

# Il Carico orale di glucosio: cosa si aspetta il clinico

M. Cignarelli, O. Lamacchia

Unità di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche e del Lavoro, Università degli Studi di Foggia

## Riassunto

La disfunzione delle cellule beta recita un ruolo fondamentale nello sviluppo e nella progressione dell'alterata tolleranza al glucosio, soprattutto nella fase in cui sarebbe estremamente opportuna un'efficace funzionalità delle isole pancreatiche al fine di compensare lo stato di insulino-resistenza. Nella storia naturale del diabete mellito tipo 2, la dinamica della secrezione dell'insulina viene alterata precocemente, con la tipica riduzione della fase precoce della secrezione insulinica. In particolare, i soggetti con alterata glicemia a digiuno (IFG) presentano una riduzione della fase precoce della secrezione ed una fase tardiva della secrezione insulinica meno compromessa rispetto ai soggetti con ridotta tolleranza ai carboidrati (IGT). I soggetti con IGT presentano invece difetti severi nella secrezione insulinica sia nella fase precoce che in quella tardiva. Pertanto il ridotto rapporto  $\Delta I_{0-30} / \Delta G_{0-30}$  (indice insulinogenico) è un dato consistente nei soggetti con IFG e IGT e sta ad indicare una iniziale inerzia nella risposta della secrezione insulinica all'OGTT. I soggetti con IFG ed IGT sono anche insulino-resistenti (presentano un elevato HOMA-IR, che è un marker surrogato di insulino sensibilità) ma con differenze nei siti di insulino-resistenza. I soggetti con IFG hanno prevalentemente insulino-resistenza epatica e normale sensibilità insulinica muscolare, mentre i soggetti con IGT presentano una normale o lieve riduzione della sensibilità insulinica epatica e una moderata-severa insulino-resistenza muscolare. Le modificazioni funzionali rispecchiano le modificazioni istologiche osservate nelle isole pancreatiche dove, in seguito ad una riduzione delle cellule  $\beta$  ed espansione delle cellule  $\alpha$ , si sviluppa un disequilibrio. La riduzione del-

la massa  $\beta$ -cellulare è dovuta ad un aumento netto dell'apoptosi, una condizione che può essere accelerata dalla glucotossicità e dalla lipotossicità. Pertanto, nel diabete mellito tipo 2 sembra svilupparsi un circolo vizioso in cui l'iniziale difetto di secrezione ormonale pancreatico contribuisce al progressivo deterioramento metabolico che, a sua volta, riduce la massa e la funzionalità  $\beta$ -cellulare. I meccanismi patogenetici del diabete mellito tipo 2 sono molto eterogenei e coinvolgono non solo la secrezione ma anche l'azione dell'insulina. Selezionando soggetti con un HOMA-IR superiore al 75° percentile ed un normale indice insulinogenico (fenotipo insulino-resistenza) e soggetti con un indice insulinogenico inferiore al 25° percentile (fenotipo ridotta secrezione insulinica), il 36% dei pazienti con IGT appartiene al primo fenotipo, il 16% al secondo mentre il 56% rientra simultaneamente in entrambe le categorie. I rispettivi fenotipi si associano in varia misura a vari profili metabolici che potrebbero caratterizzare gradi diversi di rischio di complicanze, soprattutto cardiovascolari. Dal confronto dei parametri clinici e metabolici dei primi due gruppi emergono, a carico del fenotipo insulino-resistenza, valori di colesterolo totale e trigliceridi più elevati, valori di colesterolo HDL più bassi e valori di pressione sistolica e diastolica più elevati. Una attenta fenotipizzazione ottenuta mediante lo studio dell'OGTT, potrebbe quindi, non solo permettere una più accurata stratificazione del rischio, ma soprattutto indirizzare il trattamento farmacologico nella convinzione che una terapia più mirata sul movente patogenetico preponderante possa contribuire ad un controllo metabolico migliore e più duraturo.

