

Autophagy dan kaitannya dengan type 2 diabetes melitus

Biomedicine (Taipei). 2017 Jun; 7(2): 8.

Dipublikasikan secara online 2017 Jun 14. doi: [10.1051/bmdcn/2017070201](https://doi.org/10.1051/bmdcn/2017070201)

PMCID: PMC5479440

PMID: [28612706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28612706/)

[Jai-Sing Yang](#),^{1,†} [Chi-Cheng Lu](#),^{1,†} [Sheng-Chu Kuo](#),² [Yuan-Man Hsu](#),³ [Shih-Chang Tsai](#),³ [Shih-Yin Chen](#),^{4,5} [Yng-Tay Chen](#),^{4,5} [Ying-Ju Lin](#),^{4,5} [Yu-Chuen Huang](#),^{4,5} [Chao-Jung Chen](#),^{4,5} [Wei-De Lin](#),^{4,5} [Wen-Lin Liao](#),^{4,5} [Wei-Yong Lin](#),^{4,5} [Yu-Huei Liu](#),^{4,5} [Jinn-Chyuan Sheu](#),⁶ and [Fuu-Jen Tsai](#)^{4,5,7,*}

[Author information](#) [Article notes](#) [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

This article has been [cited by](#) other articles in PMC.

Abstrak

Autophagy, pedang bermata dua untuk kelangsungan hidup sel, adalah objek penelitian pada Hadiah Nobel Fisiologi atau Kedokteran 2016. **Autophagy adalah mekanisme molekuler untuk mempertahankan fisiologi seluler dan meningkatkan kelangsungan hidup.** Kerusakan pada autophagy menyebabkan etiologi banyak penyakit, termasuk diabetes melitus (DM), kanker, degenerasi saraf, penyakit infeksi dan penuaan. DM adalah gangguan metabolisme dan kronis dan memiliki prevalensi lebih tinggi di dunia maupun di Taiwan. Karakter diabetes melitus adalah hiperglikemia akibat *defect* sekresi insulin, aksi insulin, atau keduanya. **Diabetes melitus tipe 2 (T2DM)** ditandai oleh resistensi insulin dan kegagalan memproduksi insulin pada sel beta pankreas. Dalam T2DM, autophagy tidak hanya menyediakan nutrisi untuk mempertahankan energi seluler selama puasa, tetapi juga menghilangkan organel, lipid dan protein yang 'salah'. Selain itu, autophagy memainkan peran penting dalam disfungsi sel beta pankreas dan resistensi insulin. Dalam ulasan ini, kami merangkum peran autophagy dalam T2DM.

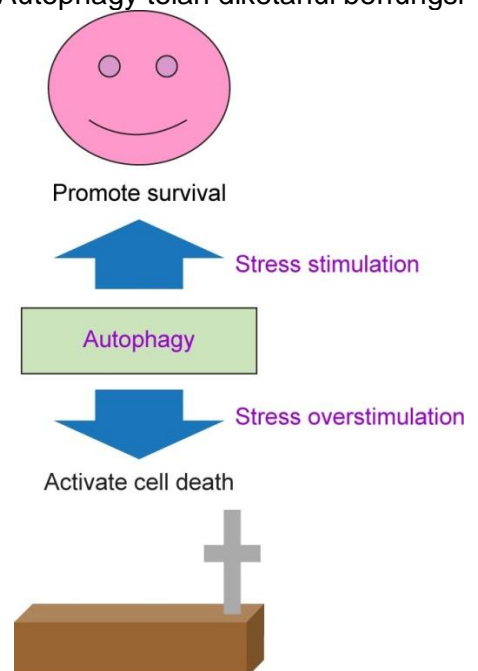
Keywords: Autophagy, Diabetes mellitus tipe 2 (T2DM), sel β pankreas, resistensi insulin

1. Pengantar

Profesor Yoshinori Ohsumi, **pemenang Nobel tahun 2016 di bidang Fisiologi atau Kedokteran**, menemukan mekanisme autophagy [1–4]. Jalur ini memainkan peran penting dalam homeostasis seluler fisiologis dan penyakit manusia [5]. Autophagy telah diketahui berfungsi sebagai pedang bermata dua untuk mempromosikan karakter bertahan hidup dan / atau mengaktifkan kematian sel (Fig. 1) [6–11]. Selain itu, autophagy, proses katabolik, menurunkan komponen seluler dan organel yang rusak [12, 13]. Baru-baru ini, mesin autophagic terlibat dalam patofisiologi penyakit diabetes melitus (T2DM) tipe 2, dan mengatur fungsi normal sel beta pankreas. Di sisi lain, autophagy yang ditingkatkan bertindak sebagai mekanisme perlindungan penting terhadap stres oksidatif pada jaringan target insulin seperti hati, jaringan adiposa dan otot rangka [14–19]. Dalam ulasan ini, kami menguraikan hubungan antara autophagy, sel beta pankreas dan T2DM. Selain itu, kami menyoroti temuan terbaru tentang agen baru yang secara khusus menargetkan autophagy di T2DM.

Fig. 1

Autophagy berfungsi sebagai pedang bermata dua. Autophagy mempromosikan karakter bertahan hidup ketika sel-sel menjalani rangsangan dan / atau mengaktifkan kematian sel ketika rangsangan melebihi ambang batas.



2. Kematian sel terprogram / Programmed cell death (PCD)

PCD adalah proses fisiologis penting selama pengembangan organ, homeostasis jaringan. Proses ini merupakan mekanisme perlindungan terhadap stres seluler, obat-obatan, lingkungan eksternal dan mekanisme penekan tumor. Secara umum dibagi menjadi tiga jenis yang berbeda termasuk: (1) apoptosis; (2) kematian sel autophagic; dan (3) nekroptosis. Setiap jenis kematian sel menunjukkan karakteristik morfologi, molekuler dan biokimia tertentu [20]. Kami meringkas karakteristik dari ketiga jenis tersebut sebagaimana tercantum dalam [Table 1](#).

Table 1

Fitur karakteristik dari kematian sel terprogram [20].

Apoptosis kematian sel terprogram (PCD) (PCD tipe I) Kematian sel autofagik (PCD tipe II) Nekroptosis (PCD tipe III)

Fitur karakteristik dari kematian sel terprogram [20].

Kematian sel terprogram (PCD)	Apoptosis (type I PCD)	Kematian sel autofagik (type II PCD)	Necroptosis (type III PCD)
Fitur	Kondensasi Chromatin DNA laddering Blebbing (nuclear, cytoplasmic) Apoptotic bodies	Autophagic vesicles Blebbing Degradasi golgi	Degradasi DNA random Swollen organelles Cytoplasmic membrane rupture Potent inflammatory response
Regulator kunci	Caspases Bcl-2 family members Cytochrome c AIF Death-receptor proteins Calpains	Beclin-1 LC III Atg family proteins ULK 1 mTOR	RIPK1 TRAF2 PARP Calpains
Jalur relatif	Death-receptor Pathway (extrinsic pathway) Mitochondrial pathway (Intrinsic pathway) ER stress pathway Caspase-dependent pathway Caspase-independent pathway	AMPK pathway Akt/mTOR pathway MAPK/ERK pathway p53/stress pathway ER stress pathway	Glycosylphospha-tidylinositol anchor biosynthesis Type 1 interferon family Toll-like receptor signaling network

Apoptosis (PCD tipe I) ditandai dengan kondensasi kromatin, fragmentasi DNA dan laddering, blebbing tubuh nuklir atau sitoplasma dan apoptosis [21]. Jalur apoptosis meliputi jalur reseptor kematian (jalur ekstrinsik), jalur mitokondria (jalur intrinsik), stres retikulum endoplasma (ER), jalur bergantung-caspase dan jalur independen caspase [22–27]. Dalam jalur kematian-reseptor (jalur ekstrinsik), kematian sel dimediasi oleh interaksi antara protein reseptor kematian (seperti Fas / CD95, DR4 dan DR5) dan ligan (seperti FasL dan TRAIL), menghasilkan penempatan staf protein adaptor (FADD) dan aktivasi caspase-8 dan caspase-3/7 [22–32]. Mitokondria memainkan peran penting dalam jalur intrinsik, yang tidak diaktifkan oleh obat atau stres dan kemudian mengganggu potensi membran mitokondria, menyebabkan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dan pelepasan sitokrom c, Apaf-1, procaspase-9, AIF dan pensinyalan Endo G. Sitokrom c, Apaf-1 dan procaspase-9 membentuk kompleks apoptosom untuk mengaktifkan caspase-9 dan caspase-3 / -7. Selain itu, protein keluarga Bcl-2 pro-apoptosis (seperti Bax, Bak, Bim, Bid, dll.) Dan protein anti-apoptosis (seperti Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1, dll.) Mengatur proses jalur mitokondria [33–41]. Stres ER diinduksi oleh akumulasi agregasi protein yang tidak dilipat / salah lipatan di ER atau oleh lalu lintas protein yang berlebihan. Peningkatan kadar protein GADD 153, GRP 78, GRP 94 dan ATF6, keunggulan dari tekanan ER, menginduksi kenaikan level Ca²⁺ + intraseluler, depolarisasi membran mitokondria dan aktivasi calpain dan caspase-12 dalam sistem murine dan / atau caspase-4 dalam sel manusia [29, 36, 42–45].

