

Editorial

Prediabetes a možné spôsoby ciest na jeho ovplyvnenie

A. Dukát

Pre riziko vzniku prediabetes sú potrebné viaceré dôležité faktory. Z nich sa v súčasnosti zdajú byť najdôležitejšie fyzická aktivita a telesná hmotnosť. V tejto súvislosti je potrebné upozorniť na dve veľké sledovania v tomto kontexte.

FITNESS A PREDIABETES

V tomto roku boli zverejnené výsledky 20-ročného sledovania v projekte CARDIA (The Coronary Artery Risk Development in Young Adults) [1].

Predstavoval prospektívne, multicentrické sledovanie trendov rizík v mladšej vekovej populácii (18 – 30 rokov), ktorá začala v rokoch 1985 – 1986. Kardiorespiračná fitness bola určená záťažovým testom na bicyklovom ergometri v troch vekových stupňoch (18 – 30, 25 – 37 a 38 – 50 rokoch). Sledované boli kohorty v čase 0, po 7 a po 20 rokoch (teda celé štvrtstoročie – celých 25 rokov), kedy sa sledoval vznik prediabetes a manifestného diabetes mellitus. Prediabetes bol definovaný ako HbA_{1c} 5,7 – 6,4 %, alebo glykémia nalačno 100 – 125 mg/dl, tolerančný glukózový test po 2 hod 140 – 199 mg/dl. Diabetes mellitus bol definovaný ako $HbA_{1c} \geq 6,5$ %, alebo glykémia nalačno ≥ 125 mg/dl, tolerančný glukózový test po 2 hod ≥ 200 mg/dl. Sledovala sa teda incidencia prediabetes a diabetes mellitus v rokoch 7, 10, 15, 20 a 25 s adjustáciou na vek, rasu, pohlavie, fitness, BMI a faktory životného štýlu (fajčenie, kalorický príjem, alkohol, stupeň vzdelania, systolický krvný tlak) a liečba rizikových faktorov, ako hypertenzia či dyslipidémia. Po 25 rokoch sa v 44,5 % (1 941 probandov) vyvinul pre-

diabetes a v 11,5 % (505 probandov) diabetes mellitus. Faktory manifestácie boli muži, černošská populácia, fajčiari, mali vyšší BMI a obvod pásu, vyšší systolický krvný tlak a LDL cholesterol, dennú konzumáciu alkoholu, vyšší energetický príjem a boli na liečbe antihypertenzívami. Po adjustácii na horeuvedené faktory iba vyšší stupeň fitness chránil pred vznikom prediabetes a diabetes mellitus.

Diabezita takmer vo všetkých populáciách vo svete dosiahla epidemické rozmery, hoci dlhodobé trendy sa mierne oplošťujú [2,3]. Prevalencia prediabetes sa v súčasnosti pohybuje okolo 38 % [3,4]. U osôb s normálnou telesnou hmotnosťou starších ako 45 rokov je prevalencia prediabetu 33 % (a diabetu, ktorá sa mierne oplošťuje). Táto prevalencia prediabetu neustále narastá. V tejto súvislosti sa v literatúre objavuje nový fenotypický názov metabolicky zdravá obezita (metabolically healthy obesity – MHO) [1,5]. Existujú teda osoby s obezitou, ktoré vôbec nemajú kardiometabolické rizikové faktory, majú iba nízke riziko diabetes mellitus, kardiovaskulárnych ochorení, srdcového zlyhávania a mortality [6]. Na druhej strane je popísaný fenotyp metabolicky chorých pacientov s normálnou telesnou hmotnosťou (metabolically unhealthy normal weight – MUNW), ktorí majú vysoké riziko diabetes mellitus 2. typu, kardiovaskulárnych ochorení, srdcového zlyhávania a mortality v porovnaní so zdravými osobami normálnej telesnej hmotnosti [7]. Toto rozdelenie, resp. táto koncepcia nesie so sebou riziká v skríningovom rozhodovacom procese (a sú tu aj

iné faktory, ako inzulínová rezistencia, zápal, znížené obličkové funkcie, životný štýl, fajčenie, či diétne faktory).

