

Prediabetes

prof. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D.

Interní klinika UK 2. LF a FN v Motole, Praha

Prediabetes (porucha glukózové homeostázy) je klinicky němé období předcházející manifestaci diabetu. Je charakterizováno zvýšenou lačnou glykemií a/nebo vyšší glykemií po glykemické zátěži. Glykemie ale ještě nedosahuje hodnot diagnostických pro diabetes. Prediabetes není zatím považován za klinickou jednotku. Existují dnes ale již jasné důkazy, že „toxické kardio-metabolické procesy“, které ve fázi prediabetu probíhají, jsou škodlivé a mohou navodit například vznik chronických mikrovaskulárních komplikací. Klíčová pro vznik prediabetu je inzulinová rezistence. Zdá se, že primárním patogenetickým mechanismem by mohlo být vytvoření inzulinové rezistence v mozku ještě in utero, a to pod vlivem mateřského metabolického prostředí. V prevenci progresu prediabetu v diabetes nastává recentně odklon od použití antidiabetik cílených na snížení inzulinové rezistence a je zdůrazňován pohyb a zdravá strava jako bezpečný i účinný prostředek, a to i přes známé problémy s adherencí účastníků takových intervencí. V článku je diskutován současný pohled na patogenezi, význam, nové biomarkery a na možnosti preventivního (terapeutického) ovlivnění prediabetu.

Klíčová slova: diabetes, fetální naprogramování, inzulinová rezistence, obezita, prediabetes.

Prediabetes

Prediabetes (impaired glucose homeostasis) is clinically silent period preceding overt diabetes. Increased fasting glycaemia and/or higher glycaemia after glucose load are observed but glycaemia values do not reach the threshold diagnostic for diabetes. Currently prediabetes is not considered to be a specific clinical entity (disease) despite the evidence documenting that “toxic cardio-metabolic” processes during prediabetes are harmful and may for instance initiate the development of chronic microvascular complications. In prediabetes pathogenesis the development of insulin resistance is crucial. First step towards the development of insulin resistance may occur already in utero. Maternal metabolic status can initiate insulin resistance in foetal brain with important consequences later during postnatal life. To prevent the progression of impaired glucose homeostasis into diabetes life style modifications (healthy diet, physical activity) are considered now to be superior over drugs targeting insulin resistance despite known problems with adherence. In the article current concept of prediabetes pathogenesis, its importance, new biomarkers and preventive (therapeutic) possibilities are further discussed.

Key words: diabetes, fetal programming, insulin resistance, obesity, prediabetic state.

Úvod

Diabetes je choroba masového výskytu. Celosvětové odhady hovoří o tom, že 8,8 % dospělé populace trpí diabetem, kdy se v 85–90 % případů jedná o diabetes mellitus 2. typu (DM2). V České republice je pro DM2 léčeno více než 900 tisíc osob, z toho 85 % je evidováno jako pacienti s DM2. Dalších téměř 70 tisíc osob je vedeno v kategorii porucha glukózové toleran-

ce (PGT) (1–2). S takovým rozšířením choroby, která je navíc provázena zvýšenou morbiditou, jsou logicky spojené vysoké ekonomické náklady a z toho vyplývající finanční zátěž pro celou společnost. Nelze samozřejmě opomenout dopad nemoci na jednotlivce (zhoršení kvality života v důsledku chronických i akutních komplikací diabetu a v důsledku nároků, které léčba klade na pacienta). V patogenezi DM2

je klíčový vznik inzulinové rezistence. Posléze ovšem dochází i k poklesu prvotně kompenzatorně zvýšené sekrece inzulinu. V případě pacienta s DM2 se již v době stanovení diagnózy můžeme setkat s chronickými diabetickými komplikacemi (3).

V poslední době se pozornost odborníků obrací k období, které manifestaci diabetu předchází. Toto období typicky trvá dlouho, je klinicky ně-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: Prof. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D.,
katerina.stechova@fnmotol.cz
Interní klinika UK 2. LF a FN v Motole, V Úvalu 84, 15006 Praha 5

Cit. zkr: Interní Med. 2018; 20(4): 183–188
Článek přijat redakcí: 25. 6. 2018
Článek přijat k publikaci: 23. 7. 2018

mé a projeví se pouze ve výsledcích glykemických testů, pokud jsou z nějakého důvodu provedeny. Jedná se o prediabetes (poruchu glukózové homeostázy – PGH) charakterizovaný buď zvýšenou lačnou glykemií (tj. hodnota ve venózní plazmě v „šedé zóně“ $\geq 5,6 - < 7$ mmol/l) a/nebo vyšší glykemií po glykemické zátěži (tj. ve 120. minutě orálního glukózového testu hodnota glykemie ve venózní plazmě v pásmu $\geq 7,8 - < 11,1$ mmol/l). Pro přítomnost PGH svědčí i nález glykovaného hemoglobinu HbA1c v rozmezí 39–47 mmol/mol. Pokud se nejedná o situaci vzniklou v těhotenství, pak jsou tyto nálezy považovány za hraniční stavy, a ne klinické jednotky (4). Je ale možné, že se situace v tomto ohledu změní.

