

Otyłość – insulinooporność – cukrzyca typu 2

Obesity – insulin resistance – type 2 diabetes mellitus

Maciej T. Małecki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Streszczenie

Cukrzyca typu 2 dotyczy wielu milionów ludzi na świecie. W jej patogenezie współistnieją dwa podstawowe zaburzenia – oporność na insulinę i upośledzenie sekrecji insuliny. Upośledzone działanie obwodowe insuliny związane jest etiopatogenetycznie ze zjawiskiem otyłości. Tkanka tłuszczowa uwalnia wolne kwasy tłuszczowe, hormony oraz cytokiny takie jak leptyna, adiponektyna, rezystyna, TNF- α i inne. Wszystkie te cząsteczki modyfikują działanie insuliny. Niniejsza praca poglądowa stanowi przegląd współczesnych stanowisk dotyczących roli tkanki tłuszczowej w generowaniu insulinooporności oraz w konsekwencji w powstawaniu upośledzonej tolerancji glukozy i jawnej cukrzycy typu 2.

Słowa kluczowe: otyłość, insulinooporność, cukrzyca typu 2

Abstract

Millions of people worldwide suffer from type 2 diabetes mellitus. There are two major factors that play a role in its pathogenesis: insulin resistance and impaired secretion of insulin by β -cells. Impaired insulin action is closely linked to the phenomenon of obesity. The adipose tissue releases free fatty acids but also hormones and cytokines such as leptin, adiponectin, resistin, TNF- α and others. All those particles modify insulin action. This review article summarizes contemporary opinions on the role of obesity in the generation of resistance to insulin and subsequently impaired glucose tolerance as well as overt type 2 diabetes mellitus.

Key words: obesity, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus

Kardiologia Polska 2006; 64: 10 (supl. 6): 561–566

Wstęp

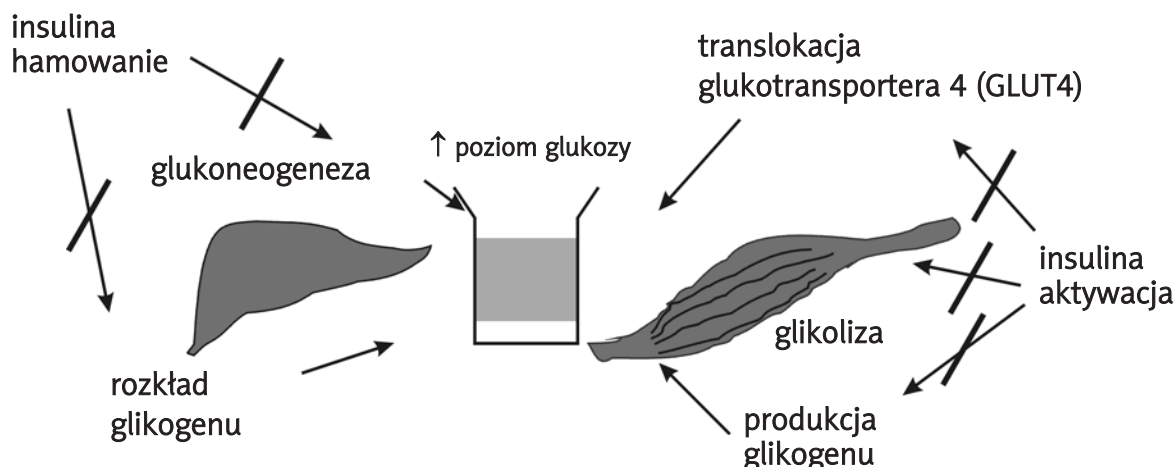
Jednym z najważniejszych problemów diabetologicznych, a jednocześnie jednym z najtrudniejszych w całej medycynie początku XXI wieku, jest rosnąca chorobowość z powodu cukrzycy typu 2. W krajach rozwiniętych dotyczy ona kilku procent populacji, a odsetek ten nadal szybko rośnie [1]. Cukrzyca typu 2 jest przyczyną przedwczesnej umieralności, przede wszystkim sercowo-naczyniowej, oraz powikłań wiodących do ślepoty, amputacji kończyn i niewydolności nerek [2]. Choroba ta pociąga za sobą poważne konsekwencje natury psychologicznej oraz ekonomiczne dotyczące

pacjentów, ich rodziny, lokalne społeczności, systemy opieki zdrowotnej, słowem – całe społeczeństwo.

