View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by Via Medica Journals

VIA MEDICA
PRACA POGLĄDOWA
ISSN 1640–8497

Maciej T. Małecki, Tomasz Klupa
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Rola komórki beta trzustki w patogenezie cukrzycy typu 2

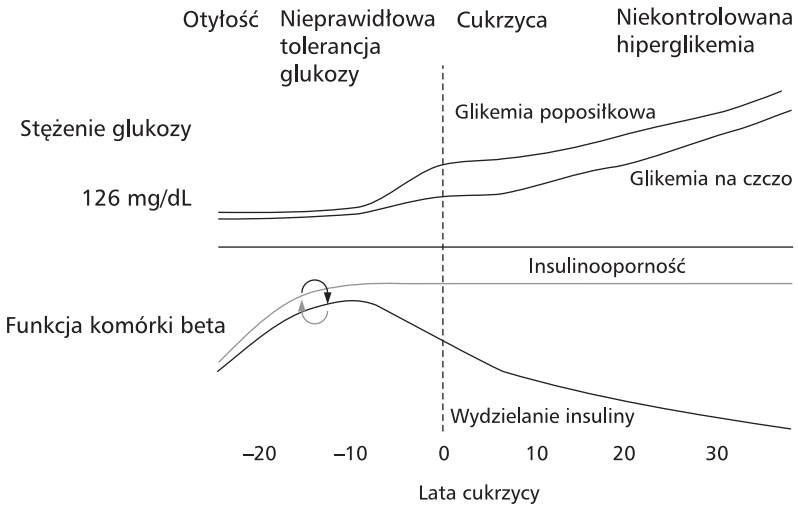
Role of beta-cells in the pathogenesis of diabetes

Wstęp

Prawdopodobnie najbardziej naglącym problemem diabetologicznym, a jednocześnie jednym z najważniejszych i najtrudniejszych w całej medycynie początku XXI wieku, jest narastająca epidemia cukrzycy typu 2. W krajach wysoko uprzemysłowionych chorobowość z jej powodu osiągnęła kilka procent i nadal szybko rośnie [1–3]. Przez wiele dziesięcioleci cukrzyca typu 2, zwana też uprzednio insulinoniezależną, była uznawana zarówno przez pacjentów, jak i przez lekarzy za mniej groźny typ choroby. Wystarczy przypomnieć pojęcie „łagodnej cukrzycy" lub też „cukrzycy wieku starczego". Tego rodzaju lekceważące podejście okazało się całkowicie błędne. Naukowcy, lekarze, pacjenci, politycy, a nawet całe społeczeństwa uświadamiają sobie teraz, w przyspieszonym tempie, że cukrzyca typu 2 jest jednym z głównych powodów przedwczesnej umieralności, przede wszystkim z przyczyn sercowo-naczyniowych, jest powodem powikłań wiodących do ślepoty, amputacji kończyn i niewydolności nerek. Konsekwencją diagnozy cukrzycy typu 2 jest istotne skrócenie oczekiwanej długości życia [4]. Choroba ta pociąga za sobą olbrzymi koszt ludzki i ekonomiczny, obciążając pacjentów, ich rodziny, lokalne społeczności, systemy opieki zdrowotnej oraz całe społeczeństwa.

U zdrowych osób stężenie glukozy w granicach normy utrzymuje prawidłowe wydzielanie insuliny przez komórki beta oraz wrażliwość tkanek obwodowych na jej działanie. Niestety, u milionów chorych na cukrzycę 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 [5]. W sumie istnieje szerokie spektrum przypadków: od dominującej insulinooporności, ze względnym niedoborem insuliny, do dominującego defektu wydzielania z jedynie nieznacznie zaznaczoną insulinoopornością. Rozwój typowych form cukrzycy typu 2 w początkowym okresie wiąże się z narastającą insulinoopornością. Z reguły poprzedza ona na wiele lat wystąpienie jawnej cukrzycy. W tym okresie komórki beta 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 [6]. Warto jednak zauważyć, że już we wczesnym etapie niektóre bardziej czułe testy czynnościowe wykazują pogorszenie pewnych aspektów funkcji komórki beta, na przykład stopniowy zanik pierwszej fazy wydzielania czy też upośledzenie pulsacyjnego i oscylacyjnego charakteru sekrecji hormonu [7–9]. Kliniczne ujawnienie się cukrzycy typu 2 wiąże się nie tyle z dalszym narastaniem insulinooporności, która osiąga swego rodzaju *plateau*, a raczej z progresją zaburzeń funkcji komórki beta [10, 11]. Znajduje to swoje odbicie w pogłębiającej się patologii w zakresie wszystkich testów, w tym także pomiaru insulinemii na czczo. Skutkuje to narastaniem hiperglikemii. Zjawisko to w początkowym okresie można kontrolować za pomocą leków doustnych, jednak w końcowej fazie rozwoju choroby patologia wydzielnicza jest tak głębo-

Adres do korespondencji: dr hab. med. Maciej T. Małecki
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Kopernika 15, 31–501 Kraków
tel.: (012) 421–37–94
e-mail: mmalecki@cm-uj.krakow.pl,
Copyright © 2007 Via Medica
Nadesłano: 23.03.2007 Przyjęto do druku: 03.04.2007



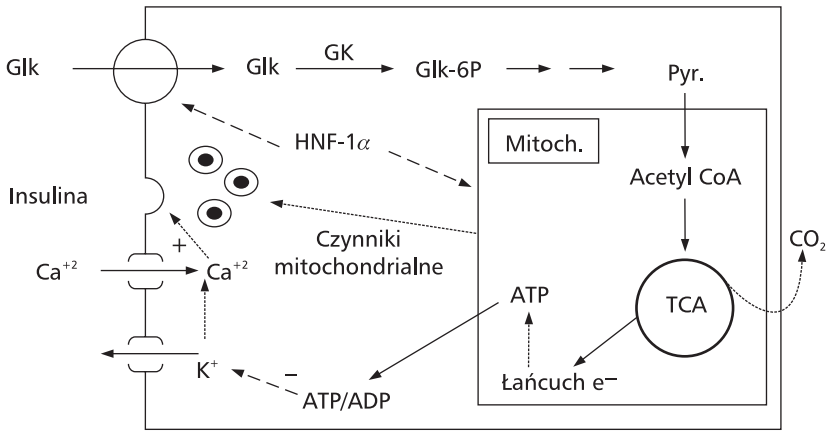
Rycina 1. Historia naturalna cukrzycy typu 2. Przedstawiono wzajemne relacje dwóch podstawowych defektów patofizjologicznych na poszczególnych etapach rozwoju choroby [zmodyfikowano na podstawie: *International Diabetes Center* (IDC)*. Minneapolis, Minnesota*]

ka, że wymaga zastosowania insuliny. Na rycinie 1 przedstawiono w uproszczeniu historię naturalną cukrzycy typu 2 oraz wzajemne relacje insulinooporności i funkcji wydzielniczej komórki beta w toku rozwoju choroby. Co ciekawe, o ile znaczenie insulinooporności w cukrzycy typu 2 było znane oraz doceniane przez lekarzy i naukowców od dawna, to rola upośledzonej funkcji komórki beta i związanych z tym nieprawidłowości wydzielania insuliny docierała do świadomości środowiska diabetologicznego stosunkowo powoli.