Osoba nacházející se tedy v „šedé glykemické zóně“ sice ještě není diabetikem v pravém slova smyslu, existují dnes ale již jasné důkazy, že přítomnost prediabetu vytváří „toxické kardio-metabolické prostředí“ v organismu spojené např. se vznikem a rozvojem již zmíněných chronických mikrovaskulárních diabetických komplikací. Porucha glukózové homeostázy bývá asociována s dalšími projevy metabolického syndromu, je zdokumentováno vyšší riziko kardiovaskulárních a nádorových onemocnění (4). Zároveň se ale jedná o období, kdy by jakákoliv účinná preventivní opatření měla ještě větší efekt, než pokud jsou aplikována až ve fázi vlastního diabetu (3). Z tohoto důvodu se v tomto článku zaměřuji na přehled nových vědeckých poznatků spojených právě s prediabetem.

Rizikové faktory vzniku prediabetu

Rizikové faktory pro vývoj porušené glukózové homeostázy (prediabetu) se nepřekvapivě překrývají s těmi, které jsou uváděny pro vznik DM2 (tj. například fyzická inaktivita, výskyt diabetu u prvostupňového příbuzného, situace asociované se zvýšenou inzulinovou rezistencí, jako jsou obezita, acanthosis nigricans atd.). Rovněž není překvapivé, že riziko vzniku prediabetu je více asociováno s obvodem pasu než body mass indexem (BMI), byť i tam pozitivní asociaci nalezneme. Mezi rizikové faktory pro vznik DM2 patří i příslušnost k určitému etniku (např. Pima indiáni). Zajímavé ale je, že to již neplatí pro progresi z fáze prediabetu do diabetu. V tomto ohledu nebyl mezi etniky nalezen žádný rozdíl. Klíčový je tedy vznik vlastního prediabetu (5).

Patogeneze prediabetu

Prvním a jednoznačně prokázaným faktorem spojeným se vznikem prediabetu je inzulinová rezistence. Inzulinovou rezistencí je míněna porucha účinku inzulinu při jeho normální koncentraci v plazmě. Rozdíl v inzulinové citlivosti u osob s PGH oproti kontrolám je opravdu výrazný. Uvádí se, že zdravé kontroly mají lepší inzulinovou senzitivitu než osoby s PGH více než 3x. U osob s PGH je přitom zhoršena inzulinová senzitivita ve svalích, ale i játrech. Postupně se přidává progresivně se zhoršující dysfunkce produkce inzulinu. To není ale vše.

Bylo též prokázáno, že osoby s prediabetem mají sníženou produkci inkretinových hormonů po stimulaci, např. glukagon like peptidu 1 (GLP-1), jehož nejdůležitějším účinkem je regulace postprandiální glykemie. Bylo přitom zjištěno, že fyziologicky 70–80 % inzulinu v reakci na orálně podanou glukózu je uvolněno právě díky působení inkretinových hormonů.

V době klinické manifestace DM2 nacházíme u většiny nemocných maximálně vystupňovanou inzulinovou rezistencí, zvýšenou inzulinemii nalačno a poruchu dynamiky sekrece inzulinu. Nicméně sama inzulinová rezistence bez poruchy sekrece inzulinu k manifestaci diabetu nestačí (6).

Další patologické jevy, které vznik prediabetu provází, jsou: adiposopatie, zvýšená lipolýza, přítomnost chronického zánětu a dysregulace produkce glukózy v játrech (ve smyslu jejího zvýšení). Zvyšující se lipolýza, která doprovází progresi prediabetu do diabetu, je zdrojem volných mastných kyselin (VMK), jejichž zvýšené hladiny dále zhoršují inzulinovou rezistenci ve svalové i jaterní tkáni.

Co se týká zvýšené prozánětlivé aktivity – u osob s prediabetem byla dokumentována dysbalance cytokinového spektra s převahou prozánětlivých cytokinů (tumor necrosis factor- α či vysoce senzitivní C-reaktivní protein) a naopak s poklesem protizánětlivých působků (adiponektin) (3).

V patogenезi prediabetu se uplatňují i další faktory, již dříve spojované se vznikem vlastního DM2, jako je přítomnost endoteliální dysfunkce, příliš velké zatížení organismu železem (7) či změny cirkadiálního rytmu (8).

Kde ale hledat příčinu těchto jevů?