U osób zdrowych poziom glukozy w granicach normy jest utrzymywany dzięki prawidłowemu wydzielaniu insuliny przez komórki β oraz wrażliwości tkanek obwodowych na jej działanie. Niestety, u milionów chorych z cukrzycą typu 2 ten precyzyjny mechanizm zawodzi. W patogenezie tej choroby współistnieją dwa podstawowe defekty patofizjologiczne – upośledzenie wydzielania insuliny i spadek wrażliwości na ten hormon w tkankach obwodowych, takich jak: mięśnie szkieletowe, serce, wątroba, tkanka tłuszczowa i inne [3].

Adres do korespondencji:

Maciej T. Małecki, Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków, tel.: +48 12 421 37 94, faks: +48 12 421 97 86, e-mail: mmalecki@cm-uj.krakow.pl, malecki_malecki@yahoo.com



Rycina 1. Schematyczne przedstawienie podstawowych tkankowych mechanizmów powstawania hiperglikemii, związanych ze zjawiskiem insulinooporności: nasilenia wątrobowej produkcji glukozy oraz hamowania wychwytu i utylizacji glukozy w tkankach obwodowych

W sumie mamy do czynienia z szerokim spektrum przypadków: od dominującej insulinooporności ze względnie niedoborem insuliny do dominującego defektu wydzielania z jedynie nieznacznie zaznaczoną insulinoopornością. O rozwoju oporności na insulinę, której podstawowe mechanizmy tkankowe przedstawia rycina 1, decyduje szereg czynników o charakterze genetycznym i środowiskowym. Jednym z najważniejszych jest niewątpliwie otyłość, która sama posiada złożoną patogenезę. Składają się na nią elementy związane ze środowiskiem oraz dziedziczne. Insulinooporność, otyłość i szereg innych fenotypów wpływających na ryzyko sercowo-naczyniowe próbowano od kilku dekad połączyć w bardziej złożony zespół zwany w ostatnich latach zespołem metabolicznym [4, 5]. Obecnie funkcjonuje szereg różniących się i szeroko dyskutowanych definicji tego zespołu. Dyskusja ta obejmuje zresztą także celowość wyodrębniania i stosowania tego pojęcia [4, 5].

Narastająca insulinooporność wydaje się czynnikiem podstawowym szczególnie w początkowej fazie historii naturalnej cukrzycy typu 2, która występuje na wiele lat przed pojawieniem się jawnej hiperglikemii. W tym wczesnym okresie komórki β wysp trzustkowych „próbują” kompensować spadek wrażliwości na insulinę zwiększeniem wydzielania tego hormonu, co znajduje swoje odzwierciedlenie we wzroście insulinemii na czczo czy też po obciążeniach [3]. Poniżej przedstawiono wzajemne relacje otyłości oraz insulinooporności, a także zaburzeń wydzielania insuliny, które prowadzą ostatecznie do powstania hiperglikemii i jawnej cukrzycy typu 2.

