

Prediabetes – 2009

J. Rybka

Diabetologické centrum Interní kliniky IPVZ Praha a Krajské nemocnice T. Bati, a. s., Zlín, přednosta doc. MUDr. Čestmír Číhalík, CSc.

Souhrn: Koncepce prediabetu byla diskutována již od 50. let minulého století. Po roce 1980 se vžilo doporučení expertů WHO třídit diabetes podle vývojových stadií a současně byly v tomto doporučení vyčleněny statisticky významné rizikové skupiny, u nichž se diabetes pravděpodobně objeví v budoucnu. Termín Impaired Glucose Tolerance (IGT) byl zaveden WHO oficiálně v roce 1979, později byla přidána další kategorie změn glukózového metabolismu Impaired Fasting Glucose – IFG. Pojem prediabetes mellitus začal být opět užíván po roce 2000 a v roce 2003 začala být používána diagnostická kritéria pro vymezení diabetu a prediabetu. Postupně byla dokladována asociace hyperglykemie i dalších metabolických odchylek u diabetiků 2. typu, které vytvářejí podmínky pro rozvoj aterosklerózy. V posledním desetiletí byly publikovány opětovně různé publikace věnující se abnormalitám glukózového metabolismu a později prohlášení ADA, IDF i dalších organizací, ve kterých jsou publikovány metody screeningu, diagnózy, monitoringu, resp. terapie prediabetu. Recentně Americká diabetická asociace jasně vymezuje diagnózu prediabetu a prediabetes je definován v rámci onemocnění diabetem. Prediabetes/diabetes je odrazem kontinua rizika mikrovaskulárních a makrovaskulárních následků. Z těchto důvodů byly vypracovány metody, jak oddálit progresi od prediabetu k diabetu. Panel expertů ADA navrhuje, že osoby s prediabetem by měly být zařazeny do programu intenzivní intervence do životního stylu, u vymezené skupiny rizikových osob přichází v úvahu terapie metforminem. Další metody prevence budou uváděny do praxe podle výsledků nových studií.

Klíčová slova: stadia diabetu – diabetes mellitus 2. typu – Impaired Glucose Tolerance – Impaired Fasting Glucose – screening – diagnóza – monitoring – terapie prediabetu – metformin

Prediabetes – 2009

Summary: The concept of prediabetes has been discussed since the 1950's. After 1980, WHO expert guidelines on the classification of diabetes according to its stages of development became common. These guidelines also included statistically significant risk groups with diabetes likely to develop in the future. The term Impaired Glucose Tolerance (IGT) was officially introduced by WHO in 1979, with an additional category referring to changes in glucose metabolism to be included later on – the Impaired Fasting Glucose – IFG. The term prediabetes mellitus began to be used again after 2000, and after 2003 diagnostic criteria to delimit diabetes and prediabetes came into use. Progressively, evidence was gathered on the involvement of hyperglycaemia and other metabolic abnormalities in patients with type 2 diabetes in creating conditions for the development of atherosclerosis. The last decade saw re-emerging publications dealing with the abnormalities of glucose metabolism, and subsequent statements from ADA, IDF and other organisations proposing the techniques of screening, diagnosis, monitoring and/or therapy of prediabetes. Recently, the American Diabetes Association clearly specifies the diagnosis of prediabetes, whereby prediabetes is defined within the scope of the diabetic disease. Prediabetes/diabetes reflect the continuum of the risk of microvascular and macrovascular outcomes. For these reasons, methods have been developed to delay the progression of prediabetes to diabetes. An ADA panel suggests that individuals with prediabetes should be enrolled in a program of intensive lifestyle intervention, with a specific group of patients at risk to be considered for therapy with metformin. Additional methods of prevention will be introduced into practice on the basis of new studies.

