

## **Diabetes mellitus typu 1 a navrhované mechanizmy indukcie**

### **ochorenia vírusovou infekciou**

Jana Precechtelová<sup>1</sup>, Shubhada Bopegamage<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Lekárska fakulta SZU*

<sup>2</sup>*Laboratórium pre Enterovírusy, Oddelenie virológie SZU v Bratislave*

#### **Súhrn:**

V článku predkladáme prehľad súčasných poznatkov o ochorení diabetes a jeho klasifikáciu. Opísali sme rôzne genetické a enviromentálne faktory, ktoré sú spájané so vznikom diabetu typu 1 a zamerali sme sa aj na vírusom indukované mechanizmy poškodenia funkcie beta-buniek Langerhansových ostrovčekov pankreasu.

**Kľúčové slová:** diabetes, faktory, mechanizmy vzniku T1D

#### **Úvod**

Za normálnych okolností je hladina krvnej glukózy kontrolovaná komplexom biochemických a hormonálnych interakcií, pričom kľúčovú úlohu v regulácii glukózového metabolizmu zohráva hormón inzulín. Je produkovaný v  $\beta$ -bunkách Langerhansových ostrovčekov pankreasu a znižuje hladinu krvného cukru tak, že napomáha vstupu glukózy do buniek, ktoré ju využívajú ako hlavný zdroj energie. Nakoľko inzulín kontroluje aj množstvo ďalších dôležitých metabolických procesov, jeho nedostatok, alebo porucha jeho funkcie, spôsobuje v cieľových tkanivách abnormality v metabolizme karbohydrátov, tukov a proteínov, ktoré vedú k viacerým patologickým procesom. Jedným z takýchto ochorení je diabetes mellitus (American diabetes association, 2013).

Diabetes mellitus (DM), alebo cukrovka, je klasifikovaný ako heterogénna skupina metabolických ochorení charakterizovaná hyperglykémiou (vysoká hladina cukru v krvi), ktorá je spôsobená poruchou sekrécie alebo funkcie inzulínu, alebo ich kombináciou a neschopnosťou využívať glukózu (American diabetes association, 2014). Hyperglykémia vedie k akútnym príznakom diabetu ako sú nadmerná produkcia moču (polyuria) so zvýšenou hladinou cukru v moči (glycosuria), dôsledkom je kompenzačný pocit smädu a zvýšený príjem tekutín (polydipsia), zvýšený príjem potravy (polyphagia), nevysvetliteľná strata váhy, slabosť, závraty, zastreté videnie alebo letargia. Chronická hyperglykémia je príčinou dlhodobého poškodenia a straty funkcie viacerých orgánov. Sekundárne komplikácie spôsobené fluktuáciami v hladine krvnej glukózy vychádzajú z degenerácie cievnej steny a vyvolávajú poškodenie srdca, obličiek, očí, nervov až gangrénu končatín, čo znižuje kvalitu života a môže viesť k predčasnej smrti diabetického pacienta (Levin and Pfeiffer, 1998).

Ochorenie DM sa podľa aktuálnej klasifikácie rozdeľuje na 4 hlavné klinické kategórie (American diabetes association, 2013):

1. DM typu 1 (Type 1 diabetes alebo T1D) - charakterizuje ho deštrukcia  $\beta$ -buniek a úplný nedostatok inzulínu. Na základe spôsobu liečby bol tento typ označovaný aj ako IDDM (insulin dependent diabetes mellitus - DM závislý na inzulíne).
2. DM typu 2 (Type 2 diabetes alebo T2D) - je najbežnejší, typický je relatívny nedostatok inzulínu spôsobený dysfunkciou  $\beta$ -buniek, často v kombinácii s rezistenciou na inzulín, kedy bunky nedokážu využívať prítomný inzulín. Je známy aj ako NIDDM (non-insulin dependent DM - diabetes nezávislý na inzulíne). Dôležitými faktormi pri jeho vzniku sú genetická predispozícia, hypertenzia, obezita, zvýšená hladina triglyceridov a cholesterolu, vek a fyzická inaktivita.

3. Do tretej skupiny sú zahrnuté všetky menej časté typy diabetu, ktoré sú spôsobené alebo spojené s výskytom iného špecifického ochorenia ako genetické poškodenie  $\beta$ -buniek, neschopnosť konvertovať proinzulín na inzulín, produkcia mutantných molekúl inzulínu alebo zmeny vo funkcii receptorov pre inzulín, poškodenie pankreasu úrazom, zápalom, nádorom, liekmi alebo chemikáliami alebo ochorenia imunitného systému, Downov syndróm, Huntingtonova chorea a ďalšie.

