

Patogeneze diabetes mellitus 1. a 2. typu v roce 2011 – jednotící model poruchy glykoregulace

J. Škrha

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Současné poznatky o patogenезi diabetu 1. a 2. typu svědčí o shodné kaskádě dějů postihujících B-buňku a její organely. Jediným rozdílem zůstává iniciace celého procesu aktivací cytokinů při prodělané infekci (DM 1. typu) nebo zvýšenou koncentrací volných mastných kyselin (DM 2. typu) při rozdílné genetické vložce u obou typů diabetu. Porucha funkce a struktury mitochondrií je příčinou selhání buňky a její apoptózy. Poznání podstaty změn při rozvoji diabetu umožňuje navrhnout perspektivní postupy budoucí terapie, případně prevence.

Klíčová slova: diabetes mellitus 1. typu – diabetes mellitus 2. typu – patogeneze – cytokiny – volné mastné kyseliny – apoptóza B-buněk

Pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes in 2011 – the unifying model of glucoregulation disorder

Summary: Present knowledge on pathogenic mechanisms in type 1 and type 2 diabetes mellitus may offer the identical scheme of the cascade steps disturbing B-cell and its organelles. The only one difference is based in the initiation of the whole cascade by cytokines activated in previous infection (Type 1 DM) or by increased concentration of free fatty acids (Type 2 DM) in the individuals with different genetic background for both types of diabetes. Impaired function and structure of mitochondria causes cell failure and its following apoptosis. The elucidation of the cause of changes in developed diabetes enables to suggest some perspective therapeutic approaches and/or preventive ways.

Key words: type 1 diabetes mellitus – type 2 diabetes mellitus – pathogenesis – cytokines – free fatty acids – B-cell apoptosis

Diabetes mellitus je skupinou poruch, které se manifestují metabolickými změnami vyplývajícími z nedostatku inzulínu. Rozmanitost příčin se podílí na rozdílných mechanismech vedoucích k diabetu, který je tudíž poměrně různorodou skupinou, a nikoli klinikou jednotkou, a proto pro ni může být pak vhodnější označení diabetický syndrom.

Oba typy diabetu, tedy 1. a 2. typu, byly dosud považovány za zcela rozdílné poruchy, první podmíněný autoimunitním procesem vedoucím k různě rychlému zániku B-buněk, a tudíž nezbytnému příjmu exogenního inzulínu od stanovení diagnózy, druhý vyvolaný snižující se schopností pankreatu vydávat potřebné množství inzulínu, které by vyvážilo jeho snížený účinek v cílových tkáních. Tato druhá skupina se vyznačuje postupným úbytkem celkové hmoty B-buněk při vystupňované apoptóze a současně při jejich zhoršující se funkci. Současné poznatky o molekulárních mechanismech vedoucích k oběma typům diabetu však

poněkud stírají původně ostře vymezenou hranici, jak byla dosud všeobecně vnímána.

Základní podstata vývoje diabetu 1. typu

Rozvoj autoimunitního procesu cíleného proti B-buňkám je základním rysem diabetu 1. typu, při němž komplex změn postihujících protilátkovou a buněčnou imunitu vede k inzultidě, tedy zánětu lokalizovanému v Langerhansových ostrůvcích, a následně k destrukci B-buněk, k jejich apoptóze. V iniciaci procesu hrají podstatnou úlohu cytokiny, k nimž patří zejména interleukin 1 β (IL-1 β), tumor nekrotizující faktor α (TNF α) a interferon γ (IFN γ), aktivované obvykle infekcí často virového původu nebo endogenními ligandy (tzv. Toll-like receptory). Cytokiny spouštějí kaskádu reakcí vedoucí až k apoptóze B-buněk v situaci, že má jedinec genetickou dispozici, tedy přítomnost kandidátních genů podmiňujících riziko diabetu 1. typu. Tyto geny zřejmě nejen regulují imu-

nitní funkce, ale přímo ovlivňují rozvoj apoptózy (např. enzymy fosfatáza PTPN2 nebo helikáza MDA5) [1,2]. Inzultida je pak morfoloickým korelátem vzájemné interakce imunitního systému a B-buněk Langerhansových ostrůvků.