Key words: stages of diabetes – type 2 diabetes mellitus – Impaired Glucose Tolerance – Impaired Fasting Glucose – screening – diagnosis – monitoring – prediabetes therapy – metformin

Úvod

Koncepce prediabetu byla diskutována již od poloviny minulého století jak epidemiology [30] a patofyziology [55], tak kliniky [31]. Komise expertů Světové zdravotnické organizace (SZO) při svém zasedání v roce 1964 v Ženevě uvádí Fitzgeraldovu definici jednotlivých diabetických stavů:

1. potenciální diabetici – osoby, u nichž lze cukrovku s odůvodněnou jistotou předvídat; u těchto osob je ještě glukózový toleranční test normální

2. latentní diabetici – osoby, u kterých je sice GTT normální, ale u nichž je známo, že při infekcích nebo jiných zátěžích (provokačních testech) byly zjištěny abnormální glykemické reakce
3. nemocní s bezpříznakovým diabetem (subklinický diabetes)
4. nemocní s klinicky manifestní cukrovkou

Již tehdy někteří autoři razili pro počáteční stavy výraz prediabetes. V tomto období byla diagnóza predia-

betu po stránce klinické jen retrospektivní. Většina autorů se také klonila k tomu, že se může počítat doba prediabetu již od koncepce, při které se přenáší dědičná diabetická vloha, tzv. protodiabetes. Časem se dostaví snížená glukózová tolerance, nejdříve při stresových situacích, později je hyperglykemie trvalá a objeví se klinické příznaky – diabetes manifestní [18,50] (schéma 1).

Koncepce prediabetu navrhované po roce 1950 byly nahrazeny v roce

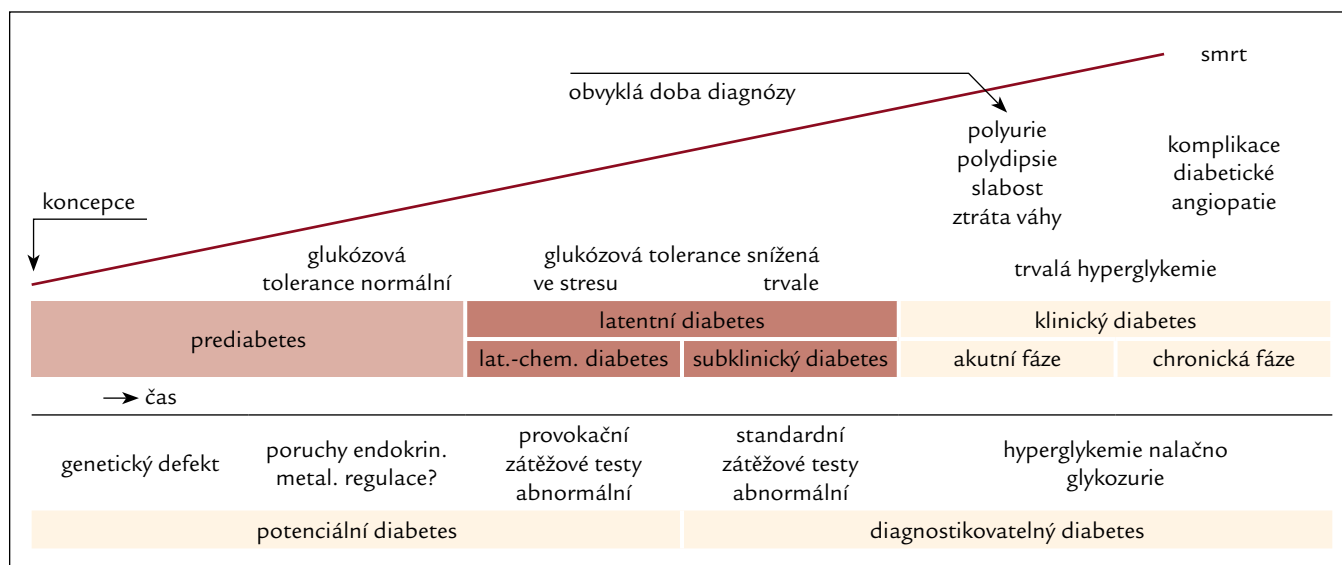
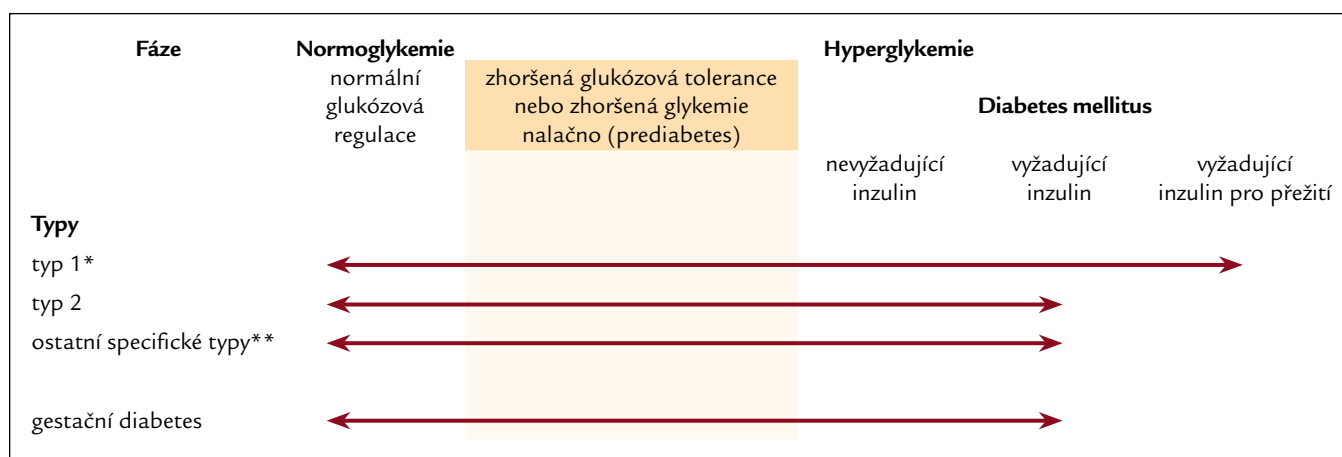