4. Poslednú skupina tvoria ženy, ktorým bol diabetes diagnostikovaný počas tehotenstva a nazýva sa Gestačný diabetes. Je spôsobený hormonálnymi zmenami a nízkou hladinou inzulínu a približne v polovici prípadov sa vyvinie v priebehu 5 až 10 rokov do T2D.

### **Diabetes mellitus typu 1**

T1D je jedno z najčastejších chronických ochorení u detí (American diabetes association, 2013). Tento typ cukrovky sa zvyčajne vyvinie pred dosiahnutím 30. roku života, pričom najčastejšie sa prejaví v období 2, 4-6 alebo 10-14 rokov. Pacienti s T1D sú závislí na dodávaní externého inzulínu v podobe injekcie, ktorý zabezpečí metabolickú kompenzáciu, ale ochorenie nie je vyliečiteľné.

Diabetes mellitus typu 1 sa vyskytuje približne u 5-10% všetkých diabetických pacientov. Je charakteristický postupnou autoimunitnou deštrukciou  $\beta$ -buniek (Hober *et al.*, 2013) a klinické symptómy ochorenia sa zvyčajne prejavia keď je zničených 80% - 90%  $\beta$ -buniek a vzniká úplný nedostatok inzulínu (American diabetes association, 2013).

Deštrukcia  $\beta$ -buniek je podmienená autoimunitnými procesmi, nakoľko u 85-90% prípadov boli diagnostikované protilátky proti vlastným  $\beta$ -bunkám (ICA - islet cell antigens), inzulínu (IAA - antibodies against insulin), a proti špecifickým antigénom ako dekarboxyláza kyseliny glutámovej (GAD - glutamic acid

decarboxylase), tyrozín fosfatáza (IA2-A - antibodies against tyrosine phosphatase) a zinkový transportér (ZnT8 - zinc transporter). Autoprotilátky sú formované aj niekoľko rokov pred vznikom diabetických symptómov a predstavujú dôležitý nástroj pre identifikáciu rizikových jedincov. Detekcia jednej autoprotilátky je asociovaná s nízkym rizikom vzniku diabetu, ak sú však súčasne prítomné dve alebo viac protilátok, je riziko postupného vzniku T1D vysoké. Len menej ako 10% T1D pacientov nemá tieto protilátky a až 70% je pozitívnych na 3 alebo 4 autoprotilátky (Zhang and Eisenbarth, 2011; Stene *et al.*, 2010).

### **Rizikové faktory vzniku T1D**

Presná príčina vzniku T1D nie je doposiaľ objasnená a diabetes sa považuje za multifaktoriálne ochorenie, ktoré ako ostatné autoimunitné ochorenia vyžaduje genetickú predispozíciu (Vehik and Dabelea, 2010) a vhodný environmentálny spúšťač (Knip and Simell, 2012).

T1D preukazuje silnú **genetickú zložku**, nakoľko príbuzní diabetických pacientov majú oveľa vyššie riziko vzniku diabetu ako ostatná populácia, súrodenci diabetikov majú vyššie riziko ako ich deti a rovnako je dokumentované riziko výskytu diabetu u identických dvojčiek (Zhang and Eisenbarth, 2011). Genetická predispozícia je určená v polovici prípadov prítomnosťou citlivých alel v HLA (human leukocyte antigen) génoch. Gény charakterizuje vysoký stupeň polymorfizmu a ich zmenená expresia pravdepodobne spôsobuje konformačné zmeny, ktoré majú dopad na funkciu molekúl vo väzobnej aktivite, selektivite pre antigény a ich prezentáciu T-bunkám a tak ovplyvňujú imunitnú odpoveď. Riziko vzniku diabetu sa spája najmä s alelami HLA-DQ a -DR a ich kombinácie (Erlich *et al.* 2013; Noble and Erlich 2012). Druhá polovica T1D prípadov je spájaná s polymorfizmami vo viac ako 50 rozličných non-HLA alelách ako gén pre inzulín

alebo cytokíny vrátane Interferonu-gamma (IFN- $\gamma$ ), Tumor nekrotizujúceho factoru-alfa (TNF- $\alpha$ ) a interleukínov IL-4 and IL-10 (Knip and Simell, 2012). Navyše náchylnosť ku vzniku diabetu môžu ovplyvňovať aj mechanizmy, ktoré regulujú transkripciu alebo expresiu génov ako epigenetické modifikácie (napr. metylácia DNA) alebo rozdiel v expresii génov zdedených od otca a od matky (parent-of-origin efekt) (Beyan *et al.*, 2010).

