

Máme uvažovat o nové klasifikaci diabetu ovlivněné terapeutickým rozhodováním?

Jan Škrha

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Narůstající počet diabetiků na celém světě vede u některých pacientů k potížím se zařazením do příslušného typu diabetu podle současné klasifikace. B-buňka je považována za centrální příčinu diabetu a její nitrobuňkové postižení u obou hlavních typů diabetu je prakticky shodné. Rozlišení diabetiků se bude více orientovat na stav poruchy B-buňky. Z toho bude vycházet i využití antidiabetik orientované na jejich efekt chránící B-buňku. Lze očekávat širší použití některých skupin antidiabetik i u diabetu 1. typu.

Klíčová slova: antidiabetika chránící B-buňku – apoptóza B-buňky – klasifikace diabetu

Should we consider a new classification of diabetes influenced by therapeutic decisions?

Summary

The growing number of diabetic patients in the whole world causes the problems to allocate some patients into the respective type of diabetes related to the present classification. B cell is considered as the central cause of diabetes and its intracellular impairment is practically the same in both types of diabetes. Diabetic patients will be recognized according to the state of impaired B cell. The antidiabetic drugs will be selected according to their effect protecting the B cells. Some antidiabetic drugs will be used more frequently in type 1 diabetes as well.

Key words: antidiabetic drugs protecting B cell – B cell apoptosis – diabetes classification

Úvod

Diabetologie prochází bouřlivým vývojem, který je na všech kontinentech podmíněn až epidemickým výskytem diabetu. Potřeba včasné diagnostiky a správné volby terapie může oddálit či snížit rozvoj chronických komplikací, a tím zlepšit prognózu pacientů s tímto onemocněním. Pozornost se stále více upíná k prevenci diabetu a možnostem, jak ovlivnit další rozvoj nemoci. Intenzivní výzkum vede k objasňování mechanismů vývoje jak diabetické poruchy, tak jejích následků. To samozřejmě vede i ke změnám našeho vnímání diabetu, jeho klasifikaci a léčebných postupů, k nimž došlo v uplynulých desetiletích.

Ohlédnutí za dosavadní klasifikací diabetu

V prvních desetiletích po objevu inzulínu (1921) byl diabetes léčen inzulínem. Lékař pozoroval ve své praxi rozdíly mezi diabetiky, ale terapeutická dostupnost vlastně jediného léku nevedla k potřebě podrobnějšího rozlišení. Objev derivátů sulfonylurey a biguanidů umožnil využívat těchto perorálních antidiabetik v praxi. Vznikaly různé klasifikace (např. rozlišování cukrovky mladistvých

a dospělých), které se snažily utřídit diabetiky podle různých znaků a rozdílně je léčit [1]. O něco později se vytvořil klinický pohled na klasifikaci založený na potřebě léčby, tedy zda diabetik je na inzulínu závislý (insulin-dependent diabetes – IDDM) nebo nezávislý (non-insulin-dependent diabetes – NIDDM). Zatímco první skupina v případě současného pojetí diabetu 1. typu byla považována za jasnou, druhá skupina přinášela ve svém vývoji problém s přechodem do diabetu první skupiny, nikoli však diabetu 1. typu.

Současné rozdělení diabetu vychází z patogenetického chápání příčin, které k rozvoji diabetu vedou. Diabetes mellitus 1. typu (DM1T) je hodnocen jako autoimunitní onemocnění, u něhož histologický obraz inzulinidie vede k postupnému zániku B-buněk a prohlubující se insuficienci syntetizovat inzulín. Sklon ke ketoacidóze a přítomnost protilátek jen dokresluje charakteristiku tohoto typu diabetu. Potřeba terapie inzulínem od počátku onemocnění je nezbytným požadavkem, jak zachovat metabolismus glukózy, ale i přeměnu tuků a bílkovin v přijatelných mezích. Tento terapeutický přístup je považován již více než 90 let za samozřejmost.

Naproti tomu je diabetes 2. typu (DM2T) považován za zcela jinou, i když poměrně heterogenní skupinu, která není provázána inzulinidou se všemi jejími znaky, ale která se vyznačuje poruchou sekrece inzulinu v kombinaci s různým stupněm inzulinové rezistence. V rámci poruchy sekrece inzulinu bylo potvrzeno chybění první fáze sekrece inzulinu s postupným zhoršováním i druhé fáze sekrece, což potom vede k potřebě aplikovat exogenní inzulin. Inzulinová rezistence byla často označována jako příčina rozvoje diabetu a mnohdy se diskutovalo, zda je rezistence primární poruchou a porucha sekrece inzulinu sekundární změnou. Nicméně pozorování řady případů těžké inzulinové rezistence, která není provázána diabetem, vedlo spolu s experimentálními i klinickými poznatky hodnotícími působení inzulinu v cílových tkáních k poznání, že základní změnou podmiňující DM2T je porucha sekrece, která se postupně dále zhoršuje. Bez této poruchy se diabetes nerozvine.