Základní podstata vývoje diabetu 2. typu

Na rozvoji diabetu 2. typu se podílejí 2 složky, totiž zhoršující se sekrece inzulínu a jeho snížené působení v cílových tkáních, tedy inzulinová rezistence. Hyperglykemie se dostavuje tehdy, když B-buňky nestačí sekrecí inzulínu překonat jeho zvýšenou potřebu v organismu nezbytnou k udržení homeostázy glukózy. Je tudíž zřejmé, že pro rozvoj diabetu má zásadní význam porucha sekrece inzulínu, kdežto inzulinová rezistence poruchou sekrece inzulínu prohlubuje, a podílí se tak na jejím dalším zhoršování. Podstatnou úlohu na obou úrovních má genetická vložka, tedy soubor kandidátních genů umožňují-

cích to, že sekrece i působení inzulínu „vybočí“ z fyziologických regulačních vztahů [3]. Zvýšená energetická nálož v podobě příjmu nasycených tuků, ale i sacharidů, k níž může docházet i při úbytku fyzické aktivity s pozitivní energetickou bilancí, zvyšuje nároky na sekreci inzulínu podmíněnou zejména volnými mastnými kyselinami (FFA). Uplatní se lipotoxický a následně i glukotoxický efekt (souborně označovaný též jako glukolipotoxický), který vede při současné přítomnosti kandidátních genů k selhání sekrece potřebného množství inzulínu. Tento děj je provázen úbytkem hmoty B-buněk spolu se selhávající sekreční kapacitou a morfologickým průkazem apoptózy, která probíhá rychleji, než by odpovídalo regeneraci B-buněk. Rychlost rozvoje diabetu je ovlivněná souhrou genetické predispozice a tíží metabolické poruchy, která celý proces apoptózy agravuje.

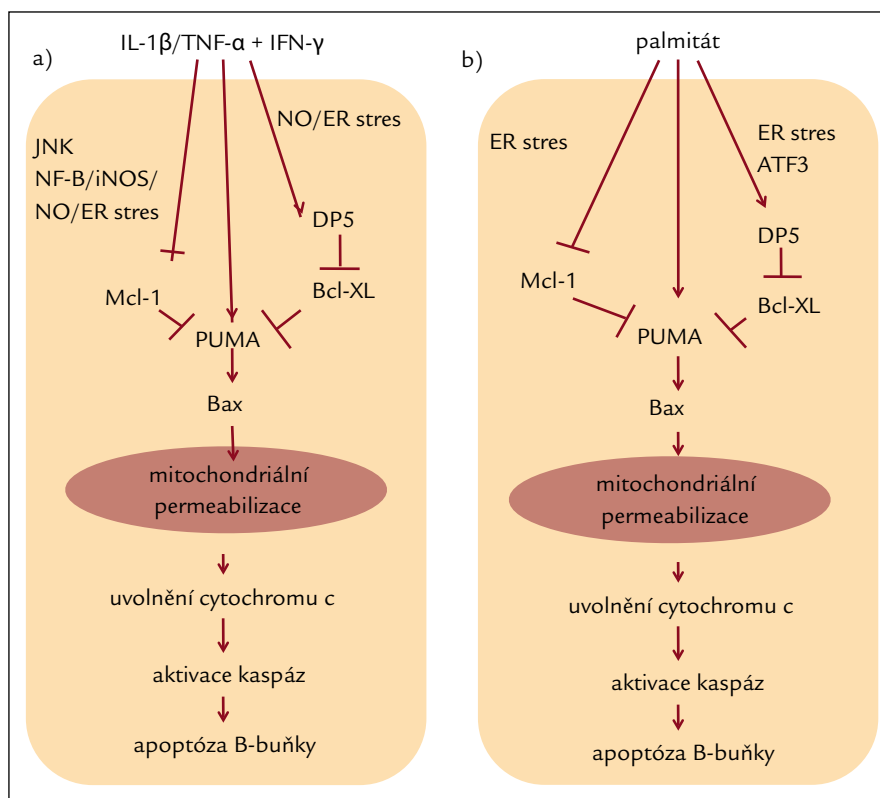
Současný pohled na komplexní mechanismus vývoje apoptózy B-buněk