Výskyt T1D sa celosvetovo zvyšuje o 3 až 5% ročne, čo je príliš rýchlo na možnosť vysvetlenia vzniku ochorenia len na základe genetických determinantov (Gale, 2002; Karvonen *et al.*, 2000) a ani žiadny z doteraz opísaných genetických modelov samostatne nestačil k úplnému vývoju T1D (Ziegler and Nepom, 2010). Podobné genetické profily susediacich populácií sú tiež v rozpore s odchýlkami vo výskyte diabetu; výskyt diabetu vo Fínsku je až 6-násobne vyšší ako v Estónsku a 3-násobne vyšší ako v ruskej Karélii (Kondrashova *et al.*, 2005). Rovnako sezónna fluktuácia pri vzniku T1D, s najvyšším počtom prípadov v jesennom období, nemôže byť vysvetlená pomocou genetiky (Moltchanova *et al.*, 2009) a preto sa predpokladá, že diabetes je výsledkom interakcie genetických a **environmentálnych faktorov**. Niektoré štúdie dokonca navrhujú, že environmentálne faktory zohrávajú rozhodujúcu úlohu pri vzniku a epidemiológii T1D (Knip and Simell, 2012).

Environmentálne faktory, rôzne hypotézy a mechanizmy vzniku T1D boli študované mnohými výskumnými skupinami (Patterson *et al.*, 2014; Tamayo *et al.*, 2014; Knipp, 2012). Okrem genetiky ku vzniku diabetu zo strany pacienta prispieva jeho imunologický stav, vek, obezita, príslušnosť k sociálnej skupine, životný štýl a prekonané ochorenia, psychologická a fyzická záťaž. Externý vplyv majú lieky, chemikálie, toxíny alebo antigény prijímané v potrave. Niektoré faktory ako kojenie alebo dostatočný príjem zinku a vitamínu D naopak predchádzajú vzniku diabetu

(Gale *et al.*, 2004; Virtanen and Knip, 2003). S patogenézou diabetu je spojených aj niekoľko vírusov. Vírusové infekcie majú schopnosť indukovať silnú vrodenu aj adaptívnu imunitnú odpoveď a spôsobiť lokálny zápal, preto sú vhodným agensom aj pre iniciáciu autoimunitného ochorenia.

Spojenie medzi T1D a vírusmi je založené na množstve epidemiologických, sérologických, histologických nálezov a experimentálnych *in vitro* a *in vivo* štúdií (Filippi and von Herrath, 2008; Richer and Horwitz, 2008; van der Werf *et al.*, 2007; Jun and Yoon, 2003; Hyoty and Taylor, 2002; Jaeckel *et al.*, 2002). V etiológii T1D sa uplatňujú rôzne kmene DNA aj RNA vírusov, ale presný mechanizmus, ktorým vírusy spúšťajú alebo akcelerujú diabetogénny proces je stále nejasný. Pri vývoji T1D sú dôležité infekčná dávka vírusu, kmeň vírusu a jeho genetika, tropizmus, virulencia, schopnosť vírusu perzistovať a re-infekcie, rovnako ako vek, imunologický stav a genetika hostiteľa v čase infekcie vírusom. Výsledok vírusovej infekcie modifikujú aj ďalšie faktory ako miesto vstupu vírusu do organizmu a stav v prostredí pankreasu.

Prehľad vírusov a navrhovaných mechanizmov indukcie diabetu je v **tabuľke 1**.

### **Mechanizmy indukcie T1D vírusmi**

Pre objasnenie vzťahu medzi vírusmi a iniciáciou diabetu bolo vykonaných množstvo experimentálnych *in vitro* a *in vivo* štúdií, ale aj napriek klinickým dôkazom, doteraz nebol potvrdený presný mechanizmus. Naopak predpokladá sa niekoľko rôznych hypotéz, ktorých výsledkom je progresívna deštrukcia  $\beta$ -buniek, úplný nedostatok inzulínu a porucha metabolizmu glukózy. Najčastejšie citovanými environmentálnymi iniciátormi T1D sú Cocksackie vírusy skupiny B (CVB), ktoré patria do rodu *Human enteroviruses* (HEV) a čeľade *Picornaviridae* (Yeung *et al.*, 2011; Jaidane *et al.*, 2010; Jaidane and Hober, 2008; Drescher and Tracy, 2008) a aj

navrhované mechanizmy iniciácie alebo modulácie autoimunitného procesu sú najlepšie preskúmané u tejto skupiny vírusov.

### **Priame poškodenie buniek**

Patogény (vírusy), ktoré dokážu infikovať bunky Langerhansových ostrovčekov, môžu indukovať T1D priamo cez cytopatický efekt a deštrukciu  $\beta$ -buniek cytolýzou (Jaeckel *et al.*, 2002; Roivainen *et al.*, 2002, 2000; Frisk and Diderholm, 2000). Z porušených buniek sa uvoľňujú auto-antigény, ktoré aktivujú vrodený a adaptívny imunitný systém, vzniká lokálny zápal a autoimunitná reakcia sa môže vyvinúť až do deštrukcie  $\beta$ -buniek a T1D.