Vedle klinicky zřetelné manifestace DM1T se v 80. letech minulého století vydělila skupina s diabetes LADA, u níž bylo onemocnění hodnoceno jako onemocnění stojící mezi DM1T a DM2T z hlediska klinického obrazu a postupného rozvoje poruchy. Přítomnost protilátek ji však brzy přiřadila k DM1T, jehož vývoj může mít různě rychlou progresi. Dříve, ale i v současné době mohl být LADA diabetes považován za DM2T a léčen i několik let perorálními antidiabetiky. Teprve později, když se postupně horšila kompenzace a stav byl označen jako „sekundární selhání perorálních antidiabetik“, se zahájila léčba inzulinem. Nicméně i tato situace připomíná v klinickém průběhu klasický DM2T, u něhož postupná apoptóza B-buněk vede ke stavu, v němž původně účinná léčba perorálními antidiabetiky již nestačí a je zapotřebí přecházet na kombinovanou léčbu s inzulinem.

Jaký je tedy klinický rozdíl mezi LADA diabetem a DM2T? V běžné praxi nemusí být žádný. Při znalosti, že se i titr protilátek antiGAD či antiIA2 postupně snižuje, se lékař rozhoduje o terapii na základě klinického obrazu u daného pacienta. Proto i zahájení léčby inzulinem je značně individuální.

Jinou skupinu představuje diabetes MODY, u něhož byla prokázána monogenní podmíněnost. Také pacienti s tímto diabetem jsou velmi často ukryti mezi ostatními diabetiky a teprve moderní metody molekulární biologie je odhalí v případě, že se na ně začne pomýšlet na základě výskytu v rodině, průběhu dosavadního onemocnění včetně dosahovaných výsledků.

V klinické praxi bývá rozlišení typu diabetu nezřídka obtížné. Pokud diabetes nemá akutnější nástup a sklon ke ketoacidóze, které by mohly signalizovat DM1T, je odlišení od DM2T u některých pacientů při stanovení diagnózy často nemožné. Praxe opakovaně ukázala, že ani C-peptid v této diagnosticky poměrně časně fázi nemusí být podporou při určení typu diabetu a jeho stanovení tudíž nepomůže. U řady diabetiků s DM1T je pozitivní C-peptid zjištěn i po několika letech trvání nemoci. A tak se hodnocení opírá o sledování nemoci v jejím dalším průběhu. Vedle typických představitelů s DM1T a DM2T se vyskytují

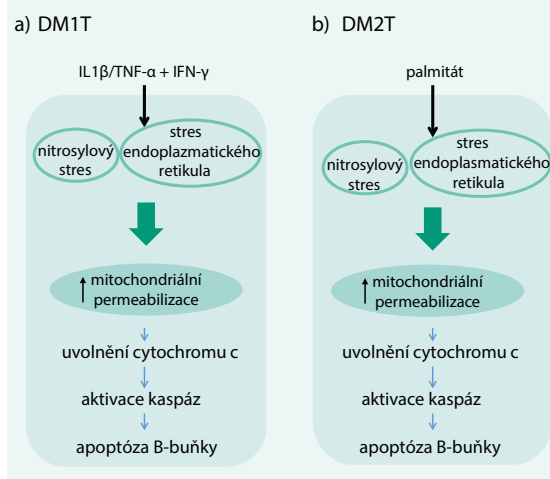
jedinci, kteří svým fenotypem odpovídají DM2T, ale léčba již od počátku vyžaduje inzulin. Navíc se vyskytly „mixty“, u nichž se DM1T a DM2T i na základě výskytu v rodině. Je popsáno několik případů s tzv. Flatbush diabetem (*poznámka*: první kazuistika pochází ze čtvrti Flatbush v New Yorku a odtud pochází i pojmenování typu diabetu označení), který má prudký začátek s ketoacidózou, ale bez pozitivit protilátek (odpovídá typu 1b diabetu neboli idiopatickému DM1T), ale který se jinak manifestuje jako DM2T [2]. Typický je u afroamerické populace, ale byl popsán nedávno i v indické populaci [3]. S dalším nárůstem počtu diabetiků bude zařazení do určitého typu diabetu obtížnější a může přibývat kombinovaných forem.

Současná klasifikace se stává komplikovanou, když vychází z heterogenity patogenetických příčin. Zařazení diabetika do příslušné skupiny bývá často obtížné. Spíše vychází z klinických projevů a celkového stavu pacienta a mnohdy je ovlivněno i zkušeností lékaře. Vystává tudíž otázka, k čemu má klasifikace sloužit a co z ní vyplývá? Jde o zdůvodnění použité terapie nebo směřuje přesné zařazení pacientovy poruchy ještě někam dále?