Rola komórki beta w powstawaniu cukrzycy typu 2

Zarys fizjologii wydzielania insuliny

Insulina wydzielana przez komórki beta wysp trzustkowych jest głównym hormonem pełniącym funkcje anaboliczne w organizmie człowieka. Odpowiada ona za magazynowanie i metabolizm komórkowych substancji energetycznych. Proces wydzielania insuliny u człowieka można podzielić na podstawowy i poposiłkowy. Wydzielanie podstawowe ma miejsce w okresach między posiłkami, zwłaszcza w nocy. Wydzielanie poposiłkowe reguluje metabolizm glukozy po spożyciu węglowodanów, co zapewnia ich właściwe zagospodarowanie w organizmie. Fizjologiczna funkcja komórek beta i ich hormonu może być pełniona dzięki istnieniu swoistej pętli czynnościowej o charakterze sprzężenia zwrotnego [12]. Wzrost stężenia glukozy — głównego, choć nie jedynego stymulatora sekrecji insuliny — ma podstawowe znaczenie dla uruchomienia procesu wydzielanie tego hormonu. Glukoza wnika do komórek beta wysp trzustkowych za pomocą transportu ułatwionego przez białko transportujące GLUT-2 (*glucose transporter*). Posiada ono właściwości zapewniające szybkie wyrównywanie stężenia glukozy na zewnątrz i wewnątrz komórek beta. Pierwszym etapem przemiany glukozy jest enzymatyczna fosforylacja. Enzymem odgrywającym podstawową rolę w tym procesie i powodującym powstawanie glukozo-6-fosforanu jest glukokinaza. W toku dalszych przemian beztlenowej i tlenowej glikolizy glukoza ulega spalaniu z wytworzeniem wysokoenergetycznych związków fosforanowych, głównie adenozynotrifosforanu (ATP, *adenosine-5′-triphosphate*). Podstawowym źródłem ATP w komórkach beta jest fosforylacja oksydatywna, która zachodzi w obrębie mitochondriów. Zmiany stosunku ATP/ADP mają zasadnicze znaczenie w sprzężeniu metabolizmu glukozy z wydzielaniem insuliny. Wzrost stężenia ATP poprzez interakcję z podjednostką Kir6.2 powoduje zamknięcie ATP-zależnego kanału potasowego; to zaś w konsekwencji wywołuje depolaryzację błony komórkowej, która w momencie osiągnięcia poziomu progowego uaktywnia kanały wapniowe. Następuje wzrost stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego. Kolejnym etapem kaskady jest aktywacja kalmoduliny i kinaz proteinowych, co wywołuje przesunięcie ziarnistości wydzielniczych w kierunku błony komórkowej i wyrzut insuliny [13, 14]. Najważniejsze punkty opisanego mechanizmu przedstawiono na rycinie 2. Warto wspomnieć, że oprócz uruchomienia samego procesu wyrzutu insuliny glukoza nasila też ekspresję proinsuliny, jej przetwarzanie do dojrzałej formy hor-



Rycina 2. Schematyczna prezentacja procesów wydzielania insuliny w komórce beta; Glk — glukoza; Pyr. — pirogronian; TCA — cykl Krebsa

monalnej oraz kontroluje proces regeneracji komórek beta [15–17]. Uwolnienie insuliny do krwioobiegu powoduje nasilenie obwodowego zużycia glukozy w wielu narządach, głównie w mięśniach szkieletowych, oraz, hamuje jej endogenne wytwarzanie w wątrobie [18]. Te zjawiska prowadzą w mechanizmie sprzężenia zwrotnego do spadku wydzielania insuliny. Warto zaznaczyć, że bezpośrednie działanie glukozy na komórki beta nie jest jedyną drogą ich oddziaływania na wydzielanie insuliny. Oprócz tego efektu istnieje jeszcze wpływ pośredni, tak zwany potencjalizujący, który dotyczy modulacji odpowiedzi insulinowej na inne czynniki wydzielnicze, takie jak składniki pokarmowe (m.in. aminokwasy, np. arginina), hormony czy neurotransmitery [19–21].

Warto pamiętać, że pojęcie prawidłowego wydzielania insuliny obejmuje nie tylko ilość, ale także właściwy kształt i czas trwania odpowiedzi hormonalnej na bodziec wydzielniczy. Wydzielanie insuliny w reakcji na glukozę i inne bodźce wydzielnicze ma gwałtowny, natychmiastowy charakter. Można to obserwować przede wszystkim po podaniu glukozy dożylnie, niemniej jednak odpowiedź na spożycie doustne glukozy czy nawet złożonego posiłku także ma bardzo szybki charakter. Odpowiedź ta ma charakter dwufazowy. Bezpośrednio po dożylnym podaniu glukozy obserwuje się pierwszą fazę wydzielania, która trwa kilka minut. Po niej następuje faza druga, trwającą kilkadziesiąt minut [12]. Doustne testy obciążeniowe gorzej obrazują wspomnianą dwufazowość, ale także w ich przypadku można wyróżnić wczesną i późną fazę wydzielniczą. Przyjmuje się, że pierwsza i wczesna faza wydzielania mają na celu przygotowanie tkanek obwodowych na przyjęcie pokarmu, a ich upośledzenie skutkuje pojawieniem się poposiłkowej hiperglikemii [21–23]. Dobowy profil insulinemii u zdrowej osoby wykazuje ponadto obecność pulsów o niewielkiej amplitudzie, które występują co 5–10 minut. Na wspomniane pulsy nakładają się większe wahania insulinemii, tak zwane oscylacje, które są zmianami wolniejszymi w swoim charakterze. Występują one co 1–2 godziny. Ten pulsacyjny i oscylacyjny charakter wydzielania prawdopodobnie ma znaczenie we właściwej kontroli wątrobowej produkcji glukozy [24, 25].

