

## Úvod

Diabetes mellitus 2. typu je onemocnění charakterizované progresivním selháním funkce B-buněk na pozadí významné inzulínové rezistence (1). V posledních letech je v literatuře deficit B-buněk (masy i funkce) brán jako hlavní patofyziologický mechanismus diabetes mellitus (2). Rozdíl mezi prvním a druhým typem diabetu je poté v příčině progresivní ztráty těchto buněk, kdy se u diabetu 1. typu jedná o autoimunitní proces, u diabetu 2. typu naproti tomu hlavní roli hraje zvýšená inzulínová rezistence a s ní spjatá glukotoxicity, lipotoxicity a „přepracování“ B-buněk. Pracujeme tedy s progresivním onemocněním, jehož hlavní patofyziologická složka se s časem proměňuje – na začátku je nejvýraznějším prvkem inzulínová rezistence, s časem nabývá na významu porucha sekrece. Z logiky věci vyplývá, že u každého pacienta je v daném čase jiný podíl těchto dvou složek (s odlišným terapeutickým přístupem k nim), a lékař je proto při optimalizaci terapie často stavěn před složitější rébus.

Základní algoritmus k nastavení terapie je součástí evropských doporučení vydaných Evropskou asociací pro studium diabetu (EASD) a Americkou dietetickou asociací (ADA) v roce 2018 (3). Prvotně jde o změnu životního stylu, dále též farmaka ovlivňující inzulínovou rezistenci bez vlivu na sekreci (metformin). S progresí nemoci lze eskalovat terapii glifloziny či inkretiny – skupiny léčiv s rozdílným mechanismem, nicméně i zde lze rozeznat společný cíl, kterým je snížení nebo alespoň zachování tělesné hmotnosti pacienta. Zjednodušeně tím sledujeme nezvyšování inzulínové rezistence. Vše ve snaze zabránit vzniku circulus vitiosus přírůstek hmotnosti – inzulínorezistence – externě dodaný či stimulovaný inzulín – přírůstek hmotnosti – zvýšení inzulínorezistence.

Předpokladem indikace inzulínoterapie je pak neefektivita předchozích postupů, přičemž patofyziologický proces v organismu – tedy progresivní ztráta vlastní sekrece inzulínu – není nikde hodnocen a v přístupu k terapii v doporučeních EASD není brán v potaz (3). Problém nastává u pacienta dlouhodobě dekompenzovaného i na intenzifikovaném inzulínovém režimu, kde další titrace inzulínoterapie vede právě k výše zmíněnému bludnému kruhu. V tomto případě doporučení konstatují nutnost individualizace terapie s tím, že v některých případech je nutná další titrace inzulínu, v jiných naopak redukce či dokonce vysazení současné terapie (3). Článek obsahuje zamyšlení nad existujícími metodami, které by mohly pomoci rozlišit tyto dvě skupiny pacientů, a možnostmi uplatnění zmíněných metod v praxi.

## Laboratorní metody posouzení sekrece a rezistence

Jednou stranou poruchy metabolismu inzulínu, kterou je potřeba v rozhodnutí o terapii zvážit, je sekrece inzulínu u daného pacienta. B-buňky pankreatu jsou jediným místem syntézy a sekrece inzulínu. Tyto děje podléhají složitým regulačním mechanismům, jejichž vychýlení se může projevit nedostatkem vylučovaného inzulínu. Hormon se syntetizuje nejdříve ve formě proinzulínu, ze kterého poté po odštěpení C-peptidu vzniká aktivní inzulín (4).

Jednorázová hladina inzulínu v krvi není pro posouzení sekrece vhodná, biologický poločas inzulínu je velice krátký a jeho hladina velmi proměnlivá v závislosti na mnoha parametrech. Navíc k posouzení

vlastní sekrece by bylo nutné znát hladinu prehepatického inzulínu (z portální krve) – až 50 % vylučovaného inzulínu je ihned utilizováno játry. Hladina inzulínu v periferní krvi je však důležitým faktorem pro odhad sekrece či rezistence u daného pacienta.