### **Oneskorené odstránenie vírusu**

Jedinci s vysokým genetickým rizikom pre vznik T1D majú poškodené obranné mechanizmy dôležité pre odstránenie vírusu z organizmu (Richer and Horvitz, 2009). T-bunky diabetických pacientov preukazujú *in vitro* po indukcii CVB zníženú aktiváciu a produkciu cytokínov (Skarsvik *et al.*, 2006), čo môže byť príčinou nedostatočnej imunitnej odpovede a tak prispieva k pomalšiemu odstráneniu vírusu, jeho perzistencii v organizme a dostatočne dlhému času pre možnosť poškodenia pankreasu. Predĺžená prítomnosť HEV-RNA bola dokázaná v periférnych mononukleárných bunkách (PBMCs - peripheral blood mononuclear cells) pacientov s diabetom. Monocyty a lymfocyty tak môžu slúžiť ako zdroj vírusu aj nástroj na dosiahnutie cieľového orgánu (Schulte *et al.*, 2010a).

### **Molekulárne mimikry**

Hypotéza je založená na pozorovaní, že niektoré proteíny zdieľajú homológiu v sekvencii alebo štruktúre s proteínmi hostiteľa. Normálna imunitná odpoveď voči vírusovému antigénu sa tak môže cez skríženú reakciu stať patogénnou pre hostiteľský proteín (Roep *et al.*, 2002). Príkladom je dekarboxyláza kyseliny glutámovej 65kD

(GAD65), ktorú exprimujú  $\beta$ -bunky a zdieľa podobnú sekvenciu s P2-C proteínom coxsackie vírusov (Atkinson *et al.*, 1994). Enterovírusová infekcia aktivuje antivírusové aj autoreaktívne T-bunky a tak cez skríženú reakciu môže indukovať autoimunitný process a poškodenie  $\beta$ -buniek (Hyoty, 2002).

### **Bystander aktivácia**

Infekcia susedných buniek napr. buniek kanálikov v pankrease môže vyvolať lokálny zápal. Prítomné zápalové bunky, cytokíny a antigény uvoľnené z poškodených buniek môžu viesť k poškodeniu okolitých  $\beta$ -buniek buď priamo, alebo cez aktiváciu autoreaktívnych T-buniek, ktoré spôsobia autoimunitnú deštrukciu ostrovčekov (Fujinami *et al.*, 2006). Na rozdiel od molekulárnej mimikry, poškodenie tkaniva nie je špecifické pre určitý antigén (Horwitz *et al.*, 1998). Ak je v mieste zápalu dostatočný počet autoreaktívnych T-buniek (Horwitz *et al.*, 2001) dochádza navyše k aktivácii antigén prezentujúcich buniek (APCs - antigen-presenting cells), ktoré narušia rovnováhu cytokínov (Horwitz *et al.*, 2004).

### **Zosilnenie vírusovej infekcie sprostredkované protilátkami**

Protilátky sú veľmi podstatné pri ovplyvňovaní závažností HEV infekcie a jej vývoja buď smerom k odstráneniu vírusu z organizmu alebo k indukcii autoimunity. Mechanizmus zosilnenej vírusovej infekcie (ADE - antibody-mediated enhancement) je sprostredkovaný protilátkami, ktoré nemajú dostatočnú neutralizačnú aktivitu, naviažu sa na povrchovú membránu monocytov/makrofágov a sú schopné zvýšiť replikáciu vírusu v týchto bunkách. Tak je zabezpečená diseminácia vírusu v organizme a možnosť zhoršenia patológie ochorenia (Hober *et al.*, 2013). Navyše sú tieto protilátky schopné indukcie IFN- $\alpha$  v PBMCs (Hober *et al.*, 2002), pričom jeho chronická alebo abnormálna syntéza sa spája s vývojom autoimunity (Chehadeh *et al.*, 2000).



## **Fagocytóza vírusom infikovaných pankreatických $\beta$ -buniek**

Mechanizmus pozorovaný *in vitro* opisuje fagocytózu ľudských ostrovčekov infikovaných CVBs dendritickými bunkami (Schulte *et al.*, 2010b). Fagocytóza navodí v týchto bunkách antivírusový stav a ochraňuje dendritické bunky pred ďalšou infekciou v závislosti na prítomnosti vírusovej RNA a produkovaných interferónoch. Infekcia takto modifikuje dendritické bunky a následný vývoj regulačných a efektorových T-buniek (Roivainen and Klingel, 2010).