Kematian sel autofagik (PCD tipe II) adalah suatu proses dengan menghilangkan komponen intraseluler melalui degradasi lisosomal dalam sel eukariotik. Autophagy pertama kali ditemukan pada akhir 1950-an dan awal 1960-an [46–48]. Pada 1990-an, gen esensial dari jalur autophagy diidentifikasi dan ditandai oleh studi layar genetik dalam ragi roti [49, 50]. Autophagy telah terbukti terlibat dalam banyak proses biologis, termasuk pemeliharaan integritas organel, kontrol kualitas protein, regulasi respon stres dan respon imun [51–62]. Baru-baru ini, autophagy telah terbukti dimodulasi dan untuk berpartisipasi dalam patogenesis penyakit manusia, seperti DM, penyakit neurodegeneratif, penuaan, penyakit infeksi patogen, penyakit pembuluh darah, penyakit paru-

paru dan kanker ([Fig. 2](#)) [[13](#), [63–68](#)] Yoshinori Ohsumi menemukan gen yang berhubungan dengan autophagy (ATGs) menggunakan pendekatan penyaringan genetik di *Saccharomyces cerevisiae* dan dianugerahi Penghargaan Nobel Fisiologi atau Kedokteran 2016 untuk kontribusinya yang luar biasa pada riset autophagy [[1](#), [4](#), [69–71](#)]

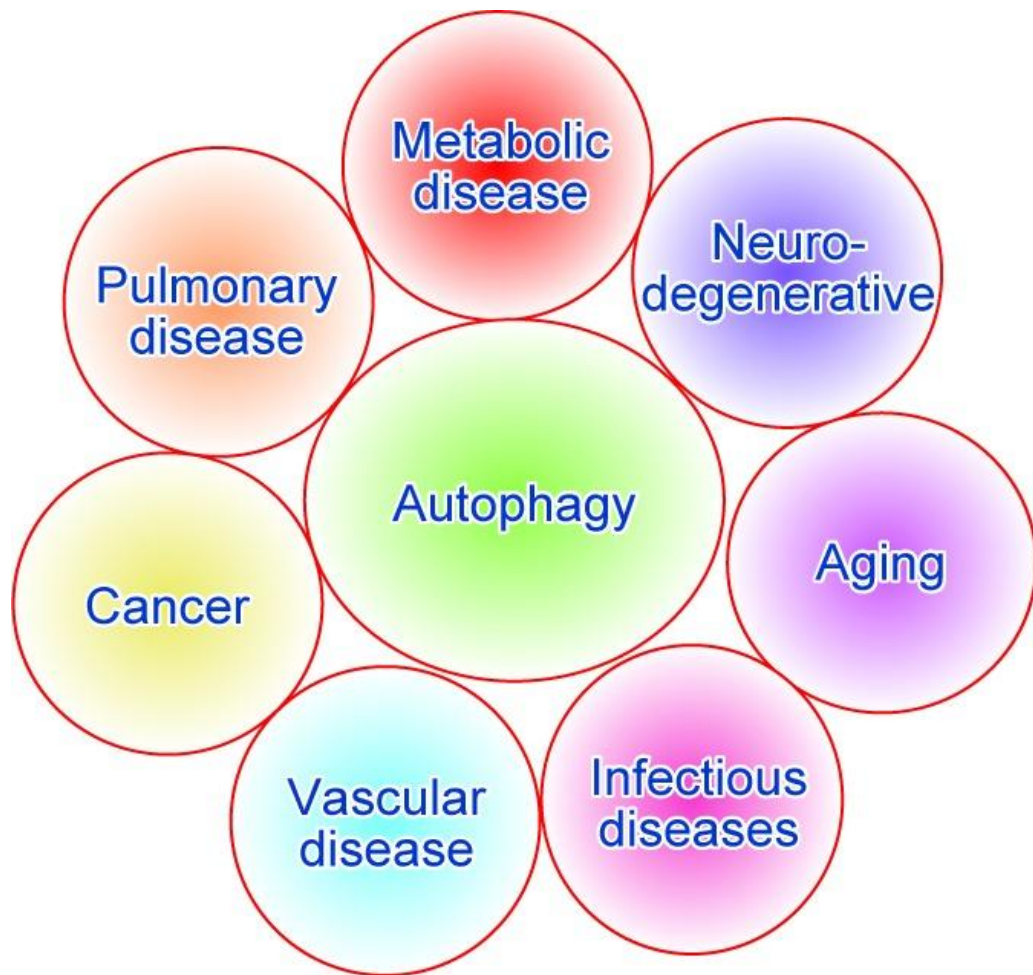


Fig. 2

Autophagy berpartisipasi dalam patogenesis penyakit manusia. Gangguan manusia ini termasuk DM, penyakit neurodegeneratif, penuaan, penyakit infeksi patogen, penyakit pembuluh darah, penyakit paru-paru dan kanker.

Autophagy ditandai oleh peningkatan vesikel membran-ganda (juga dikenal sebagai autophagosom atau vesikula autophagic) dan degradasi golgi. Autophagy meningkatkan kelangsungan hidup sel sebagai respons terhadap stres; namun begitu autophagy dilebih-lebihkan, sel-sel dapat berkembang menjadi kematian sel autophagic ([Fig. 1](#)). Di sini, kami mengusulkan definisi peran autophagy yang lebih jelas: (A) peran pertama fungsi autophagy sebagai kelangsungan hidup sel atau perlindungan sel [[72–75](#)]. (B) peran kedua dari autophagy memediasi kematian sel yang diprogram (autophagic PCD). Saat stres, autophagy onset dini memicu perlindungan sel dan kemudian autophagy onset lambat menginduksi kematian sel [[76–80](#)]. Mekanisme molekuler terperinci dari autophagy akan dijelaskan nanti.

Necroptosis (PCD tipe III), kematian sel yang ireversibel [[81](#), [82](#)], ditandai dengan peningkatan volume sel, pembengkakan organel, degradasi DNA, pecahnya membran plasma sitoplasma, selanjutnya hilangnya isi intraseluler dan respons inflamasi yang kuat. Jalur nekroptosis relatif meliputi jalur biosintesis jangkar glikosilfosfatilinositol, jalur keluarga interferon tipe 1 dan jalur pensinyalan reseptor seperti tol ([Table 1](#)) [[20](#)]. Protein kinase RIP1 dan RIP3 adalah molekul sentral dalam nekroptosis. Protein RIPK1, TRAF2, PARP, calpains dan RIPK3 diidentifikasi dan dikaitkan dengan nekrosis yang diprogramkan [[83–89](#)].

3. Pengujian untuk memantau agen yang diatur secara autophagy dan farmakologis

Ciri-ciri autophagy adalah akumulasi masif vakuola autophagic (autophagosomes) dalam sitoplasma sel. Dengan ini, kami menyajikan serangkaian metode untuk memantau autophagy pada [Table 2](#). (1) Transmission electron microscopy (TEM) digunakan untuk mengamati bilangan autophagosome, volume, dan analisis konten; (2) Aktivitas enzim lisosom, penilaian jumlah, ukuran, dan lokasi lisosom diperiksa dengan penyerapan pewarna fluorescent (monodansylcadaverine (MDC), oranye acridine (AO), Acridine orange (AO), netral Merah, LysoSensor Blue, Lyso-Tracker Red) ; (3) Protein yang berhubungan dengan autophagy seperti ATGs dan LC3 dideteksi dengan pemblokiran *western blotting* atau penandaan protein fluorescent; (4) Tingkat ekspresi gen yang berhubungan dengan autophagy diukur dengan *western blotting* atau real-time PCR. [Table 3](#) adalah daftar agen farmakologis untuk menilai efek autophagy seperti penghambatan aktivitas enzim lisosom, fusi organel, atau transfer molekul antar-kompartemen. (1) 3-methyladenine (3-MA) adalah inhibitor PtdIns3K dan menghambat tahap awal autophagy. (2) Bafilomycin A1 adalah inhibitor V-ATPase dan menghambat fusi autofagosom dengan vakuola. (3) Chloroquine adalah senyawa lysosomotropic yang meningkatkan dan menetralkan pH lysosomal dan vakuola. (4) Leupeptin menghambat degradasi protein lisosom. (5) Pepstatin A menghambat degradasi protein lisosom. (6) Resveratrol menginduksi autophagy melalui aktivasi AMPK dan (7) Tunicamycin adalah inhibitor glikosilasi yang menginduksi autophagy [[55](#), [90](#), [91](#)].

Table 2

Pengujian untuk memonitor autophagy.

Deskripsi	Metode	Referensi
Pantau nomor, volume, dan konten / muatan autophagosome	Transmission electron microscopy (TEM)	[59 , 146 , 147]
	Western blotting	[59 , 146 , 147]
Deteksi dan kuantifikasi Atg8 / LC3	GFP-Atg8/LC3 fluorescence microscopy	[59 , 146 , 147]
	Immunohistochemistry	[59 , 146 , 147]
	Western blotting	[55 , 56 , 59 , 60 , 62 , 146 , 147]
Penanda protein terkait autophagy tambahan	Real-time PCR	[55 , 56 , 59 , 60 , 62 , 146 , 147]
	Immunohistochemistry	[55 , 56 , 59 , 60 , 62 , 146 , 147]
Peraturan transkripsional	Real-time PCR	[55 , 56 , 59 , 60 , 62 , 146 , 147]
	Monodansylcadaverine (MDC)	[59 , 146 , 147]
	Acridine orange (AO)	[59 , 146 , 147]
Pewarna asidotropik untuk mengidentifikasi kompartemen vesikuler yang diasamkan	Neutral Red	[59 , 146 , 147]
	LysoSensor Blue	[59 , 146 , 147]
	Lyso-Tracker Red	[59 , 146 , 147]

Table 3

Regulasi farmakologis autophagy.