Relacje otyłości i insulinooporności

Współwystępowanie otyłości i insulinooporności u ludzi jest od wielu lat dobrze udokumentowane [6]. Od początku rodziło się jednak wiele pytań związanych na przykład z faktem, że nie wszyscy otyli wykazywali insulinooporność [7]. Z drugiej strony liczne grono osób cechujących się słabą wrażliwością na insulinę miało prawidłową lub jedynie nieznacznie podwyższoną masę ciała [8]. Wczesne badania wzajemnych relacji między otyłością, insulinoopornością oraz hiperglikemią dotyczyły – wśród zróżnicowanej grupy otyłych – identyfikacji tych osób, które miały podwyższone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2. Podstawowym parametrem wykorzystywanym w owym czasie był wskaźnik talia-biodro (*waist-hip ratio* – WHR), który różnicował otyłość typu męskiego i żeńskiego. W badaniach przekrojowych przeprowadzonych w latach 80. stwierdzono, że częstość występowania zaburzeń tolerancji glukozy, hipertrójglicydemii i nadciśnienia tętniczego były zwiększone u osób z wysokim WHR [9]. Po badaniach przekrojowych przyszła kolej na analizy prospektywne, które wskazały na WHR jako niezależny czynnik ryzyka cukrzycy, zawału serca, dusznicy bolesnej, udaru mózgu i zgonu [10, 11]. Warto zwrócić uwagę, że w niektórych dużych badaniach epidemiologicznych i w szeregu definicji, na przykład dotyczących zespołu metabolicznego, zamiast wskaźnika WHR używa się innego prostego parametru obwodu talii [12].

Kolejna dekada przyniosła rozwój technik badawczych, które pozwoliły na zastosowanie doskonalszych analiz naukowych. Możliwy stał się pomiar tkanki tłuszczowej w różnych lokalizacjach organizmu ludzkiego,

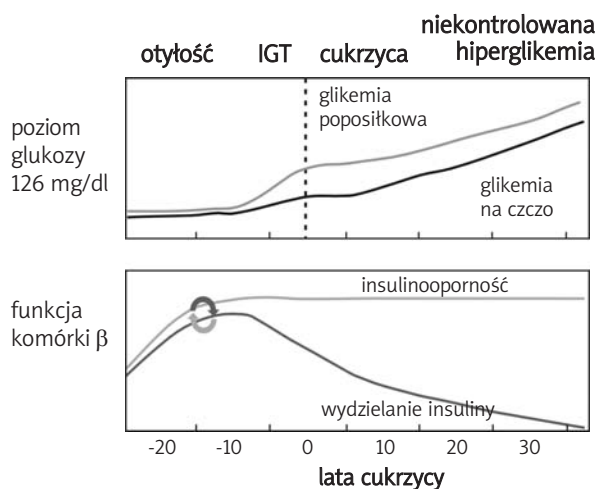
na przykład za pomocą tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego [13]. Techniki te oceniają powierzchnię przekroju, przykładowo dla potrzeb oceny tłuszczu brzuszego na poziomie L4–5 kręgosłupa lędźwiowego. W bardziej skomplikowanych metodach dokonuje się analizy szeregu przekrojów, badając objętość, a nie tylko powierzchnię jednego pola. Oprócz oceny całkowitej tkanki tłuszczowej obliczać zaczęto także ilość tkanki tłuszczowej brzusznej podskórnej, wewnątrzbrzusznej, a także wątrobową i mięśniową zawartość trójglicerydów [14, 15]. Co więcej, te bardzo zaawansowane techniki pozwalały na wyróżnienie dodatkowych przedziałów. W odniesieniu do tkanki tłuszczowej wewnątrzbrzusznej dotyczy to przedziału zaotrzewnowego i wewnątrzotrzewnowego, czyli trzewnego, w obrębie którego można jeszcze wydzielić tłuszcz krezkowy i omentalny. W tkance tłuszczowej podskórnej takie dodatkowe stratyfikacje pozwalają wyróżnić przedział powierzchniowy i głęboki [16]. Jednak nie tylko w zakresie technik obrazowych dokonał się istotny postęp. Doskonaleniu i optymalizacji ulegały też metody oceny insulinooporności, coraz częściej stosowano złoty standard w postaci techniki klamry metabolicznej [17]. Wszystko to pozwoliło na pogłębioną analizę relacji ilości tkanki tłuszczowej w różnych lokalizacjach i insulinooporności, a także zaburzeń metabolizmu glukozy czy też epizodów sercowo-naczyniowych. Badania te miały na celu ocenę, która z części składowych tłuszczu brzuszego ma najsilniejszy związek z insulinoopornością. Mimo różnic metodologicznych większość wspomnianych badań wykazała, że tkanka tłuszczowa trzewna, choć stanowiąca stosunkowo niewielką część całości (u kobiet ok. 7%, u mężczyzn 10%) [17], jest niezależnym czynnikiem ryzyka oporności na działanie insuliny oraz innych elementów zespołu metabolicznego [14, 15, 18]. Warto jednak zwrócić uwagę, że pojawiły się też takie doniesienia, które przypisywały także brzusznej tkance podskórnej istotną rolę w powstawaniu insulinooporności [19, 20].