Genetické pozadí vzniku prediabetu

Prediabetes, stejně jako DM2 i DM1, může zařadit mezi tzv. polygenní multifaktoriální choroby (stavy). Znamená to, že je nutná jistá genetická predispozice, svou roli ale hrají i faktory zevního prostředí. V případě genetické determinace pro DM2 je situace podstatně složitější než v případě DM1. Žádný gen (ani skupina genů) není asociován se vznikem DM2 tak výrazně, jak je tomu v případě asociace genů pro HLA molekuly II. třídy a DM1. V případě DM2 se uplatňuje více genů tzv. menšího účinku. V současnosti, co se týká výzkumu genetického podkladu DM2, probíhá návrat k celogenomovému screeningu. Nové metody molekulární genetiky by měly umožňovat přesně a v kratším čase analyzovat vzorky většího množství probandů, a snad se tak dočkáme nových informací. Mezi s DM2 asociované geny patří geny kódující Kir6.2, resp. SUR1 podjednotku KATP kanálu beta buněk (tj. jedná se o geny *KCNJ11* a *ABCC8*), gen pro jaderný receptor aktivovaný proliferátory peroxizomů (γ PPAR γ) či geny pro hepatocytární transkripční faktory ovlivňující přepis (transkripci) genetické informace v jádře beta buněk (geny *HNF1A* a *HNF4A*). Složitost situace se pokusím objasnit na příkladu genu, který se nachází v oblasti mající v asociacích studiích jeden z nejsilnějších zdokumentovaných vztahů s DM2, a to napříč všemi zkoumanými populacemi. Jedná se o gen *TCF7L2* (Transcription Factor 7-Like 2), jehož určité varianty (alely) jsou spojeny s alterací glukózového metabolismu, a to hned na více místech. Produkt tohoto genu ovlivňuje glukózovou homeostázu svým vlivem na produkci proglukagonu (navozuje potlačení exprese genu pro proglukagon cestou Wnt signální dráhy) (9). Přítomnost určité alely tohoto genu je spojena s inkretinovou rezistencí. Rovněž byl popsán jeho vliv na přeměnu proinzulinu v inzulin. Finálně je pak ovlivněna schopnost kompenzatorního zvýšení inzulinové produkce. Nicméně úprava životosprávy může u takto predisponovaných jedinců stabilizovat progresi prediabetu do diabetu. Ráda bych vám ale detailněji přiblížila nové poznatky, které jsou t.č. v praxi použitelnější než výzkum genetického pozadí vzniku DM2. Samozřejmě ale nezpochybňuji jeho důležitost.

Lokalizace tukové tkáně

Nové technologie (celotělová magnetická rezonance a spektroskopie) rozšířily naše znalosti o tukové tkáni. Pomocí nich byly identifikovány nové tukové kompartmenty, konkrétně se jedná o tukovou tkáň nacházející se v oblasti krku či o perivaskulární tuk, a dokonce byla identifikována ektopická ložiska tuku v játrech a kosterních sva-lech. Tyto nálezy se staly základem pro formování pojmů metabolicky zdravá (MHO – Metabolically Healthy Obesity), resp. nezdravá obezita (MUHO – Metabolically Unhealthy Obesity). Odhady ho-vorí o tom, že fenotyp MHO se mezi obézními vyskytuje asi v ¼. U těchto lidí se tuk akumuluje především subkutánně, ne ale v játrech či visce-rálně, a tyto osoby i přes vyšší BMI mají dobrou inzulinovou senzitivitu. Přesně opačná situace je u osob, které mají vyjádřen fenotyp MUHO a kde nacházíme často NAFLD (non-alcoholic fatty li-ver disease, tj. nealkoholová jaterní choroba alias „metabolická játra“). Tíže inzulinové rezistence přitom koreluje s množstvím tuku v jaterní tkáni. Na různých úrovních zastoupení tuku v jaterní tká-ni se dají ale ještě rozlišit podskupiny osob více či méně inzulin rezistentních. Toto pozorování vedlo k vytvoření ještě dalších dvou fenotypových pod-skupin, které autoři nazvali metabolicky benigní, resp. maligní játra se zvýšeným obsahem tuku (doslova „fatty liver“). Zde též hraje roli genetická predispozice. Rozdíly v profilu mastných kyselin mohou zapříčinit změny v interakci mezi hepa-tocyty a buňkami imunitního systému. V případě tzv. maligního fenotypu jaterní buňky produkují jiné spektrum tzv. hepatokinů. Tím je například tzv. fetuin-A. Byl popsán vztah tohoto hepatokinu k inzulinové rezistenci, diabetu a kardiovasku-lární morbiditě. Jeho produkce je stimulována nasycenými mastnými kyselinami a také vyšší glykemií. Dlouho nebylo zřejmé, jak konkrétně fetuin-A může navozovat inzulinovou rezistenci, až několik vědeckých skupin nezávisle na sobě objevilo jeho inhibiční efekt na tyrosin kinázu inzulinového receptoru. Fetuin-A ovlivňuje ale i signalizační dráhu mastných kyselin. Na myším modelu bylo prokázáno, že je schopen se vázat jako endogenní ligand na Toll-like receptor 4, a zprostředkovat tak lipidy navozenou inzulinovou rezistenci. Zdá se, že tento mechanismus se může uplatňovat i u člověka (10–12).

Důležitým cílem působení hepatokinů je již výše zmíněný perivaskulární tuk. Zdá se, že tuková tkáň obklopující arterie má vliv na inzulinovou sen-

zitivitu celého organismu. Tento efekt je přitom ne-závislý na ostatních tukových kompartmentech. Adipocyty perivaskulárního tuku jsou velmi aktivní a produkují různé angiogenní faktory, cytokiny a chemoatraktanty (např. tzv. MCP-1, tj. Monocyte Chemoattractant Protein-1). Děje se tak pod vli-vem mastných kyselin či zmíněného hepatokinu fetuinu-A. Speciální pozornost si zaslouží tuková tkáň obklopující renální arterie. Je zvláště citlivá na stimulaci hepatokiny a větší zastoupení této tukové tkáně nalezneme u osob s albuminurií navoze-nou hypertenzí a prediabetem. Může se tak jednat o další specifickou podjednotku prediabetu (10, 13).