Metode	Komentar	Referensi
3-Methyladenine (3-MA)	Inhibitor PtdIns3 K dan blokir tahap awal autophagy	[60 , 62 , 90 , 91]
Bafilomycin A1	Inhibitor V-ATPase dan blokir fusi autofagosom dengan vakuola	[58 , 62 , 90 , 91 , 148]
Chloroquine	Senyawa lysosomotropik yang meningkatkan dan menetralkan pH lisosom dan vakuola	[58 , 90 , 91]
Leupeptin	Blokir degradasi protein lisosom	[90 , 91]
Pepstatin A	Blokir degradasi lisosom	[90 , 91]
Tunicamycin	Inhibitor glikosilasi yang menyebabkan autophagy	[90 , 91]
Resveratrol	Induksi autophagy melalui aktivasi AMPK	[55 , 90 , 91]

4. Mekanisme molekuler autophagy

Ada empat tahap dalam proses autophagic: (1) induksi, (2) nukleasi vesikel, (3) perpanjangan membran autophagosome dan (4) terminasi / fusi dan degradasi I (Fig. 3) [92, 93]. Dalam status normal seperti nutrisi yang memadai, kompleks mTORC1 (mTOR / GpL / Raptor / PRAS40) berinteraksi dengan kompleks ULK1 (ULK1 / 2-Atg13-FIP200-Atg101) untuk menghambat autophag. Ketika kompleks mTORC1 merasakan tekanan genotoksik dari hipoksia, kelaparan, dan tingkat energi yang rendah, mTORC1 memisahkan diri dari kompleks ULK1 dan memulai autophagy. Bukti terbaru menunjukkan bahwa kompleks mTORC1 juga diatur oleh PI3K-1 / Akt, MAPK / ERK dan jalur pensinyalan AMPK. Activated AMPK phosphorylates Raptor dan menghambat mTOR, yang mengarah pada aktivasi autophagy [94–98].

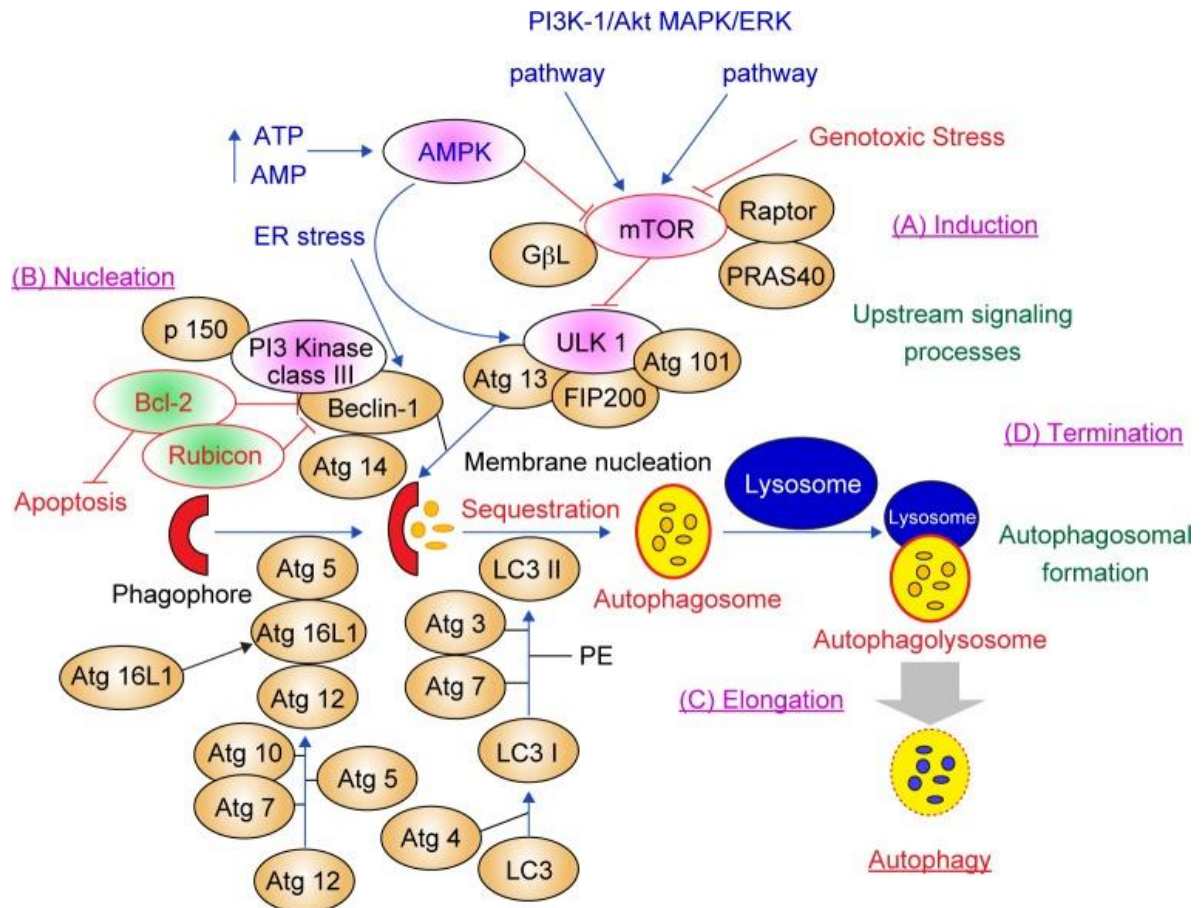


Fig. 3

Ada empat tahap dalam proses autophagic: (1) induksi, (2) nukleasi, (3) perpanjangan dan (4) terminasi.

Kompleks Beclin-1 (PI3Kinase kelas III, p150, Beclin-1 dan Atg14) sangat penting untuk nukleasi vesikel dan menstimulasi fusi autophagosomes dengan lisosom [94–98]. Selama tahap nukleasi vesikel, Beclin-1 berinteraksi dengan Atg14L, Bcl2, Rubicon, p150 dan PI3Kinase kelas III protein. Beberapa regulator seperti protein Bcl-2 (protein anti-apoptosis) dan Rubicon mengikat Beclin-1 dan menghambat tahap nukleasi vesikel autophagy.

Keterlibatan membran autophagosome dilakukan oleh sistem konjugasi mirip ubiquitin seperti Atg12 dan LC3. (1) Sistem konjugasi mirip ubiquitin Atg12: Atg12 yang mirip ubiquitin dikonjugasikan ke Atg5, Atg7 dan Atg10. Atg10 berfungsi sebagai enzim E2. Kompleks Atg5-Atg12 / Atg16L diatur oleh kompleks Beclin-1 dan terlokalisasi ke permukaan cembung membran isolasi. (2) Sistem konjugasi mirip ubiquitin LC3: LC3 dibelah oleh protease sistein Atg4, diproses secara berurutan oleh Atg7 dan Atg3 dan kemudian dikonjugasikan ke membran lipid fosfatidyletanolamin (bentuk terkonjugasi disebut LC3-II). Kompleks Atg5-Atg12 / Atg16L1 diperlukan untuk mempromosikan transformasi LC3-I ke LC3-II [94–98].

Pada tahap akhir autophagy, autophagosome bergabung dengan lisosom untuk membentuk autophagolysosomes. Autophagy memungkinkan degradasi dan daur ulang komponen seluler yang teratur [99]. Tujuan autophagy adalah untuk memastikan kontrol kualitas organel dan protein, serta perlindungan homeostasis intraseluler dalam stres dan efisiensi nutrisi [94–99].

5. Type 2 diabetes mellitus (T2DM)

Diabetes mellitus (DM), umumnya disebut sebagai diabetes, adalah penyakit metabolik dan kronis di dunia [100, 101]. Pasien DM memiliki kadar gula darah tinggi dalam waktu lama. Karakter pada DM adalah relatif atau tidak adanya insulin secara absolut, menghasilkan hiperglikemia [102]. Gejala hiperglikemia adalah sering buang air kecil, rasa haus yang meningkat, dan meningkatnya rasa lapar. Komplikasi akut DM dapat termasuk koma hiperosmolar nonketotik, ketoasidosis diabetikum dan kematian. Komplikasi serius DM termasuk penyakit kardiovaskular, stroke, gagal ginjal kronis, nefropati, borok kaki, neuropati dan kerusakan mata [103–106]. Pada tahun 2014, sekitar 422 juta orang didiagnosis dengan DM menurut laporan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) [107, 108]. Di Taiwan, DM menduduki peringkat sebagai penyebab kematian nomor lima pada tahun 2015 berdasarkan statistik oleh Kementerian Kesehatan dan Kesejahteraan, R.O.C. (Taiwan) [101, 109].

Ada tiga jenis utama diabetes mellitus:

- 1) Diabetes tipe 1 (T1D): juga disebut diabetes yang tergantung pada insulin, remaja, atau awitan anak. T1D ditandai oleh kekurangan produksi insulin dalam tubuh. Patologi pada T1D digambarkan sebagai penyakit autoimun karena sel beta pankreas (jaringan penghasil insulin) dirusak di pulau Langerhans [110]. T1D paling banyak didiagnosis pada anak-anak dan dewasa muda. Orang dengan T1D memerlukan pemberian insulin setiap hari untuk mengatur jumlah glukosa dalam darah mereka [111]. Faktor lingkungan dan pengaruh genetik memainkan peran penting dalam T1D [112, 113].
- 2) Diabetes tipe 2 (T2D): sebelumnya disebut non-insulin-dependent (NIDDM) atau diabetes onset dewasa. T2D adalah jenis diabetes yang paling umum dengan prevalensi di Taiwan. T2D dimulai dengan resistensi insulin di mana sel-sel gagal menanggapi dan penyerapan insulin dalam tubuh [114–116]. Resistensi insulin dapat ditingkatkan dengan penurunan berat badan dan olahraga [117].
- 3) Diabetes gestasional: wanita hamil tanpa riwayat diabetes sebelumnya mengembangkan kadar gula darah tinggi [118, 119].

