

# Resistensi Insulin Pada Diabetes Melitus Tipe 2

Enrico Merentek

Poliklinik Endokrin Metabolik, Bagian Penyakit Dalam Rumah Sakit Umum Gowa, Makassar

## PENDAHULUAN

Diabetes Melitus tipe 2 (DMT2) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik yang disifati oleh hiperglikemi akibat kelainan sekresi insulin oleh sel beta pankreas, gangguan kerja insulin/resistensi insulin, atau keduanya<sup>(1,2)</sup>.

Sesuai klasifikasi WHO, disebut **normal** jika kadar glukosa plasma puasa < 110 mg/dl, **glukosa plasma terganggu** jika kadar glukosa puasa antara 110-125 mg/dl, sedangkan **toleransi glukosa terganggu** adalah kadar glukosa darah sesudah pembebanan glukosa 75 g. antara 140-199 mg/dl. Disebut **diabetes** jika kadar gula darah puasa > 126 mg/dl, atau bila kadar glukosa darah sesudah pembebanan glukosa 75 g > 200 mg/dl<sup>(2,10)</sup>. **Resistensi insulin** berarti ketidakmampuan insulin memberi efek biologik yang normal pada kadar gula darah tertentu. Dikatakan resisten insulin bila dibutuhkan kadar insulin yang lebih banyak untuk mencapai kadar glukosa darah yang normal<sup>(3,10)</sup>.

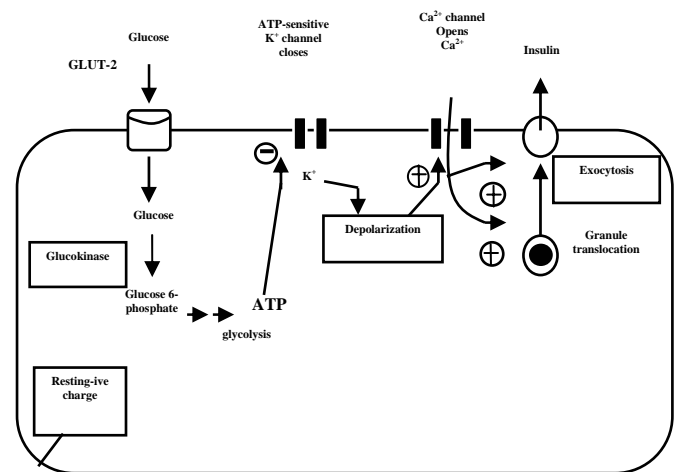
Kasus diabetes terbanyak adalah DMT2 yang umumnya mempunyai latar belakang resistensi insulin. Pada awalnya, resistensi insulin belum menyebabkan diabetes klinis. Sel beta pankreas masih dapat mengkompensasi, sehingga terjadi hiperinsulinemi, kadar glukosa darah masih normal atau sedikit meningkat. Kemudian jika telah terjadi kelelahan sel beta pankreas, baru timbul diabetes melitus klinis, yang ditandai dengan kadar glukosa darah yang meningkat<sup>(1,3)</sup>.

Prevalensi DMT2 dari tahun ke tahun makin meningkat, yang ternyata didahului oleh berbagai faktor risiko penyakit kardiovaskuler seperti kegemukan, hipertensi, dislipidemia yang pada dasarnya diawali oleh adanya resistensi insulin. Resistensi insulin banyak menarik perhatian akhir-akhir ini karena di samping mempunyai hubungan dengan DMT2, juga dengan angka kejadian penyakit kardiovaskuler, sehingga tindakan mencegah resistensi insulin melalui pencegahan kegemukan, hipertensi dan dislipidemia diharapkan dapat mencegah penyakit kardiovaskuler dan DMT2<sup>(4,16)</sup>.