## Summary

### OGTT: what are the clinician's expectations?

The dysfunction of the  $\beta$  cells plays an important role in the development and the progression of the impaired glucose tolerance towards Type 2 Diabetes Mellitus (TD2M),

above all in the phase in which an effective secretory capacity of the pancreatic cells would be extremely opportune in order to tackle the insulin-resistance. In the natural history of TD2M the  $\beta$  cells secretory capacity is precociously impaired, with the typical reduction of the early-phase

insulin release. In particular, subjects with isolated Impaired Fasting Glucose (IFG) manifest a decrease in early-phase insulin response to oral glucose tolerance test (OGTT). However, late-phase plasma insulin response during OGTT is less severely impaired than in Impaired Glucose Tolerance (IGT). Subjects with IGT have severe defects in both early- and late-phase insulin responses to oral glucose. Thus, reduced insulinogenic index ( $\Delta I_{0-30} / \Delta G_{0-30}$ ) is a consistent finding in subjects with IGT and IFG, indicating an impaired early insulin secretory response to OGTT. Both IGT and IFG are also insulin-resistant states (they have a significantly elevated HOMA-IR, that is a surrogate measure of insulin sensitivity) but they differ in site of insulin resistance. Subjects with IFG predominantly have hepatic insulin resistance and normal muscle insulin sensitivity, while individuals with IGT have normal to slightly reduced hepatic insulin sensitivity and moderate to severe muscle insulin resistance. The functional modifications reflect the histological modifications observed in the pancreatic islets where, as consequence of a reduction of the  $\beta$  cells and the expansion of the  $\alpha$  cells a functional endocrine imbalance develops. The reduction of the  $\beta$  cells is due to an increase in the apoptosis, a condition which has been supposed to be enhanced by gluco- and lipotoxicity related mechanisms. Therefore, in the T2DM a vicious circle, in which the initial pancreatic secretion defect contributes to the progressive metabolic deterioration which, in turn, reduces

either the  $\beta$  cells mass or its functionality, is hypothesized. Therefore, the pathogenetic mechanisms of the T2DM are very heterogeneous and involve different defects of both insulin secretion and tissue insulin sensitivity, which account for different clinical phenotypes of the disease. Selecting subjects with HOMA-IR higher than the 75<sup>o</sup> percentile but with normal insulinogenic index (insulin-resistant phenotype) and subjects with an insulinogenic index lower than the 25<sup>o</sup> percentile (reduced insulin-secretion phenotype), the 36% of the patients with IGR belongs to the first phenotypes and 16% to the second, while the 58% is simultaneously included in both categories. The respective phenotypes are indeed associated to several metabolic profiles which in turn characterize different risk class of complications. From the comparison of the clinical and metabolic parameters of the two groups, distinguished on the basis of the glycemic and insulinemic responses to the OGTT, the subjects with insulin-resistant phenotype present higher levels of total cholesterol and triglycerides, lower cholesterol-HDL concentrations and higher values of arterial systolic and diastolic pressure. A careful investigation obtained by the study of the OGTT, could therefore, not only allow a more careful stratification of the risk, but above all could address the pharmacological treatment in the conviction that a therapy tailored on the preponderant pathogenetic cause can contribute to a better and lasting metabolic control.

## Introduzione

L'omeostasi del glucosio nell'organismo è strettamente controllata, e conseguentemente la glicemia a digiuno è mantenuta in un range molto circoscritto (70-90 mg/dl). Nel diabete mellito tipo 2 sia la secrezione sia la sensibilità all'insulina sono alterate<sup>1</sup> e l'iperglicemia cronica è la caratteristica di questo frequente disordine metabolico. Diversamente dal diabete mellito tipo 1, nel quale l'insorgenza della malattia è relativamente acuta, il decorso del diabete mellito tipo 2 è lento e le anomalie metaboliche che sfociano nell'iperglicemia si stabiliscono molto tempo prima della sua diagnosi. La condizione nella quale sono presenti anomalie del metabolismo glucidico, ma con valori glicemici inferiori al livello soglia necessario per formulare la diagnosi di diabete, comprende due categorie di elevato rischio: IFG (impaired fasting glucose) e IGT (impaired glucose tolerance). L'IFG comprende soggetti con glicemia plasmatica a digiuno (FPG) > 100 ed < 126 ma con normale risposta al carico glucidico. L'IGT comprende soggetti con escursione abnorme della glicemia all'OGTT (glicemia plasmatica a 2 h  $\geq$  140 mg/dl ma < 200 mg/dl), ma con concentrazione normale di FPG. Esistono infine soggetti con combinazione di IGT ed IFG<sup>2</sup>. Studi epidemiologici, che hanno confrontato la prevalenza di IFG e IGT, hanno dimostrato che esse definiscono due popolazioni distinte, con sovrapposizione solamente parziale. Solo una piccola percentuale di soggetti con IGT (20-25%) presentava una FPG > 110 mg/dl e oltre la metà dei soggetti con IFG presentava la glicemia a 2 h < 140 mg/dl. IGT e IFG differiscono nella distribuzione per età e sesso. La