Z powyższego opisu można wywnioskować, jak skomplikowanym i złożonym procesem jest wydzielanie insuliny. Dlatego też nie ma uniwersalnego testu, za pomocą którego można ocenić wszystkie aspekty sekrecji insuliny u człowieka. Ilościową i jakościową ocenę wydzielania insuliny opisuje się na podstawie prób obciążeniowych, podczas których prowadzi się częste pomiary stężenia hormonu w odpowiedzi na bodźce wydzielnicze. Warto wspomnieć o technice klamry metabolicznej, dożylnym (IVGTT, *intravenous glucose tolerance test*) i doustnym (OGTT, *oral glucose tolerance test*) obciążeniu glukozą [26, 27]. W ostatnich latach osiągnięto także laboratoryjny postęp w metodyce oceny funkcji wydzielniczej komórki beta. Warto tu wspomnieć o powszechnej dostępności wysoko specyficznych zestawów laboratoryjnych do oznaczania insuliny, które wyeliminowały poprzednio występujące problemy z krzyżową reaktywnością z proinsuliną czy też pośrednimi produktami jej rozkładu [28]. Trzeba też przypomnieć, że wobec faktu, iż insulina jest w znacznej części wychwytywana i metabolizowana przez wątrobę w trakcie tak zwanego pierwszego przejścia, jej stężenie w krążeniu obwodowym jedynie w przybliżeniu opisuje wydzielanie przez komórkę beta. Dlatego też w części publikowanych badań analizuje się peptyd C, drugi obok insuliny produkt rozkładu proinsuliny [29].

Dysfunkcja komórki beta w cukrzycy typu 2

W praktyce diabetologicznej lekarze spotykają się najczęściej z tak zwaną złożoną, wieloczynnikową cukrzycą typu 2. Jej fenotyp powstaje pod wpływem różnorodnych czynników środowiskowych i genetycznych, które powodują powstawanie zaburzeń wydzielania insuliny i insulinooporności, współtworzących obraz choroby. W historii naturalnej cukrzycy typu 2 defekt wydzielania insuliny rozwija się stopniowo, począwszy od zaburzeń, które mogą być wykryte przy zastosowaniu poszerzonych badań klinicznych, kończąc na głębokim defekcie obejmującym wszystkie aspekty funkcjonowania komórek beta. Wśród podstawowych zaburzeń funkcji wydzielniczej komórki beta trzeba wymienić zanik odpowiedzi na glukozę, upośledzenie pulsacyjnego charakteru wydzielania i wzrost wydzielania proinsuliny.

Bardzo wczesnym zaburzeniem, które ujawnia się w toku rozwoju choroby, jest zanik pierwszej fazy wydzielania insuliny [30, 31]. Jest to faza kluczowa dla zachowania prawidłowej homeostazy glukozy w warunkach poposiłkowych [22, 23]; wiąże się to z jej wpływem na tkanki obwodowe. Głównym przedmiotem takiego działania jest wątroba, gdzie ulega zahamowaniu endogenna synteza glukozy, co ogranicza poposiłkowy wzrost glikemii. Już kilkadziesiąt lat temu przy zastosowaniu testu IVGTT wykazano, że jest to zaburzenie występujące u chorych na cukrzycę typu 2. Zmniejszenie pierwszej fazy wydzielania insuliny jest już obecne przed rozwojem pełnoobjawowej cukrzycy, na etapie upośledzonej tolerancji glukozy. Co ciekawe, w badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem ludzi oraz w eksperymentach na modelu zwierzęcym wykazano, że przez ścisłą kontrolę metaboliczną przynajmniej częściowo jest możliwe odtworzenie pierwszej fazy [31–33]. Obserwacja ta ma potencjalnie duże znaczenie praktyczne. Druga faza wydzielania jest upośledzona w mniejszym stopniu, dlatego pomiary przeprowadzone u pacjentów z cukrzycą typu 2 w 120 minucie testu *World Health Organization* z zastosowaniem 75 g glukozy mogą, zwłaszcza w przypadku krótkiego czasu trwania choroby, wykazywać wartości równe lub nawet większe niż odnotowywane w grupie kontrolnej [12, 34]. Tłumaczy to paradoks występowania u części pacjentów jednocześnie głębokiego upośledzenia pierwszej fazy wydzielania insuliny oraz hiperinsulinemii w warunkach na czczo i w 2. godzinie po obciążeniu glukozą lub posiłkiem [34]. Wraz z postępem choroby i narastaniem hiperglikemii upośledzeniu ulega też druga faza wydzielania insuliny i dobowa krzywa insulinemii może mieć u takich pacjentów praktycznie płaski charakter [34, 35]. Trzeba wspomnieć, że upośledzeniu ulega, choć w mniejszym stopniu, reakcja komórek beta nie tylko na glukozę, ale i inne stymulatory sekrecji.

U człowieka wydzielanie insuliny ma charakter uporządkowanych wyrzutów, tak zwanych pulsów [24]. Szczegółowy naukowy opis tego zjawiska i zrozumienie wagi fenomenu pojawiły się stosunkowo niedawno. Przez wiele lat uważano, że amplituda pulsów jest raczej niewielka [36]. Wynikało się to z faktu, że do oznaczeń używano krwi z krążenia obwodowego. Te pomiary były obciążone wątrobową ekstrakcją insuliny, jej rozcieńczeniem w krążeniu obwodowym i opóźnieniem pomiaru w stosunku do rzeczywistego momentu wyrzutu. Rozwój nowych technik pozwalających przy użyciu analizy komputerowej uwzględnić wspomniane czynniki udowodnił, że punktowe wyrzuty insuliny odpowiadają za ponad 75% całego dobowego wydzielania hormonu [37]. Podobnemu upośledzeniu ulegają rzadsze oscylacje, występujące co 1–2 godziny, ale cechujące się większą amplitudą [38, 39]. Wykazano, że u chorych na cukrzycę typu 2 ten charakter wydzielania insuliny ulega zaburzeniu, pulsy i oscylacje stają się płytsze, mniej regularne. Co więcej, defekt ten istnieje już u krewnych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których nie zdążyły się jeszcze rozwinąć zaburzenia tolerancji glukozy. Ponieważ wykazano, że pulsujące podawanie egzogennej insuliny cechuje się większym działaniem hipoglikemizującym niż podawanie ciągłe, należy przyjąć, iż opisane zaburzenia mają znaczenie patogenetyczne w cukrzycy typu 2 [40].

Innym aspektem dysfunkcji komórki beta w cukrzycy typu 2 jest nadmierne wydzielanie proinsuliny i pośrednich produktów jej degradacji. Ich biologiczne działanie jest słabe, natomiast uważa się, że wzrost ich wydzielania jest markerem zaburzeń funkcji komórki beta [41]. W opublikowanych doniesieniach sugeruje się, że ten wzrost zaczyna się w trakcie historii naturalnej choroby jeszcze przed ujawnieniem hiperglikemii i utrzymuje w trakcie dalszego postępu schorzenia [42, 43]. Przedmiotem kontrowersji była kwestia, jaki jest mechanizm opisywanego zjawiska. Jedna teoria głosiła, że defekt ma swe źródło w upośledzonej konwersji proinsuliny do insuliny. Druga opierała się na stanowisku, że hiperproinsulinemia wiąże się ze zwiększonym obciążeniem komórek beta w warunkach hiperglikemii, a stymulacja ścieżki wydzielniczej komórek beta przez wysokie stężenie glukozy powoduje, że proinsulina jest wydzielana w formie niedojrzałej, zanim nastąpi jej konwersja do insuliny [44]. Wobec dostępnych

publikacji naukowych wydaje się, że właśnie ta druga hipoteza ma silniejsze oparcie w faktach [45]. Ponadto istnieją przesłanki sugerujące, że hiperproinsulinemia może być dobrym markerem stopnia zaawansowania amyloidozy wysepek trzustkowych [46].

