

PREVENCE DIABETU A JEHO KOMPLIKACÍ

Štěpán Svačina



TRITON



TRITON
Praha / Kroměříž

Štěpán Svačina

Prevence diabetu a jeho komplikací

PREVENCE DIABETU

Štěpán Svačina

Štěpán Svačina

Prevence diabetu a jeho komplikací

Vyloučení odpovědnosti vydavatele

Autor i vydavatel věnovali maximální možnou pozornost tomu, aby informace o léčivech odpovídaly aktuálnímu stavu znalostí v době přípravy díla k vydání. I když tyto informace byly pečlivě kontrolovány, nelze s naprostou jistotou zaručit jejich úplnou bezchybnost. Z těchto důvodů se vylučují jakékoli nároky na úhradu ať již přímých, či nepřímých škod.

Tato kniha ani žádná její část nesmí být kopírována, rozmnožována ani jinak šířena bez písemného souhlasu vydavatele.

Prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

přednosta III. interní kliniky – endokrinologie a metabolismu

1. LF UK a VFN Praha

Recenzoval: prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.

© Štěpán Svačina, 2008

Cover © Renata Brtnická, 2008

Cover illustration © Prado, Madrid, 2008

© TRITON, 2008

Vydalo nakladatelství TRITON,

Výkáňská 5, 100 00 Praha 10

www.tridistri.cz

Lékařské repertorium na internetu zdarma

www.medicabaze.cz

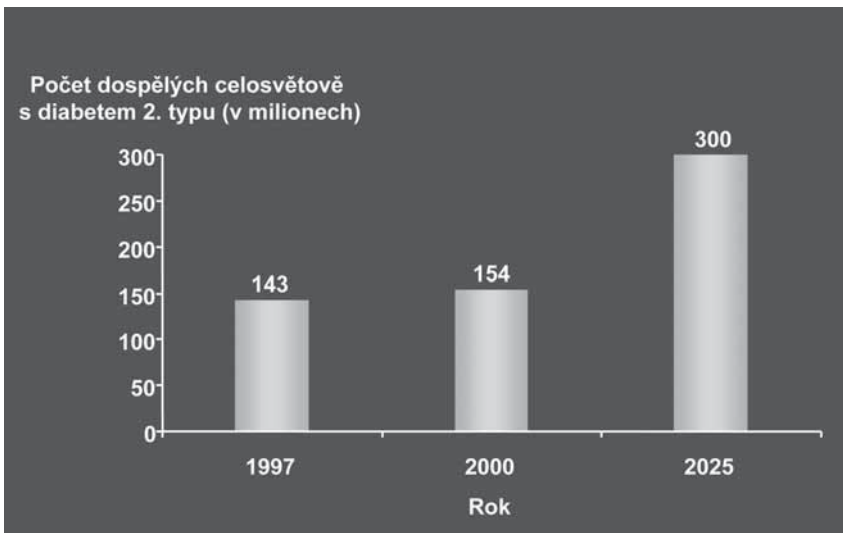
ISBN 978-80-7387-178-9

Obsah

1	Úvod	9
2	Diabetes, genetika a prostředí	13
3	Metabolický syndrom a diabetes 2. typu	19
4	Prevence obezity	33
5	Změny životního stylu a diabetes	45
6	Možnosti predikce diabetu 2. typu	49
7	Životní styl a nefarmakologická prevence diabetu 2. typu	63
8	Lékové studie a prevence diabetu 2. typu	81
9	Vedlejší efekty léků a vznik diabetu 2. typu	91
10	Souhrn doporučení pro prevenci diabetu 2. typu	109
11	Prevence diabetu 1. typu	115
12	Stručně o prevenci komplikací diabetu	123
13	Závěr	131
	Literatura	132
	Rejstřík	145

1. Úvod

Spektrum onemocnění, která postihují lidstvo, se stále mění nejen kvalitativně, ale i kvantitativně. Obezita či cukrovka 2. i 1. typu jsou onemocnění známá a popsána již ve starověku – v Indii, Egyptě, Řecku i Římě. K typickým jevům posledních desetiletí ale patří obrovský nárůst cukrovky a obezity. Odhady WHO předpovídají další vzestup těchto onemocnění (**obrázek 1.1**), který bude celosvětový a bude více vyjádřen v rozvojových zemích, i když výrazný bude i v Evropě a Severní Americe.