## SEKRESI INSULIN NORMAL OLEH SEL BETA PANKREAS

Sekresi insulin oleh sel beta tergantung oleh 3 faktor utama yaitu, kadar glukosa darah, *ATP-sensitive K channels* dan *Voltage-sensitive Calcium Channels* sel beta pankreas. Mekanisme kerja ketiga faktor ini sebagai berikut : Pada keadaan puasa saat kadar glukosa darah turun, *ATP sensitive K channels* di membran sel beta akan terbuka sehingga ion

kalium akan meninggalkan sel beta (*K-efflux*), dengan demikian mempertahankan potensial membran dalam keadaan hiperpolar sehingga *Ca-channels* tertutup, akibatnya kalsium tidak dapat masuk ke dalam sel beta sehingga perangsangan sel beta untuk mensekresi insulin menurun<sup>(3,4)</sup>.



Gambar 1. Sekresi insulin oleh rangsangan glukosa<sup>(3)</sup>

Sebaliknya pada keadaan setelah makan, kadar glukosa darah yang meningkat akan ditangkap oleh sel beta melalui *glucose transporter 2* (GLUT2) dan dibawa ke dalam sel. Di dalam sel, glukosa akan mengalami fosforilase menjadi glukosa-6 fosfat (G6P) dengan bantuan enzim penting, yaitu glukokinase. Glukosa 6 fosfat kemudian akan mengalami glikolisis dan akhirnya akan menjadi asam piruvat.

Dalam proses glikolisis ini akan dihasilkan 6-8 ATP. Penambahan ATP akan meningkatkan rasio ATP/ADP dan ini akan menutup terowongan kalium. Dengan demikian kalium akan tertumpuk dalam sel dan terjadilah depolarisasi membran sel, sehingga membuka terowongan kalsium dan kalsium akan masuk ke dalam sel. Dengan meningkatnya kalsium intrasel, akan terjadi translokasi granul insulin ke membran dan insulin akan dilepaskan ke dalam darah<sup>(2,3)</sup> (**Gambar 1**).

Mengingat GLUT2 mempunyai sifat mengangkut glukosa ke dalam sel tanpa batas, agaknya enzim glukokinase bekerja sebagai “pembatas” agar proses fosforilasi berjalan seimbang sesuai kebutuhan, dengan demikian peristiwa depolarisasi dapat diatur dan pelepasan insulin dari sel beta ke dalam darah disesuaikan dengan kebutuhan. Oleh karena itu enzim

glukokinase disebut sebagai *glucose sensor* karena bertindak sebagai sensor terhadap glukosa<sup>(3)</sup>.

Sekresi insulin pada orang non diabetes meliputi 2 fase yaitu **fase dini** (fase 1) atau *early peak* yang terjadi dalam 3-10 menit pertama setelah makan. Insulin yang disekresi pada fase ini adalah insulin yang disimpan dalam sel beta (siap pakai); dan **fase lanjut** (fase 2) adalah sekresi insulin dimulai 20 menit setelah stimulasi glukosa. Pada fase 1, pemberian glukosa akan meningkatkan sekresi insulin untuk mencegah kenaikan kadar glukosa darah, dan kenaikan glukosa darah selanjutnya akan merangsang fase 2 untuk meningkatkan produksi insulin. Makin tinggi kadar glukosa darah sesudah makan makin banyak pula insulin yang dibutuhkan, akan tetapi kemampuan ini hanya terbatas pada kadar glukosa darah dalam batas normal.

Pada DM tipe 2, sekresi insulin di fase 1 tidak dapat menurunkan glukosa darah sehingga merangsang fase 2 untuk menghasilkan insulin lebih banyak, tetapi sudah tidak mampu meningkatkan sekresi insulin sebagaimana pada orang normal. Gangguan sekresi sel beta menyebabkan sekresi insulin pada fase 1 tertekan, kadar insulin dalam darah turun menyebabkan produksi glukosa oleh hati meningkat, sehingga kadar glukosa darah puasa meningkat. Secara berangsur-angsur kemampuan fase 2 untuk menghasilkan insulin akan menurun. Dengan demikian perjalanan DM tipe 2, dimulai dengan gangguan fase 1 yang menyebabkan hiperglikemi dan selanjutnya gangguan fase 2 di mana tidak terjadi hiperinsulinemi akan tetapi gangguan sel beta<sup>(2)</sup>.