Czynniki metaboliczne a dysfunkcja komórki beta

Zaburzenia funkcji komórki beta są w znacznym stopniu zdeterminowane genetycznie. Inna grupa czynników, które oddziałują na ich czynność, to środowisko metaboliczne. W przeciwieństwie do wrodzonej predyspozycji negatywne wpływy czynników metabolicznych są przynajmniej częściowo odwracalne, co może mieć praktyczne znaczenie kliniczne.

Jednym z elementów oddziaływania środowiskowego na komórkę beta jest wpływ wysokiego stężenia glukozy. Takie patologiczne oddziaływanie nazywa się glukotoksycznością. W wielu obserwacjach klinicznych wykazano, że u chorych na cukrzycę typu 2 po osiągnięciu dobrego wyrównania metabolicznego następuje istotna poprawa czynności komórek beta [47, 48]. Dalszych dowodów na toksyczny wpływ hiperglikemii dostarczyły badania na zwierzętach i eksperymenty *in vitro* na hodowlach komórkowych [49]. Ogólnym wnioskiem wynikającym z wielu modeli zwierzęcych fakt, że przewlekła hiperglikemia upośledza sekrecję insuliny. Zjawisko to występuje w warunkach utrzymującej się odpowiedzi na bodźce sekrecyjne inne niż glukoza. W większości tych badań udało się wykazać, że glukotoksyczność ma charakter odwracalny. Podobne wnioski wynikają z badań *in vitro* na hodowlach komórkowych. W badaniach tych również wykazano, że hiperglikemia wpływa na postępujące upośledzenie wydzielania insuliny i powoduje brak wrażliwości komórek beta na stymulację przez glukozę. Proponuje się wiele mechanizmów oddziaływania hiperglikemii na komórki beta. Warto wspomnieć o możliwym wpływie długotrwale podwyższonego stężenia glukozy na proces transkrypcji genu insuliny. Wiąże się to z upośledzoną dostępnością w warunkach wysokich stężeń glukozy tak kluczowych czynników transkrypcyjnych, jak IPF-1 (*insulin promoter factor*) [50]. Inne proponowane mechanizmy obejmują stres oksydacyjny, zaburzenia podstawowych szlaków enzymatycznych, patologiczne funkcjonowanie transporterów błonowych czy też kanałów jonowych [51–53]. Podnosi się też kwestię nasilonej apoptozy w warunkach przewlekłej hiperglikemii [54]. Jest bardzo prawdopodobne, że glukoza oddziałuje toksycznie na komórki beta poprzez wiele różnych sposobów. Niektórzy badacze oddzielają koncepcję glukotoksyczności od problemu wyczerpania komórek beta [55, 56]. W celu wykazania tego drugiego zjawiska tworzy się warunki eksperymentalne w hodowlach komórkowych, w których wydzielanie insuliny jest zahamowane na przykład przez diazoksyd lub somatostatynę. Okres takiego wyłączenia funkcji komórki beta korzystnie wpływa na wydzielanie insuliny, mimo utrzymywania przez ten czas wysokich wartości glukozy. Świadczy to o istnieniu elementu wyczerpania komórek beta, który można usunąć przez okresowe wyłączenie ich funkcji.

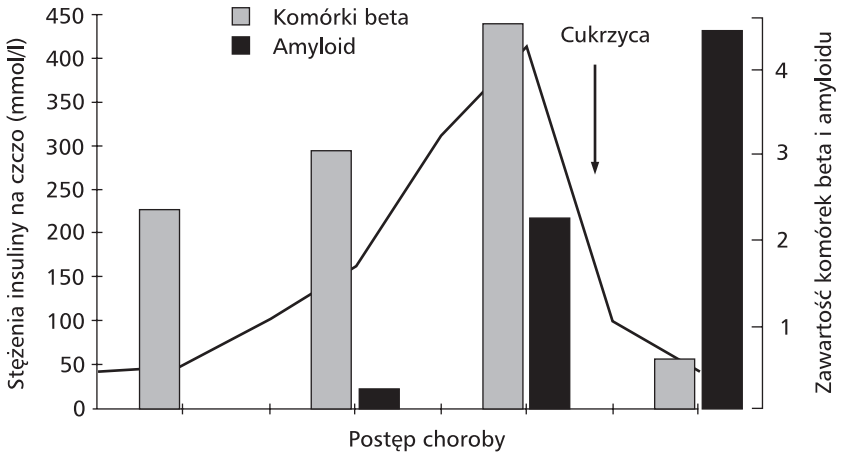
Nieco słabiej udokumentowaną koncepcją jest potencjalnie lipotoksyczne oddziaływanie kwasów tłuszczowych [49]. Koncepcję tę wspiera wiele badań o charakterze eksperymentalnym. Komórki beta hodowane w medium zawierającym duże stężenie kwasów tłuszczowych wykazują upośledzenie wielu funkcji, przed wszystkim uwalniania insuliny pod wpływem glukozy i syntezy proinsuliny [57, 58]. Podobnie jak w przypadku glukotoksyczności porusza się kwestię niskiej ekspresji IPF-1, co może wpływać na skalę transkrypcji insuliny [59]. Wśród innych mechanizmów wymienia się też aktywację cyklu Randla. Polega on na zahamowaniu, w warunkach dużej dostępności wolnych kwasów tłuszczowych, spalania glukozy. Znaczenie cyklu Randla odnosi się głównie do tkanek obwodowych i upośledzenia insulinowrażliwości, ale jest możliwe, że lipotoksyczność w tym mechanizmie oddziałuje także na komórki beta [60]. Koncepcja lipotoksyczności znajduje też oparcie w niektórych modelach zwierzęcych. Istnieją przesłanki, które sugerują, że zjawiska glukotoksyczności i lipotoksyczności są ze sobą ściśle związane, a lipotoksyczność jest wręcz uwarunkowana obecnością podwyższonego stężenia glukozy.