Obr. 1.1 Prevalence diabetu 2. typu se celosvětově zvyšuje

Genetické vlohы zřejmě vytvářejí základní podmínku pro vznik diabetu 1. i 2. typu. Na tuto podmínku pak navazují vlivы prostředí, jež jsou velmi významné u obou typů diabetu a dnes podstatně ovlivnitelné zejména u diabetu 2. typu. Proto je delší stať věnována zejména obezitě a diabetu 2. typu. Vynechám zde vzácnější typы diabetu. O jejich prevenci je málo známo a nemají tak rozsáhlý společenský význam. Některé vzácnější typы diabetu, např. MODY, jsou podmíněny čistě geneticky a nelze jim dnes předcházet. Je také pochopitelné, že například důsledná léčba hemochromatózy může oddálit průvodní diabetes a podobně léčba a prevence atak akutní pankreatitidy může oddálit vznik pankreatogenního diabetu.

V rozvojových zemích je významná prevence tzv. diabetu z malnutrice. U těchto nemocných je přítomna fibrokalkulózní pankreatitida. Etiologie onemocnění je nejasná a zvažují se například malnutrice, toxicita tzv. kyanogenů v dietě, deficit antioxidantů i genetika. Naštěstí se tato tzv. tropická forma pankreatitidy u nás nevyskytuje.

I v rozvoji diabetu u nás mohou hrát roli toxické vlivы prostředí – ať tím máme na mysli často novináři zmiňované „toxické prostředí“ (prostředí s všeobecnou absencí pohybu a nabídkou nevhodných potravin), nebo toxické vlivы prostředí ve smyslu například organických polutantů či těžkých kovů.

V této publikaci se věnuji především významným faktorům v prevenci diabetu v České republice. V oblasti prevence diabetu přibýlo od vydání první knihy na toto téma v roce 2003 mnoho poznatků. Přesto u nás i ve světě preventivní postupy v souboji s realitou prohrávají. Počet evidovaných diabetiků u nás přesáhl 7 % a celkově je u nás pravděpodobně přes 10 % diabetiků včetně neevidovaných. Zahrneme-li osoby se zvýšenou glykemií nalačno a porušenou glukózovou tolerancí, jsme pravděpodobně na počtu přesahujícím 15 % populace. Velmi blízké pravdě je zřejmě tvrzení, že během svého života dostane nyní cukrovku každý třetí a časem možná i každý druhý Čech.

Z prevence cukrovky tak mohou profitovat nejen jednotlivci, ale i celý systém zdravotnictví. Diabetes je totiž závažným onemocněním, které zvyšuje morbiditu populací a zvyšuje náklady na léčbu například kardiovaskulárních či onkologických onemocnění, která s diabetem souvisí.

Hlavní problémy však vznikají při obtížné praktické realizaci preventivních opatření. V řadě dále uvedených studií jsou dokumentovány různé vlivы na vznik diabetu: vlivы dietní, vlivы nízké fyzické aktivity, sedavého života, příjmu alkoholu, vliv obezity, vliv porodní hmotnosti

i další jevy. Popsání těchto jevů umožňuje vznik diabetu předpovědět. Jejich ovlivnění bohužel vyžaduje velkou spolupráci pacientů. Preventivní opatření lze však někdy realizovat i bez většího zapojení pacientů. Vznik diabetu ale ovlivňují i farmaka podávaná v léčbě jiných onemocnění – například psychofarmaka, antihypertenziva, imunosupresiva a hypolipidemika. Správně uvažující lékař pak vhodnou volbou farmak, která by nemocný stejně musel dostat na léčbu svých nemocí, jež cukrovce často předcházejí, může prevenci významně pomoci i bez režimové a dietní spolupráce pacienta.

Velkým problémem je právě malá ochota jednotlivců měnit svůj životní styl. Cukrovka dlouho nebolí a nezpůsobuje komplikace, proto se osoby v riziku dají těžko přesvědčit ke spolupráci v režimových opatřeních. Z toho důvodu má větší šanci na uplatnění v praxi farmakologická prevence vzniku diabetu. Je daleko snadnější brát preventivně tablety než měnit životní styl.

Antidiabetika jsou určena pojišťovny i svými indikacemi zatím pouze k léčbě diabetu. Diabetes 2. typu je však onemocnění definované spíše kvantitativně než kvalitativně. Není proto překvapením, že se ukazuje, že úloha některých antidiabetik může začínat již u osob s porušenou glukózovou tolerancí nebo s glykemií v pásmu porušené glykemie nalačno, tedy mezi 5,6 a 6,9 mmol/l. Proto Americká diabetologická společnost v roce 2008 doporučila podání metforminu u těchto pacientů s riziky již před vznikem diabetu. Coutinhova studie dokonce ukázala, že určitá aterogenita glykemie začíná již kolem 4 mmol/l. I nová studie ukazuje v jiné formě vyjádření, že osoba s glykemií vyšší než 5 mmol/l je významně více ohrožena cukrovkou než osoba s glykemií pod 5 mmol/l.