Penelitian menunjukkan adanya hubungan antara kadar glukosa darah puasa dengan kadar insulin puasa. Pada kadar glukosa darah puasa 80-140 mg% kadar insulin puasa meningkat tajam, akan tetapi jika kadar glukosa darah puasa melebihi 140 mg % maka kadar insulin tidak mampu meningkat lebih tinggi lagi; pada tahap ini mulai terjadi kelelahan sel beta menyebabkan fungsinya menurun. Pada saat kadar insulin puasa dalam darah mulai menurun maka efek penekanan insulin terhadap produksi glukosa hati khususnya glukoneogenesis mulai berkurang sehingga produksi glukosa hati makin meningkat dan mengakibatkan hiperglikemi pada puasa.

Faktor-faktor yang dapat menurunkan fungsi sel beta diduga merupakan faktor yang didapat (*acquired*) antara lain menurunnya massa sel beta, malnutrisi masa kandungan dan bayi, adanya deposit amilun dalam sel beta dan efek toksik glukosa (*glucose toxicity*)<sup>(1,3,13)</sup>.

## PENGERTIAN RESISTENSI INSULIN

Resistensi insulin adalah suatu keadaan terjadinya gangguan respons metabolik terhadap kerja insulin, akibatnya untuk kadar glukosa plasma tertentu dibutuhkan kadar insulin yang lebih banyak daripada 'normal' untuk mempertahankan keadaan normoglikemi (euglikemi). Resistensi insulin dapat disebabkan oleh gangguan pre reseptor, reseptor dan post reseptor. Gangguan pre reseptor dapat disebabkan oleh antibodi insulin dan gangguan pada insulin. Gangguan reseptor dapat disebabkan oleh jumlah reseptor yang kurang atau kepekaan reseptor yang menurun. Sedangkan gangguan post reseptor

disebabkan oleh gangguan pada proses fosforilasi dan pada signal transduksi di dalam sel otot. Daerah utama terjadinya resistensi insulin adalah pada postreseptor sel target di jaringan otot rangka dan sel hati. Kerusakan postreseptor ini menyebabkan kompensasi peningkatan sekresi insulin oleh sel beta, sehingga terjadi hiperinsulinemi pada keadaan puasa maupun postprandial<sup>(5,7,12)</sup>.

Resistensi insulin sangat sulit diukur. Cara yang dianggap baku adalah pengukuran dengan teknik klem insulin pada binatang percobaan dengan cara mengukur jumlah rata-rata glukosa yang diberikan intravena untuk mempertahankan normoglikemi bila insulin diinfuskan. Dikatakan resistensi insulin jika dibutuhkan insulin lebih banyak untuk mencapai kadar glukosa darah normal, tetapi cara ini sulit dilakukan. Cara yang umum dilakukan untuk mengukur sensitivitas insulin adalah cara surogat dengan memeriksa kadar insulin puasa atau kadar insulin sebagai respons terhadap pemberian glukosa<sup>(5,7,8)</sup>.

Sensitivitas insulin adalah kemampuan insulin menurunkan konsentrasi glukosa darah dengan cara menstimulasi pemakaian glukosa di jaringan otot dan lemak, dan menekan produksi glukosa oleh hati. Resistensi insulin adalah keadaan sensitivitas insulin berkurang<sup>(6)</sup>. Pada sebagian orang kepekaan jaringan terhadap kerja insulin tetap dapat dipertahankan sedangkan pada sebagian orang lain sudah terjadi resistensi insulin dalam beberapa tingkatan. Pada seorang penderita dapat terjadi respons metabolik terhadap kerja insulin tertentu tetap normal, sementara terhadap satu atau lebih kerja insulin yang lain sudah terjadi gangguan<sup>(5)</sup>.

Resistensi insulin merupakan sindrom yang heterogen, dengan faktor genetik dan lingkungan berperan penting pada perkembangannya. Selain resistensi insulin berkaitan dengan kegemukan, terutama gemuk di perut, sindrom ini juga ternyata dapat terjadi pada orang yang tidak gemuk. Faktor lain seperti kurangnya aktifitas fisik, makanan mengandung lemak, juga dinyatakan berkaitan dengan perkembangan terjadinya kegemukan dan resistensi insulin.