Diabetes mellitus 1. i 2. typu charakterizuje nedostatek B-buněk, rozdíl mezi nimi je jednak v odlišné genetické dispozici, jednak v iniciačním procesu, který ve finále vede k apoptóze B-buněk. Cestu mezi těmito krajními body procesu mohou přiblížit současné poznatky, které svědčí o úloze některých transformačních faktorů v genezi subcelulárních změn s následnou poruchou B-buněk.

V posloupnosti reakcí je možné rozlišit 4 fáze:

1. iniciační reakci,
2. aktivaci komplexu proteinů Bcl-2 a stres endoplazmatického retikula,
3. stresovou reakci mitochondrií a
4. aktivaci kaspáz; přičemž celý tento komplex vyústí do apoptózy B-buněk [4].

Klíčovou úlohu má podle současných poznatků složitá interakce proteinů Bcl-2 komplexu, která vede k procesu směřujícímu k porušení integrity



Obr. 1. Kaskáda reakcí vedoucích k apoptóze B-buněk indukovaná cytokiny při diabetu 1. typu (a) a palmitátem při diabetu 2. typu (b). Upraveno podle [4].

B-buněk „zevnitř“ s následnou apoptózou. Skupina Bcl-2 proteinů zahrnuje jednak proteiny bránící zániku B-buněk (působí tudíž anti-apoptoticky), kam patří Bcl-XL či Mcl-1, jednak proteiny působící zřetelně pro-apoptoticky, a tedy usnadňující likvidaci B-buněk (Bax, Bak). Pro-apoptotické Bcl-2 proteiny se aktivují zejména prostřednictvím BH3-senzitizeru DP5, který se též označuje jako „Harakiri“ a který se exprimuje právě v pankreatu a též v neuronech. Ve složitě aktivaci komplexu Bcl-2 proteinů jsou potlačeny „ochranné“ proteiny, kdežto pro-apoptoticky působící DP5 podmiňuje paralelní stres endoplazmatického retikula (stres ER) (obr. 1a). Tato aktivace vyvolá desintegraci mitochondriální membrány dějem označeným jako permeabilizace zevní mitochondriální membrány, a tím se uvolní z mitochondrie pro-apoptotický cytochrom c a další proteiny [5]. Následuje vytvoření apoptozomu, který aktivuje lytické enzymy kaspázy, což pak vyústí v zánik B-buněk [6].

Průběh reakcí vedoucích k diabetu 1. typu

Pro rozvoj „toxické“ inzulitidy je příznačná přítomnost makrofágů a T lymfocytů, které infiltrují ostrůvky a uvolňují pro-apoptotické cytokiny. Právě kombinace cytokinů z obou buněčných řad, tedy IL-1β či TNFα z makrofágů spolu s IFNγ z T lymfocytů, je předpokladem agresivního průběhu dále probíhající kaskády dějů. Kombinace uvedených cytokinů způsobí expresi proteinů JNK a následnou aktivaci BH-3 senzitizeru DP5, které potlačí anti-apoptoticky působící Bcl-2 proteiny označované jako Mcl-1 a Bcl-XL (obr. 1a). Tím se „odblokuje“ protein PUMA, jehož uvolnění znamená výraznou aktivaci pro-apoptoticky působícího proteinu Bax. Důležitou modulační úlohu ve scénáři exprese Bcl-2 proteinů má stres endoplazmatického retikula vyvolaný zejména aktivací nukleárního faktoru NF-κB cytokiny, který je podmíněn zvýšenou expresí indukibilní syntázy oxidu dusnatého (iNOS), a tím i tvorbou oxidu dusna-