Struktura wysepek trzustkowych i liczba komórek beta a rozwój cukrzycy typu 2

Wyspy zawierające komórki endokrynne stanowią 3–5% całej masy komórkowej trzustki. Komórki beta wydzielające insulinę zajmują 60–80% objętości każdej z wysepek [61]. Liczba komórek beta jest w znacznym stopniu determinowana w okresie rozwoju płodowego, zapewne zarówno pod wpływem czynników genetycznych, jak i środowiska wewnątrzmacicznego. Intensywne tworzenie nowych i podział dojrzałych komórek wydzielających insulinę występuje też w okresie noworodkowym, natomiast później dynamika tego procesu ulega zmniejszeniu. Wytwarza się wówczas szczególny rodzaj równowagi między procesem tworzenia i obumierania komórek beta [62]. Kwestia wpływu masy komórek beta na powstawanie obrazu klinicznego cukrzycy typu 2 od

dawna budziła duże zainteresowanie. Wielu naukowców i lekarzy, zastawiając się nad mechanizmem zmniejszenia wydzielania insuliny, zadaje sobie pytanie, w jakiej części wynika ono z redukcji masy komórek beta, a na ile z ich upośledzonej funkcji [63]. Od dawna istniało wiele dowodów wskazujących, że stopień odpowiedzi wydzielniczej komórki beta, w szczególności na glukozę, nie jest całkowicie zdeterminowany przez rozmiar populacji komórek beta. Na przykład u zwierząt poddanych częściowej pankreatektomii pozostawiona populacja komórek beta w wyniku kompensacyjnego wzrostu wydzielania insuliny była w stanie zapobiec hiperglikemii [64]. Ponadto w badaniach *in vitro* wykazano, że wśród komórek beta istnieje zróżnicowanie odpowiedzi wydzielniczej na bodźce stymulacyjne. Okazało się, że w warunkach niskiej glikemii insulinę wydziela stosunkowo niewielka populacja izolowanych komórek beta, a wzrost stężenia glukozy w środowisku rekrutuje coraz większą liczbę komórek do puli sekrecyjnej [65, 66]. Co więcej, wraz ze wzrostem glikemii nasila się także odpowiedź komórek beta wydzielających insulinę od samego początku eksperymentu. Wydaje się, że podobna sytuacja istnieje w warunkach *in vivo* u człowieka, gdzie na każdy bodziec glukozowy odpowiada mniej niż połowa całkowitej puli komórek beta. Pozostała populacja komórkowa tworzy dużą rezerwę wydzielniczą, która może ulegać mobilizacji, na przykład w warunkach insulinooporności. Zjawisko to występuje we wczesnym etapie rozwoju cukrzycy typu 2. W sytuacji, kiedy komórki beta nie są już w stanie odpowiadać wzrostem wydzielania insuliny rozwija się cukrzyca typu 2. Nie udokumentowano jednak, żeby moment ten wiązał się z istotnym zmniejszeniem masy komórkowej.

Mimo tych faktów hipoteza, że zmniejszona liczba komórek wydzielających insulinę odpowiada przynajmniej częściowo za powstawanie fenotypu cukrzycy typu 2, wydaje się bardzo interesująca. Weryfikacja tej tezy była jednak i nadal jest niezwykle trudna. Wynika to z oczywistych problemów w uzyskaniu ludzkiego materiału histopatologicznego z trzustki, odpowiadającego różnym etapom historii naturalnej choroby. Ponadto brakuje alternatywnych nieinwazyjnych metod badawczych. Wiedza o strukturze wysepek trzustkowych i masie komórek beta w cukrzycy typu 2 pochodzi prawie wyłącznie z materiału sekcyjnego i opisów modeli zwierzęcych. Oba rodzaje badań mają jednak swoje ograniczenia. Analizy materiału sekcyjnego u zmarłych osób z cukrzycą dotyczyły w większości ograniczonej liczby przebadanych zwłok. W badaniach tych borykano się też z trudnościami w doborze grupy porównawczej. Za najbardziej miarodajne uważa się wyniki badań przeprowadzonych w latach 80. XX wieku przez Kloppela i wsp. [67]; wykazano w nich zwiększenie masy komórek beta u zmarłych otyłych osób w stosunku do nieotyłych. Dowodziło to, że przed rozwinięciem się pełnoobjawowej cukrzycy typu 2 komórki beta mają zdolność odpowiedzi na zwiększone obciążenie fizjologiczne przez nasiloną proliferację. Gdy porównywano zmarłych chorych na cukrzycę typu 2, otyłych i nieotyłych, to cechowali się oni redukcją masy komórek beta w stosunku do grupy osób bez cukrzycy. Wyniki innych badań najczęściej także wykazywały, że populacja komórek beta w cukrzycy typu 2 jest zmniejszona. Opisywany stopień redukcji różnił się poszczególnych analizach, jednak w żadnej nie przekroczył 50% [68]. Nie wykazano, aby te stosunkowo umiarkowane zmiany w populacji komórek beta były zależne od czasu trwania cukrzycy typu 2. Nie znaleziono też dowodów, aby progresji do jawnego etapu choroby towarzyszyła gwałtowna zmiana populacji komórek wydzielających insulinę. Warto odnotować, że tworzenie nowych komórek beta u chorych na cukrzycę typu 2 w stosunku do dorosłych osób bez cukrzycy narasta, jednak zjawisko to nie skutkuje wzrostem populacji komórek wydzielających insulinę w związku z nasiloną apoptozą [62]. Nie jest jasne, dlaczego tak się dzieje i czy te nowe komórki wchodzą do puli sekrecyjnej. W wysepkach trzustkowych u chorych na cukrzycę typu 2 odnotowano także niewielki wzrost liczby komórek A. Ogólnie architektonika wysepek trzustkowych podlega dość istotnemu zaburzeniu, nie stwierdza się jednak cech stanu zapalnego [62]. Opisanym zmianom komórkowym towarzyszy jednak odkładanie amyloidu. Złogi amyloidu w badaniach *post mortem* identyfikuje się w wysepkach trzustkowych u zdecydowanej większości chorych na cukrzycę typu 2, podczas gdy u zmarłych osób bez cukrzycy rzadko stwierdza się ich obecność [69–72]. Złogi te mają strukturę włókienkową, a w ich skład wchodzi amyloidowy peptyd wysepkowy (IAPP, *islet-amyloid polypeptide*), zwany także amyliną [73, 74]. Jest on fizjologicznie produkowany przez komórki beta, znajduje się w ich ziarnistościach wydzielniczych i razem z insuliną jest uwalniany do krwioobiegu [75]. Dynamika powstawania złogów amyloidu, jego wpływ na funkcję i liczebność komórek beta oraz historię naturalną cukrzycy typu 2 nie są do końca poznane. Wydaje się, że amyloid pojawia się w obrębie wysepek trzustkowych stosunkowo wcześnie [72, 75, 76]. Wiadomo, że proces tworzenia tych złogów ma charakter progresywny, a nasilona amyloidoza wiąże się z koniecznością insulinoterapii u ludzi [71]. W eksperymen-



Rycina 3. Wydzielanie insuliny i zmiany w wysepkach trzustkowych w modelu zwierzęcym cukrzycy małp *M. Mulatta*. Stężenie insuliny na czczo mierzono u 6–8 małp na różnym etapie rozwoju choroby. Wzajemne proporcje komórek beta i amyloidu oceniono na podstawie badań sekcyjnych zwierząt (zmodyfikowano na podstawie [81])

tach *in vitro* wykazano, że IAPP umieszczony w roztworze ma tendencję do agregacji, a jego włókienkowe produkty są cytotoksyczne w stosunku do komórek beta [77, 78]. Znaczenia tego zjawiska w warunkach *in vivo* nie udowodniono. Niemniej stopień zmniejszenia liczby komórek beta towarzyszący odkładaniu się amyloidu nie wyjaśnia w pełni upośledzenia wydzielania insuliny. Pewne jest, że, jak już opisano powyżej, współistnieje niezależne upośledzenie funkcji komórkowej, które przynajmniej częściowo może zależeć od wpływu złogów amyloidu.