Dikatakan bahwa pembesaran depot lemak visceral yang aktif secara lipolitik akan meningkatkan keluaran asam lemak bebas portal dan menurunkan pengikatan dan ekstraksi insulin di hati, sehingga menyebabkan terjadinya hiperinsulinemi sistemik. Lebih lanjut peningkatan asam lemak bebas portal akan meningkatkan produksi glukosa di hati melalui peningkatan glukoneogenesis, menyebabkan terjadinya hiperglikemi<sup>(8,9,11)</sup>.

Pada tingkat otot skelet, kadar asam lemak bebas yang tinggi dapat menurunkan pemakaian glukosa yang distimulasi oleh insulin melalui kompetisi substrat (siklus glukosa-asam lemak). Penyimpanan maupun oksidasi glukosa dihambat oleh asam lemak bebas, hal ini berhubungan tidak langsung dengan oksidasi lemak pada kegemukan dan DMT 2<sup>(6,9)</sup>.

Pada penderita obesitas yang disertai resistensi insulin ditemukan adanya akumulasi trigliserid dan asam lemak dalam otot (intramyoselular) dan diduga menghambat kerja insulin pada tingkat seluler dengan menghambat translokasi *glucose transporter 4* intraseluler ke membran sel. Sedangkan deposisi trigliserid pada hati (steatosis) akibat peningkatan distribusi

asam lemak bebas melalui sirkulasi portal ke hati, meningkatkan glukoneogenesis dan menyebabkan kegagalan kerja insulin<sup>(5,12)</sup>.

Jaringan adipose yang selama ini hanya dikenal sebagai organ tempat penyimpanan asam lemak bebas seperti trigliserid ternyata juga merupakan organ endokrin yang menghasilkan beberapa hormon disebut *adipokine*, yang mempengaruhi sensitivitas insulin walaupun peran masing-masing adipokine dalam memediasi terjadinya resistensi insulin belum sepenuhnya jelas. Termasuk di dalamnya adalah *Tumor Necrosis Factor-a* (TNF-a), leptin, resistin, interleukin-6, dan adiponektin. Tidak seperti yang lainnya, adiponektin ternyata unik oleh karena dapat meningkatkan sensitivitas insulin<sup>(5,6)</sup>.

Spiegelman dkk. menyatakan bahwa suatu sitokin *Tumor Necrosis Factor-alfa* (TNF-a), mempunyai peranan langsung pada perkembangan resistensi insulin pada kegemukan, TNF-a dilaporkan menyebabkan gangguan ambilan glukosa yang dirangsang insulin pada jaringan otot dan sel-sel adipose dan menekan translokasi *glucose transporter 4* (GLUT4). Lebih lanjut TNF-a dapat menurunkan aktifitas lipoprotein lipase (LPL) dan meningkatkan lipogenesis di hati. Jadi TNF-a berperan baik secara lokal maupun sistemik pada resistensi insulin yang berhubungan dengan kegemukan<sup>(10,11)</sup>. Leptin dianggap sebagai mediator resistensi insulin pada obesitas karena kadar leptin plasma berkorelasi dengan total massa lemak tubuh. Ekspresi leptin lebih banyak ditemukan pada lemak subkutan. Hiperinsulinemi akut akan menurunkan kadar leptin, sebaliknya kadar leptin akan meningkat pada resistensi insulin dan hiperinsulinemi kronik<sup>(5,6)</sup>.