Jak pomáhá poznání patogenese ke klasifikaci diabetu?

Při pohledu na vývoj diabetické poruchy vedoucí přes prediabetes je diagnóza DM2T pozdní. Během 5–10 let nepoznané poruchy se uplatňuje v organismu „metabolická paměť“ (nebo též „glukózová paměť“) vyznačující se změnami exprese řady proteinů, které pak vedou ke chronickým komplikacím diabetu. Dlouhodobá expozice zvýšené koncentraci glukózy se cestou glukotoxicity promítá do různých buněk včetně B-buněk pankreatu. Potřeba časnější diagnostiky poruchy regulace glukózy se stává aktuálním problémem moderní diabetologie, a to bez ohledu na klasifikační zařazení daného pacienta.

Schéma 1. Schéma nitrobuňkových změn B-buňky při DM1T a DM2T. Upraveno podle [4]



IL1β – interleukin 1β TNFα – tumor nekrozujič faktor α
IFNγ – interferon γ

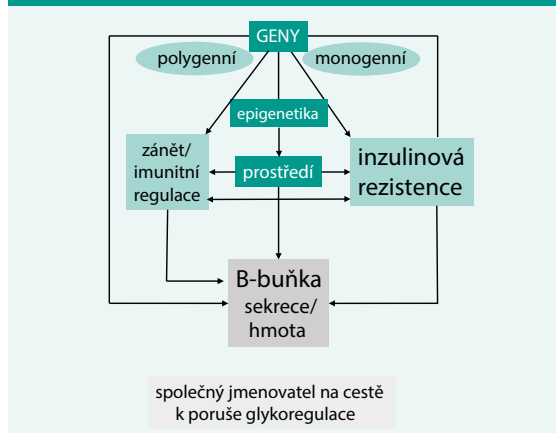
V současné době existuje stále více důkazů o tom, že nitrobuněčná podstata poruchy B-buňky je u obou typů diabetu prakticky shodná [4]. Rozdílný je pouze vyvolávající podnět, kterým je v případě DM1T zmíněný autoimunitně podmíněný proces, kdežto u DM2T sehrávají důležitou roli volné mastné kyseliny (schéma 1).

Znamená to, že různé pochody působící na B-buňku se mohou „přepisovat“ do stejné kaskády dějů, která vyústí do selhání mitochondrií (buněčné energetické továrny) s následnou apoptózou buňky. Intenzita působení zevních faktorů pak určuje rychlost zániku B-buněk, a tedy i průběh počátečního vývoje diabetické poruchy. Molekulární děje charakterizující pochody v B-buňce u obou typů diabetu byly popsány dříve [4] a nejsou předmětem tohoto sdělení. Je však patrné, že zvýšený oxidační stres, resp. stres endoplazmatického retikula, na který je B-buňka enormně citlivá a který je tím spojovacím můstkem mezi typy diabetu, vede k úvaze o nové potřebě nejen klasifikace diabetu, ale především vedení terapie.

Nové poznatky získané u různých skupin diabetiků ukázaly na složitost patogenetických mechanismů, které se různě kombinují. Ústředním motivem se stává B-buňka a její „vnímavost k selhání“. To je však i genetický problém, který vysvětluje jak monogenně, tak polygenně podmíněné formy diabetu. Na rozvoji diabetu se podílejí další faktory, které B-buňku dovedou k selhání (schéma 2). Glykemie začne stoupat, když B-buňka nemůže překonat všechna přítomná zvýšená rizika a sekrece inzulínu začne vážnout. B-buňka je pak základem rozvíjejícího se diabetu a její ochrana před dysfunkcí se stává ústředním motivem současného úsilí ve výzkumu.

Vzniká pojetí modelu centrovaného na B-buňku (B-cell-centric model), z něhož by měla vycházet i klasifikace diabetu [5]. Tento model zahrnuje souhrn různých faktorů, na jedné straně úlohu genetické vlohy, na druhé straně inzulínovou rezistenci, epigenetické změny, vlivy zevního prostředí a úlohu zánětu a imunitního systému

Schéma 2. Základní faktory vedoucí k selhání B-buňky při vývoji diabetu



(schéma 2). Jde o složitý systém, který se zatím nepromítá do jednotlivých představ klasifikace diabetu. Není proto překvapující, že přibývá kritických poznámek k současné klasifikaci diabetu [6–8].