Analýza údajov z národného sledovania NHANES III (The National Health and Nutrition Examination Survey 1988 – 1994 a 1999 – 2012) sledovala osoby vo veku 20 rokov a starších bez diabetes mellitus s normálnou telesnou hmotnosťou (BMI 18,5 – 24,9 kg/m²). Prepočítavali sa dvojročné cykly od rokov 1999 – 2012 z hľadiska vzniku prediabetes (definovaný ako HbA_{1c} 5,7 – 6,4 %), obvod pásu (> 102 cm u mužov a > 88 cm u žien) a pomer pás-boky (> 0,53 u mužov a > 0,49 u žien). Prevalencia prediabetu u nediabetikov vo veku nad 20 rokov s normálnou telesnou hmotnosťou stúpala z 10,2 % v rokoch 1988 – 1994 na 18,5 % v roku 2012. Vo veku nad 45 rokov sa prevalencia zvýšila z 22 na 33,1 %. Zvýšený obvod pásu stúpol z 5,6 na 7,6 % v horeuvedených rokoch sledovania, podobne pomer pás-boky z 27,2 na 33,7 %. Je však zaujímavé, že ukazovatele abdominálnej obezity neboli prediktívne pre prediabetes po adjustáciách [2]. Akokoľvek však, posledné údaje pripomínajú dôležitý vzťah nadváhy a obezity aj vo vzťahu ku onkologickým ochoreniam [8].

IARC (International Agency for Research on Cancer) dokázal, že neprítomnosť nadmerného tuku v tele znižuje riziko malignít. Naopak bol dokázaný vzťah ku ďalším ôsmym typom malignít. Ku pôvodným piatim (kolorektálny, ezofageálny – adenokarcinóm, renálny, prsníka u postmenopauzálnych žien a uterínny – endometriálny) pribudli teda ďalšie. Sú to karcinómy žalúdka, pečene,

žlčníka, pankreasu, ovárií, štítnej žľazy, meningov a mnohopočetného myelómu. Upozornili aj na limitované údaje vzťahu ku karcinómu prostaty, prsníka u mužov a lymfómu typu B [8].

AKO JE TO S LIEČBOU?

Koncepcia rizika diabetes mellitus pre kardiovaskulárne ochorenia je dobre známa, preto sa pri hodnoteniach nových druhov liečby zvlášť sleduje tento ukazovateľ. V prvej skupine liekov SGLT2 (sodíkovo-glukózového kotransportéra 2) bola v tomto roku zverejnená tzv. outcomová štúdia LEADER, ktorá sledovala vplyv liraglutidu (v priemernej dávke okolo 1,8 mg/deň) oproti placebo u 9 300 pacientov po dobu 3,8 rokov. Liek preukázal bezpečnosť a znižoval o 12 % závažné kardiovaskulárne príhody (sledovaný bol tzv. združený-kompozitný cieľ).

Tieto výsledky sú odlišné oproti štúdiu EMPA-REG s empagliflozínom (GLP1 receptorovým agonistom). Ako bolo zverejnené minulý rok, liečba s agonistom receptorov glukagón like peptidom 1 neznížila riziko hospitalizácií pre mestnavé srdcové zlyhanie. Avšak máme v medicíne dôkazov dve outcomové štúdie dokazujúce okrem zníženia hladín glykémie aj zníženie kardiovaskulárnych úmrtí [9,10]. Navyše pri liečbe empagliflozínom bola dokázaná aj nefroprotektia (prevencia zhoršovania renálnych funkcií). Je to s ohľadom nefroprotektie rozdiel oproti liečbe s napr. dapagliflozínom. Najnovšia správa s ohľadom na liečbu s canagliflozínom (štúdia CANATA-SU) tiež uvádza nefroprotektiu (<http://bit.ly/2bxCelr> a <http://bit.ly/2bc-ClpB>). V tejto súvislosti je potrebné pripomenúť, že vysokorizikóvi pacienti musia brať aj iné druhy liečiv spojené napríklad s objemovou depléciou (diuretiká, ACE-inhibítory, sartany, nesteroidné protizápalové lieky atď.). Preto je potrebné pred liečbou SGLT2 inhibítorom starostlivo vyšetriť obličkové funkcie a pri liečbe sledovať hladinu kreatinínu v sére. V štúdiu EMPA-REG sa ukázal benefit pri liečbe z hľadiska kardiovaskulárnych príhod až po čase