Wykazanie związku statystycznego nie dowodzi jednak zależności przyczynowo-skutkowej. Przynajmniej teoretycznie bowiem można rozważyć sytuację, w której u podłoża otyłości brzusznej i insulinooporności leżą takie same, genetyczne bądź środowiskowe, czynniki etiologiczne. Jedną z prób wyjaśnienia tych statystycznych relacji na poziomie przyczynowo-skutkowym było opisanie specyfiki trzewnej tkanki tłuszczowej, wynikającej z lokalizacji anatomicznej i funkcji sekrecyjnej. Trzewna tkanka tłuszczowa uwalnia cały zbiór hormonów, adipokin i metabolitów bezpośrednio do krążenia wątrobowego, przez co docierają one nierozcieńczone wprost do wątroby [21]. Wśród substancji uwalnianych należy wyróżnić wolne kwasy tłuszczowe (*free fatty acids* – FFA). W badaniach na zwierzętach dowiedziono, iż podwyższony poziom FFA

zmniejsza mięśniowy wychwyty glukozy [22]. Eksperymenty *in vitro* natomiast sugerują, iż FFA mogą hamować wychwyty glukozy także w innych tkankach. Wydaje się, iż ilość wewnątrzkomórkowych FFA może wpływać na aktywność elementów kaskady działania insuliny, głównie substratu 1 receptora insulinowego (*insulin receptor substrate 1* – IRS-1). Rozważane są także inne mechanizmy, których efektem może być upośledzenie translokacji GLUT4 i tym samym ograniczenie transportu glukozy do komórek [23]. Co ciekawe, dane uzyskane w badaniu modelu zwierzęcego sugerują, że krążące i ulegające akumulacji w wysepkach trzustkowych FFA mogą przyczyniać się także do upośledzenia wydzielania insuliny, co sugeruje dodatkowy mechanizm patofizjologiczny [24]. Dowody na związek insulinooporności z poziomem FFA pochodzą także z badań klinicznych. Ich ilość krążąca w organizmie ludzkim jest większa u osób z otyłością typu męskiego niż w otyłości typu żeńskiego. Wdrożenie diety redukcyjnej oraz spadek masy ciała powoduje obniżenie stężenia krążących wolnych kwasów tłuszczowych i jednocześnie poprawia wrażliwość na insulinę [24].

Sprowadzanie wzajemnych relacji tkanki tłuszczowej i insulinooporności do efektu oddziaływania kwasów tłuszczowych byłoby jednak dużym uproszczeniem. Warto wspomnieć o innych substancjach wydzielanych przez tkankę tłuszczową. Część z nich upośledza obwodową wrażliwość na insulinę. Są to na przykład adiposyna, rezystyna, TNF α , IL-6, MCP-1, PAI-1, angiotensynogen. Cząsteczki o przeciwnym działaniu to adiponektyna, leptyna i wisfatyna [25]. Powyższa lista z pewnością nie obejmuje wszystkich substancji wydzielanych przez tkankę tłuszczową. Co roku, w wyniku nowych odkryć naukowych, lista ta wydłuża się, uświadamiając nam tym samym intensywność aktywności sekrecyjnej tkanki tłuszczowej.