Do aktualnego stanu wiedzy na temat roli amyloidu w patogenezie cukrzycy typu 2 wiele wniosły modele zwierzęce. Wydaje się, że spośród licznych opisanych w piśmiennictwie dwa są warte szczególnego zainteresowania. W modelu mysim zwierzęta transgeniczne, wykazujące nadmierną ekspresję ludzkiego IAPP, charakteryzowały się obecnością złogów amyloidu w wysepkach trzustkowych i cukrzycą [79, 80]. Trzeba jednak zaznaczyć, że aby powstał obraz kliniczny cukrzycy u opisanych zwierząt, konieczny był bardzo wysoki stopień ekspresji IAPP lub stworzenie dodatkowych warunków eksperymentalnych, takich jak nasilona insulinooporność. Bardzo ciekawy i wnoszący wiele informacji dotyczących historii naturalnej choroby jest model pawiana *Macaca mulatta* [81]; u zwierząt tych rozwijają się: otyłość, insulinooporność, upośledzenie sekrecji insuliny przez komórki beta oraz cukrzyca. Całość obrazu odpowiada więc znakomicie cukrzycy typu 2 u ludzi. U wspomnianych zwierząt prowadzono badania biochemiczne i histopatologiczne na różnych etapach rozwoju choroby. Analizowano relacje między czynnością wydzielniczą komórek beta i obrazem morfologicznym wysepek trzustkowych. W początkowym etapie rozwoju choroby wzrostowi wydzielania insuliny u otyłych insulinoopornych zwierząt towarzyszyło zwiększanie wielkości wysepek trzustkowych i odsetka komórek beta w ich obrębie. W kolejnym etapie związanym z pojawieniem się hiperglikemii dochodziło do zmniejszenia masy wysepek i liczby komórek beta oraz odkładania amyloidu. Stopień jego zawartości był odwrotnie proporcjonalny do masy wysepek. U małp powstawanie amyloidu poprzedzało wystąpienie hiperglikemii. Nie oznacza to jednak, że identyczna sytuacja występuje u ludzi. W rycinie 3 zaprezentowano etapy powstawania zaburzeń wydzielania insuliny i morfologii wysepek trzustkowych w opisanym modelu zwierzęcym.

Spadek liczby komórek beta wydaje się więc być zjawiskiem współtworzącym obraz kliniczny cukrzycy typu 2. Niemniej wiele jeszcze pozostało do zbadania, jeżeli chodzi o patofizjologię tego zjawiska oraz ewentualne interwencje farmakologiczne związane z próbami wpływu na zahamowanie degradacji lub wręcz zwiększenie masy komórek beta u ludzi.

Podsumowanie

Suma jakościowych i ilościowych zaburzeń wydzielania insuliny prowadzi do rozwoju klinicznie jawnej cukrzycy typu 2. W dużych badaniach amerykańskich wykazano, że o ile insulinooporność u chorych na cukrzycę typu 2 osiąga pewien etap stabilizacji już na kilkanaście lat przed rozpoznaniem choroby, to właśnie zaburzenia wydzielania insuliny odpowiadają za progresję do stanów przedcukrzycowych, a następnie do jawnej klinicznie cukrzycy [82]. W najbardziej prestiżowym badaniu

dotyczącym cukrzycy typu 2, *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), także wykazano, że upośledzenie funkcji komórki beta trzustki w cukrzycy typu 2 ma charakter progresywny i w decydującym stopniu odpowiada za rozwój choroby [83].

Istotą większości przypadków cukrzycy typu 2 jest więc sytuacja, kiedy komórki beta trzustki nie są w stanie zrekompensować narastającej insulinooporności zwiększoną sekrecją insuliny. Odpowiedź na pytanie, dlaczego u chorych na cukrzycę typu 2 pojawia się takie zjawisko, z pewnością będzie fascynować fizjologów i klinicystów przez najbliższe lata. Kluczową kwestią staje się znalezienie przyczyn zwiększonej wrażliwości komórek beta trzustki na czynniki prowadzące do ich dysfunkcji. Taka wiedza może doprowadzić do zdefiniowania zasad skutecznej farmakologicznej prewencji rozwoju defektu komórek produkujących insulinę, a tym samym do prewencji cukrzycy typu 2.