prevalenza di entrambe le categorie aumenta con l'età, ma prima di 55 anni mentre l'IGT è più frequente nelle donne, la prevalenza di IFG è più elevata di oltre il doppio negli uomini, rispetto alle donne. Le differenze fra IFG ed IGT relativamente a prevalenza, età e sesso, come anche alla mancanza della loro sovrapposibilità, indicano che anche se IFG ed IGT rappresentano stadi intermedi di intolleranza glucidica, probabilmente sono condizioni distinte con meccanismi etiopatogenetici differenti.

## Omeostasi normale del glucosio

Nello stato post-assorbitivo (mattino a digiuno) la maggior parte (65-70%) della captazione del glucosio (2 mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  min<sup>-1</sup>) avviene nei tessuti insensibili all'insulina (cervello, eritrociti e tessuti splancnici)<sup>3</sup> ed è controbilanciata da un equivalente tasso di produzione endogena, principalmente da parte del fegato<sup>3</sup> e, in misura minore, dal rene<sup>4</sup>. Pertanto la produzione di glucosio epatico contribuisce in maniera primaria alla concentrazione della FPG<sup>5</sup> ed è principalmente regolata dalle concentrazioni di insulina e glucagone. Dopo ingestione di glucosio l'aumento conseguente della glicemia plasmatica stimola la secrezione d'insulina. La combinazione di iperglicemia e iperinsulinemia sopprime la produzione epatica di glucosio da un lato e stimola la captazione del glucosio ingerito da parte dei tessuti splancnici e periferici (soprattutto muscolo) dall'altro, ripristinando così la normoglicemia. La captazione del glucosio epatico è di gran lunga maggiore con il glucosio orale, rispetto a quello endovenoso. Pertanto solamente il 10-15% del glucosio infuso e.v. è captato dal fegato,

mentre la frazione passa al 30-40% quando il glucosio è somministrato per via orale.

### Caratterizzazione metabolica di IFG ed IGT mediante OGTT

Per valutare i contributi dell'alterata sensibilità all'insulina e della ridotta secrezione d'insulina alla genesi di IFG ed IGT sono state impiegate numerose metodiche. Il test di tolleranza orale al glucosio (OGTT) è il più utilizzato.

#### Misura della sensibilità insulinica

La misurazione delle concentrazioni della glicemia e dell'insulina plasmatica nelle condizioni di digiuno e nel corso dell'OGTT<sup>6</sup> è stata usata per determinare alcuni indici di sensibilità all'insulina che correlano con la sensibilità all'insulina misurata con il clamp iperinsulinemico-euglicemico. Dopo l'ingestione di glucosio la soppressione della produzione epatica di glucosio è molto meno completa, rispetto a quanto avviene durante il clamp euglicemico iperinsulinemico mentre circa il 30-40% del glucosio ingerito è captato dall'area splanchnica. Di conseguenza la concentrazione della glicemia plasmatica nel corso di OGTT è influenzata dall'insulino-resistenza epatica e da quella nei tessuti periferici (muscoli), che utilizzano il 60-70% del glucosio ingerito. Pertanto gli indici della sensibilità insulinica derivati dalle concentrazioni della glicemia e dell'insulina durante l'OGTT riflettono la sensibilità muscolare ed epatica all'insulina.