## **Strata regulačných T-buniek**

Regulačné T-bunky (Tregs) napomáhajú imunitnému systému tolerovať autoantigény a u pacientov s T1D je populácia týchto buniek nedostatočná buď v počte alebo v aktivite (von Herrath, 2009). Diabetes môže teda byť dôsledkom zlyhania periférnej tolerancie voči  $\beta$ -bunkám. Enterovírusová infekcia týmusu môže narušiť jeho funkcie a teda spôsobiť anomálie v diferenciácii alebo maturácii subpopulácie Tregs (Jaidane *et al.*, 2010).

## **Zvýšená črevná permeabilita**

HEV boli detegované v bioptických vzorkách tenkého čreva pacientov s T1D častejšie ako u zdravých ľudí a prítomnosť a replikácia vírusov v tráviacom trakte môže pretrvávajúť až niekoľko mesiacov (Oikarinen *et al.*, 2008). Dlhodobá infekcia môže byť príčinou zvýšenej priepusnosti črevnej steny (Vaarala, 2008) a k pankreasu sa takto môžu ľahšie dostať vírusy alebo iné enviromentálne faktory, ktoré môžu modifikovať náchylnosť k vzniku T1D (Richer and Horvitz, 2009).

## **Narušenie neogenézy**

Bunky pankreatických kanálikov sa po indukcii dokážu diferencovať na funkčné endokrinné  $\beta$ -bunky (Xu *et al.*, 2008). Tento proces je za normálnych okolností kontinuálny a nahrádzajú sa takto  $\beta$ -bunky, ktoré zanikli po apoptóze. CVB

infekcie môžu neogenézu  $\beta$ -buniek porušiť a postupné vyčerpanie množstva  $\beta$ -buniek môže zohrávať úlohu vo vývoji diabetu (Yap *et al.*, 2003).

## **Záver**

Navrhované mechanizmy prispievajúce k vzniku T1D spájajú priame alebo nepriame pôsobenie vírusov a imunitného systému u geneticky predisponovaných jedincov. Na základe klinických, genetických, imunologických, epidemiologických a experimentálnych štúdií sa však stále nepodarilo objasniť presný komplexný mechanizmus vzniku diabetu. Prehľad vírusov a navrhovaných mechanizmov indukcie diabetu je v tabuľke 1.

## **Literatúra:**

1. American Diabetes Association (2013): Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 36(1), 67-74. doi: 10.2337/dc13-S067.
2. American Diabetes Association (2014): Standards of Medical Care in Diabetes - 2014. *Diabetes Care* 37(1), 14-80 doi: 10.2337/dc14-S014.
3. ATKINSON MA, BOWMAN MA, CAMPBELL L, DARROW BL, KAUFMAN DL, MACLAREN NK (1994): Cellular immunity to a determinant common to glutamate decarboxylase and coxsackie virus in insulin dependent diabetes. *J Clin Invest* 94(5), 2125-2129. doi: 10.1172/JCI117567.
4. BEYAN H, DREXHAGE RC, VAN DER HEUL NIEUWENHUIJSEN L, DE WIT H, PADMOS RC, SCHLOOT NC, DREXHAGE HA, LESLIE RD (2010): Monocyte gene-expression profiles associated with childhood-onset type 1 diabetes and disease risk: a study of identical twins. *Diabetes* 59(7), 1751-1755. doi: 10.2337/db09-1433.
5. CHEHADEH W, KERR-CONTE J, PATTOU F, ALM G, LEFEBVRE J, WATTRE P, HOBER D (2000): Persistent infection of human pancreatic islets by coxsackievirus B is associated with alpha interferon synthesis in beta cells. *J Virol* 74(21), 10153-10164. doi/10.1128/JVI.74.21.10153-10164.2000.
6. DRESCHER KM, TRACY S (2008): The CVB and etiology of type 1 diabetes. *Curr Top Microbiol Immunol* 323, 259-274. doi 10.1007/978-3-540-75546-3\_12.