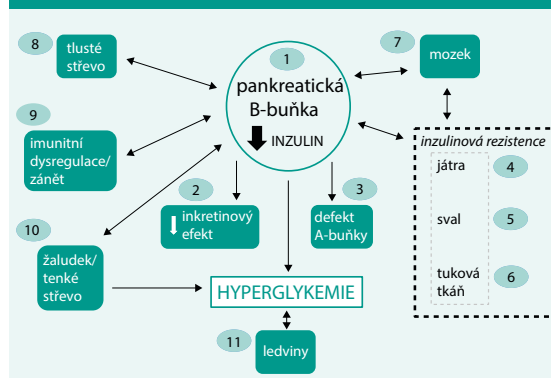
B-buňka v interakci s faktory vedoucími k hyperglykémii

Lidský organizmus vytváří komplexní systém regulačních mechanismů, které se promítají do činnosti B-buňky. Původní rozlišení zdroje sekrece inzulínu (B-buňky) na straně jedné a cílových tkání pro inzulín (játra, sval a tuková tkáň) podílejících se na inzulínové rezistenci na straně druhé již nestačí. Homeostáza glukózy je ovlivňována činností dalších orgánů na mnoha úrovních (schéma 3).

Z nedávného konceptu „zlověstného oktetu“ DeFronza [9] se nyní stává 11 možných příčin ovlivňujících glykémii, a tedy zasahujících přímo i nepřímo do činnosti B-buňky („diabetická jedenáctka“). Do popředí se dostala trávicí trubice. To nejen jako zdroj inkretinů (glukagonu podobnému peptidu, GLP1, a na glukóze dependentnímu inzulínotropnímu peptidu, GIP), ale i s úlohou žaludku podílejícím se na rychlosti vyprazdňování, a tím i na stimulu k sekreci hormonů pankreatu, a konečně s dosud ještě neprobádaným fungováním střevního mikrobiomu, na jehož význam se poukazuje v posledních letech [10]. Vedle trávicího traktu sehrává významnou úlohu mozek ovlivňující chuť k jídlu prostřednictvím hormonálních i neurohumorálních regulací. Stále blíže poznáváme imunitní systém, neboť zánět je součástí nejen DM1T, ale i DM2T [11,12].

Všechny uvedené vlivy se podílejí na stimulaci B-buňky a její souhře s A-buňkami Langerhansových ostrůvků. Pokud je přítomna genetická vloha, při níž B-buňka není schopna čelit zvýšeným nárokům, začne se projevovat její dysfunkce a koncentrace glukózy se mírně zvýší. Postupně narůstající hyperglykemie jednak dále prohlubuje dysfunkci B-buňky cestou glukotoxicity, jednak se uplatní ve zvýšené genové expresi transportérů SGLT. V ledvinách tak velmi časně dochází k navýšení zpětné reabsorpce glukózy, která dále přispívá k rozvíjející se hyperglykémii.

Schéma 3. Integrovaná úloha B-buňky na rozvoji hyperglykémie pod vlivem komplexního účinku orgánů a tkání („diabetická jedenáctka“)



Z uvedeného je tedy zřejmé, že vše závisí na B-buňce. Dobře fungující a bez genetické zátěže může B-buňka zvládat i zvýšené nároky. Genové změny pak mohou znatelně podminit její zhoršenou funkci, a tedy nastartovat kaskádu dějů vedoucích k prediabetu a diabetu.

Terapeutické rozhodování ve vztahu k B-buňce

Právě objasnění nitrobuněčných pochodů znamená další posun v porozumění diabetické poruše. Vyvstává řada otázek, jak zabránit apoptóze nebo jak ji zpomalit, jak obnovit tvorbu B-buněk (neogenezi, dediferenciaci, regeneraci) a jakými ději to podminit? Určitým klíčem k poznání se stalo i zavedení různých skupin antidiabetik, jejichž mechanismy působení jsou rozličné. Hlavním cílem je tedy ochrana B-buněk.

Poznatky ze studií v posledních 20 letech vedou k potřebě výborné kompenzace, která by měla být nastolena co nejdříve (viz metabolická paměť). Zatímco studie UKPDS používala tehdy dostupné deriváty sulfonylurey a metformin, v současné době jsou již k dispozici výsledky studií využívajících nové skupiny léků, zejména glitazony (pioglitazon), inkretinová antidiabetika a glifloziny. Vedle klinických studií jsou však důležité i výsledky pozorování přímého vlivu jednotlivých antidiabetik na B-buňky ve tkáňových kulturách či v experimentech na zvířatech, v nichž byly pozorovány zřetelné rozdíly, a to i uvnitř skupin.