Cacat fisiologis pada T2D yaitu berkurangnya sensitivitas insulin, resistensi insulin dan dikombinasikan dengan gangguan sekresi insulin (Fig. 4). T2D terjadi sebagai akibat dari obesitas, pola makan yang buruk, kurang aktivitas fisik, bertambahnya usia, riwayat keluarga dan etnis. Reseptor insulin yang rusak atau mutan mungkin disebabkan tidak ada respons terhadap insulin dalam jaringan tubuh. Secara kontroversial, pasien dengan T2D pada tahap awal sering memiliki kepadatan mineral tulang yg normal atau tinggi (BMD), terkait dgn obesitas dan hiperinsulinemia, serta tingkat insulin yang berubah. Ketika sel-sel tidak sensitif terhadap insulin (atau resistensi insulin), sel-sel beta pankreas memproduksi lebih banyak dan lebih banyak insulin, yang mengarah pada konsentrasi insulin yang lebih tinggi dalam darah (hyperinsulinemia). Sel beta pankreas mati-matian mengeluarkan insulin dan kemudian secara bertahap menurun. T2D pada tahap akhir ditandai dengan sekresi insulin yang tidak cukup dari sel beta pankreas, ditambah dengan gangguan kerja insulin pada jaringan target seperti otot, hati dan lemak. Hiperglikemia terjadi ketika sekresi insulin tidak mampu mengimbangi resistensi insulin [120–124]. Mekanisme dalam pengembangan dan perawatan farmakologis T2D dirangkum dalam Fig. 5 dan Table 4.

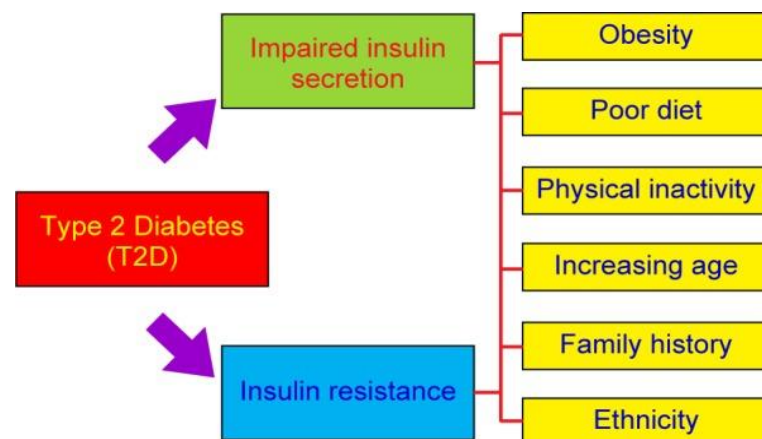


Fig. 4

Etiologi DM tipe 2. Dua cacat fisiologis utama yang terkait dengan T2D adalah berkurangnya sensitivitas insulin, resistensi insulin dan dikombinasikan dengan gangguan sekresi insulin. **Obesitas, pola makan yang buruk, kurang aktivitas fisik, bertambahnya usia, riwayat keluarga dan etnis menyebabkan risiko T2D yang lebih tinggi.**

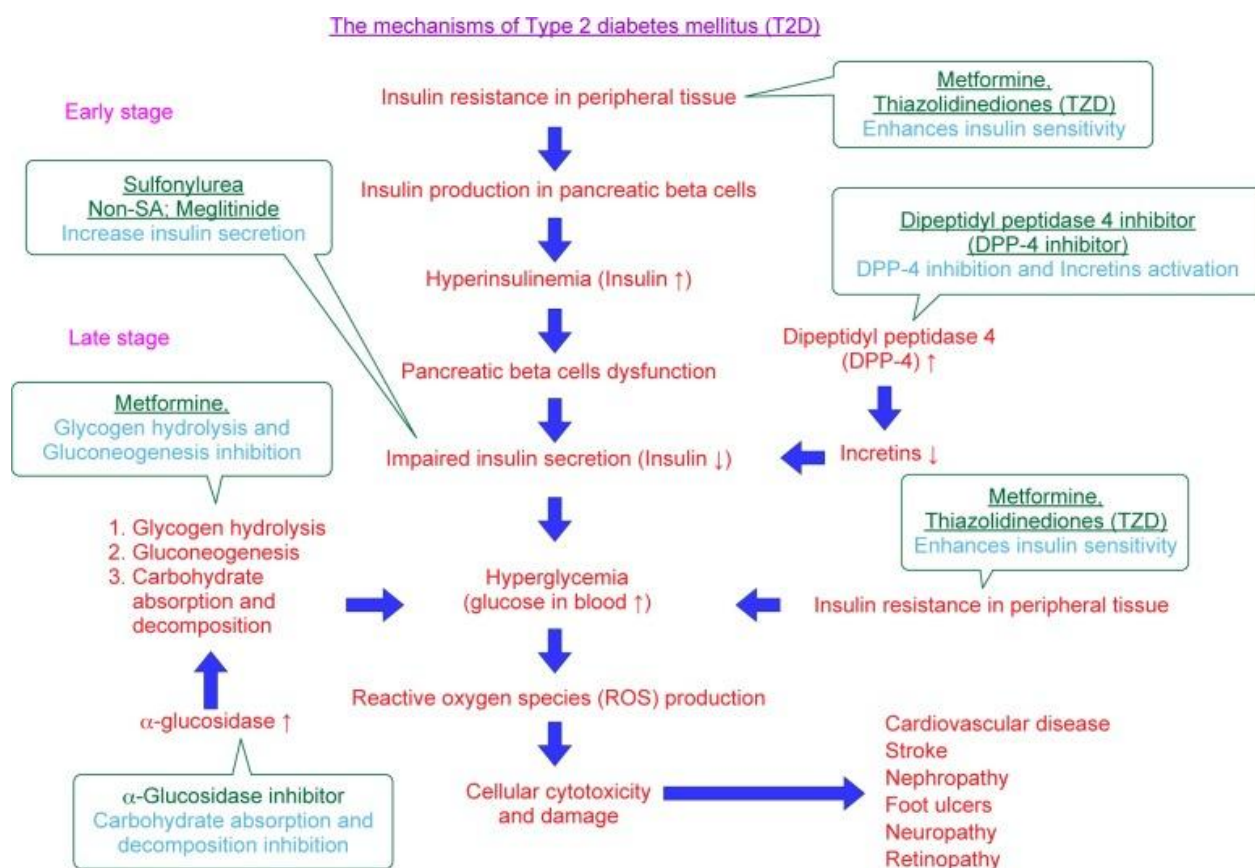


Fig. 5

Mekanisme dalam pengembangan dan perawatan farmakologis T2D. Detailnya dijelaskan dalam teks.

Table 4

Perawatan farmakologis untuk T2D.

Mekanisme	Type	Drugs	Referensi
Meningkatkan sekresi insulin dari sel-sel β pankreas.	Sulfonylureas (generasi pertama)	Tolbutamide Chlorpropamide Acetohexamide Tolazamide	[149–158]
	Sulfonylureas (generasi kedua)	Glibenclamide (Euglucon®) Glipizide (Glidiab®) Gliclazide (Diamicon®) Glimpiride (Amaryl®)	[149–158]
	Meglitinide	Repaglinide (Novonorm®) Nateglinide (Starlix®)	[159–162]
Meningkatkan sensitivitas insulin dalam jaringan hati dan perifer dgn mengaktifkan protein kinase teraktivasi AMP. Hidrolisis glikogen dan penghambatan Glukogenogenesis.	Biguanide	Metformin	[163–167]
Penyerapan glukosa tertunda.	α -Glucosidase inhibitor	Acarbose	[168–170]

Mekanisme	Type	Drugs	Referensi
Meningkatkan sensitivitas insulin dalam jaringan perifer dan hati dgn mengaktivasi reseptor ² -gamma teraktivasi proliferasi peroksisom.	Thiazolidinedione (TZD)	Rosiglitazone (Avandia®) Pioglitazone (Actos)	[171–174]
Memperkuat aktivasi jalur incretin dengan menghambat pemecahan enzimatis GLP-1 endogen dan GIP.	DPP-4 inhibitor	Sitagliptin (Januvia) Saxagliptin (Onglyza) Linagliptin (Trajenta)	[150, 175–178]
Mengaktifkan jalur incretin dgn memanfaatkan analog resisten DPP-4 ke GLP-1.	GLP-1 receptor agonist	Exenatide (Byetta) Liraglutide (Victoza)	[179–185]
Mengaktifkan reseptor insulin untuk mengatur metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein.	Insulin Bolus (prandial) insulins Basal insulins Premixed insulins	Aspart (NovoRapid) Glulisine (Apidra) Lispro (Humalog) Detemir (Levemir) Glargine (Lantus) NPH (Humulin-N, Novolin ge NPH) Biphasic insulin aspart (NovoMix 30) Insulin lispro/lispro protamine suspension (Humalog Mix25, Mix50) Premixed Regular-NPH (Humulin 30/70; Novolin ge 30/70, 40/60, 50/50)	[111, 186–191]

6. Autophagy and type 2 diabetes (T2D)

Autophagy telah dikenal untuk mengatur fungsi sel beta pankreas dan jaringan target insulin (otot rangka, hati dan jaringan adiposa). Perkembangan T2D melalui gangguan fungsi sel beta pankreas dan perkembangan resistensi insulin telah dikaitkan dengan autofag [125–128]. Setelah resistensi insulin, sel-sel pankreas meningkatkan sekresi insulin mereka (hiperinsulinemia) untuk mengimbangi hiperglikemia pada awal timbulnya T2D (Fig. 5). Sebaliknya, jumlah sel pankreas adalah penurunan progresif melalui kematian sel apoptosis pada onset lambat T2D [125, 129–131].