PIŚMIENNICTWO

1. Zimmet P., Alberti K.G., Shaw J.: Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782–787.
2. King H., Aubert R.E., Herman W.H.: Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414–1431.
3. Report of a WHO Consultation: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Geneva, 1999. Morrish N.J., Wang S.L., Stevens L.K., Fuller J.H., Keen H.: Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001; 44 (supl. 2): S14–S21.
4. Selby J.V., Ray G.T., Zhang D., Colby C.J.: Excess costs of medical care for patients with diabetes in a managed care population. *Diabetes Care* 1997; 20: 1396–1402.
5. Kahn C.R.: Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. *Diabetes* 1994; 43: 1066–1082.
6. Bergenstal R.M., Kendal D.M., Franz M.J.: Management of type 2 diabetes: a systemic approach to meeting standarts of care II. Oral agents, insulin and management of complications. W: Degroot L.J., Jameson J.L. (red.). Endocrinology. Wyd. 4. Wydawnictwo W.B. Saunders, Filadelfia 2001.
7. Del Prato S.: Loss of early insulin secretion leads to postprandial hyperglycaemia. *Diabetologia* 2003; 46 (supl. 1): M2–M8.
8. Polonsky K.S.: Evolution of beta-cell dysfunction in impaired glucose tolerance and diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 1999; 107 (supl. 4): S124–S127.
9. O'Meara N.M., Sturis J., Herold K.C., Ostrega D.M., Polonsky K.S.: Alterations in the patterns of insulin secretion before and after diagnosis of IDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 568–571.
10. Turner R.C.: The UK Prospective Diabetes Study. A review. *Diabetes Care* 1998; 21 (supl. 3): C35–C38.
11. Levy J., Atkinson A.B., Bell P.M., McCance D.R., Hadden D.R.: Beta-cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: the 10-year follow-up of the Belfast Diet Study. *Diabet. Med.* 1998; 15: 290–296.
12. Pfeifer M.A., Halter J.B., Porte D. Jr: Insulin secretion in diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 1981; 70: 579–588.
13. Efrat S., Tal M., Lodish H.F.: The pancreatic beta-cell glucose sensor. *Trends Biochem. Sci.* 1994; 19: 535–538.
14. Miki T., Nagashima K., Seino S.: The structure and function of the ATP-sensitive K+ channel in insulin-secreting pancreatic beta-cells. *J. Mol. Endocrinol.* 1999; 22: 113–123.
15. Melloul D., Tsur A., Zangen D.: Pancreatic Duodenal Homeobox (PDX-1) in health and disease. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*. 2002; 15: 1461–1472.
16. Skelly R.H., Schuppin G.T., Ishihara H., Oka Y., Rhodes C.J.: Glucose-regulated translational control of proinsulin biosynthesis with that of the proinsulin endopeptidases PC2 and PC3 in the insulin-producing MIN6 cell line. *Diabetes* 1996; 45: 37–43.
17. Zulewski H., Abraham E.J., Gerlach M.J. i wsp.: Multipotential nestin-positive stem cells isolated from adult pancreatic islets differentiate ex vivo into pancreatic endocrine, exocrine, and hepatic phenotypes. *Diabetes* 2001; 50: 521–533.
18. Rhodes C.J., White M.F.: Molecular insights into insulin action and secretion. *Eur. J. Clin. Invest.* 2002; 32 (supl. 3): 3–13.
19. Tong B.C., Barbul A.: Cellular and physiological effects of arginine. *Mini Rev. Med. Chem.* 2004; 4: 823–832.
20. Newsholme P., Brennan L., Rubi B., Maechler P.: New insights into amino acid metabolism, beta-cell function and diabetes. *Clin. Sci. (Lond)* 2005; 108: 185–194.
21. Rutter G.A.: Nutrient-secretion coupling in the pancreatic islet beta--cell: recent advances. *Mol. Aspects Med.* 2001; 22: 247–284.
22. Luzi L., DeFronzo R.A.: Effect of loss of first-phase insulin secretion on hepatic glucose production and tissue glucose disposal in humans. *Am. J. Physiol.* 1989; 257 (2 Pt 1): E241–E246.
23. Calles-Escandon J., Robbins D.C.: Loss of early phase of insulin release in humans impairs glucose tolerance and blunts thermic effect of glucose. *Diabetes* 1987; 36: 1167–1172.
24. Polonsky K.S., Given B.D., Van Cauter E.: Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J. Clin. Invest.* 1988; 81: 442–448.
25. Shapiro E.T., Tillil H., Polonsky K.S., Fang V.S., Rubenstein A.H., Van Cauter E.: Oscillations in insulin secretion during constant glucose infusion in normal man: relationship to changes in plasma glucose. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 67: 307–314.
26. Cretti A., Lehtovirta M., Bonora E. i wsp.: Assessment of beta--cell function during the oral glucose tolerance test by a minimal model of insulin secretion. *Eur. J. Clin. Invest.* 2001; 31: 405–416.
27. Albareda M., Rodriguez-Espinosa J., Murugo M., de Leiva A., Corcoy R.: Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. *Diabetologia* 2000; 43: 1507––1511.
28. Sapin R.: Insulin assays: previously known and new analytical features. *Clin. Lab.* 2003; 49: 113–121.
29. Marques R.G., Fontaine M.J., Rogers J.: C-peptide: much more than a byproduct of insulin biosynthesis. *Pancreas* 2004; 29: 231–238.
30. Caumo A., Luzi L.: First-phase insulin secretion: does it exist in real life? Considerations on shape and function. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004; 287: E371–E385.
31. Bruce D.G., Chisholm D.J., Storlien L.H., Kraegen E.W.: Physiological importance of deficiency in early prandial insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1988; 37: 736–744.
32. Li Y., Xu W., Liao Z. i wsp.: Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care* 2004; 27: 2597–2602.
33. Yates A.P., Gordon C., Davies D.: Evidence for a direct action of exogenous insulin on the pancreatic islets of diabetic mice: II. Prolonged insulin therapy before islet isolation and perifusion. *Diabetes Res.* 1987; 5: 89–92.
34. Gerich J.E.: The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocr. Rev.* 1998; 19: 491–503.