Ektopický tuk se může nalézat i ve vlastním pankreatu. Studie provedené pomocí magneti-ké rezonance ukazují, že zastoupení tuku v pan-kreatické tkáni může být i dost výrazné (uváděno je zastoupení v rozmezí 3–10 %). Adipocyty se nachází často v blízkosti Langerhansových ostrůvků a někdy do nich přímo i zasahují. Dalším buněčným typem, který se vyskytuje v blízkosti adipocytů i buněk Langerhansových ostrůvků jsou makrofágy. Velice zajímavé je, že množ-ství pankreatického tuku nekoreluje s produk-cí inzulinu u osob s normálním glukózovým metabolismem, za to je ale přítomen výrazný vztah u osob s PGH. V podmínkách porušené glukózové homeostázy se objevují další stimuly (adipokiny, cytokiny, hepatokiny i sama glukóza), které mění vzájemné působení výše uvedených buněk, a dochází ke změně lipolýzy v pankre-atických adipocytech a ke změnám buněčné signalizace navozené mastnými kyselinami (14).

Se znalostí výše popsanych jevů se situace dále komplikuje a my si můžeme klást odvěkou otázku – co tedy je primární příčina? Objevují se informace, že by to mohla být inzulinová rezisten-ce v mozku. Responsivní k inzulinu jsou frontální oblasti mozku, hypothalamus, hipokampus a gyrus fusiformis. Je známo, že inzulin navozuje změny chování. Inzulinová rezistence postihuje zejména interakci hypothalamu a frontálních oblastí a s tím koreluje zmnožení viscerálního tuku a vliv na peri-ferní glukózový metabolismus. Zatím spekulativní (ale pravděpodobný) koncept je, že výše zmíněný fenotyp MUHO je spojen s inzulinovou rezistencí v inzulin senzitivních oblastech mozku, kdežto osoby s metabolicky zdravou obezitou (MHO) mají zachovanou dobrou inzulinovou senzitivitu v mozkové tkáni. Situaci u rezistentních osob by tedy mohl zlepšovat inzulin podaný intranazálně, kdy tato cesta podání umožňuje přímý efekt v hy-

pothalamu s následným pozitivním ovlivněním periferních tkání prostřednictvím autonomního nervového systému.

Jak a kdy ale dochází ke vzniku inzulino-vé rezistence v mozku? Inzulinová rezistence v mozku byla nalezena u mladých obézních jedinců. Možná ale vzniká ještě dříve, a to již in utero pod vlivem mateřského metabolismu. Tento mechanismus (jedná se o tzv. fetální na-programování) by pak mohl být příčinou i vyš-šího výskytu obezity a DM2 u dětí diabetických matek. V tomto ohledu je samozřejmě nutný další rozsáhlý výzkum (10, 15).

Prediabetes a mikrovaskulární komplikace

Meziroční progresi prediabetu do diabetu je uváděna okolo 10 %. Uvádí se, že při stanovení diagnózy DM2 má již 15 % pacientů vyjádřenou diabetickou retinopatii, 5 % nefropatii a 15 % neuropatii (4). Mikrovaskulární komplikace mo-hou ale vznikat u některých osob již ve fázi pre-diabetu, a nejedná se tedy vždy čistě o důsledek nějakou dobu trvajícího diabetu, který prostě jen unikal pozornosti. Například u osob s pre-diabetem zahrnutých v tzv. Diabetes Prevention Programe (DPP, viz též dále) byl uváděn výskyt retinopatie 8 %. Ještě vyšší by měl být u osob s prediabetem výskyt mikroalbuminurie i neuro-patie, kdy se lze setkat i s autonomní neuropatií, která se projeví např. snížením variability srdeční frekvence a/nebo u mužů erektilní dysfunkcí. Jak je to možné, když glykemie by neměly v této fázi dosahovat hodnot, kdy se spouští známé dráhy navozující vznik typických diabetických mik-rovaskulárních komplikací (tj. polyolová cesta, formace konečných produktů glykace, tj. AGE, zvýšení aktivity hexosaminové dráhy a aktivace protein kinázy C tj. PKC)? Je možné, že práh pro jejich spuštění bude individuálně odlišný. To je zatím také spekulace. Jisté ale je, že existuje tzv. downstream efekt aktivace PKC například na prozánětlivé dráhy, což vede k dalšímu zhoršení funkce beta buněk a dalšímu nárůstu inzulinové rezistence. Bohužel, zatím neumíme poznat ty rizikové osoby mezi prediabetiky, kteří vyvinou komplikace ještě ve fázi prediabetu (3, 16). Nové možnosti snad přinesou biomarkery, o kterých píše dále a z nichž některé odráží i přítomnost mikrovaskulárních komplikací.

Co se týká kardiovaskulární morbidity – i ta je u osob majících PGH zvýšena (oproti stejné

starým osobám s normální glukózovou tolerancí dvojnásobně). Nicméně zde bude mít jistě vliv i to, že osoby s prediabetem mají obvykle přítomny i další rizikové faktory (hypertenze atd.) (4).