Sulfonylurea

Dřívější použití derivátů sulfonylurey znamená pohledem současnosti nejen riziko hypoglykemií, ale chronickou stimulací sekrece inzulínu, aniž by došlo k ochraně B-buněk. Navíc jsou doklady o indukci apoptózy B-buněk v tkáňové kultuře vlivem glibenklamidu [13]. Nicméně se ukázalo, že i mezi preparáty sulfonylurey jsou rozdíly a zatím jen u gliklazidu byl demonstrován antiapoptotický efekt [14]. Na základě nových poznatků je proto pochopitelný odklon od dlouhodobého užití této skupiny léků s výjimkou gliklazidu.

Glinidy

Tato skupina antidiabetik působí stimulaci sekrece inzulínu podobným mechanismem jako sulfonylureová antidiabetika, a proto je jejich ochranný vliv na B-buňku sporný. Jediná práce zmiňující určitou ochranu B-buňky však nebyla později doložena dalšími experimentálními studiemi [15].

Metformin

Metformin je považován za lék působící především v játrech s pozitivním efektem na účinek inzulínu. Je tudíž posuzován jako lék působící extrapancreaticky. Studie s oxidačním stresem podmiňujícím selhání B-buňky ukázaly, že přitom dochází k poklesu aktivity AMP-kinázy. Metformin však působí na AMP-kinázu stimulačně, což vede ve tkáňové kultuře s B-buňkami ke snížení vlivu oxidačního stresu, a tím k jejich ochraně [16]. Mezi jednotlivými

vými experimentálními studiemi jsou zjišťovány rozdíly a případná úloha metforminu jako látky působící antiapoptoticky na B-buňky zatím není potvrzena [17]. Je však zřejmé, že metformin potlačuje oxidační stres B-buňky indukovaný lipotoxicitou mastných kyselin [18].

Glitazony

Ze skupiny glitazonů se nyní používá pioglitazon, i když v minulosti byly studovány 3 látky, tedy ještě troglitazon a rosiglitazon. Jejich účinky vyplývají ze stimulace receptorů PPAR γ . Klinické využití pioglitazonu vychází z jeho efektu na inzulinovou rezistenci, a zatím je tudíž indikován u diabetiků 2. typu se sníženým účinkem inzulínu. V klinické praxi zatím nebylo možno posoudit, do jaké míry by se jeho účinek mohl podílet také na ochraně B-buňky. Existují však práce, které dokládají protektivní efekt podmíněný jeho antilipotoxickým efektem na B-buňku, který snižuje oxidační stres způsobený mastnými kyselinami, a tím snižuje i apoptózu [19]. Vedle toho však chrání B-buňku i před vlivem produktů pokročilé glykace (advanced glycation end products – AGEs), které vyvolávají apoptózu [20]. Získané poznatky svědčí o úloze PPAR γ receptorů při ochraně B-buňky před apoptózou [21,22]. Glitazony lze tedy jednoznačně označit za skupinu, která má protektivní vliv na B-buňku, a lze proto očekávat jejich širší využití u diabetiků.

Inkretinová antidiabetika

Zavedení inkretinových antidiabetik do praxe vyšlo z poznání fyziologické úlohy inkretinů. Jedná se o glukózou regulovanou sekreci inzulínu (na rozdíl od derivátů sulfonylurey), která nevede k hypoglykémii a hmotnostním přírůstkům. Ale to je pouze úzký pohled, neboť účinek inkretinů se promítá do řady dalších regulací i na úrovni dalších orgánů. Již experimentální práce ukázaly, že inkretiny působí na B-buňky antiapoptoticky, stimulují jejich proliferaci a neogenezi, inhibují sekreci glukagonu (zlepšují citlivost A-buněk na účinek inzulínu) a celkově tedy chrání B-buňky [23].

Inkretinový efekt se uplatňuje jednak u agonistů receptoru GLP1, jednak u inhibitorů dipeptidylpeptidázy 4 (DPP4). U obou skupin antidiabetik byl popsán uvedený protektivní efekt na B-buňky [24–28]. Apoptózu B-buněk indukovanou metylglyoxalem a vedoucí k selhání mitochondrií blokuje GLP1, který působí přes proteinkinázu A a fosfatidylinositol-3-kinázu [29]. Tato práce dokládá, že GLP1 blokuje oxidační stres uvnitř B-buňky. V jiné práci exendin 4 blokoval apoptotický účinek glibenklamidu, což potvrdilo pozitivní inkretinový efekt na B-buňku a zároveň již dříve popsaný negativní vliv glibenklamidu [30].

Inkretinová antidiabetika tudíž nabízejí účinnou ochranu B-buňce, což má fyziologický význam již na samém začátku poruchy. V době, kdy se rozvíjí stav dysfunkce B-buněk a kdy je možno bez vedlejšího rizika nekontrolované hypoglykémie poskytnout ochranu, je taková terapie plně indikována [31]. Naopak pozdní fáze diabetické poruchy, při níž se rozvinula insuficience natolik, že potřebuje krytí exogen-

ním inzulinem, je použití inkretinových antidiabetik méně efektivní.