#### Misura della secrezione insulinica

La secrezione dell'insulina è influenzata in maniera sostanziale dalla via di somministrazione del glucosio. Quando il glucosio è somministrato tramite il tratto intestinale si osserva una stimolazione molto maggiore della secrezione dell'insulina, rispetto a quella osservabile con iperglicemia simile ottenuta mediante glucosio iniettato e.v.. La differenza nella risposta insulinemica tra la somministrazione endovenosa e quella orale di glucosio è conosciuta come effetto incretinico ed è mediata dal peptide-1 simil glucagone (GLP-1) e dal peptide insulinotropico (GIP) glucosio-dipendente. Nel diabete mellito tipo 2 è stata osservata una secrezione ridotta di GLP-1 glucosio stimolata e questo ha un forte impatto sulla risposta insulinemica in corso di OGTT ma alcuno su quella in risposta al glucosio somministrato per via endovenosa. Gli indici di secrezione insulinica derivati dall'OGTT forniscono una stima della secrezione d'insulina in risposta allo stimolo più fisiologico della somministrazione del glucosio. L'indice insulino-genico ( $\Delta$  incrementale dell'insulina plasmatica/incremento della glicemia plasmatica) durante i primi 30 min. dell'OGTT è stato utilizzato negli studi epidemiologici come misura surrogata della prima fase della secrezione insulinica, sebbene non sia stata del tutto validata. Uno studio iniziale ha dimostrato una correlazione ( $r = 0.61$ ,  $P < 0.001$ ) tra  $\Delta I_{0-30} / \Delta G_{0-30}$  e risposta acuta dell'insulina durante l'IVGTT. Anche il rapporto  $\Delta I_{0-120} / \Delta G_{0-120}$  è stato usato come indice di secrezione insulinica durante l'OGTT<sup>7</sup>.

### L'OGTT distingue i soggetti con IGT da quelli con IFG

Nei soggetti con normale tolleranza al carico glucidico

(NGT) la glicemia raggiunge il picco al 30-60 min. nel corso di OGTT<sup>7</sup>. Da quel momento in poi essa si riduce drasticamente verso il valore basale, raggiungendo normalmente valori  $< 140$  mg/dl alla 2 h. Nei soggetti NGT il valore del picco della glicemia raramente supera 150-160 mg/dl. I soggetti con IGT isolata hanno concentrazioni di FPG simili a quelli con NGT. Tuttavia, dopo l'ingestione di glucosio, la glicemia plasmatica aumenta rapidamente a 30 min., continua a crescere a 60 min. e rimane  $> 140$  mg/dl a 120 min.<sup>7</sup>. Pertanto i pazienti con IGT manifestano due anomalie durante l'OGTT: a) innalzamento rapido e continuo della concentrazione della glicemia plasmatica e b) assenza di riduzione della glicemia plasmatica a 2 h. I soggetti con IFG invece hanno la FPG più elevata, rispetto ai soggetti con NGT o IGT<sup>8</sup>, ma dopo l'ingestione del glucosio la concentrazione della glicemia plasmatica a 30 e a 60 min. aumenta, fino a raggiungere valori di glicemia superiori a quelli di NGT e IGT. Tuttavia, diversamente da quanto avviene nei soggetti con IGT, la concentrazione plasmatica di glucosio nella IFG declina progressivamente e raggiunge valori  $< 140$  mg/dl a 120 min. Nei soggetti con IFG e IGT isolate, la concentrazione d'insulina plasmatica al 30 min. in corso di OGTT, è confrontabile o significativamente più bassa rispetto alla NGT, nonostante una concentrazione significativamente più elevata della glicemia<sup>9</sup>. Pertanto il ridotto rapporto  $\Delta I_{0-30} / \Delta G_{0-30}$  è un dato consistente nei soggetti con IFG e IGT e sta ad indicare una iniziale inerzia nella risposta della secrezione insulinica al glucosio ingerito. Anche la risposta  $\Delta I_{0-120} / \Delta G_{0-120}$  durante l'OGTT dell'insulina è significativamente ridotta nei soggetti con IFG e IGT isolate. La riduzione della risposta iniziale dell'insulina (0-30 min) durante l'OGTT in soggetti con IFG e IGT concorda con l'AIR ridotta durante l'IVGTT in tutti e due i gruppi e concorda con la riduzione della prima fase della secrezione insulinica osservata nei soggetti IGT studiati con clamp iperglicemico. Nel complesso i soggetti con IFG ed IGT hanno una riduzione della prima fase della secrezione insulinica, che può spiegare il loro elevato rischio di progressione al diabete di tipo 2 osservabile negli studi epidemiologici. Il ruolo centrale della disfunzione  $\beta$ -cellulare nella conversione dell'IGT a diabete mellito tipo 2 è sottolineato da studi di intervento, che hanno dimostrato che preservando la funzione beta cellulare si riduce il tasso di conversione dell'IGT in diabete.

