

# Fria fettsyror och insulinresistens

Carola Saloranta

*En triglyceridmolekyl består av en molekyl glycerol och tre stycken fettsyramolekyler. Då triglycerider hydrolyseras frigörs fettsyror, och man kallar dem fria fettsyror (FFA = free fatty acids). Sambandet mellan FFA och insulinresistens har både studerats och debatterats i över 30 år. Ett överutbud av FFA ökar insulinresistensen både i muskelvävnaden och i levern. Denna s.k. metabola resistens kan antingen vara hela förklaringen till ett insulinresistent tillstånd (eventuellt vid övervikt), eller enbart ett tillägg till en annan, mera grundläggande störning (eventuellt vid diabetes). Typ 2-diabetes är en heterogen sjukdom, och den s.k. glukos-fettsyracykelns patogenetiska roll är troligtvis olika stor hos de olika subtyperna av sjukdomen.*

För en effektiv och ändamålsenlig energiproduktion krävs en integrerad reglering av kroppens energikällor. De främsta energikällorna, glukos och fettsyror, används primärt under motsatta förhållanden, fettsyror under fasta och glukos efter måltid. Det är därför logiskt att förbränningen av dessa två är underkastad en ömsesidig reglering, såsom postulerats av Randle och medarbetare år 1963 (1). Utifrån djurexperiment framlade han en hypotes enligt vilken en ökad förbränning av fettsyror leder till en minskad förbränning av glukos, och vice versa. Allt sedan dess har den s.k. glukos-fettsyracykelns betydelse för uppkomsten av insulinresistens debatterats. Trots att ny teknik under de senaste åren funnits tillgänglig för mätning av glukos- och fettmetabolismen, är glukos-fettsyracykelns betydelse för uppkomsten av insulinresistens vid diabetes, övervikt och hypertriglyceridemi fortfarande kontroversiell. Denna artikel diskuterar Randle-cykeln patogenetiska roll vid insulinresistens, och huruvida man terapeutiskt kan

förbättra glukosmetabolismen genom att påverka FFA-metabolismen.

## Metoder för mätning av glukos- och FFA-metabolism

### Glukosmetabolism

För att undersöka interaktionerna mellan fett- och glukosmetabolismen behövs mätningar av såväl upptaget av glukos i perifera vävnader som produktionen av glukos i levern. Med insulinresistens menas i allmänhet en minskad effekt av insulin på upptaget av glukos i perifera vävnader, men även levern kan vara insulinresistent, d.v.s. okänslig för insulinets dämpande verkan på glukosproduktionen.

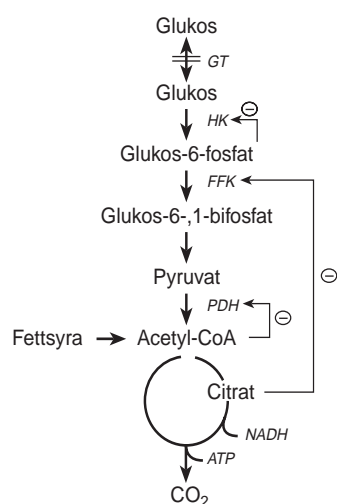
Det insulinstimulerade upptaget av glukos i perifera vävnader, eller insulinkänsligheten, kan mätas med flera olika metoder. Alla metoder innebär intravenös infusion av antingen enbart glukos, både glukos och insulin, eller infusion av glukos, insulin och somatostatintin (2). Av de olika metoderna

anses den hyperinsulinemiska euglykemiska klampmetoden (3) vara den "gyllene standarden", främst för att den mäter insulinkänsligheten under konstanta förhållanden för både glukos och insulin.

Under en hyperinsulinemisk glukosklamp höjs insulinkoncentrationen i blodet till en viss nivå genom en konstant infusion av insulin. Glukoskoncentrationen i blodet hålles på en önskad nivå genom en varierande infusion av glukos, vars hastighet justeras enligt täta blodglukosmätningar. Om den endogena glukosproduktionen är noll (leverns glukosproduktion inhiberad av insulininfusionen, inget glukosupptag från tarmen) är under dessa förhållanden den mängd glukos som behöver infunderas för att upprätthålla en konstant blodglukosnivå den samma mängd glukos som upptas av de perifera vävnaderna. Genom att mäta glukosinfusionen får man alltså ett mått på insulinkänsligheten. Om den hyperinsulinemiska klampen kombineras med infusion av radioaktiv glukos och indirekt kalorimetri, fås även information om glukosbildningen i levern samt glukosoxidationen. Om man subtraherar glukosoxidationen från det totala glukosupptaget, fås en uppskattning av den "icke-oxidativa" eller "non-oxidativa glukosmetabolismen". Under basala förhållanden, t.ex. efter en natts fasta, antas den non-oxidativa glukosmetabolismen bestå främst av laktat- och alaninbildning i muskeln, och av s.k. blindcykler (4). Under en hyperinsulinemisk klamp består över 90 procent av det non-oxidativa glukosupptaget av glykogenbildning i musklerna (5). Således ger en hyperinsulinemisk glukosklamp i kombination med indirekt kalorimetri och infusion av radioaktiv glukos

## FÖRFATTAREN

*Carola Saloranta är medicine doktor från Helsingfors universitet 1994. För närvarande är hon forskare vid Institutionen för invärtes medicin vid Helsingfors universitetscentralsjukhus och vid Barn- och ungdomskliniken vid samma sjukhus.*



Figur 1. Effekter av ökad FFA-oxidation på glukosmetabolismen. GT = glukos-transport, HK = hexokinas, FFK = fosfofruktokinas, PDH = pyruvatdehydrogenas, (–) = inhibering.

information om kroppens totala glukosupptag, om glukosupptagets fördelning i oxidativ och non-oxidativ glukosmetabolism samt om leverns glukosproduktion.

### FFA-metabolism

För att få en uppskattning av fettsyra-metabolismen hos människan kan man mäta FFA-koncentrationerna i plasma, lipidoxidationen genom indirekt kalorimetri, FFA-oxidationen och omsättningen (turnover) med radioaktiv spårämne, "tracer", eller glycerol-omsättningen med spårämne.

För mätning av FFA-omsättningen används i regel  $[1-^{14}\text{C}]$ palmitat som spårämne. Trots att palmitat utgör bara 30 procent av den totala fria fettsyrapolen, är dess omsättning mycket lik den totala fettsyrapolens, och den lämpar sig därför bra även för mätning av den totala FFA-omsättningen (6). Denna metod mäter dock inte lipolys av sådana fettsyror som genomgår primär re-esterifiering inne i adipocyten utan att komma ut i plasma. Denna del av lipolysen ingår däremot i mätningar av glycerolomsättningen, för glycerol kan inte återuppbyggas till triglycerider inne i adipocyten (7). Den primära re-esterifieringen är dock kvantitativt rätt liten, och mätningar av FFA-omsättningen

med dessa två metoder stämmer rätt väl överens (8, 9).

Oxidationen av FFA kan mätas genom infusion av  $[1-^{14}\text{C}]$ palmitat och samtidig mätning av  $[1-^{14}\text{C}]$ koldioxid i utandningsluften. Mätning av FFA-oxidationen på detta sätt ger ett lägre värde än mätning av den totala lipidoxidationen med indirekt kalorimetri. Detta kan antingen ha metodologiska orsaker eller bero på att en oxidation av intramuskulära lipider som inte ekvibreras med plasmapolen ingår i den totala lipidoxidation som mäts med indirekt kalorimetri (10). Till stöd för den senare hypotesen har flera studier påvisat existensen av intracellulära triglycerider i levern (11), i muskel (12, 13) och i hjärta (14).

### Interaktioner mellan FFA och glukosmetabolism

Randle et al. (1) föreslog att en ökad FFA-oxidation kunde inhibera glukosupptaget och glukosoxidationen enligt följande mekanismer (Figur 1):

I. En ökad oxidation av FFA höjer förhållandet av acetyl-CoA/CoA och NADH/NAD i mitokondrierna. Förhöjda nivåer av acetyl-CoA och NADH aktiverar pyruvatdehydrogenas, som sedan fosforylerar och deaktiverar pyruvatdehydrogenas-komplexet (PDH), det hastighetsbegränsande enzymet för oxidationen av glukos.

II. En ökad produktion av acetyl-CoA ökar också koncentrationen av citrat, vilket inhiberar det glykolytiska enzymet fosfofruktokinas.

III. En inhibering av fosfofruktokinas leder till ackumulering av glukos-6-fosfat (G6P), som genom produktinhibition minskar aktiviteten av hexokinas, det enzym som fosforylerar glukos.

IV. Inhibering av hexokinas leder till en ökad koncentration av fri glukos, vilket minskar den transmembrana glukostransporten. Randle et al. föreslog också en direkt effekt av FFA och ketoner på den insulinmedierade glukostransporten.

Randle et al. baserade sin teori på experiment med perfunderade hjärnan och diafragma av råttor. Tillsats av fettsyror och ketoner till perfusionsmediet minskade glukosupptaget i vävnader

från normala råttor till samma nivå som hos råttor med diabetes. Glykogensyntesen däremot stimulerades av FFA i hjärta, men inte i diafragma. Senare experiment av andra grupper och med muskelpreparat från olika djur, talade både för (15–18) och emot (19–24) teorin. I human muskelvävnad *in vitro* fann man att FFA minskade glykogensyntesen (25). De divergerande resultaten kan bero på olikheter i de experimentella förhållandena (t.ex. vävnadernas tillgång på syre), och på olikheter i de undersökta muskelvävnadernas fibertyp. Baserat på *in vitro*-studierna kan man dra slutsatsen att glukos-fettsyracykeln fungerar främst i röda muskelfibrer med hög oxidativ kapacitet. *In vivo* inhiberar FFA glukosupptaget hos djur (26–28), medan glykogenbildningen stimuleras (28, 29).