U zdravého člověka je možno v periferní krvi nalačno prokázat asi 5–10 % proinzulínu a jeho produktů (4). Pro diabetes mellitus 2. typu je příznačný zvýšený podíl proinzulínu v krvi, který pozitivně koreluje s regresivními změnami B-buněk. V literatuře je zvažováno měření podílu proinzulínu k C-peptidu, resp. proinzulínu k inzulínu, k odhalení časných fází diabetu 1. typu, méně často je zvažováno toto měření k predikci rozvoje diabetu 2. typu (5). Nicméně u již existujícího diabetika 2. typu zatím neexistuje nástroj, který by konkrétní hladinu proinzulínu daného pacienta dal do vzájemného vztahu s funkcí B-buněk. V praxi se tedy stanovení hladiny proinzulínu v krvi v rozhodování o terapii zatím nevyužívá.

K posouzení sekrece inzulínu se dále nabízí měření hladin C-peptidu. V klinické praxi se jedná o jednoduchou metodu k orientačnímu posouzení funkčnosti B-buněk daného pacienta. Bez ohledu na typ diabetu je jako absolutní deficit sekrece inzulínu brána hodnota C-peptidu nalačno menší než 0,08 nmol/l, nebo menší než 0,2 nmol/l po tolerančním testu s jídlem (mixed meal test – MTT) (6).

**Tab. 1.** Výběr metod k posouzení inzulínové sekrece

Indikátory funkce beta buněk, inzulínové sekrece	
Indexy vycházející z clampových metody či IVGTT	
AIR (acute insuline response) – akutní odpověď inzulínu	Plocha pod křivkou (AUC) plazmatického inzulínu v průběhu prvních 10 minut hyperglykemického clampu (11,1 mmol/l) (nebo IVGTT) (11)
AIR(arg)	AIR se stimulací argininem; odráží maximální inzulínovou sekreci (11)
DI (disposition index)	Hodnota AIR vztažená na inzulínovou senzitivitu; odráží „opravdovou“ funkci beta buněk (11)
Stimulační testy	
Glukagónový test	Hodnota C-peptidu (nebo jeho zvýšení) za 6 minut od aplikace 1 mg glukagonu i. v. (8)]
Indikátory založené na jednom vzorku krve	
HOMA-β	$(20 \times \text{inzulinemie (mU/l)}) / (\text{glykemie (mmol/l)} - 3,5)$ (16)
C-peptid nalačno	hodnota < 0,08 nmol/l odráží inzulínoindependentní stav (6)
poměr C-peptidu ke glukóze, resp. glykemii (CPRI)	C-peptid (nmol/l)/glykemie (mmol/l); hodnoty stanovené nalačno a postprandiálně (7)
poměr proinzulínu k inzulínu (P/I ratio)	odráží „zdraví“, resp. „vyčerpanost“ beta buněk (7)
Indikátory založené na oGTT (orální glukózový toleranční test) nebo na MTT (toleranční test na stravu – meal tolerance test)	
IGI (inzulinogenní index)	přírůstek inzulínu dělený přírůstkem glukózy během prvních 30 min oGTT se 75 g glukózy (24)
AUC I/AUC G ratio	plocha pod křivkou (AUC) inzulínemie dělená AUC glykemie během oGTT (v různých obdobích) (7)
orální DI (dispoziční index)	DI založený na 75 mg oGTT či MTT; jako index inzulínové senzitivity je využit HOMA-IR nebo Matsuda index; tzn. Orální DI = IGI/HOMA-IR nebo AUC inzulín/AUC glukóza × Matsuda index (1)
Jiné	
C-peptid z moče	C-peptid z 24hodinového sběru moče odráží celkovou denní sekreci inzulínu; v poslední době jsou k dispozici data též z hodnot z 2hodinového sběru moče (7)