tého. Stres endoplazmatického retikula se tudíž významně zvyšuje vlivem reaktivních forem dusíku, ale i kyslíku a je charakterizován procesem vedoucím k poruše terciární struktury v něm uložených proteinů (tzv. unfolded proteins). Celý proces aktivace pro-apoptotického řetězce vede k uvolnění PUMA proteinu, a tím aktivaci „smrtícího“ proteinu Bax, který změní svou konformaci, oligomerizuje se a naváže na zevní mitochondriální membránu, kde podmní tvorbu pórů. Tento děj se proto označuje jako permeabilizace mitochondriální membrány [7]. Z mitochondrií se začne uvolňovat cytochrom c, který aktivuje kaspázy (kaspázu-9, -7 a -3), jejichž lytickým účinkem dojde k likvidaci B-buňky, a tedy k apoptóze. Toto selhání je vyvoláno i poklesem tvorby ATP, na němž se fyziologicky podílí v mitochondriích právě cytochrom c. Vedle tohoto „vnitřního systému“, který likviduje B-buňku zevnitř, existuje ještě další cesta, která je vyvolána aktivací CD8⁺ T lymfocytů uvolňujících granula s obsahem perforinu a granzymu [8]. Poškození zevní membrány B-buněk perforinem umožní průnik granzymu z T lymfocytů do nitra B-buňky, kde způsobí aktivaci již zmíněných pro-apoptotických Bcl-2 proteinů, a tím se proces apoptózy zesílí.

Průběh reakcí vedoucích k diabetu 2. typu

Hlavním podnětem pro zahájení procesu apoptózy B-buněk jsou volné mastné kyseliny (FFA), zejména kyselina palmitová, a dále hyperglykemie, pokud je již vytvořená. Znamená to, že u jedince s normoglykemií je prvním stimulem dlouhodobě zvýšená plazmatická koncentrace FFA, která ovlivní B-buňku efektem označovaným jako lipotoxicita. V současné době se předpokládají 3 mechanismy, jimiž se uplatňuje působení FFA na B-buňku [9]. Zaprvé, FFA indukují stres endoplazmatického retikula vystupňovaným procesem jejich esterifikace, zadruhé, indukují tvorbu oxidač-

ního stresu v B-buňce a zatřetí, zvyšují tvorbu ceramidu z palmitátu, který působí pro-apoptoticky a snižuje genovou expresi inzulinu. Významná je z hlediska lipotoxicity dlouhodobě zvýšená koncentrace FFA, kdežto její krátkodobý vzestup působí na B-buňku stimulačně a zvyšuje sekreci inzulinu [10]. Podobně se projevuje dlouze působící expozice glukózy, která vede ke zvýšenému transportu glukózy do B-buňky a chronické stimulaci sekrece inzulinu. Současně tato dlouhodobá expozice způsobuje desenzitizaci B-buňky, která přestává být na glukózu dostatečně citlivá. V B-buňce však metabolismus glukózy podmiňuje tvorbu malonyl-koenzymu A, jehož oxidace v mitochondriích zabraňuje oxidaci volných mastných kyselin, které se pak v podobě esterů hromadí v cytoplazmě. Touto cestou oba substráty (FFA a glukóza) negativně ovlivňují jak svůj metabolismus, tak i děje související s funkcí organel.

Palmitátem podmiňovaný stres endoplazmatického retikula vede k potlačení anti-apoptotických Bcl-2 proteinů, Mcl-1 a Bcl-XL, a současně se zvyšuje exprese DP5, kterou podmiňují regulační molekuly JNK a ATF3. Tímto mechanismem se dostává celé řízení apoptózy prakticky na stejné schéma jako u diabetu 1. typu (obr. 1b). V experimentálních studiích se potvrdilo, že stimulace ochranných Bcl-2 proteinů, tj. Mcl-1 a Bcl-XL, může zabránit apoptóze B-buněk [11,12], ale neovlivní cytokiny vyvolanou poruchu sekrece inzulinu. Znamená to, že oba děje, tj. zánik B-buněk a jejich funkce, jsou odděleně řízeny.