### Effekter av FFA på glukosanvändningen hos människa

#### Effekter på det totala glukosupptaget och glukosoxidationen

Talrika studier har gjorts för att utreda om glukos-fettsyracykeln är inducerbar hos friska människor (30–50). I experimenten har FFA-nivån i plasma antingen höjts genom infusion av en fettemulsion (Intralipid) med eller utan heparin (heparin hydrolyserar cirkulerande triglyceridiska proteiner), eller sänkts genom inhibering av lipolysen med nikotinsyra eller dess derivat acipimox.

Felber och Vannotti rapporterade 1964 att en infusion av lipider ger glukosintolerans hos friska personer (30). Detta konfirmerades av andra (33–35). Ferrannini et al. visade med hjälp av den hyperinsulinemiska glukosklampen att glukosupptaget inhiberades av lipidinfusion (36). Även detta har bekräftats av senare studier (37, 39, 40, 42, 44, 45, 47–51). Glukosoxidationen mätt med indirekt kalorimetri har också konsekvent visat sig inhiberas av förhöjda FFA-nivåer (38, 39, 41–45, 49–51). Observeras bör dock att en relativt liten ökning i FFA-nivåerna inte förmår påverka glukos-

oxidationen (43). För att glukos-fettsyracykeln skall aktiveras måste höjningen i FFA-nivån resultera i en förhöjd lipidoxidation. En mindre ökning av FFA-nivån i plasma resulterar bara i en intern förskjutning i lipidoxidationen från intracellulära till intravaskulära källor, utan att förändra den totala mängden lipidoxidation.

Ovannämnda resultat visar således att glukos-fettsyracykeln är inducerbar hos en frisk människa. I vilka vävnader sker då denna interaktion? Teoretiskt är interaktionen möjlig i vävnader som kan utnyttja både fettsyror och glukos samt som har en hög oxidativ kapacitet, såsom hjärta, lever, skelettmuskulatur och fettvävnad. Hos råttan ser man en inhibition av den insulinstimulerade PDH-aktiviteten i alla dessa organ (29). Hos människa är motsvarande data tillgängliga bara för skelettmuskulatur (52, 53), men man har visat att lipidinfusion minskar glukosupptaget med 30 procent både i hjärta och skelettmuskulatur (48). Vilken vävnad som betyder mest för det totala glukosupptaget kan variera under olika förhållanden. Under fasta förbrukar hjärnan mest glukos (omkring 60 %), röda blodkroppar, mag-tarmkanalen och andra parenkymatösa organ använder 20–25 procent, medan resten används av skelettmuskulaturen (54). Efter en måltid eller under en insulininfusion ökar det totala glukosupptaget, och största delen av ökningen beror på en ökning i skelettmuskulaturens glukosanvändning (55). Både hjärtats och skelettmuskulaturens insulinstimulerade glukosupptag minskar under lipidinfusion (48). Uttryckt per kilogram vävnad är effekten större på hjärtmuskel än skelettmuskel, men uträknat på hela kroppens glukosupptag sker cirka 75 procent av minskningen i skelettmuskulaturen och cirka 5 procent i hjärtmuskeln (48).

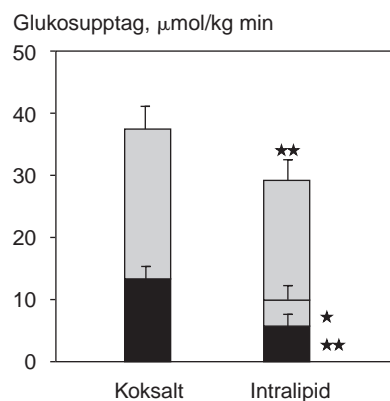
Under basala förhållanden kan således den kvantitativa betydelsen av hjärta, skelettmuskulatur och lever vara likvärdig med avseende på glukos-fettsyracykeln, medan det under insulinstimulation torde vara främst skelettmuskulaturen som står för den FFA-inducerade minskningen i glukosoxidationen. Om leverns kvantitativa andel i glukos-fettsyracykeln finns

det tyvärr inga data. I lever och hjärta, de vävnader som främst använder fettsyror för sin energiproduktion under basala förhållanden, har troligtvis en sänkning av FFA-nivån en större effekt på substratanvändningen än en ökad tillgång på FFA. Till stöd för detta rapporteras en femfaldig ökning av glukosupptaget i hjärta vid en sänkning av FFA-nivån (56), medan en ökning av FFA-nivån minskar glukosupptaget med endast 30 procent (48).

### Effekter på glykogeninlagringen

I motsats till effekten av FFA på glukosoxidationen är effekten av FFA på glykogeninlagringen mera kontroversiell. Det första humana experimentet visade en sänkning av glykogeninlagringen till följd av Intralipidinfusion (37). Påföljande experiment av samma forskningsgrupp gav liktydiga resultat, medan andra inte lyckades påvisa någon hämmande effekt av FFA på glykogensyntesen vare sig hos friska (41, 42, 44, 49, 51), hos personer med övervikt (57), eller hos personer med diabetes (58). Detta gäller experiment med en lipidinfusion på mindre än fyra timmar; ökas durationen av lipidinfusionen till fyra timmar eller mera, ses en inhibitorisk effekt av FFA både på den totala glykogensyntesen (39, 45, 50, 59, 60), och på glykogensyntesen mätt över en undre extremitet (52).

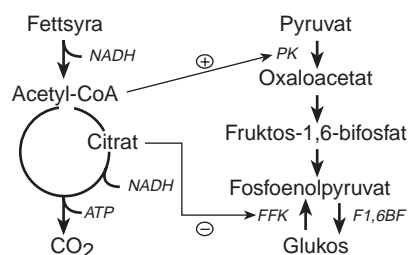
Vad kunde ligga bakom den fördröjda effekten av FFA på glykogensyntesen? Man har föreslagit att effekten av FFA skulle komma först sedan glykogenförråden har fyllts upp, vilket inhiberar glykogensyntesen genom negativ återkoppling (45). Eftersom glykogeninlagringen under den hyperinsulinemiska klampens första timmar sker med samma hastighet vid både koksalt- och lipidinfusion, är den enda möjligheten att fylla glykogenförråden snabbare under lipidinfusion att det sker en inhibering av glykogennedbrytningen under lipidinfusion. Denna tanke understöds av experiment av Wolfe et al., som visade att oxidationen av glukos från glykogen inhiberas av FFA (38). Å andra sidan har mängden lagrat glykogen i muskel inte varit större efter fyra timmars lipid- och insulininfusion än efter enbart insulin-



Figur 2. Glukosupptaget hos 12 friska män under en hyperinsulinemisk glukosklamp med eller utan Intralipidinfusion. Svart pelardel illustrerar glukosoxidation, och skuggade delar non-oxidativ glukosanvändning, varav den nedre delen motsvarar den residuala glukosproduktionen i levern. \*P < 0.05; \*\*P < 0.001 vs koksalt-experimentet (49).

infusion (51).

Metodologiska problem kan också förklara en del av diskrepansen i studierna om glykogeninlagring och FFA. Mätningarna av glykogeninlagringen är beroende av adekvata mätningar av leverns glukosproduktion; om leverns glukosproduktion underskattas leder detta till en underskattning av glykogeninlagringen. Thiébaud et al. (37) och Felley et al. (61) antog att leverns glukosproduktion är lika med noll under en hyperinsulinemisk klamp och mätte den därför inte under experimentet. I dessa studier inhiberades glykogeninlagringen redan efter två timmars lipidinfusion. I figur 2 ses effekten av två timmars lipid- och heparininfusion på glukosanvändningen hos friska försökspersoner (49). Glukosoxidationen minskade, liksom den totala glukosanvändningen, medan den non-oxidativa glukosanvändningen var oförändrad. Leverns glukosproduktion var som väntat helt inhiberad under insulininfusionen, men detta var inte fallet under samtidig lipidinfusion. Om denna residuala hepatiska glukosproduktion inte tas med i beräkningen av det totala glukosupptaget blir resultatet en felaktigt låg non-oxidativ glukosanvändning under lipidinfusion. I de studier som mätt leverns glukosproduktion med spärmolekyl ses ingen



Figur 3. Effekter av ökad FFA-oxidation på glukoneogenesisen. PK = pyruvatkarboxylas, F1,6BF = fruktos 1,6-bifosfat, FFK = fosfofruktokinas, (+) = stimulering, (-) = inhibering.

inhibition av glykogeninlagringen efter två timmars lipidinfusion (41, 42, 44, 57).

Till skillnad från effekten av FFA på glukosoxidationen kommer effekten på glykogeninlagringen således först efter en förhållandevis lång tids infusion av exogena lipider. Den fysiologiska betydelsen av denna experimentella FFA-medierade inhibition av glykogeninlagringen är därför oklar. En sänkning av FFA med lipolyshämmaren acipimox under en oral glukosbelastning förbättrar glukosoxidationen och det totala glukosupptaget men påverkar inte glykogensyntesen (62).

## Glukos-fettsyracykeln och leverns glukosproduktion

Inte bara de perifera vävnadernas glukosupptag utan även glukosproduktionen i levern är en möjlig skådeplats för interaktionen mellan lipid- och glukosmetabolism. Det finns flera tänkbara mekanismer enligt vilka en ökning i FFA-oxidationen kan stimulera glukoneogenesisen (63, 64) (Figur 3):

I. Vid oxidationen av FFA bildas acetyl-CoA, som allosteriskt stimulerar pyruvatdekarboxylas, ett av glukoneogenesisens nyckelenzym.

II. Vid FFA-oxidationen ökar också citratkoncentrationen, vilket stimulerar glukoneogenesisen genom inhibering av enzymet fosfofruktokinas.

III. Glukoneogenesisen stimuleras även genom en ökad NADH-bildning som tillhandahåller reduktionsekvivalenter för glukoneogenesisen.