7. ERLICH HA, VALDES AM, MCDEVITT SL, SIMEN BB, BLAKE LA, MCGOWAN KR, TODD JA, RICH SS, NOBLE JA; Type 1 Diabetes Genetics Consortium (T1DGC) (2013): Next generation sequencing reveals the association of DRB3\*02:02 with type 1 diabetes. *Diabetes* 62(7), 2618-22. doi: 10.2337/db12-1387.
8. FILIPPI CM, VON HERRATH M (2008): Viral trigger for type 1 diabetes. *Pros and cons. Diabetes* 57: 2863-2871. doi: 10.2337/db07-1023.
9. FRISK G, DIDERHOLM H (2000): Tissue culture of isolated human pancreatic islets infected with different strains of coxsackievirus B4: assessment of virus replication and effects on islet morphology and insulin release. *Int J Exp Diabetes Res.* 1(3), 165-175. doi:10.1155/EDR.2000.165.
10. FUJINAMI RS, VON HERRATH MG, CHRISTEN U, WHITTON JL (2006): Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin Microbiol Rev* 19(1), 80-94. doi: 10.1128/CMR.19.1.80-94.2006.
11. GALE EA (2002): The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes* 51, 3353- 3361. doi: 10.2337/diabetes.51.12.3353.
12. GALE EA, BINGLEY PJ, EMMETT CL, COLLIER T (2004): European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 363(9413), 925-931. doi:10.1016/S0140-6736(04)15786-3.
13. HOBER D, CHEHADEH W, WEILL J, HOBER C, VANTYGHM MC, GRONNIER P, WATTRE P (2002): Circulating and cell-bound antibodies increase coxsackievirus B4-induced production of IFN-alpha by peripheral blood mononuclear cells from patients with type 1 diabetes. *J Gen Virol* 83(9), 2169-2176.
14. HOBER D, SANE F, RIEDWEG K, MOUMNA I, GOFFARD A, CHOTEAU L, ALIDJINOU EK, DESAILLOUD R (2013): Viruses and Type 1 Diabetes: Focus on the Enteroviruses p. 25-69 in Escher AP, Li A (Eds) Type 1 Diabetes, InTech, doi: 10.5772/52087, available online at <http://www.intechopen.com/books/type-1-diabetes/viruses-and-type-1-diabetes-focus-on-the-enteroviruses>.
15. HORWITZ MS, BRADLEY LM, HARBERTSON J, KRAHL T, LEE J, SARVETNICK N (1998): Diabetes induced by Coxsackie virus: initiation by bystander damage and not molecular mimicry. *Nat Med.* 4(7), 781-785. doi:10.1038/nm0798-781.
16. HORWITZ MS, FINE C, ILIC A, SARVETNICK N (2001): Requirements for viral mediated autoimmune diabetes: beta-cell damage and immune infiltration. *J Autoimmun.* 16(3), 211-217. doi: 10.1006/jaut.2000.0486.
17. HORWITZ MS, ILIC A, FINE C, BALASA B, SARVETNICK N (2004): Coxsackieviral mediated diabetes: induction requires antigen-presenting cells and is accompanied by phagocytosis of beta cells. *Clin Immunol.* 110(2), 134-44. doi: 10.1016/j.clim.2003.09.014.
18. HYOTY H (2002): Enterovirus infections and type 1 diabetes. *Ann Med* 34(3), 138-147.
19. HYOTY H, TAYLOR KW (2002): The role of viruses in human diabetes. *Diabetologia* 45, 1353-1361. doi:10.1007/s00125-002-0852-3.

20. JAECKEL E, MANNS M, VON HERRATH M (2002): Viruses and diabetes. *Ann NY Acad Sci* 958, 7-25. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02943.x.
21. JAIDANE H, HOBER D (2008): Role of coxsackievirus B4 in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 34(6), 537-548. doi: 10.1016/j.diabet.2008.05.008.
22. JAIDANE H, SAUTER P, SANE F, GOFFARD A, GHARBI J, HOBER D (2010): Enteroviruses and type 1 diabetes: towards a better understanding of the relationship. *Rev Med Virol* 20, 1-16. doi: 10.1002/rmv.647.
23. JUN HS, YOON JW (2003): A new look at viruses in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 19, 8-31. doi: 10.1002/dmrr.337.
24. KARVONEN M, VIK-KAJANDER M, MOLTCHANOVA E, LIBMAN I, LAPORTE R, TUOMILEHTO J (2000): Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care*, 23(10), 1516-1526. doi: 10.2337/diacare.23.10.1516.
25. KNIP M (2012): Descriptive epidemiology of type 1 diabetes - is it still in? *Diabetologia*, 55(5), 1227-1230. doi: 10.1007/s00125-012-2522-4.
26. KNIP M, SIMELL O (2012): Environmental triggers of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2(7), a007690. doi: 10.1101/cshperspect.a007690.
27. KONDRASHOVA A, REUNANEN A, ROMANOV A, KARVONEN A, VISKARI H, VESIKARI T, ILONEN J, KNIP M, HYOTY H (2005): A six-fold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland. *Ann Med*. 37(1), 67-72. doi:10.1080/07853890410018952.
28. LEVIN ME, PFEIFFER MA (1998): The Uncomplicated Guide to Diabetic Complications. Alexandria, Va. American Diabetes Association.
29. MOLTCHANOVA EV, SCHREIER N, LAMMI N, KARVONEN M (2009): Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabet Med* 26(7), 673-678. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02743.x.
30. NOBLE JA, ERLICH HA (2012): Genetics of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2(1), a007732. doi: 10.1101/cshperspect.a007732.
31. OIKARINEN M, TAURIAINEN S, HONKANEN T, OIKARINEN S, VUORI K, KAUKINEN K, RANTALA I, MAKI M, HYOTY H (2008): Detection of enteroviruses in the intestine of type 1 diabetic patients. *Clin Exp Immunol*. 151(1), 71-75. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03529.x.
32. PATTERSON CC, GUARIGUATA L, DAHLQUIST G, SOLTÉSZ G, OGLE G, SILINK M (2014): Diabetes in the young - a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 103(2), 161-175. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.005.
33. RICHER MJ, HORWITZ MS (2008): Viral infections in the pathogenesis of autoimmune diseases: focus on type 1 diabetes. *Front Biosci* 13, 4241-4257. doi: 10.2741/3002.
34. RICHER MJ, HORWITZ MS (2009) The innate immune response: an important partner in shaping coxsackievirus-mediated autoimmunity. *J Innate Immun* 1(5), 421-434. doi: 10.1159/000226247.