### L'OGTT consente di fenotipizzare i diversi tipi di intolleranza al glucosio

IFG ed IGT rappresentano stati distinti d'intolleranza al glucosio, caratterizzati da differenti meccanismi fisiopatologici. IFG ed IGT riflettono abitualmente condizioni di insulino-resistenza, che differiscono per quanto attiene al sito dell'insulino-resistenza. I soggetti con IFG hanno insulino-resistenza prevalentemente epatica e normale sensibilità muscolare all'insulina, mentre quelli con IGT hanno sensibilità epatica all'insulina normale o lievemente ridotta associata ad insulino-resistenza muscolare da moderata a grave. I soggetti con intolleranza combinata (CGI) manifestano tutti e due i tipi di insulino resistenza in forma grave. Anche il pattern della secrezione dell'insulina differisce nei due gruppi. I soggetti con IFG isolata manifestano una

riduzione della fase iniziale della risposta dell'insulina al glucosio orale. Tuttavia la fase tardiva della risposta dell'insulina plasmatica durante l'OGTT è meno alterata, rispetto alla condizione di IGT. I soggetti con IGT hanno difetti gravi sia della fase iniziale sia di quella tardiva nelle risposte insulinemiche all'OGTT. Tali caratteristiche metaboliche contribuiscono a spiegare il differente profilo della glicemia che segue l'ingestione di glucosio in IGT, IFG e CGI. Poiché la prima fase della secrezione dell'insulina gioca un ruolo importante nella attivazione della captazione epatica di glucosio e nell'inibizione della sua produzione endogena durante un pasto o durante l'OGTT, si ipotizza che il difetto della secrezione precoce d'insulina nell'IFG e IGT sopprima in misura inferiore la produzione di glucosio epatico e contribuisca così all'innalzamento della glicemia durante i primi 60 min. dell'OGTT. In soggetti con IGT la combinazione del deficit della fase tardiva della secrezione d'insulina durante l'OGTT e l'insulino resistenza muscolare è verosimilmente causa di una minore utilizzazione del glucosio durante l'OGTT. Ne consegue che la glicemia continua ad aumentare dopo 60 min e rimane elevata anche a 120 min. I pazienti con IFG invece, iniziano con FPG elevata (a causa dell'insulino resistenza epatica) ma l'aumento incrementale della concentrazione della glicemia plasmatica a 30-60 min è solo di poco superiore a quella della NGT, e a 120 min. la concentrazione della glicemia plasmatica ritorna a valori simili a quelli della NGT, nonostante il notevole incremento iniziale. Questo si spiega per la normale sensibilità muscolare all'insulina, con risposta conservata della secrezione dell'insulina di fase tardiva, che nell'insieme mantengono una risposta incrementale della glicemia quasi normale durante l'OGTT. Infine, i soggetti con CGI iniziano con una concentrazione elevata della FPG, dovuta ad insulino-resistenza epatica, e hanno un notevole incremento della glicemia plasmatica durante l'OGTT, a causa dell'insulino-resistenza muscolare/epatica, associata a secrezione alterata dell'insulina.

L'OGTT consente di fenotipizzare il paziente con alterata regolazione glucidica in base al prevalente meccanismo patogenetico.

Recentemente è stata confrontata la funzione  $\beta$ -cellulare in soggetti con regolazione del glucosio normale (NGT; n= 126) e compromessa (IGR, inclusi i soggetti con glucosio a digiuno e/o tolleranza al glucosio alterati) in risposta ad un carico orale di glucosio 75 g. Le curve delle risposte di secrezione di peptide C/insulina indotta dal glucosio sono state analizzate con il *minimal model* per la stima della secrezione di insulina basale e post carico orale di glucosio; la capacità secretoria delle  $\beta$ -cellule è stata espressa come " $\beta$ -index". L'HOMA Insulin Resistance Index (HOMA-IR) è risultato maggiore nell'IGR, rispetto ai soggetti normali ( $p < 0.01$ ). La secrezione dell'insulina basale è risultata aumentare in funzione dell'HOMA-IR nei differenti gruppi di tolleranza al glucosio, mentre il  $\beta$ -index si è progressivamente ridotto ( $p < 0.05$ , vs i soggetti normali). Queste differenze non sono risultate essere influenzate dall'età, dal sesso e dall'indice di massa corporea (BMI)<sup>10</sup>. Quindi una compromissione della regolazione del glucosio negli individui si associa a difetti sia della secrezione sia della azione insulinica, confermando l'opinione che nella storia naturale del diabete di tipo 2 si verifica precocemen-