IV. Ytterligare producerar FFA-oxidationen den energi som behövs för glukoneogenesisen i form av ATP.

Tidiga *in vitro*-arbeten med rättlever har visat att tillsats av FFA till perfusionsmediet stimulerar glukoneogenesisen från laktat (65), alanin (66) och pyruvat (67). Senare arbeten har visat att en höjning av plasma-FFA *in vivo* hos råttor försämrar insulinets hämmande effekt på leverns glukosproduktion (28, 29). Studier med hundlever (68) eller hundar (69) har visat på motsatt effekt av FFA hos denna djurart; leverns glukosproduktion snarare inhiberas än stimuleras av förhöjda FFA-nivåer i plasma.

Hos människa rapporterade Ferrannini och medarbetare att en höjning av FFA under insulinopeni och hyperglykemi ökar leverns glukosproduktion (36). Likadana resultat har rapporterats av andra under somatostatinducerad insulinopeni med (40) eller utan (46) samtidig hyperglykemi. Baron et al. sänkte även FFA-nivån genom infusion av acetoacetat, vilket resulterade i sänkt glukosproduktion i levern (40). Utan somatostatin har man däremot inte sett någon effekt av förhöjd FFA-nivå på leverns glukosproduktion (42, 46, 49, 70). Inte heller en nattlig höjning (71) eller sänkning (71, 72) av FFA-nivån hos typ 2-diabetiker har gett någon förändring i den totala glukosproduktionen i levern. Å andra sidan, då man specifikt mätt glukoneogenesisen har den stimulerats av förhöjda (70), och inhiberats av sänkta (73) FFA-nivåer, trots att den totala glukosproduktionen i levern har varit oförändrad. Även vid experimentell ökning av glukoneogenesisen med laktatinfusion har det rapporterats att den totala glukosproduktionen varit oförändrad (74). Detta talar för en ömsesidig kontrollmekanism mellan glukoneogenesisen och glykogenolysen, så att en sänkning av den ena automatiskt leder till en kompensatorisk förhöjning av den andra, och vice versa. Teorin understöds av ett experiment som visar att en sänkning av glukoneogenesisen med etanol leder till en ökning av glykogenolysen, så att den totala glukosproduktionen hålls konstant (75).

Huruvida FFA påverkar insulinets förmåga att hämma leverns glukos-

produktion är en tviste fråga. En del författare har funnit att leverns glukosproduktion supprimeras normalt av insulin trots samtidig FFA-infusion (36, 39). Både vi och andra har funnit en försämrad supprimering av leverns glukosproduktion under samtidig insulin- och lipidinfusion hos normalviktiga (49) (Figur 2) och hos obesa icke-diabetiska (76) personer.

Som sammanfattning kan sägas att förhöjda FFA-nivåer stimulerar glukoneogenesisen, men på grund av växelverkan mellan glukoneogenesis och glykogenolys ökar detta inte den totala glukosproduktionen i levern (glukoneogenesis + glykogenolysen) under basala förhållanden. Däremot försämrar insulinets förmåga att minska leverns totala glukosproduktion. Vid en sänkning av FFA-nivåerna ändras den totala glukosproduktionen om glykogenförråden är tomma eller om glykogenolysen är inhiberad av insulin.

## Betydelsen av glukos-fettsyracykeln vid uppkomsten av insulinresistens

### Typ 2-diabetes

Typ 2-diabetes karakteriseras av en insulinresistent glukosmetabolism, som involverar både glukosupptag (77) och produktion (78). Både det oxidativa och det non-oxidativa glukosupptaget är påverkat (79, 80). En störning i FFA-metabolismen är också vanlig vid typ 2-diabetes. Många (81–86) men inte alla (80, 87, 88) studier visar en förhöjd FFA-nivå i plasma vid fasta hos dessa patienter. Särskilt FFA-nivåerna under natten har visat sig vara förhöjda vid typ 2-diabetes (89). På cellnivå har adipocyterna från diabetespatienter visat normal antilipolytisk insulin känslighet (90, 91), medan de flesta *in vivo*-studier har visat att insulinets sänkande effekt på FFA-koncentrationen i plasma är störd (80–82, 84–86, 92, 93).

I vilken mån kan då den störda lipidmetabolismen tänkas ha en patogenetisk roll vid typ 2-diabetes? En tvåtimmars lipidinfusion inhiberade glukosoxidationen hos normalviktiga

typ 2-diabetiker med mild hyperglykemi (59). Hos dessa patienter inhiberades dock lipidoxidationen och FFA-nivån i plasma normalt av insulin, vilket talar för att glukos-fettsyracykeln, trots att den är inducerbar hos dessa patienter, inte spontant var i funktion. Under en fyra timmars lipidinfusion inhiberades även glukosupptaget hos patienter med typ 2-diabetes (59). Släktingar till patienter med typ 2-diabetes som har normal glukosolerans men löper en ökad risk för att senare insjukna i diabetes, har man uppvisat defekter i den non-oxidativa glukosmetabolismen (94, 95) och den insulinstimulerade aktiveringen av glykogensyntas (95, 96), medan glukosoxidationen och inhiberingen av lipidmetabolismen varit normal (94, 95). I en annan släktstudie, vars försökspersoner hade något sämre glukosolerans men inte fyllde WHO:s kriterier för glukosintolerans, var även glukosoxidationens och lipidmetabolismens insulinkänslighet störd (97).

Av dessa studier kan man konkludera att defekten i glykogeninlagringen är påvisbar före defekten i glukosoxidationen, eventuellt också före defekten i lipidmetabolismen. Detta talar mot att glukos-fettsyracykeln skulle kunna ha en initial patogenetisk betydelse vid uppkomsten av typ 2-diabetes. Å andra sidan visar Rothman et al. (98) att släktingar till typ 2-diabetiker har en defekt i glukostransporten/fosforeringen av glukos, samt Roden et al. (60) från samma grupp att lipidinfusion inhiberar glukosupptaget genom en likadan effekt. Dessa fynd talar för en större roll av glukos-fettsyracykelns vid uppkomsten av typ 2-diabetes. Nyligen har det även framlagts en hypotes om att förhöjda FFA-nivåer skulle interferera med insulinsekretionen, vilket ytterligare ökar fettsyornas potentiella roll vid uppkomsten av typ 2-diabetes (99). I alla händelser är det klart att glukos-fettsyracykeln kan förvärra insulinresistensen hos diabetespatienter med en överaktiv lipidmetabolism. Däremot är glukos-fettsyracykelns roll vid uppkomsten av diabetes hos magra individer antagligen mindre.

De flesta släktstudier är eniga om att leverns insulinkänslighet är normal hos släktingar till patienter med typ 2-

diabetes (94, 95, 97). Detta talar för att leverns insulinresistens utvecklas senare under sjukdomens förlopp, åtminstone delvis som en följd av glukos-fettsyracykeln.

## Övervikt

Personer med övervikt är insulinresistenta (100–105). Defekten inkluderar både nedsatt glukosoxidation och glykogeninlagring (103), samt en störd insulinmedierad suppression av leverns glukosproduktion (101, 105). Defekten i glukosmetabolismen hos de överviktiga är dock något annorlunda än defekten vid typ 2-diabetes. Vid övervikt är dosresponskurvan för insulinets effekter på glukosupptag och leverns glukosproduktion förskjuten åt höger, vilket tyder på en nedsatt känslighet för insulin, medan den maximala insulinresponsen är normal (106, 107). Med suprafysiologiska insulin-nivåer uppnår man en normal respons för insulin både för glukosupptag och glukosproduktion hos personer med övervikt (105). Detta är inte fallet vid typ 2-diabetes där en 30 procent defekt i glukosupptaget ses även vid mycket höga insulin-nivåer (108).

Huruvida FFA-metabolismen är insulinresistent hos överviktiga personer har debatterats. *In vitro* har både normal (90, 91) och nedsatt (109) antilipolytisk insulinkänslighet i adipocyterna rapporterats. De flesta (106, 107, 110), men inte alla (111) *in vivo*-studier har visat nedsatt effekt av insulin på FFA-metabolismen hos personer med övervikt. Liksom hos glukosmetabolismen består defekten i FFA-metabolismen huvudsakligen av en högerförskjutning i insulinets dosresponskurva, medan den maximala effekten är normal (106). Om FFA-metabolismen dessutom uttrycks per fettmassa i stället för per muskelmassa, skiljer sig de överviktiga inte från normalviktiga kontrollpersoner (106). Detta talar för att det är den ökade fettmassan snarare än en störning i själva fettcellen som orsakar den störda fettmetabolismen. Således skulle glukos-fettsyracykelns betydelse för uppkomsten av insulinresistens vara större vid övervikt än vid typ 2-diabetes. Huruvida även en genetisk defekt i glukosmetabolismen hos de överviktiga existerar

kan inte fastslås, eftersom studier av normalviktiga personer överviktiga *in spe* inte finns att tillgå.

## Hypertriglyceridemi

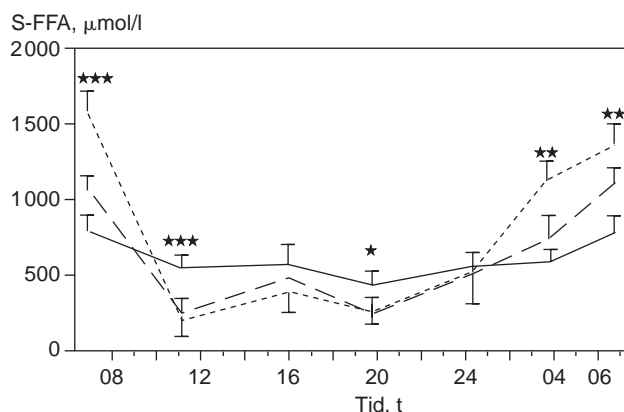
Patienter med hypertriglyceridemi har förhöjda faste-FFA-nivåer i plasma (112–114), och FFA-metabolismen är resistent mot insulinets hämmande effekt (92). Hypertriglyceridemi är också förknippat med insulinresistent glukosmetabolism (92, 115–117), som omfattar såväl den oxidativa som den non-oxidativa glukosomsättningen (118, 119).