Banyak penelitian menunjukkan bahwa peningkatan autophagy bertindak sebagai mekanisme perlindungan terhadap stres oksidatif dalam sel beta pankreas [128, 132]. Studi in vivo menunjukkan bahwa tikus yang kekurangan Atg7 menunjukkan penurunan jumlah sel beta pankreas, gangguan toleransi glukosa dan pengurangan sekresi insulin [133]. Model tikus resisten insulin (spesifik sel beta Atg7 knockout) telah menunjukkan bahwa autophagy memainkan peran penting dalam pengembangan diabetes dan dalam melestarikan struktur dan fungsi sel beta pankreas. Akumulasi autofagosom dalam sel beta pankreas telah ditunjukkan dalam model tikus db / db [134–136]. Fujitani et al. menunjukkan bahwa penurunan sekresi insulin dikaitkan dengan degenerasi sel beta pankreas dan gangguan glukosa pada tikus yang kekurangan autophagy [134–136]. Namun, autofag yang teraktivasi secara konstitutif memiliki efek merugikan pada sel beta pankreas dan aktivasi kronis autophagy menyebabkan kematian sel autophagic [135, 139–143].

7. Kesimpulan

Sel beta pankreas mengontrol pelepasan insulin dan memainkan peran penting dalam perkembangan T2D. Autophagy mungkin berfungsi sebagai peran protektif dan pro-survival pada kematian sel beta pankreas di T2D. Metformin telah banyak digunakan dalam terapi klinik di T2D dan memiliki efek perlindungan pada sel beta pankreas dari cedera dengan mengaktifkan autophagy melalui jalur AMPK [144, 145]. Oleh karena itu, sangat penting untuk memahami hubungan autophagy dan T2D. Kami merangkum peran autophagy dan apoptosis pada T2D pada Fig. 6. Diharapkan untuk mengembangkan obat baru dan agen yang lebih efektif yang ditargetkan dalam autophagy untuk terapi T2D.

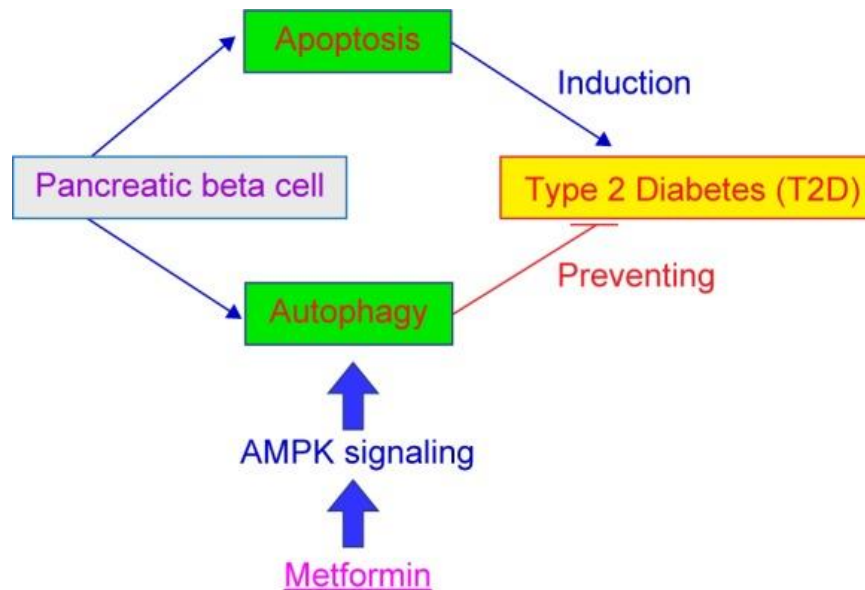


Fig. 6

Peran autophagy dan apoptosis pada T2D.

Ucapan Terima Kasih

Pekerjaan ini didukung oleh dana dari Rumah Sakit Universitas Kedokteran Tiongkok, Taichung, Taiwan (DMR-106-122).

Referensi

1. Ke PY. Horning cell self-digestion: Autophagy wins the 2016 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Biomed J* 2017; 40: 5–8. [PubMed] [Google Scholar]
2. Walton EL. Food for thought: Autophagy researcher wins 2016 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Biomed J* 2017; 40: 1–4. [PubMed] [Google Scholar]
3. Cao QH, Liu F, Yang ZL, Fu XH, Yang ZH, Liu Q, et al. Prognostic value of autophagy related proteins ULK1, Beclin 1, ATG3, ATG5, ATG7, ATG9, ATG10, ATG12, LC3B and p62/SQSTM1 in gastric cancer. *Am J Transl Res*. 2016; 8: 3831–3847. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
4. Tooze SA, Dikic I. Autophagy Captures the Nobel Prize. *Cell*. 2016; 167: 1433–1435. [PubMed] [Google Scholar]
5. Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Reciprocal Crosstalk Between Autophagic and Endocrine Signaling in Metabolic Homeostasis. *Endocr Rev*. 2017; 38: 69–102. [PubMed] [Google Scholar]
6. Yoshida GJ. Therapeutic strategies of drug repositioning targeting autophagy to induce cancer cell death: from pathophysiology to treatment. *J Hematol Oncol*. 2017; 10: 67. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
7. Liu T, Yang P, Chen H, Huang Y, Liu Y, Wang Y, et al. Global analysis of differential gene expression related to long-term sperm storage in oviduct of Chinese Soft-Shell Turtle *Pelodiscus sinensis*. *Sci Rep*. 2016; 6: 33296. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
8. Chen W, Sun Y, Liu K, Sun X. Autophagy: a double-edged sword for neuronal survival after cerebral ischemia. *Neural Regen Res*. 2014; 9: 1210–1216. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
9. Sannigrahi MK, Singh V, Sharma R, Panda NK, Khullar M. Role of autophagy in head and neck cancer and therapeutic resistance. *Oral Dis*. 2015; 21: 283–291. [PubMed] [Google Scholar]
10. Lozy F, Karantza V. Autophagy and cancer cell metabolism. *Semin Cell Dev Biol*. 2012; 23: 395–401. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
11. Lin LT, Dawson PW, Richardson CD. Viral interactions with macroautophagy: a double-edged sword. *Virology*. 2010; 402: 1–10. [PubMed] [Google Scholar]
12. Morel E, Mehrpour M, Botti J, Dupont N, Hamat A, Nascimbeni AC, et al. Autophagy: A Druggable Process. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2017; 57: 375–398. [PubMed] [Google Scholar]
13. Lippai M, Szatmari Z. Autophagy—from molecular mechanisms to clinical relevance. *Cell Biol Toxicol*. 2017; 33: 145–168. [PubMed] [Google Scholar]
14. He Q, Sha S, Sun L, Zhang J, Dong M. GLP-1 analogue improves hepatic lipid accumulation by inducing autophagy via AMPK/ mTOR pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016; 476: 196–203. [PubMed] [Google Scholar]
15. Kawamori R. What is the natural history of type 2 diabetes mellitus. *Nihon Rinsho*. 2015; 73: 363–372. [PubMed] [Google Scholar]
16. Lin Y, Sun Z. *In vivo* pancreatic beta-cell-specific expression of antiaging gene Klotho: a novel approach for preserving beta-cells in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2015; 64: 1444–1458. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
17. Wilson CM, Magnaudeix A, Yardin C, Terro F. Autophagy dysfunction and its link to Alzheimer's disease and type II diabetes mellitus. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014; 13: 226–246. [PubMed] [Google Scholar]
18. Kitamura T. The role of FOXO1 in beta-cell failure and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2013; 9: 615–623. [PubMed] [Google Scholar]
19. Yan J, Feng Z, Liu J, Shen W, Wang Y, Wertz K, et al. Enhanced autophagy plays a cardinal role in mitochondrial dysfunction in type 2 diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats: ameliorating effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate. *J Nutr Biochem*. 2012; 23: 716–724. [PubMed] [Google Scholar]
20. Rikiishi H. Autophagic and apoptotic effects of HDAC inhibitors on cancer cells. *J Biomed Biotechnol*. 2011; 2011: 830260. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
21. Larsen BD, Sorensen CS. The caspase-activated DNase: apoptosis and beyond. *FEBS J*. 2017; 284: 1160–1170. [PubMed] [Google Scholar]
22. Debatin KM. Cell death: From initial concepts to pathways to clinical applications—Personal reflections of a clinical researcher. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017; 482: 445–449. [PubMed] [Google Scholar]
23. Siegmund D, Lang I, Wajant H. Cell death-independent activities of the death receptors CD95, TRAILR1, and TRAILR2. *FEBS J*. 2017; 284: 1131–1159. [PubMed] [Google Scholar]
24. Maino B, Papparone S, Severini C, Ciotti MT, D'Agata V, Calis-sano P, et al. Drug target identification at the crossroad of neuronal apoptosis and survival. *Expert Opin Drug Discov*. 2017; 12: 24959. [PubMed] [Google Scholar]