Tato studie publikovaná v červenci 2008 v *American Journal of Medicine* sledovala 46 578 osob, které neměly diabetes, byly sledovány po 81 měsících a roční vznik nových případů diabetu činil 1 %. Riziko diabetu se zvyšovalo o 6 % na každý 1 mg %, (tedy 0,05 mmol/l) glykemie nalačno. Osoby s glykemií 5,3–5,5 mg/dl měly 2,33krát vyšší riziko diabetu 2. typu než osoby s glykemií pod 4,7 mmol/l. Při hodnotách glykemie v rozmezí 5,0–5,2 mmol/l bylo riziko rovněž 1,49krát vyšší ($p < 0,0001$), při glykemii 4,7–4,9 mmol/l nebylo riziko signifikantně vyšší (**tabulka 1.1**).

Je pravděpodobné, že v budoucnu se prevence diabetu bude realizovat zejména podáváním léků, a to u rizikových pacientů hluboko pod současnými diagnostickými kritérii pro zvýšenou glykemii nalačno (5,6 mmol/l) či pro cukrovku (7 mmol/l).

Tab. 1.1 Riziko vzniku diabetu během 7 let ve srovnání s lačnou glykemií pod 4,7 mmol/l u osob starších 40 let

Glykemie nalačno (v mmol/l) na počátku studie	Riziko diabetu 2. typu během 81 měsíců vůči osobám s glykemií pod 4,7 mmol/l
4,7–4,9	nesignifikantní riziko
5,0–5,2	1,49
5,3–5,5	2,33

Přestože tzv. potravinové doplňky nemají žádný prokazatelný efekt na prevenci diabetu, jsou občané ochotni si je v této indikaci kupovat. To vzbuzuje naději, že by mohli investovat do svého zdraví i v oblasti léků či potravin, které efekt na prevenci diabetu prokazatelně mají. V oblasti prevence diabetu je tak důležitý zejména dostatek informací, čemuž by mohla napomoci i tato kniha.

2.

Diabetes, genetika a prostředí

Počet diabetiků v celém světě i u nás enormně narůstá. Velká část našich diabetologů pamatuje doby, kdy byl výskyt diabetu poloviční a celosvětově se předpokládá, jak již bylo uvedeno, že mezi lety 2000 a 2025 se počet diabetiků ve světě zdvojnásobí. Přesnou evidenci publikuje např. Americké centrum pro prevenci a evidenci chronických onemocnění v Atlantě (www.cdc.gov). Incidence diabetu je zde evidována od roku 1980 (**tabulka 2.1**). Za posledních 25 let se výskyt cukrovky zvýšil o 125 %. Vlivem stárnutí populace je adekvátní srovnávat populace po adjustaci na věk, a i tak je tento vzestup stejně výrazný.

Tab. 2.1 Incidence diabetu absolutně a adjustovaná na věk v USA na 1000 obyvatel

Rok	Incidence absolutně	Incidence adjustovaná na věk	Rok	Incidence absolutně	Incidence adjustovaná na věk
1980	3,3	3,5	1993	4,3	4,5
1981	3,7	3,9	1994	4,8	5,0
1982	3,8	4,1	1995	4,5	4,7
1983	4,0	4,3	1996	4,5	4,7
1984	3,8	4,2	1997	4,5	4,7
1985	3,5	3,8	1998	5,1	5,3
1986	3,5	3,8	1999	5,4	5,6
1987	3,5	3,7	2000	6,0	6,2
1988	3,8	4,0	2001	6,5	6,7
1989	3,5	3,7	2002	6,9	7,1
1990	3,5	3,8	2003	7,1	7,2
1991	3,3	3,5	2004	7,2	7,3
1992	4,0	4,1	2005	7,4	7,5

Na tomto enormně narůstajícím počtu diabetiků se podílí zejména diabetes 2. typu. Je nepochybné, že tento nárůst diabetu je dán především celosvětovými změnami životního stylu. Na druhé straně je však zřejmé, že bez genetické predispozice nemůže diabetes vzniknout. S nadějí na zásadní objevy jsou studováni např. američtí Pima indiáni s extrémním výskytem diabetu 2. typu. Je zajímavé, že tato populace byla před několika desítkami let prakticky bez cukrovky. I zde je vliv genetiky jasně doložitelný: mají-li u Pima indiánů oba rodiče diabetes, vyskytuje se u jejich dětí diabetes již od 12 let a ve 40 letech mají diabetes v 80 %. Má-li jen jeden rodič časnou formu diabetu, je výskyt diabetu do 40 let jen asi poloviční.