Glukosmetabolismens insulinresistens vid hypertriglyceridemi kan a) vara orsakad av ökad tillgång på FFA (glukos-fettsyracykeln); b) vara orsakad av ökad tillgång på triglycerider; c) representera en primär genetisk defekt som sammanfaller med hypertriglyceridemi. Betydelsen av höga triglyceridnivåer *per se* motsägs av det faktum att en medikamentell reduktion av triglyceridnivåerna i serum inte förbättrar glukosmetabolismen (120, 121). Det är dock inte känt huruvida denna terapi minskar den intracellulära triglyceridmängden. Viktminskning resulterar snabbt i förbättrad glukosmetabolism, vilket teoretiskt kunde medieras via en minskning av de intracellulära triglyceriderna (122).

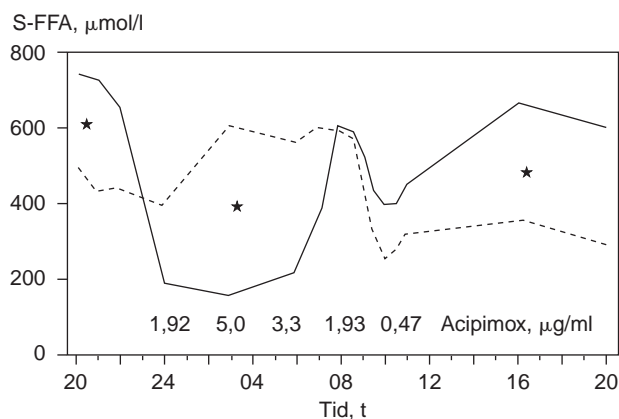
Eftersom patienter med hypertriglyceridemi har en ökad tillgång på FFA, finns alltså förutsättningar för att glukos-fettsyracykeln orsakar insulinresistens hos dessa patienter. Huruvida detta är den enda orsaken eller om en specifik genetisk defekt i glukosmetabolismen också föreligger, är inte känt.

## Kan terapeutisk hämning av FFA-metabolismen förbättra insulinkänsligheten?

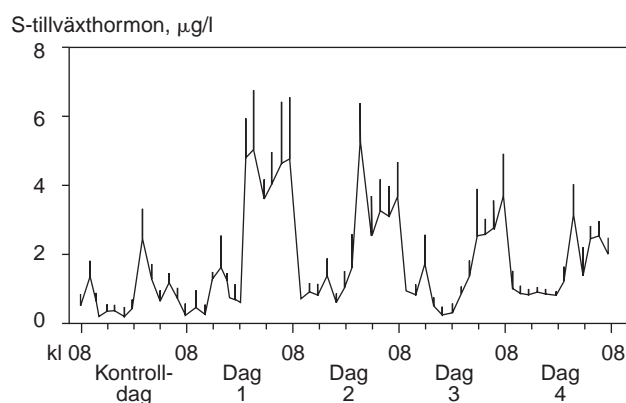
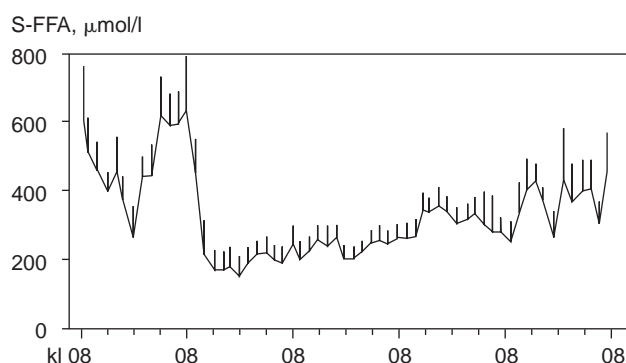
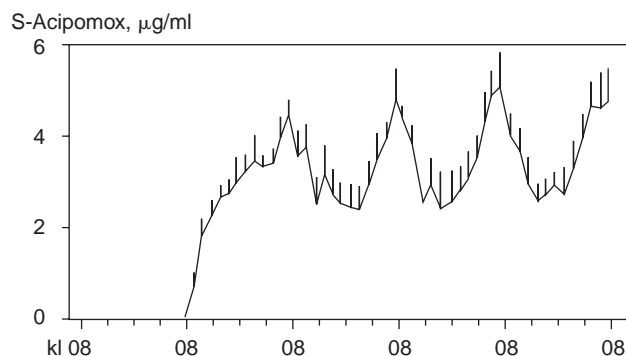
Trots att glukos-fettsyracykeln inte är den enda orsaken till störd glukosmetabolism vid insulinresistenta tillstånd som typ 2-diabetes, är en sänkning av FFA-koncentrationen eller FFA-oxidationen potentiella sätt att förbättra glukosmetabolismen. Därför har mycket möda lagts ned på att undersöka huruvida medel som sänker FFA-oxidationen kan förbättra glukosmetabolismen. FFA-oxidationen kan



Figur 4. Serum FFA-koncentrationer under 24 timmar hos 8 patienter med typ 2-diabetes före (heldragen linje), efter 3 dagars (streckad linje) och efter 4 veckors (punkterad linje) acipimox behandling (250 mg  $\times$  4). \*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.001 vs före behandlingen.



Figur 5. Serum FFA-koncentrationer under 24 timmar hos 19 typ 2-diabetiker under 4 veckors behandling med acipimox 500 mg till natten (kl 21, heldragen linje) eller placebo (streckad linje). \*P < 0.001 placebo vs acipimox.



Figur 6. Serum acipimox, FFA och tillväxthormonkoncentrationer under en kontrolldag och 4 dagars acipimoxbehandling (125 mg  $\times$  12) hos 6 patienter med typ 2-diabetes. Serum FFA-koncentrationerna var högre under dag 3 och 4 jämfört med dag 1 (P < 0.05) trots samma läkemedelskoncentration, och tillväxthormonnivån var förhöjd under alla dagar med acipimoxmedicinering (P < 0.05 vs kontrolldagen).

antingen påverkas direkt genom inhibering, eller indirekt genom inhibering av lipolysen.

Försöken att förbättra glukosmetabolismen genom inhibering av FFA-oxidationen fick sin början då man upptäckte att hypoglycin, ett ämne från omogen brödfrukt (ackee) från Jamaica, specifikt inhiberar fettsyrorernas betaoxidation (123). Hypoglycinet är kraftigt blodglukossänkande och ger upphov till en potentiellt dödlig sjukdom, Jamaicamagsjukan (124). Dessvärre har alla beta-oxidationsinhibitorer härledda från hypoglycin haft oönskade bieffekter, vilket gjort dem olämpliga för kliniskt bruk (123, 125-127).

Oxidationen av FFA kan också undertryckas genom inhibering av transporten av FFA in i mitokondrierna, som sker genom enzymet karnitinpalmityltransferas 1 (CPT 1). Metylpalmoxirat (128), clomoxir (129) och etomoxir (130) är exempel på CPT 1-inhibitorer, som alla har studerats i blodglukossänkande syfte. Även dessa preparat har problematiska bieffekter; metypalmoxirat och clomoxir ger hjärtmuskelpertrofi, clomoxir även fettansamling i levern, medan etomoxir höjer leverenzymaktiviteten. Etomoxir är av dessa det minst toxiska; det sänker både fastblodglukos och leverns glukosproduktion hos människan (130). Däremot ökar

etomoxir inte glukosupptaget, vilket kan tyda på att det påverkar FFA-oxidationen bara i levern och inte i muskelvävnaden. Dessutom ökar etomoxir FFA-koncentrationen i plasma på grund av den minskade FFA-oxidationen, vilket via glukos-fettsyracykeln kunde tänkas minska glukosupptaget.

För att undvika problemen med toxiciteten hos FFA-oxidationsinhibitorerna, kan FFA-oxidationen inhiberas indirekt genom en sänkning av FFA-nivåerna i plasma (41). Nikotinsyra (niacin) är ett B-vitamin som i farmakologiska doser inhiberar lipolysen genom att inhibera det hormonsensitiva lipaset i fettvävnaden (131). Carlson et al. rapporterade tidigt om nikotinsyrans egenskap att förbättra glukosmetabolismen (132), men förlöpande medicineringsmedlet ger upphov till försämrad glukostolerans både hos personer med (133–135) och utan (136, 137) diabetes. Mekanismen bakom den försämrade glukostoleransen är inte helt känd, men då insulinsekretionen har påvisats vara opåverkad av nikotinsyra, verkar nikotinsyran ge upphov till insulinresistens. Man kan de facto experimentellt inducera insulinresistens med nikotinsyra (138). En möjlig mekanism kunde vara att en rekyleffekt leder till den ökning av FFA-nivåerna i plasma som ses i samband med nikotinsyrabehandlingen (139). Rekylfenomenet definieras som en ökning av FFA-nivån över den ursprungliga då preparatet utsätts eller läkemedelskoncentrationen minskar.