25. Bhat TA, Chaudhary AK, Kumar S, O'Malley J, Inigo JR, Kumar R, et al.. Endoplasmic reticulum-mediated unfolded protein response and mitochondrial apoptosis in cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2017; 1867: 58–66. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Yin S, Liu X, Fan L, Hu H. Mechanisms of cell death induction by food-borne mycotoxins. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Nemazee D. Mechanisms of central tolerance for B cells. *Nat Rev Immunol*. 2017. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Barnhart BC, Alappat EC, Peter ME. The CD95 type I/type II model. *Semin Immunol*. 2003; 15: 185–193. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Schultz DR, Harrington WJ Jr. Apoptosis: programmed cell death at a molecular level. *Semin Arthritis Rheum*. 2003; 32: 345–369. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Wajant H. The Fas signaling pathway: more than a paradigm. *Science*. 2002; 296: 1635–1636. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Eldadah BA, Faden AL. Caspase pathways, neuronal apoptosis, and CNS injury. *J Neurotrauma*. 2000; 17: 811–829. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Guchelaar HJ, Vermes A, Vermes I, Haanen C. Apoptosis: molecular mechanisms and implications for cancer chemotherapy. *Pharm World Sci*. 1997; 19: 119–125. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Tomita T. Apoptosis in pancreatic beta-islet cells in Type 2 diabetes. *Bosn J Basic Med Sci*. 2016; 16: 162–179. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Kollek M, Muller A, Egle A, Erlacher M. Bcl-2 proteins in development, health, and disease of the hematopoietic system. *FEBS J*. 2016; 283: 2779–2810. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Moe GW, Marin-Garcia J. Role of cell death in the progression of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2016; 21: 157–167. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Green DR, Llambi F. Cell Death Signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015; 7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Mc Gee MM. Targeting the Mitotic Catastrophe Signaling Pathway in Cancer. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 146282. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Anuradha R, Saraswati M, Kumar KG, Rani SH. Apoptosis of beta cells in diabetes mellitus. *DNA Cell Biol*. 2014; 33: 743–748. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Khan KH, Blanco-Codesido M, Molife LR. Cancer therapeutics: Targeting the apoptotic pathway. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014; 90: 200–219. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Yang JS, Chen GW, Hsia TC, Ho HC, Ho CC, Lin MW, et al. Diallyl disulfide induces apoptosis in human colon cancer cell line (COLO 205) through the induction of reactive oxygen species, endoplasmic reticulum stress, caspases cascade and mitochondrial-dependent pathways. *Food Chem Toxicol*. 2009; 47: 171–179. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Liao CL, Lai KC, Huang AC, Yang JS, Lin JJ, Wu SH, et al. Gallic acid inhibits migration and invasion in human osteosarcoma U-2 OS cells through suppressing the matrix metalloproteinase-2/-9, protein kinase B (PKB) and PKC signaling pathways. *Food Chem Toxicol*. 2012; 50: 1734–1740. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Harada H, Grant S. Apoptosis regulators. *Rev Clin Exp Hematol*. 2003; 7: 117–138. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Filchenkov AA. Apoptosis-reactivating agents for targeted anticancer therapy. *Biomed Khim*. 2013; 59: 119–143. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Chevet E, Hetz C, Samali A. Endoplasmic reticulum stress-activated cell reprogramming in oncogenesis. *Cancer Discov*. 2015; 5: 586–597. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Huang WW, Chiu YJ, Fan MJ, Lu HF, Yeh HF, Li KH, et al. Kaempferol induced apoptosis via endoplasmic reticulum stress and mitochondria-dependent pathway in human osteosarcoma U-2 OS cells. *Mol Nutr Food Res*. 2010; 54: 1585–1595. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Hurley JH, Nogales E. Next-generation electron microscopy in autophagy research. *Curr Opin Struct Biol*. 2016; 41: 211–216. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Tootz SA. Current views on the source of the autophagosome membrane. *Essays Biochem*. 2013; 55: 29–38. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Eskelinen EL, Reggiori F, Baba M, Kovacs AL, Seglen PO. Seeing is believing: the impact of electron microscopy on autophagy research. *Autophagy*. 2011; 7: 935–956. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Delorme-Axford E, Guimaraes RS, Reggiori F, Klionsky DJ. The yeast *Saccharomyces cerevisiae*: an overview of methods to study autophagy progression. *Methods*. 2015; 75: 3–12. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Guimaraes RS, Delorme-Axford E, Klionsky DJ, Reggiori F. Assays for the biochemical and ultrastructural measurement of selective and nonselective types of autophagy in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Methods*. 2015; 75: 141–150. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Villarejo-Zori B, Boya P. Autophagy and vision. *Med Sci (Paris)*. 2017; 33: 297–304. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Hurley JH, Young LN. Mechanisms of Autophagy Initiation. *Annu Rev Biochem*. 2017. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Botbol Y, Guerrero-Ros I, Macian F. Key roles of autophagy in regulating T-cell function. *Eur J Immunol*. 2016; 46: 1326–1334. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Zientara-Rytter K, Subramani S. Autophagic degradation of peroxisomes in mammals. *Biochem Soc Trans*. 2016; 44: 431–440. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Chang CH, Lee CY, Lu CC, Tsai FJ, Hsu YM, Tsao JW, et al. Resveratrol-induced autophagy and apoptosis in cisplatin-resistant human oral cancer CAR cells: A key role of AMPK and Akt/mTOR signaling. *Int J Oncol*. 2017; 50: 873–882. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Yuan CH, Horng CT, Lee CF, Chiang NN, Tsai FJ, Lu CC, et al. Epigallocatechin gallate sensitizes cisplatin-resistant oral cancer CAR cell apoptosis and autophagy through stimulating AKT/STAT3 pathway and suppressing multidrug resistance 1 signaling. *Environ Toxicol*. 2017; 32: 845–855. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Hsieh MT, Chen HP, Lu CC, Chiang JH, Wu TS, Kuo DH, et al. The novel pterostilbene derivative ANK-199 induces autophagic cell death through regulating PI3 kinase class III/beclin 1/Atg-related proteins in cisplatin-resistant CAR human oral cancer cells. *Int J Oncol*. 2014; 45: 782–794. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Huang AC, Lien JC, Lin MW, Yang JS, Wu PP, Chang SJ, et al. Tetrandrine induces cell death in SAS human oral cancer cells through caspase activation-dependent apoptosis and LC3-II and LC3-II activation-dependent autophagy. *Int J Oncol*. 2013; 43: 485–494. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Huang WW, Tsai SC, Peng SF, Lin MW, Chiang JH, Chiu YJ, et al. Kaempferol induces autophagy through AMPK and AKT signaling molecules and causes G2/M arrest via downregulation of CDK1/cyclin B in SK-HEP-1 human hepatic cancer cells. *Int J Oncol*. 2013; 42: 2069–2077. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Lin C, Tsai SC, Tseng MT, Peng SF, Kuo SC, Lin MW, et al. AKT serine/threonine protein kinase modulates baicalin-triggered autophagy in human bladder cancer T24 cells. *Int J Oncol*. 2013; 42: 993–1000. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Liu CY, Yang JS, Huang SM, Chiang JH, Chen MH, Huang LJ, et al. Smh-3 induces G(2)/M arrest and apoptosis through calcium-mediated endoplasmic reticulum stress and mitochondrial signaling in human hepatocellular carcinoma Hep3B cells. *Oncol Rep*. 2013; 29: 751–762. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Tsai SC, Yang JS, Peng SF, Lu CC, Chiang JH, Chung JG, et al. Bufalin increases sensitivity to AKT/mTOR-induced autophagic cell death in SK-HEP-1 human hepatocellular carcinoma cells. *Int J Oncol*. 2012; 41: 1431–1442. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Lv XX, Liu SS, Hu ZW. Autophagy-inducing natural compounds: a treasure resource for developing therapeutics against tissue fibrosis. *J Asian Nat Prod Res*. 2017; 19: 101–108. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Wu DJ, Adamopoulos IE. Autophagy and autoimmunity. *Clin Immunol*. 2017; 176: 55–62. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Papandreou ME, Tavernarakis N. Autophagy and the endo/exosomal pathways in health and disease. *Biotechnol J*. 2017; 12. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Tan YQ, Zhang J, Zhou G. Autophagy and its implication in human oral diseases. *Autophagy*. 2017; 13: 225–236. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Mowers EE, Sharifi MN, Macleod KF. Autophagy in cancer metastasis. *Oncogene*. 2017; 36: 1619–1630. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Li Q, Liu Y, Sun M. Autophagy and Alzheimer's Disease. *Cell Mol Neurobiol*. 2017; 37: 377–388. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Zimmermann A, Kainz N, Andryushkova A, Hofer S, Madeo F, Carmona-Gutierrez D. Autophagy: one more Nobel Prize for yeast. *Microb Cell*. 2016; 3: 579–581. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Munz C. The Autophagic Machinery in Viral Exocytosis. *Front Microbiol*. 2017; 8: 269. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Palleria C, Leporini C, Maida F, Succurro E, De Sarro G, Arturi F, et al. Potential effects of current drug therapies on cognitive impairment in patients with type 2 diabetes. *Front Neuroendocrinol*. 2016; 42: 76–92. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Xue LY, Chiu SM, Azizuddin K, Joseph S, Oleinick NL. The death of human cancer cells following photodynamic therapy: apoptosis competence is necessary for Bcl-2 protection but not for induction of autophagy. *Photochem Photobiol*. 2007; 83: 1016–1023. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Lavallard VJ, Meijer AJ, Codogno P, Gual P. Autophagy, signaling and obesity. *Pharmacol Res*. 2012; 66: 513–525. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Meijer AJ, Codogno P. Autophagy: regulation and role in disease. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2009; 46: 210–240. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Yan L, Sadoshima J, Vatner DE, Vatner SF. Autophagy: a novel protective mechanism in chronic ischemia. *Cell Cycle*. 2006; 5: 1175–1177. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Fu D, Yu JY, Yang S, Wu M, Hammad SM, Connell AR, et al. Survival or death: a dual role for autophagy in stress-induced pericyte loss in diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2016; 59: 2251–2261. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Kabbage M, Williams B, Dickman MB. Cell death control: the interplay of apoptosis and autophagy in the pathogenicity of Scleroderma scleroderma. *PLoS Pathog*. 2013; 9: e1003287. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Harr MW, Distelhorst CW. Apoptosis and autophagy: decoding calcium signals that mediate life or death. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010; 2: a005579. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Tyler MA, Ulasov IV, Lesniak MS. Cancer cell death by design: apoptosis, autophagy and glioma virotherapy. *Autophagy*. 2009; 5: 856–857. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Ricci MS, Zong WX. Chemotherapeutic approaches for targeting cell death pathways. *Oncologist*. 2006; 11: 342–357. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Mizumura K, Maruoka S, Gon Y, Choi AM, Hashimoto S. The role of necroptosis in pulmonary diseases. *Respir Investig*. 2016; 54: 407–412. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Inoue H, Tani K. Multimodal immunogenic cancer cell death as a consequence of anticancer cytotoxic treatments. *Cell Death Differ*. 2014; 21: 39–49. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Kaiser WJ, Sridharan H, Huang C, Mandal P, Upton JW, Gough PJ, et al. Toll-like receptor 3-mediated necrosis via TRIF, RIP3, and MLKL. *J Biol Chem*. 2013; 288: 31268–31279. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Morgan MJ, Liu ZG. Programmed cell death with a necrotic-like phenotype. *Biomol Concepts*. 2013; 4: 259–275. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Linkermann A, De Zen F, Weinberg J, Kunzendorf U, Krautwald S. Programmed necrosis in acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 3412–3419. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Li J, McQuade T, Siemer AB, Napetschnig J, Moriwaki K, Hsiao YS, et al. The RIP1/RIP3 necrosome forms a functional amyloid signaling complex required for programmed necrosis. *Cell*. 2012; 150: 339–350. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
87. Andon FT, Fadeel B. Programmed cell death: molecular mechanisms and implications for safety assessment of nanomaterials. *Acc Chem Res*. 2013; 46: 733–742. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
88. Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G. RIP kinases initiate programmed necrosis. *J Mol Cell Biol*. 2009; 1: 8–10. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