Celosvětově jsou tak diabetem nejvíce ohroženi: Pima indiáni, austrálští domorodci, Polynésané, Afroameričané, Mexičané, obyvatelé Středomořských ostrovů a arabské populace. To jsou pravděpodobně populace, kde jsou genetické vlivy nejvýznamnější a kombinují se i se změnou životního stylu. Obyvatelé Evropy i zbytek obyvatel Spojených států tuto populaci dohánějí.

I v naší populaci je zřejmé, že diabetes nemůže vzniknout bez genetické dispozice k diabetu. V 80. letech jsme s profesorem Pávem provedli rozsáhlou genetickou dotazníkovou analýzu u diabetiků. Z jejích výsledků vyplynulo, že potomek dvou diabetiků 2. typu onemocní diabetem prakticky ve 100 % a jedinec s jedním rodičem diabetikem ve více než 50 % případů (**tabulka 2.2**). V naší analýze v 80. letech bylo riziko vzniku diabetu v celé populaci asi 17%. Změny našeho životního stylu vedou k tomu,

Tab. 2.2 Empirické riziko diabetu 2. typu v závislosti na věku v naší populaci v %. (Páv, Svačina, modelová data z 80. let)

Věk	Skuteční diabetici	Děti dvou diabetiků	Jeden rodič diabetik	Sourozenci diabetika	Celá populace
- 10	0	0	0	0	0
- 20	0,8	0,7	0,1	0	0
- 30	2,4	2,0	0,2	0	0
- 40	6,3	7,1	0,5	0	0
- 50	19,6	18,6	5,6	4,6	2,0
- 60	44,1	42,1	16,4	14,6	5,3
- 70	77,5	79,1	32,3	27,3	15,3
- 80	94,0	95,2	48,4	43,3	16,3
- 90	100	100	64,8	58,5	16,5

že dnes je toto riziko cca 30%. Věk je významným rizikovým faktorem ve všech typech genetické zátěže diabetem. V konkrétní situaci tak dochází k interakci genetického a věkem podmíněného rizika. Diabetes 2. typu je geneticky jasně determinované onemocnění. Dnes stále neumíme najít přesné molekulárně genetické markery diabetu 2. typu. Molekulární genetika zná jen tzv. kandidátní geny jak pro diabetes, tak pro metabolický syndrom. Diabetes 2. typu je podle některých studií mírně více dědičný ze strany matky. Nepatrně vyšší výskyt u potomků diabetiček vyšel i v naší starší studii. Kim v roce 2002 ukázal na velké skupině téměř 30 000 Korejců, že diabetes 2. typu se vyskytuje u 5,9 % potomků matek diabetiček a jen u 4,3 % potomků otců s diabetem. Tento rozdíl může být dán mnoha faktory včetně společenských, ale zvažuje se stále i možnost vlivu mitochondriální dědičnosti diabetu zvláště poté, co některé studie prokázaly možný mitochondriální defekt a jeho vliv na poruchu sekrece inzulínu u diabetiků 2. typu. Mitochondriální genom kóduje: 2 typy rRNA, 22 typů tRNA a 13 proteinů. Ovlivňuje např. oxidační stres a má málo reparačních schopností. V souvislosti s diabetem je popsána např. mutace A3243G a tzv. TFAM knockout myš – s výskytem diabetu, tzv. polymorfismus T16189C, dále nižší mitochondriální denzita u potomků diabetiků 2. typu. Mitochondriální toxicita je známa u antiretrovirální léčby AIDS, tzv. HAART. Ta vyvolá metabolický syndrom a poruchy sekrece inzulínu. Známá je dále mutace mitochondriální DNA – u tzv. MELAS syndromu (myopatie, encefalopatie, inzulínová rezistence, laktátová acidóza a iktová symptomatologie). Jeden z možných mechanismů vzniku diabetu u osob s nízkou porodní hmotností (viz dále) je i fetální poškození mitochondrií. Z preventivního a epidemiologického hlediska je třeba také pomýšlet na mírně vyšší riziko vzniku diabetu ze strany matky, i když může jít o vliv výchovy. Biologická podstata a možná i existence větší dědičnosti diabetu ze strany matky není všeobecně uznána, resp. popsána.