Być może to właśnie te cząsteczki, tak różne w swoim biochemicznym i fizjologicznym charakterze, ich ilość oraz dostępność jest istotą oddziaływania tkanki tłuszczowej na mięśnie, wątrobę i inne tkanki znajdujące się pod wpływem działania insuliny. Masa tkanki tłuszczowej w poszczególnych przedziałach anatomicznych może mieć znaczenie głównie jako masa źródła wydzielanych substancji, przy czym ekspresja i wydzielanie poszczególnych cząsteczek różniłyby się w różnych *depot* [21]. Tkanka tłuszczowa trzewna wydaje się mieć większą aktywność w zakresie produkcji i wydzielania substancji nasilających insulinooporność. Istnieje kilka pośrednich dowodów klinicznych na istnienie tego rodzaju wzajemnych zależności. Na przykład efekt działania leków z grupy tiazolidynedionów, które zwiększają co prawda ilość całkowitej i podskórnej tkanki tłuszczowej, ale zmniejszają insulinooporność oraz szereg innych parametrów zespołu metabolicznego [26]. Co więcej reduk-



Rycina 2. Historia naturalna cukrzycy typu 2. Przedstawiono wzajemne relacje dwóch podstawowych defektów patofizjologicznych na poszczególnych etapach rozwoju choroby (wg *International Diabetes Center – IDC*, Minneapolis, Minnesota)

cja podskórnej brzusznej tkanki tłuszczowej poprzez liposukcję nie ma wpływu ani na insulinooporność, ani na poziom adiponektyny i poszczególnych komponentów zespołu metabolicznego [27]. Złożone relacje między ilością tkanki tłuszczowej obrazują między innymi rzadkie choroby genetyczne, takie jak zespół Willy'ego-Pradera [28] czy też monogenowe zespoły lipodystroficzne, szczególnie te związane z mutacjami laminy. W tym pierwszym przypadku, mimo otyłości, ilość tkanki tłuszczowej trzewnej nie jest zwiększona, podobnie nie są nasilone parametry zespołu metabolicznego. W drugim przypadku ilość tkanki tłuszczowej podskórnej, głównie kończyn, jest wybitnie zredukowana, zwiększona zaś jest masa tkanki brzusznej, w tym trzewnej, oraz ilość tłuszczu śródmięśniowego. Zespoły związane z mutacjami laminy cechują się skrajną opornością na działanie insuliny [29].

Od insulinooporności do powstania cukrzycy typu 2

Obniżenie wrażliwości na insulinę można stwierdzić na wiele lat przed rozpoznaniem cukrzycy typu 2. W analizie retrospektywnej dotyczącej czynników ryzyka powstania choroby u potomstwa par, w których oboje małżonkowie chorowali na cukrzycę typu 2, insulinooporność wyprzedzała zachorowanie o ponad 10 lat [30]. Inne badania także potwierdzają fakt, iż insulinooporność wyprzedza początek klinicznie jawnej cukrzycy [31]. W badaniu prospektywnym przeprowadzonym na populacji In-

dian Pima stwierdzono, iż była ona najsilniejszym niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 [32]. W historii naturalnej cukrzycy typu 2, w pierwszym etapie rozwoju choroby, narastającej insulinooporności towarzyszy wzmożone wydzielanie insuliny. Dopóki ten mechanizm kompensacyjny ze strony komórek β jest wydolny, dopóty poziom glikemii utrzymywany jest w granicach normy. Dzięki niemu u wielu osób z nasiloną insulinoopornością w ogóle nie dochodzi do powstania cukrzycy. Mimo to u osób tych występuje wysokie ryzyko rozwoju przedwczesnej miażdżycy, porównywalne z ryzykiem występującym u osób z jawną klinicznie chorobą. Warto jednak zauważyć, że już na wczesnym etapie historii naturalnej choroby niektóre bardziej subtelne testy czynnościowe wykazują pogorszenie pewnych aspektów funkcji komórki β [3]. Narastający defekt komórki β powoduje, że w końcu pojawia się hiperglikemia. Warto zauważyć, że jak wykazało kilka ważnych badań przeprowadzonych na chorych z cukrzycą typu 2 (m.in. UKPDS), upośledzenie wydzielania insuliny w dalszym ciągu narasta, podczas gdy insulinooporność na etapie pełnoobjawowej cukrzycy ma już charakter stabilny [33]. Rycina 2 przedstawia w uproszczeniu historię naturalną cukrzycy typu 2.