89. Conrad M, Angeli JP, Vandenabeele P, Stockwell BR. Regulated necrosis: disease relevance and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov.* 2016; 15: 348–366. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
90. Liu H, He Z, Simon HU. Targeting autophagy as a potential therapeutic approach for melanoma therapy. *Semin Cancer Biol.* 2013; 23: 352–360. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
91. Belanger M, Rodrigues PH, Dunn WA Jr., Progulsk-Fox A. Autophagy: a highway for *Porphyromonas gingivalis* in endothelial cells. *Autophagy.* 2006; 2: 165–170. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
92. Yang Y, Liang C. MicroRNAs: an emerging player in autophagy. *ScienceOpen Res.* 2015; 2015. [[Google Scholar](#)]
93. Qi W, Liang W, Jiang H, Muiyee Wayne M. The function of miRNA in hepatic cancer stem cell. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 358902. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
94. Salmimen A, Kaamiranta K, Kauppinen A. AMPK and HIF signaling pathways regulate both longevity and cancer growth: the good news and the bad news about survival mechanisms. *Biogerontology.* 2016; 17: 655–680. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
95. Kume S, Koya D. Autophagy: A Novel Therapeutic Target for Diabetic Nephropathy. *Diabetes Metab J.* 2015; 39: 451–460. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
96. Cetrullo S, D'Adamo S, Tantini B, Borzi RM, Flamigni F. mTOR, AMPK, and Sirt1: Key Players in Metabolic Stress Management. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2015; 25: 59–75. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
97. Dunlop EA, Tee AR. mTOR and autophagy: a dynamic relationship governed by nutrients and energy. *Semin Cell Dev Biol.* 2014; 36: 121–129. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
98. Sridharan S, Jain K, Basu A. Regulation of autophagy by kinases. *Cancers (Basel)* 2011; 3: 2630–2654. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
99. Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell.* 2011; 147: 728–741. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
100. Hou WH, Li CY, Chen LH, Wang LY, Kuo KN, Shen HN, et al. Prevalence of hand syndromes among patients with diabetes mellitus in Taiwan: A population-based study. *J Diabetes.* 2016. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
101. Chen SY, Hsu YM, Lin YJ, Huang YC, Chen CJ, Lin WD, et al. Current concepts regarding developmental mechanisms in diabetic retinopathy in Taiwan. *Biomedicine (Taipei).* 2016; 6: 7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
102. Middleton P, Crowther CA, Simmonds L. Different intensities of glycaemic control for pregnant women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016CD008540. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
103. Adeshara KA, Diwan AG, Tupe RS. Diabetes and Complications: Cellular Signaling Pathways, Current Understanding and Targeted Therapies. *Curr Drug Targets.* 2016; 17: 1309–1328. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
104. Zatalia SR, Sanusi H. The role of antioxidants in the pathophysiology, complications, and management of diabetes mellitus. *Acta Med Indones.* 2013; 45: 141–147. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
105. Resl M, Clodi M. Diabetes and cardiovascular complications. *Wien Med Wochenschr.* 2010; 160: 3–7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
106. Hahr AJ, Molitch ME. Diabetes, cardiovascular risk and nephropathy. *Cardiol Clin.* 2010; 28: 467–475. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
107. Balakumar P, Maung UK, Jagadeesh G. Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Pharmacol Res.* 2016; 113: 600–609. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
108. Nowotny K, Jung T, Hohn A, Weber D, Grune T. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules.* 2015; 5: 194–222. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
109. Ministry of Health and Welfare ROC (Taiwan). <http://www.mohw.gov.tw/news/572256044>. Published. 2015. Updated Accessed.
110. Boldison J, Wong FS. Immune and Pancreatic beta Cell Interactions in Type 1 Diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2016. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
111. Kesavadev J. Insulin pump therapy in pregnancy. *J Pak Med Assoc.* 2016; 66: S39–S44. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
112. Zou D, Ye Y, Zou N, Yu J. Analysis of risk factors and their interactions in type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional survey in Guilin, China. *J Diabetes Investig.* 2016. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
113. Hotta-Iwamura C, Tarbell KV. Type 1 diabetes genetic susceptibility and dendritic cell function: potential targets for treatment. *J Leukoc Biol.* 2016; 100: 65–80. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
114. Sakai S, Tanimoto K, Imbe A, Inaba Y, Shishikura K, Tanimoto Y, et al. Decreased beta-Cell Function Is Associated with Reduced Skeletal Muscle Mass in Japanese Subjects without Diabetes. *PLoS One.* 2016; 11: e0162603. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
115. Honarodost M, Arefian E, Soleimani M, Soudi S, Sarookhani MR. Development of Insulin Resistance through Induction of miRNA-135 in C2C12 Cells. *Cell J.* 2016; 18: 353–361. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
116. Rezai S, LoBue S, Henderson CE. Diabetes prevention: Reproductive age women affected by insulin resistance. *Womens Health (Lond).* 2016; 12: 427–432. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
117. Arias-Loste MT, Ranchal I, Romero-Gomez M, Crespo J. Irisin, a link among fatty liver disease, physical inactivity and insulin resistance. *Int J Mol Sci.* 2014; 15: 23163–23178. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
118. Viecelli C, Remonti LR, Hirakata VN, Mastella LS, Gnielka V, Oppermann ML, et al. Weight gain adequacy and pregnancy outcomes in gestational diabetes: a meta-analysis. *Obes Rev.* 2017; 18: 567–580. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
119. Logan KM, Gale C, Hyde MJ, Santhakumaran S, Modi N. Diabetes in pregnancy and infant adiposity: systematic review and metaanalysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017; 102: F65–F72. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
120. Tian J, Lian F, Yang L, Tong X. Evaluation of Chinese Herbal Medicine Jintida in Type 2 Diabetes Patients based on Stratification: Results of Subgroup Analysis from 12-Week Trial. *J Diabetes.* 2017. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
121. Garabadu D, Krishnamurthy S. Metformin attenuates hepatic insulin resistance in type-2 diabetic rats through PI3 K/Akt/GLUT-4 signalling independent to bicuculline-sensitive GABAA receptor stimulation. *Pharm Biol.* 2017; 55: 722–728. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
122. Eaton SB, Eaton SB. Physical Inactivity, Obesity, and Type 2 Diabetes: An Evolutionary Perspective. *Res Q Exerc Sport.* 2017; 88: 1–8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
123. Wong P, Weiner MG, Hwang WT, Yang YX. Insulin therapy and colorectal adenomas in patients with diabetes mellitus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012; 21: 1833–1840. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
124. Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology.* 2004; 127: 1044–1050. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
125. Marnif HI, Al-Sunoussi SI. Pancreatic beta Cell Mass Death. *Front Pharmacol.* 2016; 7: 83. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
126. Lee MS. Role of islet beta cell autophagy in the pathogenesis of diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2014; 25: 620–627. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
127. Wang Y, Li YB, Yin JJ, Wang Y, Zhu LB, Xie GY, et al. Autophagy regulates inflammation following oxidative injury in diabetes. *Autophagy.* 2013; 9: 272–277. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
128. Hur KY, Jung HS, Lee MS. Role of autophagy in beta-cell function and mass. *Diabetes Obes Metab.* 2010; 12 Suppl 2: 20–26. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
129. Montane J, Cadavez L, Novials A. Stress and the inflammatory process: a major cause of pancreatic cell death in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014; 7: 25–34. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
130. Quan W, Jo EK, Lee MS. Role of pancreatic beta-cell death and inflammation in diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15: Suppl 3 141–151. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
131. Lee MS, Kim KA, Kim HS. Role of pancreatic beta-cell death and cell death-associated inflammation in diabetes. *Curr Mol Med.* 2012; 12: 1297–1310. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
132. Rivera JF, Costes S, Gurlo T, Glabe CG, Butler PC. Autophagy defends pancreatic beta cells from human islet amyloid polypeptide- induced toxicity. *J Clin Invest.* 2014; 124: 3489–3500. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
133. Kim J, Cheon H, Jeong YT, Quan W, Kim KH, Cho JM, et al. Amyloidogenic peptide oligomer accumulation in autophagy-deficient beta cells induces diabetes. *J Clin Invest.* 2014; 124: 3311–3324. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
134. Lo MC, Chen MH, Lee WS, Lu CI, Chang CR, Kao SH, et al. Nepsilon-(carboxymethyl) lysine-induced mitochondrial fission and mitophagy cause decreased insulin secretion from beta-cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015; 309: E829–E839. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
135. Las G, Shirihai OS. The role of autophagy in beta-cell lipotoxicity and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2010; 12 Suppl 2: 15–19. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
136. Fujitani Y, Kawamori R, Watada H. The role of autophagy in pancreatic beta-cell and diabetes. *Autophagy.* 2009; 5: 280–282. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
137. Abe H, Uchida T, Hara A, Mizukami H, Komiya K, Koike M, et al. Exendin-4 improves beta-cell function in autophagy-deficient beta-cells. *Endocrinology.* 2013; 154: 4512–4524. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
138. Ebato C, Uchida T, Arakawa M, Komatsu M, Ueno T, Komiya K, et al. Autophagy is important in islet homeostasis and compensatory increase of beta cell mass in response to high-fat diet. *Cell Metab.* 2008; 8: 325–332. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
139. Demirtas L, Guclu A, Erdur FM, Akbas EM, Ozcicek A, Onk D, et al. Apoptosis, autophagy & endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *Indian J Med Res.* 2016; 144: 515–524. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
140. Pabon MA, Ma KC, Choi AM. Autophagy and Obesity-Related Lung Disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2016; 54: 636–646. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
141. Wang S, Sun QQ, Xiang B, Li XJ. Pancreatic islet cell autophagy during aging in rats. *Clin Invest Med.* 2013; 36: E72–E80. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
142. Bartolome A, Guillen C, Benito M. Autophagy plays a protective role in endoplasmic reticulum stress-mediated pancreatic beta cell death. *Autophagy.* 2012; 8: 1757–1768. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
143. Masini M, Lupi R, Bugliani M, Boggi U, Filippini F, Masiello P, et al. A role for autophagy in beta-cell life and death. *Islets.* 2009; 1: 157–159. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
144. Jiang Y, Huang W, Wang J, Xu Z, He J, Lin X, et al. Metformin plays a dual role in MIN6 pancreatic beta cell function through AMPK-dependent autophagy. *Int J Biol Sci.* 2014; 10: 268–277. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
145. Masini M, Bugliani M, Lupi R, del Guerra S, Boggi U, Filippini F, et al. Autophagy in human type 2 diabetes pancreatic beta cells. *Diabetologia.* 2009; 52: 1083–1086. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
146. Zakeri Z, Melendez A, Lockshin RA. Detection of autophagy in cell death. *Methods Enzymol.* 2008; 442: 289–306. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
147. Gurusamy N, Das DK. Detection of cell death by autophagy. *Methods Mol Biol.* 2009; 559: 95–103. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
148. Yu FS, Yu CS, Chen JC, Yang JL, Lu HF, Chang SJ, et al. Tetrandrine induces apoptosis via caspase-8, -9, and -3 and poly (ADP ribose) polymerase dependent pathways and autophagy through beclin-1/LC3-I, II signaling pathways in human oral cancer HSC-3 cells. *Environ Toxicol.* 2016; 31: 395–406. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
149. Scheen AJ. Pharmacotherapy of 'treatment resistant' type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother.* 2017; 18: 503–515. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