Glifloziny

Mechanismus účinku gliflozinů je nezávislý na sekreci inzulínu a na jeho periferním působení. Blokáda transporterů SGLT2 vedoucí ke ztrátám glukózy ledvinami, a tím k poklesu glykémie znamená nepřímý vliv na B-buňky. Zlepšení kompenzace diabetu však současně podmiňuje sníženou sekreční zátěž B-buněk. Nepřekvapí, že podávání gliflozinů vedlo v experimentu k ochrannému efektu se zachováním hmoty B-buněk a mělo příznivý vliv na morfologii ostrůvků [32–34]. Experimentální práce na myších, u nichž chyběl gen pro SGLT2 (tzv. knockout gen), ukázala zachovanou funkci B-buněk s nárůstem jejich hmoty o 60 % a sníženým zánikem B-buněk [35]. Ochranný účinek empagliflozinu na regeneraci B-buněk u myšího modelu DM1T se vykládá sníženou apoptózou vlivem poklesu oxidačního stresu v B-buňkách [36].

O úloze SGLT1 v B-buňkách se zatím mnoho neví, což by však nemělo ovlivnit výsledky získané u specifického SGLT2 inhibitoru, jakým je empagliflozin. Je však zajímavé, že glukózou stimulovaná sekrece inkretinu GIP je závislá na funkci SGLT1 v enterocytech za fyziologických podmínek a jeho blokáda má inhibiční vliv na sekreci tohoto inkretinu z K-buněk střeva [37]. Naopak při diabetu se vedle SGLT1 uplatňují na sekreci GIP též K-ATP kanály.

Lze tedy shrnout, že glifloziny mají ochranný vliv na B-buňku a dle současných dostupných informací jejich efekt je nepřímý. Další výsledky experimentálních studií však budou zapotřebí.

Inzulin

Inzulin je léta používaným antidiabetikem, u kterého byl jako u prvního popsán protektivní efekt na B-buňky. Tento účinek je zprostředkován růstovým faktorem Pdx-1 [38]. Původní experimentální práce byly slibné, neboť dokladovaly inhibici oxidačního stresu, zvětšení hmotnosti B-buněk a normalizaci hyperfunkčních A-buněk [39]. Ochranný vliv na B-buňky byl popisován při zahájení terapie DM1T a z něho vycházel i koncept prevence tohoto diabetu studovaný zejména v USA [40,41]. Ukázalo se však, že nejen inzulin, ale ani ovlivnění imunitního systému nevede k zastavení progresu selhání B-buněk. Přesto se pokládá včasná terapie inzulinem i DM2T za oprávněnou, neboť vede B-buňky ke klidu (tzv. β -cell rest) a současně má protizánětlivé a antioxidační účinky [42]. Konečně poměrně nedávná práce ukázala, že transplantace ostrůvků u diabetických myší vede k lepším výsledkům, když je provázena aplikací inzulínu, který zlepší přežití transplantovaných ostrůvků ve srovnání se zvířaty, která inzulin nedostávala [43]. Léčba inzulinem je tedy z hlediska ochrany B-buněk opodstatněná, i když není schopna zcela zastavit proces jejich postupné apoptózy.

Závěr

Představa nového uspořádání diabetu je jistě zajímavou myšlenkou, která však dosud nevedla k alternativnímu

návru dosavadní klasifikace diabetu. Je celkem nepochybné, že B-buňka a spolu s ní integrovaná funkce Langerhansova ostrůvku jsou zcela dominantní v rozvoji diabetu. Již vzhledem k různým kombinovaným formám (viz např. narůstající výskyt Flatbush diabetu) může být zařazování jednotlivých pacientů do jasně vymezených kolonek obtížné.

Důležité však bude rozhodnutí o jejich terapii. Zatímco léčba inzulinem je jednoznačná u DM1T (včetně Flatbush diabetu s prokázanou ketoacidózou), dosavadní pohled na další antidiabetika se upírá k DM2T. Nesporný vliv glitazonů a inkretinů na ochranu B-buněk a podobně i nepřímý účinek SGLT2 inhibitorů otevírá větší pole k získání informací o těchto antidiabetikách i u pacientů s DM1T. V popředí bude totiž ústřední efekt ochrany B-buňky, který by měl být zohledněn při výběru antidiabetika u konkrétního pacienta. Bude jistě zajímavé sledovat další vývoj klasifikace diabetu se zřetelem k volbě terapie, a to i z pohledu současného DM1T a DM2T.