Markery vzniku (pre)diabetu a mikrovaskulárních komplikací

Z výše uvedeného vyplývá, že je žádoucí prediabetes diagnostikovat co nejdříve a bylo by velmi přínosné i umět včas rozpoznat osoby rizikové stran brzkého rozvoje mikrovaskulárních komplikací. Výzkum se proto zaměřuje na hledání časných, a přitom specifických markerů vzniku a rozvoje PGH. V tomto ohledu přineslo pokrok rozšíření dvou laboratorních analytických technik, a to hmotnostní spektrometrie doplněné o kapalinovou nebo plynovou chromatografii a pak tzv. protonová NMR (Nuclear Magnetic Resonance) spektroskopie. Tyto metody jsou klíčové v tzv. metabolomice, kdy jsou systematicky stanovovány různé nízkomolekulární látky (cukry, aminokyseliny, organické kyseliny, nukleotidy, lipidy) v séru, plazmě či v moči. Nález určitého „vzorce“ pak může být diagnostický pro zkoumaný patologický stav (17). Co tedy již bylo zjištěno ve vztahu k (pre)diabetu pomocí analýzy metabolomu?

Ve zvýšené míře jsou nalézány větvené aminokyseliny (leucin, izoleucin, valin) a aromatické aminokyseliny (tyrosin, phenylalanin). Díky vystupňované jaterní glukoneogenezi je naopak sníženo zastoupení glycinu, snížen je i glutamin. Změny aminokyselinového spektra jsou považovány za opravdu časný marker přítomnosti poruchy glukózového metabolismu. Uvedená změna aminokyselinového spektra má ale i své následky, nejedná se tedy jen o prostý marker. Uvedené aminokyseliny jsou schopny přímo ovlivnit ve svalových buňkách inzulinovou signalizační dráhu. V těchto inzulinorezistentních myocytech pak narůstá proteinový katabolismus a následně se více uvolňují větvené aminokyseliny. Ty dokáží ovlivnit přímo i sekreci inzulinu.

Lze studovat ale i o „patro vyšší etáž“ (hovoříme pak o proteomice), kdy se pomocí 2D-kapalinové chromatografie a hmotnostní spektrometrie také analyzují různé tělní tekutiny. Tímto způsobem byl například vypracován model stanovení 5 letého rizika rozvoje DM2, kdy do výpočtu rizika jsou zahrnuty látky jako adiponektin, CRP, ferritin, IL-2 (interleukin 2) receptor A, inzulin a doplňujícím parametrem je glukóza. Autoři uvádí, že vypočtené riziko je

přesnější než stanovení rizika např. dle lačné glykemie či HbA1c (18).

Další práce upozornily na použití tohoto přístupu například v časně diagnostice nefropatie (i tedy ve fázi prediabetu) pomocí stanovení chemokinu MCP-1 v moči či proteinu vázajícího vitamin D (19).

Zajímavé, co se týká potenciálních biomarkerů v diabetologii, jsou například informace, že projevem hyperfiltrace v ledvinách je snížení cysteinu v plazmě. Pokles oxidační kapacity je zase spojen se zvýšením laktátu v plazmě u obézních osob a pacientů s DM2 a též byly například experimentálně popsány markery retinopatie ve sklivci (17).

Co se týká metabolismu cukrů, příznačné je zvýšení hexóz, ale nejedná se jen o glukózu, ale i o fruktózu. Naopak snížen je 1,5-anhydroglucitol a zde existuje i korelace s s HbA1c.

Výrazné změny v souvislosti s rozvojem (pre)diabetu nalézáme i mezi lipidy, přičemž často lze na dané látky opět pohlížet jako na příčinu i následek deregulace glukózového metabolismu. Změny nalézáme v zastoupení fosfolipidů, sfingomyelinů, triglyceridů (jejich lipolýza je navíc alterována), kyseliny palmitové či palmitolejové. Obecně lze říci, že pro vznik (pre)diabetu je typický nález zvýšení střednědlohých a dlouhých nasycených i nenasycených mastných kyselin, a naopak snížení mastných kyselin s krátkým řetězcem. Nález snížené syntézy sfingomyelinu jde ruku v ruce se zvýšením ROS (Reactive Oxygen Species) a s poklesem sekrece inzulinu.

Volné mastné kyseliny narušují působení inzulinu na různých úrovních. Tím, že podporují intracelulární hromadění lipidových derivátů (diacylglycerol, ceramidy), přispívají k oxidačnímu stresu, působí prozánětlivě a navozují mitochondriální dysfunkci.

Na bližší prozkoumání ještě čeká metabolismus (soubor produktů metabolismu) střevních bakterií, který by mohl představovat slibný zdroj biomarkerů a zároveň by zde mohl být i intervenční prostor (ovlivněním složení střevní mikrobioty). Těmito možnostmi se zabývá molekulární nutriční epidemiologie (17).