V komplexním procesu apoptózy se hraje významnou úlohu vzájemná interakce endoplazmatického retikula a mitochondrií, která bývá označována jako jejich „dialog“ [13]. Rozvoj stresu endoplazmatického retikula je nezbytnou součástí celého procesu apoptózy, neboť jeho modulačním účinkem jsou potlačeny ochranné Bcl-2 proteiny Mcl-1 a Bcl-XL a naopak aktivovány DP5 a PUMA prostřednictvím dalších

proteinových faktorů, které způsobují selhání mitochondrií. Na molekulární úrovni se na celém procesu vzájemné interakce ER a mitochondrií podílejí iontové kanály, tedy kalciový kanál a K_{ATP} kanál, jejichž normální funkce zajišťuje integritu a fyziologické fungování obou organel [14]. Chronicky zvýšená cytoplazmatická koncentrace kalcia, k níž může docházet při delší expozici B-buňky glukóze, ale i FFA, stimuluje mitochondrie ke zvýšené tvorbě reaktivních forem kyslíku (ROS), a tím je vede i k větší zranitelnosti (viz níže).

Úloha oxidačního stresu na pochodech vedoucích k apoptóze B-buňky

Na molekulární úrovni podmiňují aktivované a uvolňované cytokiny, v případě diabetu 1. typu, a volné mastné kyseliny či glukóza, v případě diabetu 2. typu, zvýšenou tvorbu reaktivních forem kyslíku (ROS). Při rozvoji diabetu 2. typu jde o nadměrný energetický, resp. substrátový přísun, který vede k zánětlivé reakci nízkého stupně, a ta se též propojuje s mediátory zánětu ze skupiny cytokinů. Na rozdíl od zdravých jedinců, jejichž genetická dispozice a současně vhodná životospráva vedou ke krátkodobé expozici reaktivním formám kyslíku s pozitivním vlivem na regulaci, znamená dlouhodobě zvýšená tvorba ROS v B-buňkách selhávání funkcí vyvolaných narušením jejich organel. ER i mitochondrie jsou citlivé na oxidační stres, který se v B-buňce poměrně velmi snadno vytváří, neboť ochranné (antioxidační) mechanismy jsou v ní slabší než v jiných buňkách [9]. Jde především o antioxidačně působící scavengerové enzymy, jako je superoxiddismutáza (SOD), kataláza (CAT) a glutathionperoxidáza (GPx), jejichž kapacita, a tím i antioxidační působení jsou omezené. Navíc mohou být inhibovány hyperglykemií, což dále snižuje jejich účinek.

Oxidační stres je charakterizován zvýšenou produkcí ROS, která probíhá jednak v mitochondriích při zvý-

šené dodávce substrátů pro oxidační fosforylaci, jednak aktivovanou NADPH oxidázou, která se podílí na dalším zesílení jeho stupně. U hladavců byl prokázán účinkem vyšší koncentrace glukózy zvýšený obsah peroxidu uvnitř ostrůvků [15]. Zvýšení obsahu superoxidového radikálu a peroxidu vodíku uvnitř buněk urychluje selhání obou zmíněných organel, ER a mitochondrií.

Z hlediska patogeneze změn se ukázalo důležité sepětí mezi oxidačním stresem postihujícím B-buňku a jejími iontovými kanály. Povrchní membrána B-buňky má draslíkový kanál (K_{ATP} kanál), jehož depolarizace znamená jeho uzavření s následným otevřením kalciových kanálů a vzestupem koncentrace nitrobuňčného kalcia. K tomuto ději dochází po stimulaci B-buňky glukózou, přičemž k účinku na sekreci inzulínu je nezbytné ATP, které se generuje oxidativní fosforylací v mitochondriích. Naopak hyperpolarizace K_{ATP} kanálu vede k útlumu sekrece inzulínu. Pro udržení integrity funkcí B-buňky je zapotřebí, aby bylo zachováno správné působení K_{ATP} kanálu, koncentrace kalcia v cytosolu a oxidační fosforylace v mitochondriích [14]. Odchylna v jedné z těchto tří komponent vede k narušení zbývajících. V důsledku vystupňovaného oxidačního stresu, účinkem peroxidu vodíku, dochází k porušení funkce K_{ATP} kanálu, který se hyperpolarizuje, a snižuje se uvolnění inzulínu [14]. Zvýšená koncentrace peroxidu vodíku v mitochondriích otevírá mitochondriální transitorní póry (PTP), které fungují jako kanály uvolňující kalcium z mitochondrie [16]. Také v experimentu in vitro se prokázal vliv oxidačně působících sacharidů na vlastnosti těchto pórů (PTP) [17]. To má vliv při chronickém stavu, jakým je zvýšený energetický příjem či hyperglykemie, na morfologii (tvar a vnitřní uspořádání krist) a vlastnosti mitochondrie. Snižovaná tvorba ATP pak ovlivní energetiku B-buňky a vede k významnému poklesu sekrece inzulínu.