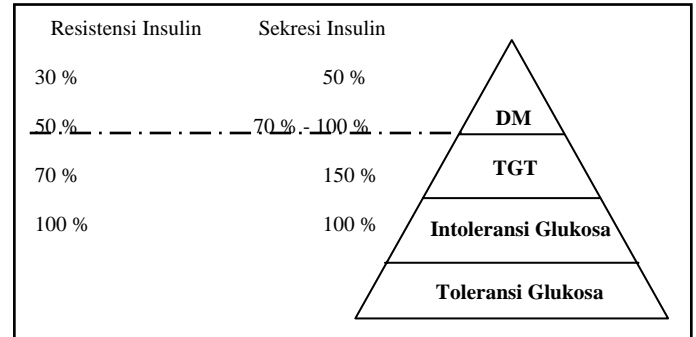
Resistin diduga merupakan penghubung antara jaringan adipose dan resistensi insulin dengan cara menghambat ambilan glukosa yang dimediasi oleh insulin dan diferensiasi adiposit. *In vivo*, pemberian rekombinan resistin pada mencit normal menimbulkan resistensi insulin, sedangkan pemberian antibodi anti resistin meningkatkan sensitivitas insulin pada binatang obes dan resisten insulin<sup>(5,6)</sup>.

Sama seperti TNF a, interleukin 6 adalah suatu sitokin proinflamasi yang kadarnya meningkat pada obesitas. Pada penelitian ditemukan bahwa interleukin 6 menyebabkan pelepasan glukagon, kortisol dan meningkatkan pelepasan glukosa di hati. Interleukin 6 ternyata mempunyai hubungan erat dengan resistensi insulin<sup>(5,12)</sup>. Abnormalitas kerja insulin dapat disebabkan oleh disregulasi dari satu atau lebih protein yang terlibat dalam mekanisme signal insulin, atau pada jalur aktifitas protein yang dirangsang oleh insulin seperti metabolisme glukosa, anti-lipolisis, aktivasi lipoprotein lipase (LPL). Dinyatakan bahwa aktifitas tirosin kinase dari reseptor insulin akan menurun pada kegemukan dan DMT2 yang terjadi juga pada resistensi insulin<sup>(8,9)</sup>.

Menurut Groop, hiperglikemi atau diabetes melitus terjadi jika sudah ada kegagalan sel-beta pankreas dan kadar insulin plasma berkurang sekitar 50% dari sebelumnya sehingga tidak mampu mengatasi kenaikan kadar glukosa darah<sup>(5,13)</sup>.

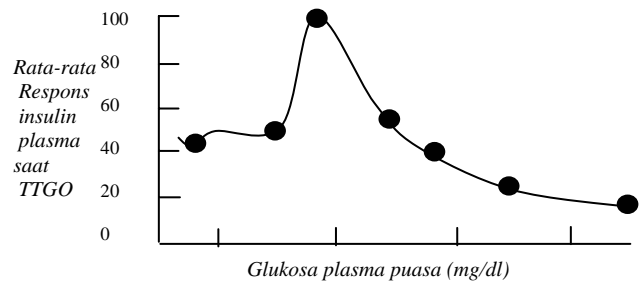
Pada keadaan toleransi glukosa normal, insulin disekresikan sesuai dengan kadar glukosa darah. Pada intoleransi glukosa, kadar insulin plasma puasa yang tinggi menggambarkan adanya resistensi insulin; pada keadaan

demikian sekresi insulin meningkat sesuai dengan meningkatnya kadar glukosa darah dan masih mampu mengatasi peningkatan glukosa darah sehingga tidak terjadi hiperglikemi. Pada keadaan toleransi glukosa terganggu, sekresi insulin sama dengan semula atau sudah berkurang sekitar 70% dan kepekaan jaringan terhadap kerja insulin (resistensi insulin) berkurang sekitar 50%<sup>(5,10)</sup> (**Gambar 2**).



Gb. 2. Resistensi Insulin dan perlangsungan diabetes melitus tipe 2<sup>(5)</sup>.

De Fronzo dkk<sup>(11)</sup> melakukan pemeriksaan tes toleransi glukosa oral pada orang normal, pada mereka dengan toleransi glukosa terganggu, dan 77 orang diabetes melitus dengan berat badan normal, dan mengukur kadar insulin puasa ; ternyata hubungan antara kadar glukosa plasma puasa dan kadar insulin plasma puasa berbentuk huruf U terbalik, disebut *Starling's curve of the pancreas* (**Gb. 3**) pada saat glukosa plasma puasa meningkat dari 80 mg/dl sampai 140 mg/dl terlihat kadar insulin puasa meningkat tajam mencapai puncaknya sebesar 2-2,5 kali kontrol orang sehat dengan berat badan dan umur yang sama.