35. ROEP BO, HIEMSTRA HS, SCHLOOT NC, DE VRIES RR, CHAUDHURI A, BEHAN PO, DRIJFHOUT JW (2002): Molecular mimicry in type 1 diabetes: immune cross-reactivity between islet autoantigen and human cytomegalovirus but not Coxsackie virus. *Ann NY Acad Sci* 958, 163-165. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02961.x.
36. ROIVAINEN M, KLINGEL K (2010): Virus infections and type 1 diabetes risk. *Curr Diab Rep* 10(5), 350-356. doi: 10.1007/s11892-010-0139-x.
37. ROIVAINEN M, RASILAINEN S, YLIPAASTO P, NISSINEN R, USTINOV J, BOUWENS L, EIZIRIK DL, HOVI T, OTONKOSKI T (2000): Mechanisms of coxsackievirus-induced damage to human pancreatic beta-cells. *J Clin Endocrinol Metab* 85(1), 432-440. doi: 10.1210/jcem.85.1.6306.
38. ROIVAINEN M, YLIPAASTO P, SAVOLAINEN C, GALAMA J, HOVI T, OTONKOSKI T (2002) Functional impairment and killing of human beta cells by enteroviruses: the capacity is shared by a wide range of serotypes, but the extent is a characteristic of individual virus strains. *Diabetologia* 45(5), 693-702. doi: 10.1007/s00125-002-0805-x.
39. SCHULTE BM, BAKKERS J, LANKE KH, MELCHERS WJ, WESTERLAKEN C, ALLEBES W, AANSTOOT HJ, BRUINING GJ, ADEMA GJ, VAN KUPPEVELD FJ, GALAMA JM (2010a): Detection of enterovirus RNA in peripheral blood mononuclear cells of type 1 diabetic patients beyond the stage of acute infection. *Viral Immunol* 23(1), 99-104. doi: 10.1089/vim.2009.0072.
40. SCHULTE BM, KRAMER M, ANSEMS M, LANKE KH, VAN DOREMALEN N, PIGANELLI JD, BOTTINO R, TRUCCO M, GALAMA JM, ADEMA GJ, VAN KUPPEVELD FJ (2010b): Phagocytosis of enterovirus-infected pancreatic beta-cells triggers innate immune responses in human dendritic cells. *Diabetes* 59(5), 1182-1191. doi: 10.2337/db09-1071.
41. SKARSVIK S, PURANEN J, HONKANEN J, ROIVAINEN M, ILONEN J, HOLMBERG H, LUDVIGSSON J, VAARALA O (2006): Decreased in vitro type 1 immune response against coxsackie virus B4 in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 55(4), 996-1003. doi: 10.2337/diabetes.55.04.06.db05-0630.
42. STENE LC, OIKARINEN S, HYOTY H, BARRIGA KJ, NORRIS JM, KLINGENSMITH G, HUTTON JC, ERLICH HA, EISENBARTH GS, REWERS M (2010): Enterovirus infection and progression from islet autoimmunity to type 1 diabetes: the Diabetes and Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetes* 59(12), 3174-3180. doi: 10.2337/db10-0866.
43. TAMAYO T, ROSENBAUER J, WILD SH, SPIJKERMAN AM, BAAN C, FOROUHI NG, HERDER C, RATHMANN W (2014): Diabetes in Europe: An update. *Diabetes Res Clin Pract* 103(2), 206-217. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.007.
44. VAARALA O (2008): Leaking gut in type 1 diabetes. *Curr Opin Gastroenterol* 24(6), 701-706. doi: 10.1097/MOG.0b013e32830e6d98.
45. VAN DER WERF N, KROESE FGM, ROZING J, HILLEBRANDS JL (2007): Viral infections as potential triggers of type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. (23), 169-183. doi: 10.1002/dmrr.695.