Změny mitochondrií vyvolané hromaděním reaktivních forem kyslíku, zejména peroxidu vodíku, pokud dostatečně nefunguje mitochondriální superoxiddismutáza (MnSOD) uvnitř mitochondrie, jsou zároveň aktivací výše uvedených Bcl-2 pro-apoptotických proteinů, a tedy příčinou zániku mitochondrií po tzv. permeabilizaci zevní membrány a následném úniku cytochromu c. K tomuto scénáři dochází, když je dlouhodobě zvýšená koncentrace peroxidu vodíku, kdežto jeho krátkodobé, fyziologické (nízké) a oscilující koncentrace působí ve směs příznivě na funkci mitochondrie i B-buňky a jsou stimulem pro sekreci inzulínu [18].

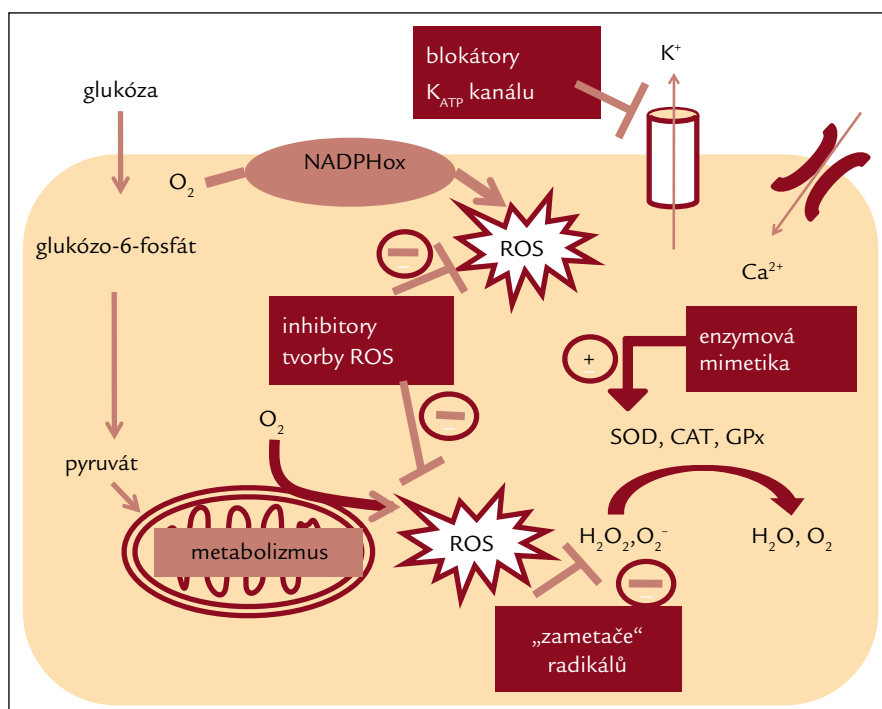
Mitochondrie však má vytvořen ještě jeden systém, jímž reaguje na nepříznivou situaci, která je vyvolána vysokou aktivitou respiračního řetězce. Je to funkce rozpojovačů, totiž UCP-2 proteinů, které přispívají svou výraznou aktivací k akceleraci oxidačního stresu při diabetu 2. typu [19], kdežto jejich mírná stimulace za fyziologických podmínek vyvolává spíše pokles tvorby ROS v mitochondriích [20,21]. UCP-2 proteiny jsou tedy jakýmsi po-

mocným ventilem k odstranění přebytkové energie, který, je-li přetížen, pak působí negativně. Lze tedy shrnout, že oxidační stres má zásadní vliv na funkci mitochondrií a na membránové iontové kanály.