Mezi biomarkery a zároveň možné terapeutické cíle počítáme i tzv. miRNA. Jedná se o krátké nekódující molekuly RNA vážící se do oblasti 3'konce své cílové mRNA. Tím dochází k inhibici procesu translace (tj. doslova překlad, kdy podle přítomnosti určité trojice, tj. tripletu nukleotidů

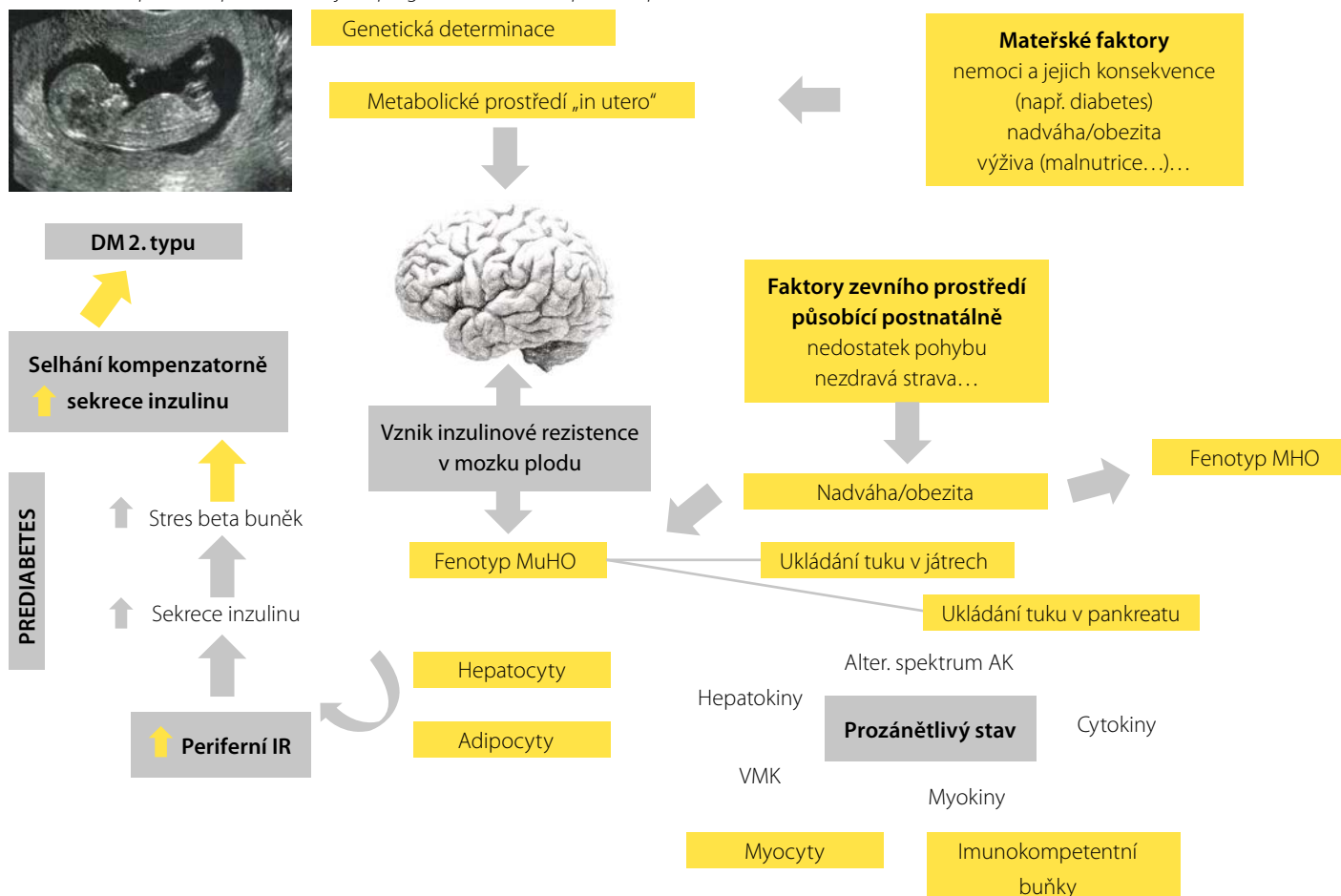
ve vláknu RNA, je přiřazena určitá aminokyselina do vznikající bílkoviny). Mikro-RNA ovlivňují typicky více genů, jedná se o stabilní molekuly, které nacházíme v různých tělesných tekutinách. Co se týká léčebného potenciálu – uvedla bych jako příklad redukcí hyperglykemie u myšího modelu navozenou tzv. umlčením („silencing“) miRNA-107 a 103 (8).

S implementací nových biomarkerů do praxe si ale musíme vždy položit otázku, zda přinesou něco opravdu nového ve srovnání s těmi stávajícími. Navíc stanovení některých z výše uvedených látek je velmi citlivé na ovlivnění preanalytickou chybou (tj. chyba vzniká při odběru vzorku, skladování či během jeho transportu).

