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας (δυσανεξίας)<sup>4,15</sup>. Η σχέση αυτή είναι πιο έντονη απ' ό,τι η σχέση με την συγκέντρωση ινσουλίνης των 120' μετά το γεύμα. Έτσι λοιπόν η καθυστερημένη υπερινσουλιναμία είναι αποτέλεσμα της προηγηθείσης υπεργλυκαιμίας λόγω μη έγκαιρης αύξησης ινσουλίνης<sup>15</sup>.

Με την μέθοδο των ευγλυκαιμικών υπερινσουλιναϊμικών τεχνικών (clamp technique) έχει

βρεθεί μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη τόσο του μυϊκού ιστού όσο και του ήπατος. Η αντίσταση αυτή έχει βρεθεί και στα άτομα με ΣΔ τύπου II αλλά και στα με I.G.T.<sup>7,13</sup>. Σε μερικές δε μελέτες μειωμένη ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη έχει βρεθεί και σε συγγενείς πρώτου βαθμού με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη αλλά με προδιάθεση να αναπτύξουν μετέπειτα ΣΔ τύπου II<sup>6</sup>.

### Γλυκαγόνη

Φυσιολογικά μετά την μεταγευματική αύξηση της γλυκόζης και ινσουλίνης στο πλάσμα παρατηρείται ταυτόχρονη μείωση της γλυκαγόνης. Αυτή η μεταγευματική καταστολή της γλυκαγόνης δεν παρατηρείται στα άτομα με I.G.T. και ΣΔ τύπου II (Σχ. 1). Ο λόγος ινσουλίνης προς γλυκαγόνη είναι σημαντικά μειωμένος συγκριτικά με τα φυσιολογικά άτομα και αυτό συμβάλλει στη μεταγευματική υπεργλυκαιμία μέσω της αυξημένης ηπατικής παραγωγής γλυκόζης<sup>4,8</sup>. Η μειωμένη καταστολή της έκκρισης της γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα πιθανώς οφείλεται στη μειωμένη παρακρινική δράση της ινσουλίνης λόγω της μειωμένης οξείας αύξησής της, όπως ανωτέρω αναφέρθηκε<sup>4,6</sup>.

### Γλυκόζη

Όπως αναφέρθηκε ήδη η γλυκόζη είναι σημαντικός ρυθμιστής του μεταβολισμού της. Είναι δύσκολο όμως να διακριθεί η συμβολή της γλυκόζης από εκείνη της ινσουλίνης διότι πάντα υπάρχουν ταυτόχρονες μεταβολές και των δύο στο πλάσμα. Πρόσφατες μελέτες βρήκαν ότι η αποτελεσματικότητα της γλυκόζης (glucose effectiveness) στους ασθενείς με ΣΔ τύπου II είναι μειωμένη σε βασικά επίπεδα ινσουλίνης (νηστεία) ενώ είναι φυσιολογική στα μεταγευματικά επίπεδα ινσουλίνης<sup>7</sup>. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η γλυκόζη ρυθμίζει τον μεταβολισμό της σε κυτταρικό επίπεδο δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί πλήρως και δεν υπάρχει προς το παρόν μια κοινά αποδεκτή μέθοδος μετρήσεως της αποτελεσματικότητάς της.

### Ελεύθερα λιπαρά οξέα

Είναι γνωστός από παλαιά ο κύκλος γλυκόζης - ελεύθερα λιπαρά οξέα στον οποίο ο αυξημένος μεταβολισμός του λίπους οδηγεί σε αναστολή την οξειδωση της γλυκόζης. Ο κύκλος αυτός είναι ο γνωστός κύκλος του Randle<sup>17</sup>. Επίσης είναι γνωστό ότι στους ασθενείς με ΣΔ τύπου II ο ρυθμός της λιπόλυσης είναι αυξημένος και η συ-

γκέντρωση των Ε.Λ.Ο. στο πλάσμα επίσης αυξημένη. Συνεπώς η αυξημένη οξειδωση των Ε.Λ.Ο. οδηγεί σε αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης μέσω αναστολής της χρησιμοποίησης της γλυκόζης. Πρόσφατες μελέτες απέδειξαν ότι η δράση των Ε.Λ.Ο. σε κυτταρικό επίπεδο διαφέρει από εκείνη που περιέγραψε αρχικά ο Randle.

Φαίνεται ότι τα Ε.Λ.Ο. αναστέλλουν την πρόσληψη της γλυκόζης αναστέλλοντας τη φωσφορυλίωση της στην κυτταρική μεμβράνη και ότι αναστέλλουν τη σύνθεση του γλυκογόνου<sup>18</sup>. Επίσης η αυξημένη παροχή Ε.Λ.Ο. στο ήπαρ συμβάλλει στην αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης προκαλώντας έτσι και με άλλο τρόπο υπεργλυκαιμία.

### Εντεροϊνσουλινικός άξονας

Το έντερο ως όργανο της πέψης και απορρόφησης των υδατανθράκων δεν φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο στη μεταγευματική υπεργλυκαιμία<sup>4,9</sup>. Το έντερο παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοίωση της γλυκόζης με τη διέγερση των β-κυττάρων που προκαλεί μέσω των ορμονών που εκκρίνει. Η δράση αυτή είναι γνωστή ως φαινόμενο της ινκρετίνης όπως ήδη αναφέρθηκε. Οι ουσίες που τροποποιούν την έκκριση της ινσουλίνης είναι κυρίως το G.L.P.1 και το G.I.P. Έχει βρεθεί ότι το φαινόμενο της ινκρετίνης είναι μειωμένο στους ασθενείς με ΣΔ τύπου II<sup>9</sup>. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση G.L.P.1 στους ασθενείς με ΣΔ τύπου II βελτιώνει την έκκριση ινσουλίνης και την μεταγευματική υπεργλυκαιμία, γεγονός που δίνει κάποιες υποσχέσεις για καινούργιο επιπλέον τρόπο θεραπείας των ασθενών αυτών<sup>20</sup>.