(teda nie v prvých niekoľkých mesiacoch, ale až po roku liečby). Zdá sa tiež, že sa zmení aj náš náhľad na liečbu beta-blokátormi u pacientov s diabetes mellitus (<http://bit.ly/2aYKP4q>) z hľadiska možnej kardioprotektie. Vo veľmi krátkej budúcnosti sa očakávajú ďalšie výsledky zo sledovania kohorty pacientov s diabetes mellitus v štúdiu UKPDS z ohľadom na liečbu gliptínmi a gliptazónmi, kde dlhodobé vplyvy zatiaľ nie sú známe [11,12].

AKO JE TO S INTENZIFIKÁCIOU LIEČBY?

V tomto kontexte stále presne nemáme dostatok vedomostí, napriek tomu, že máme viacero vedeckých odporúčaní. V literatúre sa názory na túto problematiku rôznia. Hoci je prevažná časť autorit presvedčená o tom, že tesnejšia kontrola glykémie znižuje riziko mikrovaskulárnych komplikácií, ako je to s makrovaskulárnymi (prevencia infarktu myokardu, či náhlejšie mozgovocievnej príhody) nevieme. V najnovšej metaanalýze z augusta 2016 (<http://bit.ly/2bfUSkV>) bolo analyzovaných 16 odporúčaní, 328 časopisov, 11 metaanalýz z rokov 2009 – 2014 a 5 RCT štúdií. Tesnejšia kontrola glykémie neprináša významný benefit z ohľadom na riziko dialýzy, transplantácie obličiek, renálneho zlyhania a smrti, slepoty a neuropatie (77 – 100 % publikácií a 95 % guidelines však publikovali benefit).

Tesnejšia kontrola glykémie neprináša významný benefit s ohľadom na kardiovaskulárnu mortalitu, mozgovocievnu príhodu, mortalitu pre všetky príčiny, ale 15% pokles relatívneho rizika nefatálneho infarktu myokardu (tento pokles však znamenal iba posun ku fatálnym infarktom myokardu). Do zverejnenia výsledkov štúdie ACCORD (v roku 2008) literárne údaje však publikovali benefit zo zníženia makrovaskulárnych komplikácií pri tesnejšej kontrole glykémie. Uvedená štúdia ACCORD ukázala dokonca na 26% vzostup mortalitného rizika pre všetky príčiny a 43% pre kardiovaskulárne príčiny, odvtedy literárne publikácie uvádzajú iba minimálny benefit. Taktiež in-

terpolovať uvedené závery na pacientov s diabetes mellitus 1. typu nevieme. V literárnych údajoch sa zdôrazňuje korekcia ostatných rizikových faktorov ako dyslipidémie a hypertenzie. Nedávno publikovaná práca sledovala vplyv kontroly krvného tlaku (TKs < 140 mm Hg) u pacientov s diabetes mellitus 2. typu bez dokázaného kardiovaskulárneho ochorenia [13]. Sledovala Švédsky register 187 106 pacientov s diabetes mellitus 2. typu mladších ako 75 rokov (obdobie 2006 – 2012 po dobu piatich rokov). Doporučované nižšie hodnoty systolického krvného tlaku boli spojené s nižším rizikom kardiovaskulárnych príhod v tejto skupine pacientov a asociácia medzi nízkymi hodnotami krvného tlaku so zvýšenou mortalitou môže byť daná viac sprevádzajúcimi ochoreniami než anti-hypertenzívnou liečbou [13].