För att undvika rekylproblemet med den kortverkande nikotinsyran har mera långverkande nikotinsyraderivat framställts. Ett av dem är acipimox (5-metylpirazin-karboxylsyra 4-oxid), som inhiberar lipolysen genom att minska den intracellulära koncentrationen av cykliskt AMP (cAMP) (140). Akut administration av acipimox dämpar FFA-metabolismen och förbättrar insulinkänsligheten både i perifera vävnader (47, 119, 141–144) och i levern (141, 145, 146). Både den insulinstimulerade glukosoxidationen och glykogeninlagringen ökas av acipimox (119, 142–144), liksom aktiviteten av (142). Glukosoxidationen stimuleras också vid fasta eller vid låga insulin-nivåer (141, 145, 147). Medan effekten av acipimox på glukosoxidationen och leverns glukosproduktion sammanfaller med en sänkning av FFA-koncentrationen i plasma och en inhibering av lipidoxidationen, är effekten av acipimox på glykogeninlagringen däremot oberoende av FFA-nivåerna (148). Eftersom acipimox inhiberar lipolysen

genom att sänka den intracellulära nivån hos cAMP, kunde orsaken vara att acipimox minskar aktiviteten av det cAMP-beroende kinaset som fosforylerar glykogensyntas och därigenom aktiverar glykogensyntas oberoende av FFA-nivån i plasma. Ytterligare har det visats att även mitogenaktiverat protein-(MAP)-kinas, som är ett mera proximalt steg i glykogensyntesen, regleras genom cAMP (149).

Effekten av acipimox på leverns glukosproduktion går troligen via sänkt FFA-oxidation som dämpar glukoneogenesen. Man har visat att acipimox sänker glukoneogenesen hos människan, dock utan att sänka den totala glukosproduktionen i levern (73). Orsaken till att den totala glukosproduktionen är oförändrad är troligtvis den kompensatoriska ökningen i glykogenolysen som beskrivits ovan, vilket också förklarar varför inte acipimox minskar leverns glukosproduktion vid basala insulinnivåer (72, 119, 142, 143, 147). Om glykogenolysen däremot är inhiberad genom insulininfusion (141, 146), eller om glykogenförråden i levern är uttömda genom förlängd inhibition av lipolysen (145), sänker acipimox även den totala glukosproduktionen.

Trots dessa önskvärda effekter på glukosmetabolismen är inte heller användningen av acipimox helt problemfri. Även om akut administration av acipimox förbättrar glukosmetabolismen, och en veckas acipimoxbehandling resulterar i sänkt fasteblodglukos hos patienter med typ 2-diabetes (150), ser man ingen terapeutisk effekt av acipimox på fasteblodglukos eller HbA<sub>1c</sub>-nivåer vid en längre tids behandling (72, 151–153). En tänkbar förklaring till detta kan vara rekyloökningen av FFA-nivåerna, som kommer fram vid mer långvarig behandling med acipimox (144, 153). En höjning av faste-FFA i plasma ses redan efter tre dagars acipimoxbehandling och blir mera markant efter fyra veckors behandling (Figur 4) (144). Både efter en månads (144) och tre månaders (153) acipimoxbehandling är faste-FFA-koncentrationen dubbelt så hög som utgångsvärdet. Vid administration av acipimox till natten ses en god suppression av FFA-koncentrationen under natten, men resten av dyg-

net är FFA-nivåerna förhöjda över utgångsvärdet (Figur 5) (72). Till följd av detta var 24-timmars AUC-värdet för FFA i den föregående undersökningen lika högt både med och utan acipimox (72). I ett försök att undvika långa intervaller mellan tablettintagen gavs acipimox med sex timmars mellanrum under en vecka (72). Även nu blev 24-timmars AUC-värdet av FFA detsamma både med och utan acipimox; signifikanta sänkningar av plasma FFA-koncentrationen alternerade med rekylförhöjningar av FFA-nivån. Dessa oönskade höjningar av FFA-nivån kan genom glukos-fettsyracykeln motverka de övriga goda effekterna av acipimox.

Är då rekylproblemet vid acipimox-behandling en fråga om otillräcklig verkningstid och ett doseringsproblem, eller har problemet någon annan bakgrund? För att utreda denna fråga studerades effekten av mycket tät acipimoxdosering; 125 mg acipimox varannan timme i fyra dygn (Figur 6) (72). Trots att denna dosering resulterade i en tillräcklig och kontinuerlig acipimoxkoncentration, steg FFA-nivåerna efter två dygns effektivt suppressering så att de under dag 3 och 4 var signifikant högre än under dag 1. Liknande resultat har rapporterats av Worm et al. (154). Det verkar alltså som om orsaken till FFA-stegringarna under acipimoxbehandling inte skulle bero på långa tablettintervall eller otillräcklig dosering, utan bottna i en inbyggd strävan av kroppen att upprätthålla en viss konstant medelnivå av FFA under en längre tidsperiod.

Vad kan ligga bakom en sådan strävan? FFA tillgodoser mer än hälften av energibehovet i intervallet mellan måltiderna (6). Eftersom FFA-koncentrationen korrelerar med både lipidoxidationen och energiförbrukningen (72), kan rekyloökningen av FFA-nivån vara ett sätt att upprätthålla en konstant energitillgång. Denna tanke stöds av det faktum att både energiförbrukningen och den sammanlagda (AUC) FFA-koncentrationen under 24 timmar vid acipimoxadministration till natten är lika stor både med och utan acipimox, trots att acipimox sänker FFA-nivåerna kraftigt under natten (72). Beroendet av FFA för energiproduktionen kan dessutom tänkas

vara större hos personer vars förmåga att metabolisera glukos är nedsatt, såsom vid typ 2-diabetes. En tänkbar signal bakom FFA-nivåstegringarna kan vara tillväxthormon, som stiger både vid akut (147) och under fyra dagars acipimoxbehandling (Figur 6) (72). Eftersom tillväxthormon är viktigt för att upprätthålla tillräcklig lipolys under fasta (155), kan ökningen av tillväxthormon åtminstone delvis mediera rekylökningen i FFA-nivån i plasma.

## Sammanfattning

Interaktionen mellan FFA- och glukosmetabolismen hos människan omfattar både glukosoxidationen, glykogeninlagringen och leverns glukosproduktion. Av dessa är inhiberingen av glukosoxidationen genom en ökad lipidoxidation bäst dokumenterad. Interaktionen mellan FFA och glykogeninlagringen är mindre klar; den är beroende både av FFA-nivån och FFA-exponeringens längd. Den exakta mekanismen för effekten av FFA på glukosupptaget är inte känd, men den är associerad med en minskad aktivitet av både PDH och glykogensyntetas, samt med en försämrad glukostransport. För glukoneogenesen gäller att den stimuleras av förhöjda FFA-nivåer medan sänkta FFA-nivåer har en inhiberande effekt. Huruvida förändringar i glukoneogenesen har en effekt på den totala glukosproduktionen i levern beror på om reciproka förändringar sker i glykogenolysen.

Tillgängliga data talar för att glukos-fettsyracykeln är involverad i patogenesen vid insulinresistent tillstånd såsom typ 2-diabetes, obesitet och hypertriglyceridemi. Dess roll är snarare additiv än primär vid typ 2-diabetes. Vid obesitet och hypertriglyceridemi däremot kan glukos-fettsyracykelns primära roll vara större, även om en underliggande genetisk defekt i glukosmetabolismen inte heller har utslutits i dessa tillstånd.

Glukos-fettsyracykeln fungerar också omvänt; en sänkning av FFA-tillgången förbättrar glukosmetabolismen. Problemet är dessvärre att en minskning i tillgången på ett betydande energisubstrat som FFA tydligen inte är möjlig utan att kroppens homeostas av energi- och substrat-

tillgång rubbas. Trots att vår kunskap om Randles cykel har ökat betydligt, har vi därför ännu en lång väg att gå innan vi har medikamentella möjligheter att påverka den metabola insulinresistens som förorsakas av glukos-fettsyracykeln. Detta gäller främst typ 2-diabetes. Att sänka FFA-nivån genom viktminskning torde stöta på mindre problem; då är energibalansen negativ och FFA-nivåerna sänks inte till subnormala nivåer.

## Tack

Av arbeten refererade i denna översikt har referenserna nr 43, 49, 72, 94, 106, 118, 119, 141, 143 och 144 till olika delar understöts av Finska Läkaresällskapet, Sigrid Jusélius stiftelse, Perkléns stiftelse, Kyllikki och Uolevi Lehtikoinens stiftelse samt Svenska kulturfonden. Laboratoriearbetet har delvis skötts av Seija Heikkinen, Esa Laurila och Kirsi Laakkonen.

Carola Saloranta  
Helsingfors universitets-  
centralsjukhus  
Institutionen för invärtes medicin  
Kaserngatan 11-13  
00130 Helsingfors

## Referenser

1. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;i:785-789.
2. Groop LC, Widén E, Ferrannini E. Insulin resistance and insulin efficiency in the pathogenesis of Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: errors of metabolism or of methods? *Diabetologia* 1993;36:1326-1331.
3. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:E214-E223.
4. Shulman GI, Ladenson PW, Wolfe MH, Ridgway EC, Wolfe RR. Substrate cycling between gluconeogenesis and glycolysis in euthyroid, hypothyroid, and hyperthyroid man. *J Clin Invest* 1985;76:757-764.
5. Shulman GI, Rothman DL, Jue T, Stein P, DeFronzo RA, Shulman RG. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by (+13)C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *N Engl J Med* 1990;322:223-228.
6. Miles JM, Ellman MG, McLean KL, Jensen MD. Validation of a new method for determination of turnover of free fatty acid. *Am J Physiol* 1987;252:E431-E438.