Literatura

1. Škrha J. Cesta diabetologie aneb jak vše začíná a končí? Maxdorf: Praha 2014. ISBN 978–80–7345–385–5.
2. Wang X, Tan H. Male predominance in ketosis-prone diabetes mellitus (Review). Biomed Rep 2015; 3(4): 439–442.
3. Jha S, Waghmare S, Siddiqui S et al. First Identification of Flatbush Diabetes in Patients of Indian Origin. Diabetes Care 2015; 38(12): e164–e165. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-1209>>.
4. Škrha J. Patogeneze diabetes mellitus 1. a 2. typu v roce 2011 – jednotný model poruchy glykoregulace. Vnitř Lék 2011; 57(11): 949–953.
5. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema. Diabetes Care 2016; 39(2): 179–186. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-1585>>.
6. Basile KJ, Guy VC, Schwartz S et al. Overlap of genetic susceptibility to type 1 diabetes, type 2 diabetes, and latent autoimmune diabetes in adults. Curr Diab Rep 2014; 14(11): 550. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11892-014-0550-9>>.
7. Thomas CC, Philipson LH. Update on diabetes classification. Med Clin North Am 2015; 99(1): 1–16. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2014.08.015>>.
8. Leslie RD, Palmer J, Schloot NC et al. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. Diabetologia 2016; 59(1): 13–20.
9. DeFronzo RA. Banting lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes 2009; 58(4): 773–795. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db09-9028>>.
10. Tai N, Wong FS, Wen L. The role of gut microbiota in the development of type 1 and type 2 diabetes mellitus and obesity. Rev Endocrinol Metab Disord 2015; 16(1): 55–65. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11154-015-9309-0>>.
11. Khodabandehloo H, Gorgani-Firuzjani S, Panahi G et al. Molecular and cellular mechanisms linking inflammation to insulin resistance and beta-cell dysfunction. Transl Res 2016; 167(1): 228–256. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2015.08.011>>.
12. Subauste A, Gianani R, Chang AM et al. Islet autoimmunity identifies a unique pattern of impaired pancreatic beta-cell function, markedly reduced pancreatic beta-cell mass and insulin resistance in clinically diagnosed type 2 diabetes. PLoS One 2014; 9(9): e106537. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0106537>>.
13. Maedler K, Carr RD, Bosco D et al. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(1): 501–506.