Možnosti ovlivnění progresu prediabetu do diabetu

Naděje byly vkládány v antidiabetika cílená na snížení inzulinové rezistence (metformin, pioglitazon) (20). V současnosti ale převládá názor, že tato medikace vlastně maskuje přechod prediabetu do diabetu. Navíc každý lék má (byť minimální) nežádoucí účinky. Tím se dostáváme k preventivnímu opatření, které nemá nežádoucí účinky, je efektivní, ale zásadní problém je s adherencí osob. Je to tradiční doporučení zdravého životního stylu. Podle recentních publikací je úprava životosprávy nejlepší možností ovlivnění přechodu prediabetu v diabetes (21). Ostatně to již dříve ukázaly výsledky studie DPP a návažné studie DPPOS (tj. Diabetes Prevention Program Outcomes Study). Jen připomenutí, že studie DPP probíhala mezi lety 1996–2001 v 27 centrech U. S. A. a bylo do ní vzato více než 3000 účastníků, kteří byli randomizováni do tří skupin (změna životního stylu, resp. podávání metforminu, resp. placebo) (22).

Byly publikovány i práce poukazující na to, že i mezi těmi skutečně spolupracujícími existují osoby, které na intervenci (dietní/pohybovou/kombinovanou) reagují méně či vůbec. Bylo poukázáno na to, že takovou skupinu non-respondérů mohou představovat osoby s prediabetem a potvrzenou diagnózou NAFLD. Je třeba se tedy zaměřit zejména na opatření, která mají potenciál redukovat přítomnost tukové tkáně v játrech. Obecně to je dieta se sníženým obsahem sacharidů, nasycených tuků, s preferencí potravin s nízkým glykemickým indexem a výživových doplňků obsahujících n-3 polynenasycené mastné kyseliny. Tedy opravdu „nic nového pod sluncem“. Odpověď i na tuto intervenci je ovšem individu-

Obr. 1. Koncept vzniku prediabetu a jeho progresu do diabetu (upraveno podle 10)

AK (aminokyseliny); IR (inzulinová rezistence); MHO (Metabolically Healthy Obesity); MUHO (Metabolically Unhealthy Obesity); VMK (volné mastné kyseliny)

ální. Svou roli bude sehrávat i střevní mikrobiom. Vysoce účinným nástrojem ke snížení množství hepatálního tuku je pohyb, i zde ale existují non-respondéři. Uplatňují se přitom například varianty genu pro adiponektinový receptor či genu pro transkripční faktor PPAR δ . V provedených svalových biopsiích těchto non-respondérů byla identifikována odlišná transkripční odpověď v reakci na zátěž a bylo nalezeno i odlišné spektrum produkovaných myokinů (10).

Bohužel musím tedy konstatovat, že to nejlepší, co můžeme doporučovat jako prevenci (pre)diabetu, je pohyb a zdravá strava. Klíčovou cílovou skupinou by pak měly být ženy v reprodukčním věku, kde je navíc takřkajíc ve hře i zdraví dalších generací.

Ke zdravému životnímu stylu je potřeba důsledně vést děti, aby potřeba pohybu a preference zdravých potravin byla pro ně pak v dospělosti zcela přirozená. Zásadní problém vidím zejména v nedostatku adekvátní pohybové aktivity. Děti se dnes buď věnují sportu intenzivně (často přímo na vrcholové úrovni) nebo se mu nevěnují vůbec a veškerý

volný čas tráví u počítače nebo s mobilním telefonem. Nejde jen o prosté trávení volného času. Útěk do virtuálního světa mobilních technologií podpořený konzumací energeticky vysoce densních (bohužel ale chutných a celkem levných) potravin představuje velmi nešťastný způsob „vyrovnávání se“ se stresem (používán je anglický výraz „coping strategies“). Navíc moderní doba přináší nové formy stresu pramenící z důrazu na výkon a úspěch, který je hodnocen především ekonomickým úspěchem jednotlivce. Tento přístup pak vede k tomu, že psychická nepohoda (stres) zasahuje sociálně úspěšné jedince (v důsledku pracovního přetížení), ale výrazně jsou ovlivněny i sociálně slabší vrstvy v důsledku sociální deprivace. Výše uvedená forma tzv. „coping strategies“ je naneštěstí dostupná i pro sociálně slabší jedince (23).

Nejllepší je jistě volit řešení, která se již osvědčila a pouze je případně poupravit (např. podle cílové skupiny či národních specifik). Považuji za logické zvolit úspěšný intervenční model použitý ve studii DPP. Základem pohybové aktivity vedoucí k realisticky naplánované hmotnostní

redukci (dané negativní energetickou bilancí cca 700 kcal/týden) bylo doporučení 150 minut rychlé chůze týdně.

V dietní intervenci DPP studie považují za velmi dobré to, že účastníkům bylo doporučováno nejdříve snížit příjem tuku, ale nesnižovat zprvu výrazně celkový energetický příjem. Jídelní zvyklosti byly tak měněny bez skokových zásadních změn, které jsou sice účinné, ale jen krátkodobě.

Velice propracované měla DPP studie část edukační a také strategie na udržení dlouhodobé adherence k postupně měněnému životnímu stylu. Základem edukace bylo 16 sezení zaměřených na různé aspekty zdravého životního stylu, včetně zvládání stresu. Uplatňovány byly techniky podpory účastníků na individuální (včetně individuálního koučingu) i skupinové bázi, důraz byl kladen na pravidelný kontakt se členy odborného týmu studie (22). Zde bych jen poznamenala, že podporu adherence je možné s úspěchem realizovat pomocí mobilních technologií, což je zvláště blízké právě mladé generaci.