7. Shapiro B, Chowder I, Rose G. Fatty acid uptake and esterification in adipose tissue. *Biochem Biophys Acta* 1957;23:115-120.
8. Carlson MG, Snead WL, Hill JO, Nurjhan N, Campbell PJ. Glucose regulation of lipid metabolism in humans. *Am J Physiol* 1991;261:E815-E820.
9. Carlson MG, Snead WL, Campbell PJ. Regulation of free fatty acid metabolism by glucagon. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:11-15.
10. Dagenais GR, Tancredi RG, Zierler KL. Free fatty acid oxidation by forearm muscle at rest and evidence for an intramuscular lipid pool in the human forearm. *J Clin Invest* 1976;58:421-431.
11. Basso LV, Havel RJ. Hepatic metabolism of free fatty acids in normal and diabetic dogs. *J Clin Invest* 1970;49:537-547.
12. Hurley BF, Nemeth PM, Martin III WH, Hagberg JM, Dalsky GP, Holloszy JO. Muscle triglyceride utilization during exercise: effect of training. *J Appl Physiol* 1986;60:562-567.
13. Falholt K, Jensen I, Lindkaer Jensen SLG et al. Carbohydrate and lipid metabolism of skeletal muscle in type 2 diabetic patients. *Diabetic Med* 1987;5:27-31.
14. Crass MF, McCaskill ES, Shipp JC, Murthy VK. Metabolism of endogenous lipids in cardiac muscle: effect of pressure development. *Am J Physiol* 1971;220:428-435.
15. Neely JR, Morgan HE. Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of heart muscle. *Ann Rev Physiol* 1974;36:413-459.
16. Rennie MJ, Holloszy JO. Inhibition of glucose uptake and glycogenolysis by availability of oleate in well-oxygenated perfused skeletal muscle. *Biochem J* 1977;168:161-170.
17. Cuendet GS, Loten EG, Renold AE. Evidence that the glucose fatty acid is operative in isolated skeletal (soleus) muscle. *Diabetologia* 1975;12:336.
18. Maizels EZ, Ruderman NB, Goodman MN, Lau D. Effect of acetoacetate on glucose metabolism in the soleus and extensor digitorum longus muscles of the rat. *Biochem J* 1977;162:557-568.
19. Schonfield G, Kipnis DM. Effects of fatty acids on carbohydrate and fatty acid metabolism of rat diaphragm. *Am J Physiol* 1968;215:513-522.
20. Beatty CH, Bocek RM. Interrelation of carbohydrate and palmitate metabolism in skeletal muscle. *Am J Physiol* 1971;220:1928-1934.
21. Goodman MN, Berger M, Ruderman NB. Glucose metabolism in rat skeletal muscle at rest. Effect of starvation, diabetes, ketone bodies and free fatty acids. *Diabetes* 1974;23:881-888.
22. Reimer F, Löffler G, Henning G, Wieland OH. The influence of insulin on glucose and fatty acid metabolism in the isolated perfused rat hind quarter. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem* 1975;356:1055-1066.
23. Jefferson LSJ, Kochler JO, Morgan HE. Effect of insulin on protein synthesis in skeletal muscle of isolated perfused preparation of rat hemi-corpus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1972;69:816-820.
24. Ruderman N, Kemmer FW, Goodman MN, Berger M. Oxygen consumption in perfused skeletal muscle. Effect of perfusion with aged, fresh and aged-rejuvenated erythro-



- cytes on oxygen consumption, tissue metabolites and inhibition of glucose utilization by acetoacetate. *Biochem J* 1980;90:57-64.
25. Argyraki M, Wright PD, Venables CV, Proud G, Taylor R. In vitro study of human skeletal muscle strips: effect of nonesterified fatty acid supply on glucose storage. *Metabolism* 1989;38:1183-1187.
  26. Paul B, Issekutz B Jr, Miller HI. Interrelationships of free fatty acids and glucose metabolism in the dog. *Am J Physiol* 1966;211:1313-1320.
  27. Seyffert WA Jr, Madison LL. Physiologic effects of metabolic fuels on carbohydrate metabolism. I. Acute effect of elevation of plasma free fatty acids on hepatic glucose output, peripheral glucose utilization, serum insulin, and plasma glucagon levels. *Diabetes* 1967;16:765-776.
  28. Jenkins AB, Storlien LH, Chisholm DJ, Kraegen EW. Effects of non-esterified fatty acid availability on tissue-specific glucose utilization in rats in vivo. *J Clin Invest* 1988;82:293-299.
  29. Kruszynska YT, McCormack JG, McIntyre N. Effects of glycogen stores and non-esterified fatty acid availability on insulin-stimulated glucose metabolism and tissue pyruvate dehydrogenase activity in the rat. *Diabetologia* 1991;34:205-211.
  30. Felber JP, Vannotti A. Effects of fat infusion on glucose tolerance and plasma insulin levels. *Med Exp* 1964;10:153-156.
  31. Nestel PJ, Carroll KF, Silverstein MS. Influence of free fatty acid metabolism on glucose tolerance. *Lancet* 1964;ii:115-117.
  32. Schalch DS, Kipnis DM. Abnormalities in carbohydrate tolerance associated with elevated plasma nonesterified fatty acids. *J Clin Invest* 1965;44:2010-2020.
  33. Gómez F, Jéquier E, Chabot V, Byber V, Felber J-P. Carbohydrate and lipid oxidation in normal human subjects: its influence on glucose tolerance and insulin response to glucose. *Metabolism* 1972;21:381-391.
  34. Balasse EO, Neef MA. Operation of the "glucose-fatty acid cycle" during experimental elevations of plasma free fatty acid levels in man. *Eur J Clin Invest* 1974;4:247-252.
  35. Rousselle J, Buekert A, Pahud P, Jequier E, Felber JP. Relationship between glucose oxidation and glucose tolerance in man. *Metabolism* 1982;31:866-870.
  36. Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest* 1983;72:1737-1747.
  37. Thiébaud D, DeFronzo RA, Jacot E et al. Effect of long-chain triglyceride infusion on glucose metabolism in man. *Metabolism* 1982;31:1128-1136.
  38. Wolfe BM, Klein S, Peters EJ, Schmidt BF, Wolfe RR. Effect of elevated fatty acids on glucose oxidation in normal humans. *Metabolism* 1988;37:323-329.
  39. Bonadonna RC, Zych K, Boni C, Ferrannini E, DeFronzo RA. Time dependence of the interaction between lipid and glucose in humans. *Am J Physiol* 1989;255:E49-E56.
  40. Baron AD, Brechtel G, Edelman SV. Effects of free fatty acids and ketone bodies on in vivo non-insulin-mediated glucose utilization and production in humans. *Metabolism* 1989;38:1056-1061.
  41. Groop LC, Bonadonna RC, Petrides AS, DeFronzo RA. Role of free fatty acids and insulin in determining free fatty acid and lipid oxidation in man. *J Clin Invest* 1991;87:83-89.
  42. Yki-Järvinen H, Puhakainen I, Koivisto VA. Effect of free fatty acids on glucose uptake and non-oxidative glycolysis across human forearm tissues in the basal state and during insulin stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:1268-1277.
  43. Yki-Järvinen H, Puhakainen I, Saloranta C, Taskinen M-R. Demonstration of a novel feedback mechanism between FFA oxidation from intracellular and intravascular sources. *Am J Physiol* 1991;260:680-689.
  44. Walker M, Fulcher GR, Sum CF, Orskov H, Alberti KGMM. Effect of glycemia and non-esterified fatty acids on forearm glucose uptake in normal humans. *Am J Physiol* 1991;261:E304-E311.
  45. Boden G, Jadali F, White J et al. Effects of fat on insulin-stimulated carbohydrate metabolism in normal men. *J Clin Invest* 1991;88:960-966.
  46. Boden G, Jadali F. Effects of lipid on basal carbohydrate metabolism in normal men. *Diabetes* 1991;40:686-692.
  47. Piatti PM, Monti LD, Pacchioni M, Pontiroli AE, Pozza G. Forearm insulin- and non-insulin-mediated glucose uptake and muscle metabolism in man: Role of free fatty acids and blood glucose levels. *Metabolism* 1991;40:926-933.
  48. Nuutila P, Koivisto VA, Knuuti J et al. Glucose-free fatty acid cycle operates in human heart and skeletal muscle in vivo. *J Clin Invest* 1992;89:1767-1774.
  49. Saloranta C, Koivisto V, Widén E et al. Contribution of muscle and liver to glucose/fatty acid cycle in humans. *Am J Physiol* 1993;264:E599-E605.
  50. Boden G, Chen X, Ruiz J, White JV, Rossetti L. Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest* 1994;93:2438-2446.
  51. Johnson AB, Argyraki M, Thow JC, Cooper BG, Fulcher G, Taylor R. Effect of increased free fatty acid supply on glucose metabolism and skeletal muscle glycogen synthase activity in normal man. *Clin Sci* 1992;82:219-226.
  52. Kelley DE, Mookan M, Simoneau J-A, Mandarino LJ. Interaction between glucose and free fatty acid metabolism in human skeletal muscle. *J Clin Invest* 1993;92:91-98.
  53. Vaag AA, Handberg A, Skött P, Richter EA, Beck-Nielsen H. Glucose-fatty acid cycle operates in humans at the levels of both whole body and skeletal muscle during low and high physiological plasma insulin concentrations. *Eur J Endocrinol* 1994;130:70-79.
  54. Yki-Järvinen H. Action of insulin on glucose metabolism in vivo. *Baillieres Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993;7:903-926.
  55. DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, Maeder E, Wahren J, Felber JP. The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose: results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. *Diabetes* 1981;30:1000-1007.
  56. Nuutila P, Knuuti J, Ruotsalainen U et al. Effect of antilipolysis on heart and skeletal muscle glucose uptake in man. *Am J Physiol* 1995;in press.
  57. Bevilacqua S, Bonadonna RC, Buzzigoli G et al. Acute elevation of free fatty acid levels leads to hepatic insulin resistance in obese subjects. *Metabolism* 1987;36:502-506.
  58. Bevilacqua S, Buzzigoli G, Bonadonna RC et al. Operation of Randle's cycle in patients with NIDDM. *Diabetes* 1990;39:383-389.
  59. Boden G, Chen X. Effects of fat on glucose uptake and utilization in patients with non-insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1995;96:1261-1268.
  60. Roden M, Price TB, Perseghin G et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in man. *J Clin Invest* 1996;97:2859-2865.
  61. Felley CP, Felley EM, van Melle GD. Impairment of glucose disposal by infusion of triglycerides in humans: role of glycemia. *Am J Physiol* 1989;256:E747-E752.
  62. Piatti PM, Monti LD, Davis SN et al. Effects of an acute decrease in non-esterified fatty acid levels on muscle glucose utilization and forearm indirect calorimetry in lean NIDDM patients. *Diabetologia* 1996;39:103-112.
  63. Williamson JR, Kreisberg RA, Felts PW. Mechanism for the stimulation of gluconeogenesis in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1966;56:247-254.
  64. Williamson JR, Browning T, Scholz R. Control mechanisms of gluconeogenesis and ketogenesis. 1. Effects of oleate on gluconeogenesis in perfused rat liver. *J Biol Chem* 1969;244:4607-4616.
  65. Struck E, Ashmore J, Wieland O. Effects of glucagon and long chain fatty acids on glucose production by isolated perfused rat liver. *Adv Enzyme Regul* 1966;4:219-224.
  66. Herrera MG, Kamm D, Ruderman N, Cahill GF. Non-hormonal factors in the control of gluconeogenesis. *Adv Enzyme Regul* 1966;4:225-235.
  67. Friedman B, Goodman EH Jr, Weinhouse S. Effects of insulin and fatty acids on gluconeogenesis in the rat. *J Biol Chem* 1967;242:3620-3627.
  68. Shaw JH, Wolfe RR. Glucose production in the perfused dog liver: Effect of free fatty acids and ketones. *J Surg Res* 1984;37:437-442.
  69. Wolfe RR, Shaw JH. Inhibitory effect of plasma free fatty acids on glucose production in the conscious dog. *Am J Physiol* 1984;246:E181-E186.
  70. Clore JN, Glickman PS, Helm ST, Nestler JE, Blackard WG. Evidence for dual control mechanism regulating hepatic glucose output in nondiabetic men. *Diabetes* 1991;40:1033-1040.
  71. Johnston P, Hollenbeck C, Sheu W, Chen Y-DI, Reaven GM. Acute changes in plasma non-esterified fatty acid concentration do not change hepatic glucose production in people with type 2 diabetes. *Diabetic Med* 1990;7:871-875.
  72. Saloranta C, Taskinen M-R, Widén E, Härkönen M, Melander A, Groop LC. Metabolic consequences of sustained suppression of free fatty acids by acipimox in patients with NIDDM. *Diabetes* 1993;42:1559-1566.
  73. Puhakainen I, Yki-Järvinen H. Inhibition of lipolysis decreases lipid oxidation and gluconeogenesis from lactate but not fasting hyperglycemia or total hepatic glucose production in NIDDM. *Diabetes* 1993;42:1694-1699.