Na defekt wydzielania insuliny możemy spojrzeć z kilku różnych punktów widzenia [3, 34]. Wiemy, że bardzo wczesnym zaburzeniem, które ujawnia się w toku rozwoju choroby, jest zanik pierwszej fazy wydzielania insuliny. Może to zostać wykazane w badaniu dożylnego obciążenia glukozą (IVGTT). W późniejszej fazie rozwoju choroby widzimy opóźnione i zmniejszone wydzielanie insuliny także w odpowiedzi na obciążenie doustne czy to glukozą w teście OGTT, czy też posiłkiem złożonym. W bardzo zaawansowanej fazie choroby, po wielu latach jej trwania, sekrecja insuliny utrzymuje się jedynie na bardzo niskim, podstawowym poziomie. Warto też wspomnieć, że w przebiegu cukrzycy typu 2 upośledzeniu ulegają pulsy i oscylacje, które fizjologicznie występują u osób zdrowych. Stają się one nieregularne i mają niewielką amplitudę. Obserwuje się także spadek odsetkowej zawartości insuliny w produkcie wydzielniczym komórki (na rzecz proinsuliny). Redukcji ulega też funkcja osi inkretynowej. Wielu naukowców i lekarzy, zastawiając się nad mechanizmem zmniejszenia wydzielania insuliny, zadaje sobie pytanie: na ile wynika ono ze zmniejszenia masy komórek β , a na ile z ich nieprawidłowego funkcjonowania. Wydaje się, że oba zjawiska współistnieją i są w równym stopniu niezbędne do powstania obrazu choroby. W badaniach autopsyjnych zmarłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz w modelach zwierzęcych wykazano, że liczba komórek β ulega redukcji o 30–50%, a w wysepkach gromadzą się złogi amyloidu [35]. Nie wyjaśnia to jednak stopnia nasilenia defektu. Równie ważne okazuje się upośledzenie czynności tych komórek β , które przetrwały

wstępny etap rozwoju choroby. Istnieją liczne dowody na upośledzenie wielu aspektów fizjologii komórki β . Co ważne, jest to zjawisko częściowo odwracalne.

Podsumowanie

Jesteśmy obecnie świadkami bezprecedensowej epidemii otyłości i cukrzycy typu 2 na świecie. Jeżeli obecna tendencja utrzyma się, to w ciągu najbliższych 2–3 dekad liczba osób z cukrzycą na świecie podwoi się. Biorąc pod uwagę medyczne i społeczne skutki, jakie pociąga za sobą ta choroba, jest to perspektywa budząca grozę. Dziś wiemy, że w etiopatogenezie cukrzycy typu 2 równie ważną rolę odgrywają upośledzenie wydzielania insuliny i defekt jej obwodowego działania. Mamy też świadomość, że oba defekty mają swe korzenie w działaniu czynników genetycznych i środowiskowych. Genom ludzki kształtował się przez tysiąclecia w zupełnie innych niż obecne czynnikach środowiskowych, przy ograniczonej dostępności pokarmów i znacznie większych niż obecnie trudach fizycznych dnia codziennego. Biorąc pod uwagę, że z punktu widzenia populacyjnego genom ten nie uległ w ostatnich dekadach istotnym zmianom, rola dynamicznie zmieniających się czynników środowiskowych jest trudna do przecenienia. Nasze rozumienie obu grup czynników jest ciągle w początkowej fazie, choć trzeba mieć nadzieję, że wiedza ta będzie z roku na rok rosła. Pozwoli to na pełniejsze poznanie patomechanizmów leżących u podłoża cukrzycy typu 2, to zaś powinno zrewolucjonizować nasze podejście terapeutyczne. Coraz większą uwagę będzie się przykładać do zagadnienia profilaktyki cukrzycy typu 2.