46. VEHIK K, DABELEA D (2010): The changing epidemiology of type 1 diabetes: why is it going through the roof? *Diabetes Metab Res Rev* 27(1), 3-13. doi: 10.1002/dmrr.1141.
47. VIRTANEN SM, KNIP M (2003) Nutritional risk predictors of beta cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age. *Am J Clin Nutr* 78(6), 1053-1067.
48. VON HERRATH MG (2009): Can we learn from viruses how to prevent type 1 diabetes?: the role of viral infections in the pathogenesis of type 1 diabetes and the development of novel combination therapies. *Diabetes* 58(1), 2-11. doi: 10.2337/db08-9027.
49. XU X, D'HOKER J, STANGE G, BONNE S, DE LEU N, XIAO X, VAN DE CASTEELE M, MELLITZER G, LING Z, PIPELEERS D, BOUWENS L, SCHARFMANN R, GRADWOHL G, HEIMBERG H (2008): Beta cells can be generated from endogenous progenitors in injured adult mouse pancreas. *Cell* 132(2), 197-207. doi: 10.1016/j.cell.2007.12.015.
50. YAP IS, GIDDINGS G, POCOCK E, CHANTLER JK (2003): Lack of islet neogenesis plays a key role in beta-cell depletion in mice infected with a diabetogenic variant of coxsackievirus B4. *J Gen Virol* 84(11), 3051-3068. doi: 10.1099/vir.0.19150-0.
51. YEUNG WC, RAWLINSON WD, CRAIG ME (2011): Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ* 342(35). doi: 10.1136/bmj.d35.
52. ZHANG L, EISENBARTH GS (2011): Prediction and prevention of Type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes* 3(1), 48-57. doi: 10.1111/j.1753-0407.2010.00102.x.
53. ZIEGLER AG, NEPOM GT (2010): Prediction and pathogenesis in Type 1 diabetes. *Immunity* 32(4): 468-478. doi: 10.1016/j.immuni.2010.03.018.

**Abstract:**

In the present review we have defined the current classifications of diabetes. We have further described different genetic and environmental factors involved in the triggering of the type 1 diabetes, and focussed on virus induced mechanisms initiation of disturbance in the function of the beta-cells of the islets of Langerhans of the pancreas.

**Key words:** diabetes, factors, mechanisms initiation of T1D

**Adresa autora:**

Mgr. Jana Precechtelová  
Lekárska fakulta  
Slovenská zdravotnícka univerzita  
Limbová 14

83303 Bratislava.

e-mail: [jana.precehtelova1@gmail.com](mailto:jana.precehtelova1@gmail.com)

**Tabuľka 1: Vírusy spájané so vznikom T1D u ľudí**

<b>vírus</b>	<b>genóm</b>	<b>čľaď</b>	<b>navrhovaný mechanizmus T1D indukcie</b>
Ľudský cytomegalovírus	ds DNA	<i>Herpesviridae</i>	perzistentná infekcia
			molekulárne mimikry
			bystander aktivácia
Parvovírus	ss DNA	<i>Parvoviridae</i>	indukcia autoimunity
			molekulárne mimikry
Rotavírus	ds RNA	<i>Reoviridae</i>	molekulárne mimikry
Rubella vírus	pozitívna ss RNA	<i>Togaviridae</i>	vrodená infekcia
			molekulárne mimikry
Mumps vírus	negatívna ss RNA	<i>Paramyxoviridae</i>	strata tolerancie voči $\beta$ -bunkám
			molekulárne mimikry
Ľudské endogénne retrovírusy	negatívna ss RNA	<i>Retroviridae</i>	ovplyvňovanie autoimunity
Ľudské parechovírusy	pozitívna ss RNA	<i>Picornaviridae</i>	indukcia autoimunity
ECHO vírusy	pozitívna ss RNA	<i>Picornaviridae</i>	molekulárne mimikry
Coxsackievírusy	pozitívna ss RNA	<i>Picornaviridae</i>	priama deštrukcia buniek (in vitro)
			oneskorené odstránenie vírusu
			molekulárne mimikry
			bystander aktivácia
			zosilnenie infekcie protilátkami (in vitro)
			fagocytóza infikovaných $\beta$ -buniek (in vitro)
			strata regulačných T-buniek
			zvýšená črevná permeabilita
			narušenie $\beta$ -bunkovej neogenézy