Molekulárně geneticky byly prokázány dvě oblasti s vazbou na diabetes 2. typu. Je to tzv. lokus NIDDM1 na chromozomu 2q shodný s tzv. genem pro calpain-10 a lokus NIDDM2 na chromozomu 12q, kde není známo, o jaký gen se může jednat. Vynecháváme přitom celou oblast MODY diabetu, která s touto stáří a s diabetem 2. typu přímo nespojuje.

K potenciálním kandidátním genům diabetu patří např. mutace Trp64Arg β -3-adrenergního receptoru, která vykazuje vazbu na časný vznik diabetu 2. typu. Určitou vazbu k diabetu mají i některé další mutace adrenergních receptorů. Značnou nadějí je výzkum tzv. IRS proteinů – proteinů inzulínového receptorového substrátu.

IRS1 a další proteiny IRS mají centrální úlohu v kaskádě dějů za inzulinovým receptorem. Jsou hlavním substrátem pro inzulinovou receptorem tyrosinkinázu. IRS1 nemá enzymatickou aktivitu, ale funguje jako vazebný (ukotvující – docking) protein pro vazbu dalších molekul převádějících signál za inzulinovým receptorem. Změny IRS proteinů a jejich blokování vykazují vazbu na jevy spojené s inzulinovou rezistencí i další vazby, např. u IRS2 vazbu na diabetes. Úloha IRS proteinů je významná jak ve vztahu směrem k metabolickým, tak i k mitogenním efektům inzulinu.

Zajímavý je i molekulárně biologický výzkum přenašečů glukózy, zejména GLUT4. Přenašeč GLUT4 je při nepřítomnosti inzulinu asi z 90 % obsažen v cytoplazmatických vezikulech. Jejich transport k membráně je aktivován inzulinovým receptorem, alternativní možností je i aktivace fyzickým cvičením. Cvičením se měchýřky mohou ukotvit v membráně za pomoci tzv. syntaxinu 4, po fúzi s membránou funguje GLUT4 jako přenašeč glukózy. Pokrytím membrány tzv. clatrinem se měchýřek internalizuje, v cytoplazmě se očistí od pokrytí clatrinem a po vybavení kotvícím synaptobrevinem je připraven na novou cestu k membráně. Významný je pravděpodobně zejména pokles GLUT4 v tukové tkáni u diabetu 2. typu i u obezity.

U myši s blokovanou aktivitou proteintyrosinfosfatázy-B (obvykle zkracováno jako PTP-1B) se výrazně zlepšila citlivost na inzulin. Zvířata i při vysokotukové dietě minimálně přibývala na hmotnosti. Tyrosinfosfatáza inaktivuje inzulinový receptor odstraněním fosfátu.

Genetické faktory rezistence na inzulin souvisí s geny IRS, s geny pro glykogensyntetázu, s geny pro proteinfosfatázu, s geny pro β -3-receptory a tzv. geny HNF-1-a (viz dále). Genetická výbava interaguje dále s fetální či dětskou malnutricí, s obezitou, fyzickou inaktivitou, počtem těhotenství a podáváním léků, např. steroidů. Výsledkem interakce je inzulinová rezistence na úrovni tukové tkáně, svalu i jater. Stoupá produkce glukózy i volných mastných kyselin. Na selhání beta-buňky se podílejí genetické faktory, zatím poměrně patogeneticky nejasné, a vnější faktory, jako ukládání amylinu, znovu podvýchiva fetální či dětská a lékové vlivy.

Podle Khana a dalších je za inzulinovým receptorem více alternativních cest aktivace a externalizace glukózových přenašečů – je to jednak cesta od inzulinového receptoru přes IRS substráty a alternativně přes aktivaci proteinkinázy C či B k aktivaci přenašeče GLUT4 nebo aktivace receptorů umístěných v lipidických dutinkách aktivací tzv. flotilinu a dále aktivací aktinu, která přitáhne měchýřky s GLUT4 přenašečem k membráně.