Piśmiennictwo

- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1999; 21: 1414–31.
- Selby JV, Ray GT, Zhang D, et al. Excess costs of medical care for patients with diabetes in a managed care population. *Diabetes Care* 1997; 9: 1396–402.
- LeRoith D. Beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes: role of metabolic and genetic abnormalities. *Am J Med* 2002; 113 Suppl 6A: 3S–11S.
- Reaven P. Metabolic syndrome. *J Insur Med* 2004; 36: 132–42.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2005; 9: 1684–99.
- Kolterman OG, Insel J, Saekow M, et al. Mechanisms of insulin resistance in human obesity: evidence for receptor and postreceptor defects. *J Clin Invest* 1980; 6: 1272–84.
- Ferrannini E, Natali A, Bell P, et al. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest* 1997; 2: 1166–73.
- Banerji MA, Lebowitz HE. Insulin-sensitive and insulin-resistant variants in NIDDM. *Diabetes* 1989; 38: 784–92.
- Kissebah AH, Videlund N, Murray R, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 2: 254–60.
- Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, et al. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289: 1257–61.
- Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K, et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 1985; 10: 1055–8.
- Bosy-Westphal A, Geisler C, Onur S, et al. Value of body fat mass vs anthropometric obesity indices in the assessment of metabolic risk factors. *Int J Obes (Lond)* 2006; 3: 475–83.
- Kvist H, Sjostrom L, Tylen U. Adipose tissue volume determinations in women by computed tomography: technical considerations. *Int J Obes* 1986; 1: 53–67.
- Pouliot MC, Despres JP, Nadeau A, et al. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992; 7: 826–34.
- Banerji MA, Lebowitz J, Chaiken RL, et al. Relationship of visceral adipose tissue and glucose disposal is independent of sex in black NIDDM subjects. *Am J Physiol* 1997; 273 (2 Pt 1): E425–32.
- Abate N, Garg A, Peshock RM, et al. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest* 1995; 1: 88–98.
- Lee S, Bacha F, Gungor N, et al. Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths. *J Pediatr* 2006; 2: 188–94.
- Banerji MA, Faridi N, Atluri R, et al. Body composition, visceral fat, leptin, and insulin resistance in Asian Indian men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 1: 137–44.
- Goodpaster BH, Thaete FL, Simoneau JA, et al. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes* 1997; 10: 1579–85.
- Kelley DE, Thaete FL, Troost F, et al. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 5: E941–8.
- Montague CT, O'Rahilly S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000; 6: 883–8.
- Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 1: 3–10.
- Schulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171–6.
- Moller DE, Kaufman KD. Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective. *Annu Rev Med* 2005; 56: 45–62.
- Faraj M, Lu HL, Cianflone K. Diabetes, lipids, and adipocyte secretagogues. *Biochem Cell Biol* 2004; 1: 170–90.
- Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, et al. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 6: 2784–91.
- Klein S, Fontana L, Young VL, et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 25: 2549–57.
- Goldstone AP, Thomas EL, Brynes AE, et al. Visceral adipose tissue and metabolic complications of obesity are reduced in

- Prader-Willi syndrome female adults: evidence for novel influences on body fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 9: 4330–8.
29. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med* 2004; 12: 1220–34.
30. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, et al. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* 1990; 12: 909–15.
31. Hanley AJ, Williams K, Gonzalez C, et al. Prediction of type 2 diabetes using simple measures of insulin resistance: combined results from the San Antonio Heart Study, the Mexico City Diabetes Study, and the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2003; 2: 463–9.
32. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med* 1993; 27: 1988–92.
33. Turner RC. The U.K. Prospective Diabetes Study. A review. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 3: C35–8.
34. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003; 1: 3–19.
35. Clark A, Jones LC, de Koning E, et al. Decreased insulin secretion in type 2 diabetes: a problem of cellular mass or function? *Diabetes* 2001; 50 Suppl 1: S169–71.