Způsoby ovlivnění nárůstu počtu osob s prediabetem či diabetem 2. typu by tedy

byly. Takové projekty vyžadují ale centralizaci a podporu (verbální i finanční) z řídicích míst.

Zdravotní problém se tak stává již spíše problémem čistě ekonomickým a sociálním a měl by

se stát politickým tématem, které by bylo široce medializováno.

LITERATURA

1. IDF Diabetes Atlas 8th Edition (2017) <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>, 19. 6. 2018
2. <http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/pece-nemocne-cukrovkou>, 19. 6. 2018
3. Brannick B, Wynn A, Dagogo-Jack S. Prediabetes as a toxic environment for the initiation of microvascular and macrovascular complications. *Exp Biol Med* (Maywood). 2016 Jun; 241(12): 1323–1331.
4. Pelikánová T. Klasifikace a patogeneza diabetu. V: Pelikánová T, Bartoš V a kol. *Praktická diabetologie*. 6. aktualizované a doplněné vydání. Maxdorf, s. r. o., Praha, 2018: s. 60–131.
5. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002 Feb 7; 346(6): 393–403.
6. Bartoš V. Základní poznatky o diabetu. V: Pelikánová T, Bartoš V a kol. *Praktická diabetologie*. 6. aktualizované a doplněné vydání. Maxdorf, s. r. o., Praha, 2018: s. 12–59.
7. Jiang R, Manson JE, Meigs JB, Ma J, Rifai N, Hu FB. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *JAMA*. 2004 Feb 11; 291(6): 711–717.
8. Vaishya S, Sarwade RD, Seshadri V. MicroRNA, Proteins, and Metabolites as Novel Biomarkers for Prediabetes, Diabetes, and Related Complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Apr 23; 9: 180. doi: 10.3389/fendo.2018.00180. eCollection 2018.
9. Yi F, Brubaker PL, Jin T. TCF-4 mediates cell type-specific regulation of proglucagon gene expression by beta-catenin and glycogen synthase kinase-3beta. *J Biol Chem*. 2005 Jan 14; 280(2): 1457–1464.
10. Häring HU. Novel phenotypes of prediabetes? *Diabetologia*. 2016 Sep; 59(9): 1806–1818
11. Stefan N, Häring HU. The metabolically benign and malignant fatty liver. *Diabetes*. 2011 Aug; 60(8): 2011–2017.
12. Stefan N, Häring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Oct; 1(2): 152–162.
13. Wagner R, Machann J, Lehmann R, Rittig K, Schick F, Lenhart J, Artunc F, Linder K, Claussen CD, Schleicher E, Fritsche A, Häring HU, Weyrich P. Exercise-induced albuminuria is associated with perivascular renal sinus fat in individuals at increased risk of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012 Jul; 55(7): 2054–2058.
14. Heni M, Machann J, Staiger H, Schwenzer NF, Peter A, Schick F, Claussen CD, Stefan N, Häring HU, Fritsche A. Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010 Mar; 26(3): 200–205.
15. Kullmann S, Heni M, Veit R, Scheffler K, Machann J, Häring HU, Fritsche A, Preissl H. Selective insulin resistance in homeostatic and cognitive control brain areas in overweight and obese adults. *Diabetes Care*. 2015 Jun; 38(6): 1044–1050.
16. Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med*. 2007 Feb; 24(2): 137–144.
17. Guasch-Ferré M, Hruby A, Toledo E, Clish CB, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Hu FB. Metabolomics in Prediabetes and Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2016 May; 39(5): 833–846.
18. Kolberg JA, Jørgensen T, Gerwien RW, Hamren S, McKenna MP, Moler E, Rowe MW, Urdea MS, Xu XM, Hansen T, Pedersen O, Borch-Johnsen K. Development of a type 2 diabetes risk model from a panel of serum biomarkers from the Inter99 cohort. *Diabetes Care*. 2009 Jul; 32(7): 1207–1212.
19. Shoukry A, Bdeer Sel-A, El-Sokkary RH. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 and vitamin D-binding protein as biomarkers for early detection of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Biochem*. 2015 Oct; 408(1–2): 25–35.
20. Hostalek U, Gwilt M, Hildemann S. Therapeutic Use of Metformin in Prediabetes and Diabetes Prevention. *Drugs*. 2015 Jul; 75(10): 1071–1094.
21. Kerrison G, Gillis RB, Jiwani SI, Alzahrani Q, Kok S, Harding SE, Shaw I, Adams GG. The Effectiveness of Lifestyle Adaptation for the Prevention of Prediabetes in Adults: A Systematic Review. *J Diabetes Res*. 2017; 2017: 8493145. doi: 10.1155/2017/8493145. Epub 2017 Apr 16.
22. Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care*. 2002 Dec; 25(12): 2165–2171.
23. Southwick SM, Vythilingam M, Charney DS. The psychobiology of depression and resilience to stress: implications for prevention and treatment. *Annu Rev Clin Psychol*. 2005; 1: 255–291.