### Συμπέρασμα

Η διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης κατά τη μεταγευματική περίοδο στα άτομα με δυσανεξία σ' αυτή οφείλεται κατά κύριο λόγο στην παθολογική μορφή έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα αλλά και στη μειωμένη ευαισθησία των ιστών σ' αυτή, ιδίως στο ΣΔ, τύπου II. Ωστόσο και άλλοι παράγοντες - ρυθμιστές του μεταβολισμού της συμβάλλουν σ' αυτή τη διαταραχή.

### Summary

**Bakatselos S. Mechanisms of the postprandial glucose intolerance. Hellen Diabetol Chron 2000; 2: 129-133.**

Plasma glucose concentrations are determined by a balance between glucose entry into and removal from the circulation. In non diabetic individuals, an oral glucose load triggers a rapid insulin secretory response. Insulin suppresses hepatic glucose release and stimulates peripheral glucose uptake, thereby limiting the postprandial rise in plasma glucose concentration. In addition, the term "glucose effectiveness" describes how glucose regulate its own metabolism. In individuals with N.I.D.D.M. or I.G.T., the beta-cell response to glucose is impaired, the incretin effect is reduced, hepatic and peripheral tissues are resistant to insulin, and glucose effectiveness may be impaired. Furthermore, disturbance in free fatty acid metabolism may affect intracellular glucose metabolism. The relative contributions of these defects to postprandial hyperglycemia remain to be determined. However, the defects in insulin secretion and insulin action are central to understanding diabetic and prediabetic states.

## Βιβλιογραφία

1. Kelley D, Mitrakou A, Marsh H, Schwenk F, Benn J, Sonnenberg G, et al. Skeletal muscle glycolysis, oxidation, and storage of an oral glucose load. *J. Clin. Invest* 1988; 81: 1563-71.
2. Fery F, Balesse EO. Glucose metabolism during the starved-to-fed transition in obese patients with NIDDM. *Diabetes* 1994; 43: 1418-25.
3. Katz L, Glikman M, Rapoport S, et al. Splanchnic and peripheral disposal of oral glucose in man. *Diabetes* 1983; 32: 675-9.
4. Mitrakou A, Kelley D, Mookan M, Veneman T, Paugburn T, Reilly J, Gerich J. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 22-29.
5. Schirra J, Katschinski M, Weidmann C, Schater T, Wank Y, Arnold R, Goke B. Gastric emptying and release of incretin hormones after glucose ingestion in humans. *J. Clin. Invest* 1996; 97: 92-103.
6. Stagner II, Samds E. The vascular order of islet cellular perfusion in the human pancreas. *Diabetes* 1992; 41: 97-97.
7. Alzaid AA, Dinneen SF, Turk DJ, Canmo A, Cobellic, Rizza RA. Assessment of insulin action and glucose effectiveness in diabetic and nondiabetic humans. *J. Clin. Invest* 1994; 94: 2341-48.
8. Butler PC, Rizza RA. Contribution to postprandial hyperglycemia and effect on initial splanchnic glucose clearance of hepatic glucose cycling in glucose-intolerant or NIDDM patients. *Diabetes* 1991; 40: 73-81.
9. Frank JW, Saslow SB, Camilleri M, Thomforde GM, Dinneen S, Rizza RA. Mechanism of accelerated gastric emptying of liquids and hyperglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1995; 109: 755-765.
10. Dinneen SF, Alzaid A, Schwenk WF, Rizza RA. Postprandial hepatic glycogenolysis persists in diabetic and non diabetic humans. *Clin Res* 1994; 42: 117A.
11. Firth RG, Bell PM, Marsh HM, Hansen I, Rizza RA. Postprandial hyperglycemia in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest* 1986; 77: 1525-1532.
12. Ferannini E, Simonson DC, Katz LD, et al. The disposal of an oral glucose load in patients with non-insulin dependent diabetes. *Metabolism* 1988; 37: 79-86.
13. Erikson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Widen E, Schalin C, Groop L. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Eng. J. Med* 1989; 321: 337-343.
14. O'Rahilly S, Turner RC, Matthews DR. Impaired pulsatile secretion of insulin in relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes. *N. Engl. J. Medicine* 1988; 318: 1225-1230.
15. Gerich JE. The Genetic basis of type 2 Diabetes mellitus: Impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocrine Reviews* 1998; 19: 491-503.
16. Henriksen JE, Alford F, Handberg A, Vaag A, Ward GM, Kallas A, Beck-Nielsen H. Increased glucose effectiveness in normoglycemic but insulin-resistant relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A novel compensatory mechanism. *J. Clin. Invest* 1994; 94: 1196-1204.
17. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Mewsholme EA. The glucose fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; i: 785-89.
18. Roden M, Price TB, Perseghin G, Falk Petersen K, Rothman DL, Cline GW, Sulman GI. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J. Clin. Invest* 1996; 97: 2859-2865.
19. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29: 46-51.
20. Nathan DM, Schreiber E, Fogel H, et al. Insulinotropic action of glucagon-Like peptide I (7-37) in diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes Care* 1992; 15: 270-275.