35. Owens D.R., Luzio S.D., Coates P.A.: Insulin secretion and sensitivity in newly diagnosed NIDDM Caucasians in the UK. *Diabet. Med.* 1996; 13 (9 supl. 6): S19–S24.
36. Lang D.A., Matthews D.R., Burnett M., Turner R.C.: Brief, irregular oscillations of basal plasma insulin and glucose concentrations in diabetic man. *Diabetes* 1981; 30: 435–439.
37. Porksen N., Nyholm B., Veldhuis J.D., Butler P.C., Schmitz O.: In humans at least 75% of insulin secretion arises from punctuated insulin secretory bursts. *Am. J. Physiol.* 1997; 273 (5 Pt 1): E908–E914.
38. Polonsky K.S., Given B.D., Hirsch L.J. i wsp.: Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 1231–1239.
39. Sturis J., Polonsky K.S., Shapiro E.T., Blackman J.D., O'Meara N.M., van Cauter E.: Abnormalities in the ultradian oscillations of insulin secretion and glucose levels in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1992; 35: 681–689.
40. Matthews D.R., Naylor B.A., Jones R.G., Ward G.M., Turner R.C.: Pulsatile insulin has greater hypoglycemic effect than continuous delivery. *Diabetes* 1983; 32: 617–621.
41. Halban P.A.: Proinsulin processing in the regulated and the constitutive secretory pathway. *Diabetologia* 1994; supl. 2: S65–S72.
42. Mako M.E., Starr J.I., Rubenstein A.H.: Circulating proinsulin in patients with maturity onset diabetes. *Am. J. Med.* 1977; 63: 865–869.
43. Temple R.C., Carrington C.A., Luzio S.D. i wsp.: Insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1989; 1 (8633): 293–295.
44. Leahy J.L.: Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch. Med. Res.* 2005; 36: 197–209.
45. Kahn S.E., Halban P.A.: Release of incompletely processed proinsulin is the cause of the disproportionate proinsulinemia of NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 1725–1732.
46. Porte D. Jr, Kahn S.E.: Hyperproinsulinemia and amyloid in NIDDM. Clues to etiology of islet beta-cell dysfunction? *Diabetes* 1989; 38: 1333–1336.
47. Kosaka K., Kuzuya T., Akanuma Y., Hagura R.: Increase in insulin response after treatment of overt maturity-onset diabetes is independent of the mode of treatment. *Diabetologia* 1980; 18: 23–28.
48. Vague P., Moulin J.P.: The defective glucose sensitivity of the B cell in non insulin dependent diabetes. Improvement after twenty hours of normoglycaemia. *Metabolism* 1982; 31: 139–142.
49. Poitout V., Robertson R.P.: Minireview: Secondary beta-cell failure in type 2 diabetes — a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology* 2002; 143: 339–342.
50. Olson L.K., Sharma A., Peshavaria M. i wsp.: Reduction of insulin gene transcription in HIT-T15 beta cells chronically exposed to a supraphysiologic glucose concentration is associated with loss of STF-1 transcription factor expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92: 9127–9131.
51. Harmon J.S., Stein R., Robertson R.P.: Oxidative stress-mediated, post-translational loss of MafA protein as a contributing mechanism to loss of insulin gene expression in glucotoxic beta cells. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 11107–11113.
52. MacDonald M.J., Tang J., Polonsky K.S.: Low mitochondrial glycerol phosphate dehydrogenase and pyruvate carboxylase in pancreatic islets of Zucker diabetic fatty rats. *Diabetes* 1996; 45: 1626–1630.
53. Tsuura Y., Ishida H., Okamoto Y. i wsp.: Glucose sensitivity of ATP-sensitive K+ channels is impaired in beta-cells of the GK rat. A new genetic model of NIDDM. *Diabetes* 1993; 42: 1446–1453.
54. Donath M.Y., Gross D.J., Cerasi E., Kaiser N:. Hyperglycemia-induced beta-cell apoptosis in pancreatic islets of Psammomys obesus during development of diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 738–744.
55. Sako Y., Grill V.E.: Coupling of beta-cell desensitization by hyperglycemia to excessive stimulation and circulating insulin in glucose-infused rats. *Diabetes* 1990; 39: 1580–1583.
56. Leahy J.L., Bumbalo L.M., Chen C.: Diazoxide causes recovery of beta-cell glucose responsiveness in 90% pancreatectomized diabetic rats. *Diabetes* 1994; 43: 173–179.
57. Zhou Y.P., Grill V.E.: Long-term exposure of rat pancreatic islets to fatty acids inhibits glucose-induced insulin secretion and biosynthesis through a glucose fatty acid cycle. *J. Clin. Invest.* 1994; 93: 870–876.
58. Milburn J.L. Jr, Hirose H., Lee Y.H. i wsp.: Pancreatic beta-cells in obesity. Evidence for induction of functional, morphologic, and metabolic abnormalities by increased long chain fatty acids. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 1295–1299.
59. Gremlich S., Bonny C., Waeber G., Thorens B.: Fatty acids decrease IDX-1 expression in rat pancreatic islets and reduce GLUT2, glucokinase, insulin, and somatostatin levels. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 30261–30269.
60. Kraegen E.W., Cooney G.J., Ye J.M., Thompson A.L., Furler S.M.: The role of lipids in the pathogenesis of muscle insulin resistance and beta cell failure in type II diabetes and obesity. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2001; 109 (supl. 2): S189–S201.
61. Rahier J., Goebbels R.M., Henquin J.C.: Cellular composition of the human diabetic pancreas. *Diabetologia* 1983; 24: 366–371.
62. Rhodes C.J.: Type 2 diabetes-a matter of beta-cell life and death? *Science* 2005; 307: 380–384.
63. Clark A., Jones L.C., de Koning E., Hansen B.C., Matthews D.R.: Decreased insulin secretion in type 2 diabetes: a problem of cellular mass or function? Diabetes 2001; 50 (supl. 1): S169–S171.
64. Bonner-Weir S., Trent D.F., Weir G.C.: Partial pancreatectomy in the rat and subsequent defect in glucose-induced insulin release. *J. Clin. Invest.* 1983; 71: 1544–1553.
65. Pipeleers D.G.: Heterogeneity in pancreatic beta-cell population. *Diabetes* 1992; 41: 777–781.
66. Pipeleers D., Kiekens R., Ling Z., Wilikens A., Schuit F.: Physiologic relevance of heterogeneity in the pancreatic beta-cell population. *Diabetologia* 1994; 37 (supl. 2): S57–S64.
67. Kloppel G., Lohr M., Habich K., Oberholzer M., Heitz P.U.: Islet pathology and the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus revisited. *Surv. Synth. Pathol. Res.* 1985; 4: 110–125.
68. Clark A., de Koning E.J., Hattersley A.T., Hansen B.C., Yajnik C.S., Poulton J.: Pancreatic pathology in non-insulin dependent diabetes (NIDDM). *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995; 28 (supl.): S39–S47.
69. Westermark P., Wilander E., Westermark G.T., Johnson K.H.: Islet amyloid polypeptide-like immunoreactivity in the islet B cells of type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic individuals. *Diabetologia* 1987; 30: 887–892.
70. Narita R., Toshimori H., Nakazato M. i wsp.: Islet amyloid polypeptide (IAPP) and pancreatic islet amyloid deposition in diabetic and non-diabetic patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1992; 15: 3–14.
71. Rocken C., Linke R.P., Saeger W.: Immunohistology of islet amyloid polypeptide in diabetes mellitus: semi-quantitative studies in a post-mortem series. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.* 1992; 421: 339–344.
72. Kahn S.E., Andrikopoulos S., Verchere C.B.: Islet amyloid: a long-recognized but underappreciated pathological feature of type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 241–253.
73. Westermark P., Wernstedt C., Wilander E., Hayden D.W., O'Brien T.D., Johnson K.H.: Amyloid fibrils in human insulinoma and islets of Langerhans of the diabetic cat are derived from a neuropeptide-like protein also present in normal islet cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1987; 84: 3881–3885.
74. Cooper G.J., Willis A.C., Clark A., Turner R.C., Sim R.B., Reid K.B.: Purification and characterization of a peptide from amyloid-rich pancreases of type 2 diabetic patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1987; 84: 8628–8632.
75. Johnson K.H., O'Brien T.D., Betsholtz C., Westermark P.: Islet amyloid, islet-amyloid polypeptide, and diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 513–518.
76. Hull R.L., Westermark G.T., Westermark P., Kahn S.E.: Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 3629–3643.

77. Lorenzo A., Razzaboni B., Weir G.C., Yankner B.A.: Pancreatic islet cell toxicity of amylin associated with type-2 diabetes mellitus. *Nature* 1994; 368: 756–760.
78. Janson J., Ashley R.H., Harrison D., McIntyre S., Butler P.C.: The mechanism of islet amyloid polypeptide toxicity is membrane disruption by intermediate-sized toxic amyloid particles. *Diabetes* 1999; 48: 491–498.
79. Janson J., Soeller W.C., Roche P.C. i wsp.: Spontaneous diabetes mellitus in transgenic mice expressing human islet amyloid polypeptide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 7283––7288.
80. Verchere C.B., D'Alessio D.A., Palmiter R.D. i wsp.: Islet amyloid formation associated with hyperglycemia in transgenic mice with pancreatic beta cell expression of human islet amyloid polypeptide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 3492–3496.
81. de Koning E.J., Bodkin N.L., Hansen B.C., Clark A.: Diabetes mellitus in Macaca mulatta monkeys is characterised by islet amyloidosis and reduction in beta-cell population. *Diabetologia* 1993; 36: 378–384.
82. Levy J., Atkinson A.B., Bell P.M., McCance D.R., Hadden D.R.: Beta-cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: the 10-year follow-up of the Belfast Diet Study. *Diabet. Med.* 1998; 58: 998–1004.
83. Turner R.C., Holman R.R.: Lessons from UK prospective diabetes study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995; (supl.): S151–S157.