74. Janssen T, Nurjhan N, Consoli A, Gerich JE. Failure of substrate-induced gluconeogenesis to increase overall glucose appearance in normal humans. Demonstration of hepatic autoregulation without a change in plasma glucose concentration. *J Clin Invest* 1990;86:489-497.
75. Kubota M, Virkamäki A, Yki-Järvinen H. Ethanol stimulates glycogenolysis in livers from fed rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;201:114-118.
76. Bevilacqua S, Bonadonna RC, Boni C, Ciociaro D, Maccari F, Giorico MA, Ferrannini E. Acute elevation of free fatty acid levels leads to hepatic insulin resistance in obese subjects. *Metabolism* 1987;36:502-506.
77. DeFronzo RA, Deibert D, Hendler R, Felig P. Insulin sensitivity and insulin binding to monocytes in maturity-onset diabetics. *J Clin Invest* 1979;63:939-946.
78. Kolterman OG, Gray RS, Griffin J, Burstein P, Insel J, Scarlett JA, Olefsky JM. Receptor and postreceptor defects contribute to the insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1981;68:957-969.
79. Golay A, DeFronzo RA, Ferrannini E et al. Oxidative and non-oxidative glucose metabolism in non-obese Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1988;31:585-591.
80. Groop LC, Bonadonna RC, DelPrato S et al. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus: evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest* 1989;84:205-213.
81. Bierman EL, Dole VP, Roberts TN. An abnormality of non-esterified fatty acid metabolism in diabetes mellitus. *Diabetes* 1957;6:475-479.
82. Reitsma WD. The relationship between serum free fatty acids and blood sugar in non-obese and obese diabetics. *Acta Med Scand* 1967;182:353-361.
83. Howard BV, Savage PJ, Nagulesparan M, Bennon LJ, Unger RH, Bennett PH. Evidence for marked sensitivity to the antilipolytic action of insulin in obese maturity-onset diabetics. *Metabolism* 1979;28:744-750.
84. Frazee E, Donner CC, Swislocki ALM, Chiou Y-A, Chen Y-D, Reaven GM. Ambient plasma free fatty acid concentrations in non-insulin-dependent diabetes mellitus: evidence for insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:807-811.
85. Golay A, Swislocki ALM, Chen Y-D, Reaven GM. Relationships between free fatty acid concentration, endogenous glucose production, and fasting hyperglycemia in normal and non-insulin-dependent diabetic individuals. *Metab Clin Exp* 1987;36:692-696.
86. Chen Y-I, Golay A, Swislocki ALM, Reaven GM. Resistance to insulin suppression of plasma free fatty acid concentrations and insulin stimulation of glucose uptake in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:17-21.
87. Bolzano K, Sandhofer F, Sailer S, Braunsteiner J. The effect of oral administration of sucrose on the turnover rate of plasma free fatty acids and on the esterification rate of plasma free fatty acids to plasma triglycerides in normal subjects, patients with primary endogenous hypertriglyceridemia, and patients with well controlled diabetes mellitus. *Horm Metab Research* 1972;4:439-446.
88. Taskinen M-R, Bogardus C, Kennedy A, Howard BV. Multiple disturbances of free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes. Effect of oral hypoglycemic therapy. *J Clin Invest* 1985;76:637-644.
89. Reaven GM, Hollenbeck C, Jeng C-Y, Wu MS, Chen Y-I. Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 h in patients with NIDDM. *Diabetes* 1988;37:1020-1024.
90. Arner P, Bolinder J, Engfeldt P, Östman J. The antilipolytic effect of insulin in human adipose tissue in obesity, diabetes mellitus, hyperinsulinemia, and starvation. *Metabolism* 1981;30:753-760.
91. Lönnroth P, Digirolamo M, Krotkiewski M, Smith U. Insulin binding and responsiveness in fat cells from patients with reduced glucose tolerance and type II diabetes. *Diabetes* 1983;32:748-754.
92. Yki-Järvinen H, Taskinen M-R. Interrelationships among insulin's antilipolytic and glucoregulatory effects and plasma triglycerides in nondiabetic and diabetic patients with endogenous hypertriglyceridemia. *Diabetes* 1988;37:1271-1278.
93. Nurjhan N, Consoli A, Gerich J. Increased lipolysis and its consequences on gluconeogenesis in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1992;89:169-175.
94. Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A et al. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989;32:337-343.
95. Vaag A, Henriksen JE, Beck-Nielsen H. Decreased insulin activation of glycogen synthase in skeletal muscles in young non-obese Caucasian first-degree relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1989;89:782-788.
96. Schalin-Jääntti C, Härkönen M, Groop L. Impaired activation of glycogen synthase in people at increased risk for developing NIDDM. *Diabetes* 1992;41:598-604.
97. Gulli G, Ferrannini E, Stern M, Haffner S, DeFronzo RA. The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose-tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents. *Diabetes* 1992;41:1575-1586.
98. Rothman DL, Magnusson I, Cline G et al. Decreased muscle glucose transport/phosphorylation is an early defect in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:983-987.
99. Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. *Diabetes* 1995;44:863-870.
100. Rabinovitz D, Zierler KL. Forearm metabolism in obesity and its response to intra-arterial insulin. *J Clin Invest* 1962;41:2173.
101. DeFronzo RA, Soman V, Sherwin RS, Hendler R, Felig P. Insulin binding to monocytes and insulin action in human obesity, starvation and refeeding. *J Clin Invest* 1978;204-213.
102. Kolterman OG, Insel J, Saekow M, Olefsky JO. Mechanisms of insulin resistance in human obesity. Evidence for receptor and postreceptor defects. *J Clin Invest* 1980;65:1272.
103. Bogardus C, Lillioja S, Mott D, Reaven GM, Kashiwagi A, Foley JE. Relationship between obesity and maximal insulin-stimulated glucose uptake in vivo and in vitro in Pima Indians. *J Clin Invest* 1984;73:800-805.
104. Hollenbeck CB, Chen Y-DI, Reaven GM. A comparison of the relative effects of obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus on in vivo stimulated glucose utilization. *Diabetes* 1984;33:622-626.
105. Bonadonna RC, Groop LC, Kraemer N, Ferrannini E, DelPrato S, DeFronzo RA. Obesity and insulin resistance in humans: A dose response study. *Metabolism* 1990;39:452-459.
106. Groop LC, Saloranta C, Shank M, Bonadonna RC, Ferrannini E, DeFronzo RA. The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:96-107.
107. Groop LC, Bonadonna RC, Simonson DC, Petrides AS, Shank M, DeFronzo RA. Effect of insulin on oxidative and non-oxidative pathways of free fatty acid metabolism in human obesity. *Am J Physiol* 1992;263:E79-E84.
108. Campbell PJ, Mandarino LJ, Gerich JE. Quantification of the relative impairment in actions of insulin on hepatic glucose production and peripheral glucose uptake in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1988;37:15-21.
109. Kashiwagi A, Bogardus C, Lillioja S. In vitro insensitivity of glucose transport and antilipolysis to insulin due to receptor and postreceptor abnormalities in obese Pima Indians with normal glucose tolerance. *Metabolism* 1984;33:772-777.
110. Golay A, Swislocki ALM, Chen Y-DI, Jasan JB, Reaven GM. Effect of obesity on ambient plasma glucose, insulin, growth hormone, and glucagon concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:481-484.
111. Howard BV, Klimes I, Vasques B, Brady D, Nagulesparan M, Unger RH. The anti-lipolytic action of insulin in obese subjects with resistance to its glucoregulatory action. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:544-548.
112. Malmendier CL, Delcroix C, Berman M. Interrelations in the oxidative metabolism of free fatty acids, glucose and glycerol in normal and hyperlipemic patients. *J Clin Invest* 1974;54:461-476.
113. Kissebah AH, Alfarsi S, Adams PW, Wynn V. Role of insulin resistance in adipose tissue and liver in the pathogenesis of endogenous hypertriglyceridemia in man. *Diabetologia* 1976;12:563-571.
114. Kissebah AH, Alfarsi S, Adams PW, Seed M, Folkard J, Wynn V. Transport kinetics of plasma free fatty acid, very low density lipoprotein triglycerides and apoprotein in patients with endogenous hypertriglyceridemia; effects of 2,3-dimethyl-5(2,5-xyloxy)valeric acid therapy. *Atherosclerosis* 1976;24:199-218.
115. Nikkilä EA, Taskinen M-R. Hypertriglyceridemia and insulin secretion: a complex causal relationship. In: Jones JR (ed) *Atherosclerosis* 1970;II. Springer-Verlag, Berlin.
116. Steiner G, Morita S, Vranic M. Resistance to insulin but not to glucagon in lean human hypertriglyceridemics. *Diabetes* 1980;29:899-905.
117. Reaven GM, Mejean L, Villaume C, Drouin P, Debry G. Plasma glucose and insulin responses to oral glucose in non-obese subjects and patients with endogenous hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1983;32:447-450.