14. DelGuerra S, Grupillo M, Masini M et al. Glipizide protects human islet beta-cells from apoptosis induced by intermittent high glucose. *Diab Metab Res Rev* 2007; 23(3): 234–238.
15. Juhl CB, Porksen N, Hollingdal M et al. Repaglinide acutely amplifies pulsatile insulin secretion by augmentation of burst mass with no effect on burst frequency. *Diabetes Care* 2000; 23(5): 675–681.
16. Matsuda T, Takahashi H, Mieda Y et al. Regulation of pancreatic beta cell mass by cross-interaction between CCAAT enhancer binding protein beta induced by endoplasmic reticulum stress and AMP-activated protein kinase activity. *PLoS One* 2015; 10(6): e0130757. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0130757>>.
17. Dai YL, Huang Su-Ling, Leng Y. AICAR and Metformin Exert AMPK-dependent Effects on INS-1E Pancreatic β -cell Apoptosis via Differential Downstream Mechanisms. *Int J Biol Sci* 2015; 11(11): 1272–1280. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7150/ijbs.12108>>.
18. Simon-Szabo L, Kokas M, Mandl J et al. Metformin attenuates palmitate-induced endoplasmic reticulum stress, serine phosphorylation of IRS-1 and apoptosis in rat insulinoma cells. *PLoS ONE* 2014; 9(6): e97868. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0097868>>.
19. Saitoh Y, Chun-ping C, Noma K et al. Pioglitazone attenuates fatty acid-induced oxidative stress and apoptosis in pancreatic beta-cells. *Diab Obes Metab* 2008; 10(7): 564–573.
20. Puddu A, Sanguineti R, Durante A et al. Pioglitazone attenuates the detrimental effects of Advanced Glycation End-Products in the pancreatic beta cell line HIT-T15. *Regulatory Peptides* 2012; 177(1–3): 79–84. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.regpep.2012.05.089>>.
21. Decker M, Hofflich H, Elias AN. Thiazolidinediones and the preservation of beta-cell function, cellular proliferation and apoptosis. *Diab Obes Metab* 2008; 10(8): 617–625.
22. Wang A, Li X, Zheng Y et al. Thiazolidinediones protect mouse pancreatic beta-cells directly from cytokine-induced cytotoxicity through PPAR gamma-dependent mechanisms. *Acta Diabetol* 2013; 50(2): 163–173. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00592-010-0239-8>>.
23. Holst JJ, Vilsboll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Molec Cell Endocrinol* 2009; 297(1–2): 127–136. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2008.08.012>>.
24. Reimer MK, Holst JJ, Åhrén B. Long-term inhibition of dipeptidylpeptidase IV improves glucose tolerance and preserves islet function in mice. *Eur J Endocrinol* 2002; 146(5): 717–727.
25. Mu J, Woods J, Zhou YP et al. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic beta-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes* 2006; 55(6): 1695–1704.
26. Chen J, Couto FM, Minn AH et al. Exenatide inhibits beta-cell apoptosis by decreasing thioredoxin-interacting protein. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 346(3): 1067–1074.
27. Shimoda M, Kanda Y, Hamamoto S et al. The guman glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide preserves pancreatic beta cells via regulation of cell kinetics and suppression of oxidative and endoplasmic reticulum stress in a mouse model of diabetes. *Diabetologia* 2011; 54(5): 1098–1108. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2069-9>>.
28. Chang TJ, Tseng HC, Liu MW et al. Glucagon-like peptide-1 prevents methylglyoxal-induced apoptosis of beta cells through improving mitochondrial function and suppressing prolonged AMPK activation. *Sci Rep* 2016; 6: 23403. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/srep23403>>.
29. Shah P, Ardestani A, Dharmadhikari G. et al. The DPP-4 inhibitor linagliptin restores beta-cell function and survival in human isolated islets through GLP-1 stabilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(7): E1163–E1172. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-1029>>.
30. Kim JY, Lim DM, Park HS et al. Exendin-4 protects against sulfonyleurea-induced beta-cell apoptosis. *J Pharmacol Sci* 2012; 118(1): 65–74.
31. Cernea S, Raz I. Therapy in the early stage: Incretins. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 2): S264–S271. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc11-s223>>.
32. Hansen HH, Jelsing J, Hansen CF et al. The sodium glucose co-transporter Type 2 inhibitor empagliflozin preserves beta-cell mass and restores glucose homeostasis in the male Zucker diabetic fatty rat. *J Pharmacol Exp Therap* 2014; 350(3): 657–664. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1124/jpet.114.213454>>.
33. Macdonald FR, Peel JE, Jones HB et al. The novel sodium glucose transporter 2 inhibitor dapagliflozin sustains pancreatic function and preserves islet morphology in obese, diabetic rats. *Diab Obes Metab* 2010; 12(11): 1004–1012. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01291.x>>.
34. Okauchi S, Shimoda M, Obata A et al. Protective effects of SGLT2 inhibitor luseogliflozin on pancreatic beta-cells in obese type 2 diabetic db/db mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 470(3): 772–782. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.10.109>>.
35. Jurczak MJ, Lee HY, Birkenfeld AL et al. SGLT2 deletion improves glucose homeostasis and preserves pancreatic beta-cell function. *Diabetes* 2011; 60(3): 890–898. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db10-1328>>.
36. Cheng STW, Chen LH, Li SYT et al. The effects of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on pancreatic beta-cell mass and glucose homeostasis in Type 1 diabetes. *PLoS One* 2016; 11(1): e0147391. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0147391>>.
37. Ogata H, Seino Y, Harada N et al. K-ATP channel as well as SGLT1 participates in GIP secretion in the diabetic state. *J Endocrinol* 2014; 222(2): 191–200. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/JOE-14-0161>>.
38. Johnson JD, Bernal-Mizrachi E, Alejandro EU et al. Insulin protects islets from apoptosis via Pdx1 and specific changes in the human islet proteome. *Proc Nat Acad Sci US* 2006; 103(51): 19575–19580.
39. Kautz S, van Buerck L, Schuster M et al. Early insulin therapy prevents beta cell loss in a mouse model for permanent neonatal diabetes (Munich Ins2 C95S). *Diabetologia* 2012; 55(2): 382–391. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2362-7>>.
40. Naik RG, Palmer JP. Preservation of beta-cell function in type 1 diabetes. *Diabetes Rev* 1999; 7(3): 154–182.
41. Skyler JS. Prevention and reversal of type 1 diabetes – past challenges and future opportunities. *Diabetes Care* 2015; 38(6): 997–1007. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-0349>>.
42. Owens DR. Clinical evidence for the earlier initiation of insulin therapy in Type 2 diabetes. *Diabetes Technol Therap* 2013; 15(9): 776–785. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2013.0081>>.
43. Kikawa K, Sakano D, Shiraki N et al. Beneficial effect of insulin treatment on islet transplantation outcomes in Akita mice. *PLoS ONE* 2014; 9(4): e95451. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0095451>>.

prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.

✉ jan.skrha@lf1.cuni.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

www.int3.lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce 14. 7. 2016

Přijato po recenzi 26. 9. 2016