Také endoplazmatické retikulum je organelou, která je ovlivněna oxidačním stresem, a rozvoje jeho dysfunkce se velmi pravděpodobně účastní membránové iontové kanály [22].

Perspektivy terapie založené na patogenetických mechanismech diabetu

Poznání procesů vedoucích k apoptóze B-buněk může napomoci dalšímu výzkumu terapeutických opatření, které by mohly posloužit i prevenci diabetu. V současné době se zkoušejí různé mixy látek snižujících iniciální zánětlivou reakci cytokinů, ale dlouhodobé výsledky jejich podávání ještě nejsou k dispozici. Jisté může být významným mezníkem objevení modulatorů, které by snížily efekt pro-apoptoticky působících Bcl-2 proteinů, a naopak zvýšily účinnost ochranných proteinů Mcl-1 a Bcl-XL. Zvýšená exprese naposled jmenovaných vedla k ochraně B-buněk před apoptózou vy-



Obr. 2. Perspektivní cíle protekce B-buněk proti vlivu oxidačního stresu. Upraveno podle [14].

volanou cytokiny nebo FFA [15]. Jinou možností je použití molekul, které napodobují efekt ochranných Bcl-2 proteinů. Jistě bude účinnější, ale současně i zajímavější, zaměřit se na první fáze aktivačního procesu než zasahovat již v příliš rozvinutém procesu aktivace endoplazmatického retikula či mitochondrií. Také snížení stupně oxidačního stresu např. zvýšenou expresí některých antioxidačních enzymů (SOD, CAT, GPx) se jeví jako perspektivní, neboť působí na důležitý mechanismus, který je biochemickým korelátem zlepšené funkce organel i celé B-buňky. Pozitivní vliv na antioxidační kapacitu byl popsán i u některých současných derivátů sulfonfylmočoviny, jako je gliklazid či repaglinid [23,24]. Tato terapie je zřetelně účinnější než podání běžných antioxi-dancí, např. vitaminů, jejichž efekt je zanedbatelný a neřídka kontraproduktivní, neboť tyto látky mohou působit naopak prooxidačně. Také inkretinová léčba je jeví velmi perspektivně ve vztahu k potlačení apoptózy B-buňky, ale znalosti o dlouhodobém účinku zatím chybí. Různé možnosti ovlivnění jednotlivých pochodů jsou uvedeny na obr. 2.

Závěr

Uvedený přehled dokumentuje, že diabetes mellitus 1. a 2. typu se vyvíjejí poměrně velmi podobně a jen v úvodní fázi je rozlišuje vyvolávající spouštěcí mechanismus, kdežto kaskáda dějů vedoucích až k apoptóze B-buňky je prakticky shodná. Poznání molekulární podstaty jednotlivých změn včetně úlohy membránových kanálů a oxidačního stresu pak může usnadnit vývoj takových opatření, která by cíleně ovlivnila mechanismy patogeneze změn uvnitř buňky, a umožnila tak zabránit apoptóze B-buňky. Tím by bylo možné se přiblížit i k prevenci diabetu, a nejen k terapii již vzniklého patologického a progredujícího procesu.

Téma bylo zpracováno s podporou výzkumného záměru MSM0021620807.