118. Widén E, Ekstrand A, Saloranta C et al. Insulin resistance in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with hypertriglyceridaemia. *Diabetologia* 1992;35:1140-1145.
119. Saloranta C, Groop L, Ekstrand A, Franssila-Kallunki A, Taskinen M-R. The effect of an antilipolytic agent (acipimox) on the insulin resistance of lipid and glucose metabolism in hypertriglyceridaemic patients. *Acta Diabetol* 1994;31:6-13.
120. Shen D-C, Fuh MTT, Shieh S-M, Chen Y-D, Reaven GM. Effect of gemfibrozil treatment in sulfonylurea-treated patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Endocrinol Metab* 1991;73:503-510.
121. Vuorinen-Markkola H, Yki-Järvinen H, Taskinen M-R. Lowering of triglycerides by gemfibrozil affects neither the glucoregulatory nor antilipolytic effect of insulin in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993;36:161-169.
122. Franssila-Kallunki A, Rissanen A, Ekstrand A, Ollus A, Groop LC. Effects of weight loss on substrate oxidation, energy expenditure, and insulin sensitivity in obese individuals. *Am J Clin Nutr* 1992;55:356-361.
123. Billington D, Osmundsen H, Stanley H, Sherrat HSA. Mechanisms of the metabolic disturbances caused by hypoglycin and by pent-4-enoic acid in vitro studies. *Biochem Pharmacol* 1978;27:2879-2890.
124. Tanaka K, Ikeda Y. Hypoglycin and Jamaican vomiting sickness. *Fatty Acid Oxidation: Clinical Biochemical and Molecular Aspects* 1990;167-184.
125. Kean EA. Selective inhibition of Acyl-CoA dehydrogenases by a metabolite of hypoglycin. *Biochim Biophys Acta* 1976;422:8-14.
126. Sabbach E, Cuebas D, Schulz H. 3-mercaptopyruvic acid, a potent inhibitor of fatty acid oxidation in rat mitochondria. *J Biol Chem* 1985;260:7337-7342.
127. Melde K, Buettner H, Boschert W, Wolf HOP, Ghisla S. Mechanism of hypoglycemic action of methylencyclopropylglycine. *Biochem J* 1989;259:921-924.
128. Tutwiler GF, Kirsch T, Mohrbacher RJ, Ho W. Pharmacologic profile of methyl-2-tetradecylglycidate (McN-3716) - an orally effective hypoglycemic agent. *Metabolism* 1978;27:1539-1556.
129. Wolf HPO. Aryl-substituted 2-oxirane carboxylic acids: a new group of antidiabetic drugs. In: Bailey CJ, Flatt PR (eds) *New antidiabetic drugs*. New York 1990.
130. Ratheiser K, Schneeweiss B, Waldhausl W et al. Inhibition by etomoxir of carnitine palmitoyltransferase I reduces hepatic glucose production and plasma lipids in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1991;40:1185-1190.
131. Taskinen M-R, Nikkilä EA. Effects of acipimox on serum lipids, lipoproteins and lipolytic enzymes in hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 1988;69:249-255.
132. Carlson LA, Ostman J. Inhibition of the mobilization of free fatty acids from adipose tissue in diabetes. II Effect of nicotinic acid and acetylsalicylate on blood glucose in human diabetics. *Acta Med Scand* 1965;178:71-79.
133. Belle M, Halpern MM. Oral nicotinic acid for hyperlipemia - with emphasis on side effects. *Am J Cardiol* 1958;2:449.
134. Molnar GD, Berge KG, Rosevear JW, McGuckin WF, Achor RWP. The effect of nicotinic acid in diabetes mellitus. *Metabolism* 1964;13:181-189.
135. Garg A, Grundy SM. Nicotinic acid as therapy for dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1990;264:723-726.
136. Gurian H, Adlersberg D. The effect of large doses of nicotinic acid on circulating lipids and carbohydrate tolerance. *Am J Med Sci* 1959;237:12.
137. Miettinen TA, Taskinen M-R, Pelkonen R, Nikkilä EA. Glucose tolerance and plasma insulin in man during acute and chronic administration of nicotinic acid. *Acta Med Scand* 1969;186:247-253.
138. Kahn SE, Beard JC, Schwartz MW et al. Increased beta-cell secretory capacity as mechanism for islet adaptation to nicotinic acid-induced insulin resistance. *Diabetes* 1989;38:562-658.
139. Fuccella LM, Goldaniga G, Lovisolo P et al. Inhibition of lipolysis by nicotinic acid and by acipimox. *Clin Pharmacol Ther* 1980;28:790-795.
140. Lovisolo PP, Briatico-Vangosa G, Orsini G, Ronchi R, Angelucci R, Valzelli G. Pharmacological profile of a new anti-lipolytic agent: 5-methyl-pyrazine-2-carboxylic acid-4-oxide (Acipimox). I-mechanisms of action. *Pharmacol Res Comm* 1981;13:151-161.
141. Saloranta C, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, Taskinen Marja-R, Groop LC. Modulation of hepatic glucose production by non-esterified fatty acids in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991;34:409-415.
142. Vaag AA, Skött P, Damsbo P, Gall M-A, Richter EA, Beck-Nielsen H. Effect of the antilipolytic nicotinic acid analogue acipimox on whole-body and skeletal muscle glucose metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1991;88:1282-1290.
143. Ekstrand A, Saloranta C, Ahonen J, Grönhagen-Riska C, Groop L. Reversal of steroid-induced insulin resistance by a nicotinic acid derivative in man. *Metabolism* 1992;41:692-697.
144. Saloranta C, Groop L, Ekstrand A, Franssila-Kallunki A, Eriksson J, Taskinen M-R. Different acute and chronic effects of acipimox treatment on glucose and lipid metabolism in patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Med* 1993;10:950-957.
145. Fulcher GR, Walker M, Catalano C, Agius L, Alberti KGMM. Metabolic effects of suppression of non-esterified fatty acid levels with acipimox in obese NIDDM subjects. *Diabetes* 1992;41:1400-1408.
146. Walker M, Agius L, Örskov H, Alberti KGMM. Peripheral and hepatic insulin sensitivity in non-insulin-dependent diabetes mellitus: Effect of nonesterified fatty acids. *Metabolism* 1993;42:601-608.
147. Fulcher GR, Walker M, Catalano C, Farrer M, Alberti KGMM. Acute metabolic and hormonal responses to the inhibition of lipolysis in non-obese patients with non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus: effects of acipimox. *Clin Sci* 1992;82:565-571.
148. Fulcher GR, Walker M, Farrer M, Johnson AS, Alberti KGMM. Acipimox increases glucose disposal in normal man independent of changes in plasma nonesterified fatty acid concentration and whole-body lipid oxidation rate. *Metabolism* 1993;42:308-314.
149. Nagasaka Y, Kaku K, Nakamura K, Kaneko T. cAMP inhibits the insulin-stimulated mitogen-activated protein kinase pathway in rat hepatoma H4EII cells. *Biochem Biophys Res Comm* 1994;202:1104-1112.
150. Dulbecco A, Albenga C, Boretta G, Vacca G, Milanesi G, Lavezzari M. Effect of acipimox on plasma glucose levels in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Curr Ther Res* 1989;46:478-483.
151. Dean JD, McCarthy S, Betteridge DJ, Whately-Smith C, Powell J, Owens DR. The effect of acipimox in patients with type 2 diabetes and persistent hyperlipidaemia. *Diabetic Med* 1992;9:611-615.
152. Fulcher GR, Catalano C, Walker M et al. A double blind study of the effect of acipimox on serum lipids, blood glucose control and insulin action in non-obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1992;9:908-914.
153. Vaag AA, Beck-Nielsen H. Effects of prolonged Acipimox treatment on glucose and lipid metabolism and on in vivo insulin sensitivity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Endocrinol* 1992;127:344-350.
154. Worm D, Henriksen JE, Vaag A, Thyse-Rönn P, Melander A, Beck-Nielsen H. Pronounced blood glucose-lowering effect of the antilipolytic drug acipimox in noninsulin-dependent diabetes mellitus patients during a 3-day intensified treatment period. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:717-721.
155. Boyle PJ, Avogaro A, Smith L et al. Role of GH in regulating nocturnal rates of lipolysis and plasma mevalonate levels in normal and diabetic humans. *Am J Physiol* 1992;263:E168-E172.