150. Scheen AJ. DPP-4 inhibitor plus SGLT-2 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: from rationale to clinical aspects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016; 12: 1407–1417. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
151. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18: 203–216. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
152. Triplitt C, Solis-Herrera C. GLP-1 Receptor Agonists: Practical Considerations for Clinical Practice. *Diabetes Educ*. 2015; 41: 32S–46S. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
153. Altat QA, Barnett AH, Tahrani AA. Novel therapeutics for type 2 diabetes: insulin resistance. *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17: 31934. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
154. Pawlyk AC, Giacomini KM, McKeon C, Shuldiner AR, Florez JC. Metformin pharmacogenomics: current status and future directions. *Diabetes*. 2014; 63: 2590–2599. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
155. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Lederc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)*. 2012; 122: 253–270. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
156. Schroner Z, Javorsky M, Kozarova M, Tkac I. Pharmacogenetics of oral antidiabetic treatment. *Bratisl Lek Listy*. 2011; 112: 441–446. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
157. Shah IM, Mackay SP, McKay GA. Therapeutic strategies in the treatment of diabetic nephropathy—a translational medicine approach. *Curr Med Chem*. 2009; 16: 997–1016. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
158. Caballero AE. Long-term studies of treatments for type 2 diabetes. *Postgrad Med*. 2017; 129: 352–365. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
159. Mayerson AB, Inzucchi SE. Type 2 diabetes therapy. A pathophysiologically based approach. *Postgrad Med*. 2002; 111: 83–84, 87–92, 95. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
160. Quillen DM, Kuritzky L. Type 2 diabetes management: a comprehensive clinical review of oral medications. *Compr Ther*. 2002; 28: 50–61. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
161. Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A et al. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013CD009008. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
162. Lamos EL, Stein SA, Davis SN. Sulfonylureas and meglitinides: historical and contemporary issues. *Panminerva Med*. 2013; 55: 239–251. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
163. Drugs for type 2 diabetes. *Med Lett Drugs Ther*. 2017; 59: 9–18. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
164. Feng Y, Yang H. Metformin—a potentially effective drug for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29: 2016. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
165. Liu F, Yan L, Wang Z, Lu Y, Chu Y, Li X, et al. Metformin therapy and risk of colorectal adenomas and colorectal cancer in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8: 16017–16026. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
166. Tan MH, Alquraini H, Mizokami-Stout K, MacEachern M. Metformin: From Research to Clinical Practice. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016; 45: 819–843. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
167. Anabtawi A, Miles JM. Metformin: Nonglycemic Effects and Potential Novel Indications. *Endocr Pract*. 2016; 22: 999–1007. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
168. Katsuta H, Ishida H. Alpha glucosidase inhibitor. *Nihon Rinsho*. 2006; 64 Suppl 9: 637–645. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
169. Tielmans A, Virally M, Coupaye M, Laloi-Michel M, Meas T, Guillausseau PJ. Drug treatment in type 2 diabetes (part 2). *Presse Med*. 2007; 36: 467–474. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
170. Baba S. Pioglitazone: a review of Japanese clinical studies. *Curr Med Res Opin*. 2001; 17: 166–189. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
171. Smith JD, Mills E, Carlisle SE. Treatment of Pediatric Type 2 Diabetes. *Ann Pharmacother*. 2016; 50: 768–777. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
172. Klein J, Charach R, Sheiner E. Treating diabetes during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*. 2015; 16: 357–368. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
173. Soccio RE, Chen ER, Lazar MA. Thiazolidinediones and the promise of insulin sensitization in type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2014; 20: 573–591. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
174. Hostialek U, Gwilt M, Hildemann S. Therapeutic Use of Metformin in Prediabetes and Diabetes Prevention. *Drugs*. 2015; 75: 107194. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
175. Ryan G. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor use in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease or risk factors. *Postgrad Med*. 2015; 127: 842–854. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
176. Mamza J, Marlin C, Wang C, Chokkalingam K, Idris I. DPP-4 inhibitor therapy and bone fractures in people with Type 2 diabetes—A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016; 116: 288–298. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
177. Wright JJ, Tylee TS. Pharmacologic Therapy of Type 2 Diabetes. *Med Clin North Am*. 2016; 100: 647–663. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
178. Sharma SK, Panneerselvam A, Singh KP, Parmar G, Gadge P, Swami OC. Teneeligiptin in management of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2016; 9: 251–260. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
179. Tella SH, Rendell MS. Glucagon-like polypeptide agonists in type 2 diabetes mellitus: efficacy and tolerability, a balance. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015; 6: 109–134. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
180. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Lancet*. 2014; 384: 2228–2234. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
181. Rowzee AM, Cawley NX, Chiorini JA, Di Pasquale G. Glucagonlike peptide-1 gene therapy. *Exp Diabetes Res*. 2011; 2011: 601047. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
182. Gallwitz B. Glucagon-like peptide-1 analogues for Type 2 diabetes mellitus: current and emerging agents. *Drugs*. 2011; 71: 1675–1688. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
183. Tzetos M, Olin JL. Glucagon-like peptide-1 analog and insulin combination therapy in the management of adults with type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*. 2010; 44: 1294–1300. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
184. Mundil D, Cameron-Vendrig A, Husain M. GLP-1 receptor agonists: a clinical perspective on cardiovascular effects. *Diab Vasc Dis Res*. 2012; 9: 95–108. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
185. Trujillo JM, Nuffer W. GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes mellitus: recent developments and emerging agents. *Pharmacotherapy*. 2014; 34: 1174–1186. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
186. Vos RC, van Avendonk MJ, Jansen H, Goudswaard AN, van den Donk M, Gorter K, et al. Insulin monotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 9: CD006992. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
187. Barnosky A, Shah L, Meah F, Emanuele N, Emanuele MA, Mazhari A. A primer on concentrated insulins: what an internist should know. *Postgrad Med*. 2016; 128: 381–390. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
188. Millstein R, Becerra NM, Shubrook JH. Insulin pumps: Beyond basal-bolus. *Cleve Clin J Med*. 2015; 82: 835–842. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
189. Meah F, Juneja R. Insulin tactics in type 2 diabetes. *Med Clin North Am*. 2015; 99: 157–186. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
190. Keating GM. Insulin detemir: a review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs*. 2012; 72: 2255–2287. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
191. Meneghini LF. Insulin therapy for type 2 diabetes. *Endocrine*. 2013; 43: 529–534. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Artikel-artikel dari BioMedicine disediakan di sini dengan izin dari **EDP Sciences**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5479440/>

terjemahan bebas Admin dgn bantuan Google Translate