Gambar 3. Kurve pankreas dari Starling untuk sekresi insulin<sup>(12)</sup>.

Kenaikan kadar insulin plasma ini dapat diinter-pretasikan sebagai usaha pankreas yang mulai terganggu dalam mengimbangi kenaikan glukosa darah. Akan tetapi apabila kadar glukosa plasma meningkat melebihi 140 mg/dl, agaknya sel beta tidak sanggup lagi mengimbangi kenaikan kadar glukosa tersebut, mulailah terjadi kegagalan sel beta dan sekresi insulin mulai berkurang<sup>(12,14)</sup>.

Pada saat kadar insulin plasma puasa mulai menurun, maka efek penekanan insulin terhadap produksi glukosa hati, khususnya glukoneogenesis mulai berkurang sehingga pelepasan glukosa hati meningkat, mengakibatkan kadar glukosa plasma puasa akan makin meningkat pula .

Pada penderita diabetes melitus yang gemuk, kadar insulin plasma puasa biasa tetap tinggi walaupun kadar glukosa plasma puasa lebih dari 250 mg/dl. Adanya kadar insulin plasma yang tinggi bersamaan dengan kadar glukosa plasma puasa yang tinggi menunjukkan bahwa pada penderita tersebut terjadi resistensi insulin yang sangat hebat<sup>(12)</sup>.

### **PENATALAKSANAAN RESISTENSI INSULIN**

Penatalaksanaan resistensi insulin selain untuk mencegah timbulnya diabetes melitus, juga akan mencegah komplikasi penyakit kardiovaskuler. Intervensi perubahan pola hidup secara intensif merupakan cara terbaik, namun belum ada kesepakatan kapan intervensi dimulai dan manfaatnya dalam jangka panjang, namun demikian intervensi perubahan pola hidup yang intensif dan pengobatan farmakologik dalam penelitian jangka pendek sudah terbukti manfaatnya<sup>(15,16)</sup>.

Berbagai penelitian non farmakologis antara lain *Da Qing study* (1997), dilanjutkan dengan *Finnish study* (2001), yang mengatur cara diet dan olah raga, keduanya menunjukkan hasil memuaskan. Selanjutnya intervensi obat telah banyak pula diteliti seperti pada *Diabetes prevention program (DPP) study* (2002) yang memakai metformin.

Penelitian *The Study to Prevent Non Insulin Dependent Diabetes (STOP NIDDM)* dengan akarbose, *XENDOS study* yang menggunakan orlistat, dan *Troglitazone in Prevention on Diabetes (TRIPOD)* yang memakai troglitazon. Semua penelitian tersebut walaupun hasil akhir menunjukkan angka yang berbeda-beda akan tetapi dapat disimpulkan bahwa dengan intervensi perubahan pola hidup dan olah raga, maka resistensi insulin dan akibatnya dapat dicegah serta insiden diabetes melitus pertahunnya dapat diturunkan<sup>(17,18)</sup>.

### **RINGKASAN**

Diabetes Melitus tipe 2 adalah suatu sindrom metabolik yang disebabkan oleh resistensi insulin dan defisiensi insulin. Insidens dan prevalensi diabetes melitus makin meningkat, yang didahului oleh berbagai faktor risiko penyakit kardiovaskuler yang pada dasarnya diawali oleh resistensi insulin.

Resistensi insulin adalah keadaan terjadinya gangguan respons metabolik terhadap kerja insulin, akibatnya untuk kadar glukosa plasma tertentu dibutuhkan kadar insulin yang lebih banyak daripada 'normal' untuk mempertahankan keadaan normoglikemi (euglikemi).