Další genetické vlivy byly prokázány ve vazbě na metabolický syndrom a inzulinovou rezistenci. Inzulinorezistence je dědičná asi z 60 %, inzulinemie jen z 30 %. Jsou známy kandidátní geny pro obezitu, hypertriglyceridemii, hypertenzi, inzulinovou rezistenci, chuť k jídlu a energetický výdej. Patří sem tedy geny pro IRS proteiny, amylin, inzulin, inzulinový receptor, transportéry GLUT 1,2,4, glykogen syntázu, fatty acid binding globulin, CD36-FAT – součásti LDL receptoru, PPA receptory a FOXC2 gen – transkripční faktory. U defektu tohoto faktoru lze u myši snadno dietně indukovat inzulinorezistenci. Onemocnění má pak výraznou podobu s lidským metabolickým syndromem. Byly popsány i nové mutace v oblasti PPA receptorů gama s typickým časným rozvojem metabolického syndromu u člověka.

I u diabetu 1. typu je nepochybná interakce genetických vlivů a prostředí. Vliv prostředí je jistě vysoký. Diabetes 1. typu se vyskytuje u monozygotních dvojčat jen asi v 45 %. To otvírá významný prostor pro prevenci diabetu 1. typu. Preventivní opatření jsou zatím málo úspěšná. Pro vznik diabetu 1. typu a dalších onemocnění, která jsou součástí polyglandulárního autoimunitního syndromu, je třeba typická HLA konfigurace. Ta však je v populaci tak častá, že nemá prakticky smysl ji vyšetřovat. Tzv. susceptibilní imunologický terén vytváří HLA komplex na chromozomu 6. Významné genotypy DR3 a DR4 jsou ale velmi časté v naší a vůbec v tzv. kavkazské populaci. Dále jsou popsány lokusy IDDM 1-5 s vazbou na vznik cukrovky 1. typu, antigeny 2. třídy tzv. DQB1 jsou v lokusu IDDM1. U DQB jsou dokonce známy i protektivní alely. Konkrétní rozbor HLA konfigurace je možné částečně využít v určení rizika diabetu 1. typu. Lokus IDDM2 je inzulinový gen na chromozomu 11p. Vlivy prostředí, které se podílejí na vzniku cukrovky 1. typu, jsou diskutovány níže. Autoimunitní onemocnění vznikají častěji v populacích s deficitem polynenasycených mastných kyselin. Naopak nebylo nikdy prokázáno, že by intervencí těmito látkami bylo možné působit preventivně.

Rozdíly ve výskytu onemocnění v populacích jsou dány jak genetikou, tak nutričními vlivy, ale i jejich interakcí. Extrémním případem je cukrovka 1. typu. Její nejnižší (Čína, Venezuela) a nejvyšší výskyt v populaci (Sardinie, Finsko) vykazuje poměr 1:400. Tyto rozdíly nejsou vysvětlitelné HLA konfigurací populací, ani čistě dietními vlivy, ale jejich kombinací.

Genetické vlohы tak zřejmě vytvářejí základní podmínku pro vznik diabetu 1. i 2. typu. Vlivy prostředí pak na tuto podmínku nasedají a jsou velmi významné u obou typů diabetu a významně ovlivnitelné zejména u diabetu 2. typu.

V poslední době se diabetes často stává předmětem výzkumu tzv. prediktivní medicíny.

Občanům je namlouváno, že lze molekulárně biologickým vyšetřením předpovědět jejich budoucí onemocnění. Z populačních studií je podíl genetiky na vzniku obou typů diabetu jasný. Přesto jsou možnosti predikovat diabetes 2. typu molekulárně genetickými metodami omezené. Z větší části jde o obchod – lákání občanů nechat se vyšetřit – a chybí dostatečné prediktivní sledování. Jedno z prospektivních sledování publikovala například tzv. Botnia Study Group. Během 7 let bylo pro jednotlivé sledované geny zjištěno následující riziko vzniku diabetu (**tabulka 2.3**).

Tab. 2.3 Genetická a klinická kritéria v posouzení rizika diabetu 2. typu podle Botnia study Group

Čistě genetické riziko

Genotyp	Relativní riziko	95% interval spolehlivosti
PPAR γ PP	1,7	1,1–2,7
CAPN10 SNP44 TT	1,5	1,0–2,2
Kombinace obou genů	2,6	1,5–4,5

Riziko osob s IFG

Glykemie $\geq 5,6$ mmol/l a BMI ≥ 30 kg/m²

Genotyp	Relativní riziko	95% interval spolehlivosti
Kombinace obou genů	21,2	8,7–51,4

Z uvedeného příkladu jasně vyplývá, že v případě diabetu 2. typu význam klinických kritérií nad molekulárně genetickými převažuje.