Posledná poznámka sa bude týkať intenzifikácie liečby diabetes mellitus, kardiovaskulárnym rizikom u žien a diagnostikou tyreopatií. AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) a ACE (American College of Endocrinology) v posledných odporúčaníach doporučujú pre skupinu pacientov s diabetes mellitus na monoterapii metformínom, ak nie sú dosiahnuté cieľové hodnoty HbA_{1c} intenzifikovať liečbu. Väčšina zlyhaní liečby metformínom je zo strany pacienta a malá časť zo strany lekára. Ďalej sa zdôrazňuje potreba zvýšenej kontroly pacientiek v období premenopauzy a v prvých rokoch menopauzy. Napokon sa doporučuje aj sledovanie tyreopatií, kde je v klinickej praxi potrebná dobrá diferenciálna diagnostika s ohľadom na nodulárne postihnutie oproti karcinómu štítnej žľazy [14].

Literatúra

1. Chow LS, Odegaard AO, Bosch TA et al. Twenty year fitness trends in young adults and incidence of prediabetes and diabetes: the CARDIA study. *Diabetologia* 2016; 59(8): 1659 – 1665. doi: 10.1007/s00125-016-3969-5.
2. Mainous AG 3rd, Tanner RJ, Jo A et al. Prevalence of prediabetes and abdominal obesity among healthy-weight adults: 18-year trend. *Ann Fam Med* 2016; 14(4): 304 – 310. doi: 10.1370/afm.1946.

3. Menke A, Casagrande S, Geiss L et al. Prevalence and trends in diabetes among adults in the United States, 1988 – 2012. *JAMA* 2015; 314(10): 1021 – 1029. doi: 10.1001/jama.2015.10029.
4. Voulgari C, Tentolouris N, Dilaveris P et al. Increased heart failure risk in normal-weight people with metabolic syndrome compared with metabolically healthy obese individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(3): 1343 – 1350. doi: 10.1016/j.jacc.2011.04.047.
5. Hamdy O, Porramatikul S, Al-Ozairi E. Metabolic obesity: the paradox between visceral and subcutaneous fat. *Curr Diabetes Rev* 2006; 2(4): 367 – 373.
6. Carnethon MR. Diabetes mellitus in the absence of obesity: a risky condition. *Circulation* 2014; 130(24): 2131 – 2132. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013534.
7. Lotta LA, Abbasi A, Sharp SJ. Definitions of metabolic health and risk of future type 2 diabetes in BMI categories: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Care* 2015; 38(11): 2177 – 2187. doi: 10.2337/dc15-1218.
8. Lauby-Secrean B, Scocianti Ch, Loomis D et al. Body fatness and cancer – viewpoint of the IARC Working group. *N Engl J Med* 2016; 375(8): 794 – 798. doi: 10.1056/NEJMs1606602.
9. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. LEADER Steering Committee: LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311 – 322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117 – 2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
11. Hippisley-Cox J, Coupland C. Diabetes treatment and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all-cause mortality: Cohort study in primary care. *BMJ* 2016; 354: i3477. doi: 10.1136/bmj.i3477.
12. Bolen SD, Maruthur NM. The safety of incretin based drug treatments for type 2 diabetes. *BMJ* 2016; 352: i801. doi: 10.1136/bmj.i801.
13. Adamsson Eryd S, Gudbjornsdottir S, Manheim K et al. Blood pressure and complications in individuals with type 2 diabetes and no previous cardiovascular disease. *BMJ* 2016; 354: i4070. doi: 10.1136/bmj.i4070.
14. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid* 2014; 24(1): 27 – 34. doi: 10.1089/thy.2013.0367.

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP
 II. interná klinika LF UK a UN Bratislava
 andrej.dukat@sm.inb.sk