Resistensi insulin merupakan sindrom heterogen dengan faktor genetik dan lingkungan berperan penting pada perkembangannya. Gangguan resistensi insulin pada otot rangka dapat disebabkan oleh gangguan pada pre reseptor, reseptor dan post reseptor. Gangguan pre reseptor dapat disebabkan oleh antibodi insulin dan gangguan pada insulin. Gangguan reseptor dapat disebabkan oleh jumlah reseptor yang kurang atau kepekaan reseptor yang menurun. Sedangkan gangguan post reseptor disebabkan oleh gangguan proses fosforilasi dan pada signal transduksi di dalam sel otot. Daerah utama terjadinya resistensi insulin adalah pada post reseptor sel target di jaringan otot rangka dan sel hati.

Kerusakan post reseptor ini menyebabkan kompensasi peningkatan sekresi insulin oleh sel beta, sehingga terjadi hiperinsulinemi pada keadaan puasa maupun post-prandial. Sensitivitas insulin adalah kemampuan insulin menurunkan konsentrasi glukosa darah dengan cara menstimulasi pemakaian glukosa di jaringan otot, lemak dan menekan produksi glukosa oleh hati. Resistensi insulin adalah keadaan berkurangnya sensitivitas insulin. Intervensi berupa perubahan pola hidup dengan terapi nutrisi medik dan latihan jasmani memberi hasil yang memuaskan dalam jangka pendek.

Walaupun banyak teori tentang terjadinya resistensi insulin, mekanisme resistensi insulin pada diabetes tipe 2 yang sesungguhnya sampai saat ini masih belum jelas.

### **KEPUSTAKAAN**

1. Groop LC. Type 2 diabetes mellitus: Pathogenesis and Treatment. In *Endocrinology and Metabolism*. Mc Graw-Hill, England. 2001: pp 607-14.
2. Masharani U, Karam JH. Pancreatic Hormones & Diabetes Mellitus. In *Basic & Clinical Endocrinology*. 6<sup>th</sup> ed. Greenspan FS, Gardner DG (eds), Mc Graw Hill, New York 2001: pp. 623-48.
3. Howell SL. The biosynthesis and secretion of insulin. In : *Text Book of Diabetes*, Pickup JC, William G (eds), 2<sup>nd</sup> ed, Blackwell Science Ltd. London 1997:pp 8.1-14.
4. White MF, Kahn RC. Molecular Aspect of Insulin Action. In *Joslin's Diabetes Mellitus*, 1994: pp.139-62.
5. Groop LC. Insulin Resistance: The Fundamental trigger of type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 1999; 1(supl 1): pp.S1-7.
6. Spiegelman BM. Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ : Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance. *Science* 1993; 259: pp 87-90.
7. Henry RR, Mudaliar S. Obesity and Type 2 DM. In: *Obesity - Mechanisms and Clinical Management*. Eckel RH (ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2003: pp 229-35.
8. Laakso M. Insulin resistance and its impact on the approach to therapy of type 2 diabetes. *UCP Supplement* 121; 2001: pp. 8-12.
9. Lebovitz HE. Insulin resistance: Definition and Consequences. *Exp. Clin. Endocrinology Diabetes* 2001;109: suppl.2, 135-48.
10. American Diabetes Association: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Clinical Practice Recommendations 2004*. *Diabetes Care* 2004; 27 : S5-10.
11. DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC: Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: contribution of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *J. Metabolism* 1989;38: 387-95.
12. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecule implication for identifying diabetes genes. *Diabetes Reviews* 1997;5:177-269.
13. DeFronzo RA, Ferrannini E, Koivisto V: New concepts in the pathogenesis and treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1983;74:52-81.
14. Kahn SE. The Importance of the B  $\beta$ -cell in the Pathogenesis of Type-2 Diabetes Mellitus. *Am. J. Med.* 2000;108 (6A): 2S-8S.
15. Inzucchi SE, Sherwin RS. The prevention of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol. Metab. Clin. N Am.* 2005; 34:199-220.
16. Baron AD. Impaired Glucose Tolerance As A Disease. *Am J of Cardiology*. 2001; 88(6A): 16H-9H.
17. Buse JB, Rosenstock J. Prevention of cardiovascular outcomes in type 2 diabetes mellitus: Trials on the horizon. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005; 34:221-37.
18. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393-403.