te una disfunzione delle cellule  $\beta$  che non consegue necessariamente all'insulino-resistenza. Questo tipo di analisi non permette di distinguere il fenotipo con prevalente insulino-resistenza rispetto a quello con preponderante interessamento della beta cellula. Quindi, tali dati sono stati ri-analizzati selezionando soggetti con HOMA-IR superiore al 75° percentile ma con normale indice insulinogenico (fenotipo insulino-resistenza) e soggetti con un indice insulinogenico inferiore al 25° percentile (fenotipo ridotta secrezione insulinica). In base a questa distinzione, il 36% dei pazienti con IGR apparteneva al primo fenotipo e il 16% al secondo, mentre ben il 58% rientrava simultaneamente in entrambe le categorie. Dal confronto dei parametri clinici e metabolici dei due gruppi, distinti quindi sulla base delle risposte glicemiche ed insulinemiche all'OGTT, emergevano, a carico del fenotipo insulino-resistenza, livelli di colesterolo totale e trigliceridi più elevati, concentrazioni di colesterolo HDL più basse e valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica più alte.

## Conclusioni

La disfunzione delle cellule alfa e beta recita un ruolo fondamentale nello sviluppo e nella progressione dell'alterata tolleranza al glucosio, soprattutto nella fase in cui sarebbe estremamente opportuna un'efficace funzionalità delle isole pancreatiche al fine di compensare lo stato di insulino-resistenza. Nella storia naturale del diabete mellito tipo 2, la dinamica della secrezione dell'insulina viene alterata precocemente, con il tipico ridotto rilascio dell'insulina nella fase precoce. La mancanza dell'effetto dell'insulino del fegato insieme all'inadeguata soppressione del glucagone sono responsabili dell'inefficace inibizione della produzione di glucosio endogeno e dell'iperglicemia che seguono l'ingestione di un carico orale di glucosio. Le modificazioni funzionali rispecchiano le modificazioni istologiche osservate nelle isole pancreatiche dove, in seguito ad una riduzione delle cellule  $\beta$  ed espansione delle cellule  $\alpha$ , si sviluppa un disequilibrio. La riduzione della massa  $\beta$ -cellulare è dovuta ad un aumento netto dell'apoptosi, una condizione che può essere accelerata dalla glucotossicità e lipotossicità. Pertanto, nel diabete mellito tipo 2 sembra svilupparsi un circolo vizioso in cui l'iniziale difetto di secrezione ormonale pancreatica contribuisce al progressivo deterioramento metabolico che, a sua volta, riduce la massa e la funzionalità  $\beta$ -cellulare. I meccanismi patogenetici del diabete mellito tipo 2 sono molto eterogenei e coinvolgono non solo la secrezione ma anche l'azione dell'insulina. I rispettivi fenotipi si associano in varia misura a vari profili metabolici che potrebbero caratterizzare gradi diversi di rischio di complicanze, soprattutto cardiovascolari. Una attenta fenotipizzazione ottenuta mediante lo studio dell'OGTT, potrebbe quindi, non solo permettere una più accurata stratificazione del rischio, ma soprattutto indirizzare il trattamento farmacologico nella convinzione che una terapia più mirata sul movente patogenetico preponderante possa contribuire ad un controllo metabolico migliore e più duraturo.

## Bibliografia

1. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabe-

- tes. *Diabetologia* 2003; 46:3–19.
2. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, et al. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160–7.
  3. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 1997; 5:117–269.
  4. Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care* 2001; 24:382–91.
  5. DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC. Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 1989; 38:387–95.
  6. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic glucose clamp. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462–70.
  7. Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA. San Antonio Metabolism study: beta-cell dysfunction and glucose intolerance: results from the San Antonio metabolism (SAM) study. *Diabetologia* 2004; 47:31–9.
  8. Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1999; 48:2197–203.
  9. Abdul-Ghani MA, Sabbah M, Kher J, Minuchin O, Vardi P, Raz I. Different contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction in overweight Israeli Arabs with IFG and IGT. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22:126–30.
  10. Del Prato S, Tiengo A, Bonadonna RC. Phasic insulin release and metabolic regulation in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51 (suppl 1): S109–S116.