Literatura

1. Moore F, Colli ML, Cnop M et al. PTPN2, a candidate gene for type 1 diabetes, modulates interferon- γ -induced pancreatic β -cell apoptosis. *Diabetes* 2009; 58: 1283–1291.
2. Colli ML, Moore F, Gurzov EN et al. MDA5 and PTPN2, two candidate genes for type 1 diabetes, modify pancreatic β -cell responses to the viral by-product double-stranded RNA. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 135–146.
3. Florez JC. Newly identified loci highlight beta cell dysfunction as a key cause of type 2 diabetes: where are the insulin resistance genes? *Diabetologia* 2008; 51: 1100–1110.
4. Gurzov EN, Eizirik DL. Bcl-2 proteins in diabetes: mitochondrial pathways of β -cell death and dysfunction. *Trends Cell Biol* 2011; 21: 424–431.
5. Kim H, Tu HC, Ren D et al. Stepwise activation of BAX and BAK by tBID, BIM, and PUMA initiates mitochondrial apoptosis. *Mol Cell* 2009; 36: 487–499.
6. Youle RJ, Strasser A. The Bcl-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9: 47–59.
7. Tait SW, Green DR. Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010; 11: 621–632.
8. Eizirik DL, Mandrup-Poulsen T. A choice of death-the signal-transduction of immune-mediated β -cell apoptosis. *Diabetologia* 2001; 44: 2115–2133.
9. Van Raalte DH, Diamant M. Glucolipotoxicity and beta cells in type 2 diabetes mellitus: target for durable therapy? *Diab Res Clin Pract* 2011; 93 (Suppl 1): S37–S46.
10. Škrha J. Biochemie a patofyziologie. In: Škrha J (ed.). *Diabetologie*. Praha: Galén 2009: 33–76.
11. Allagnat F, Cunha D, Moore F et al. Mcl-1 downregulation by pro-inflammatory cytokines and palmitate is an early event contributing to β -cell apoptosis. *Cell Death Differ* 2011; 18: 328–337.
12. Zhou YP, Pena JC, Roe MW et al. Overexpression of Bcl-x(L) in β -cells prevents cell death but impairs mitochondrial signal form insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278: E340–E351.
13. Rieusset J. Mitochondria and endoplasmic reticulum: mitochondria-endoplasmic reticulum interplay in type 2 diabetes pathophysiology. *Int J Biochem & Cell Biol* 2011; 43: 1257–1262.

14. Drews G, Krippeit-Drews P, Düfer M. Oxidative stress and beta-cell dysfunction. *Pflügers Arch – Eur J Physiol* 2010; 460: 703–718.
15. Robertson RP, Harmon JS. Diabetes, glucose toxicity, and oxidative stress: a case of double jeopardy for the pancreatic islet beta cell. *Free Rad Biol Med* 2006; 41: 177–184.
16. Duchen MR. Contributions of mitochondria to animal physiology: from homeostatic sensor to calcium signalling and cell death. *J Physiol* 1999; 516: 1–17.
17. Škrha J jr., Gáll J, Buchal R et al. Glucose and its metabolites have distinct effects on the calcium-induced mitochondrial permeability transition. *Folia Biol* 2011; 57: 96–103.
18. Leloup C, Turrel-Cuzin C, Magnan C et al. Mitochondrial reactive oxygen species are obligatory signals for glucose-induced insulin secretion. *Diabetes* 2009; 58: 673–681.
19. Anello M, Lupi R, Spampinato D et al. Functional and morphological alterations of mitochondria in pancreatic beta cells from type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2005; 48: 282–289.
20. Li LX, Skorpen F, Egeberg K et al. Uncoupling protein-2 participates in cellular defense against oxidative stress in clonal beta-cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 282: 273–277.
21. Prodiut-Zengaffinen N, Davis-Lameloise N, Perreten H et al. Increasing uncoupling protein-2 in pancreatic beta cells does not alter glucose-induced insulin secretion but decreases production of reactive oxygen species. *Diabetologia* 2007; 50: 84–93.
22. Scheuner D, Kaufman RJ. The unfolded protein response: a pathway that links insulin demand with beta-cell failure and diabetes. *Endocr Rev* 2008; 29: 317–333.
23. Del Guerra S, Grupillo M, Masini M et al. Gliclazide protects human islet beta-cells from apoptosis induced by intermittent high glucose. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 234–238.
24. Tankova T, Koev D, Dakovska L et al. The effect of repaglinide on insulin secretion and oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 59: 43–49.

prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.
www.vfn.cz
e-mail: jan.skrha@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 13. 10. 2011