Schéma 1. Schéma průběhu a rozpoznání diabetu. Upraveno podle [30].



Obr. 1. Stadia diabetu. Podle [65].

1980 funkčně podobným doporučením expertů WHO, kteří navrhli třídění diabetu podle vývojových stadií a byly vyčleněny statisticky významné rizikové skupiny, u nichž se diabetes pravděpodobně objeví v budoucnu (potenciální diabetici) [20,33]. Koncept prediabetického stavu znovu zavedl Tommy Thompson, tajemník britského Ministerstva zdravotnictví, který upozornil na závažnost zjištěné porušené glukózy tolerance, resp. hraniční glykemie nalačno a její vysoké riziko.

Stadia diabetu

Termín impaired glucose tolerance (IGT) – porušená glukózová tolerance (PGT) byl zaveden SZO oficiálně až v roce 1979. Původně měla tato kategorie (IGT) identifikovat pacienty se

zvýšeným rizikem rozvoje DM. V současnosti nabývá stále více na důležitosti i souvislost IGT se zvýšeným rizikem KV onemocnění a celkovou zvýšenou mortalitou, což je doloženo analýzami četných studií. Spojitost postprandiální glykemie (PPG) s rizikem kardiovaskulárních onemocnění a celkové mortality byla prokázána např. ve studii DECODE [10] a potvrzena i výsledky dalších studií.

Asociace hyperglykemie (PPG) s dalšími odchylkami u diabetiků 2. typu vytvářejí podmínky pro rozvoj aterosklerózy jako důsledek kumulativního vlivu postprandiální hyperglykemie. I když se riziko pro vznik diabetu a kardiovaskulární (KV) morbiditu a mortalitu začíná zvyšovat už před hodnotou glykemie 7,8 mmol/l, zatím definice WHO/IDF

z roku 2006 pro IGT zůstává nezměněna, je nutno brát hodnotu 2 hod PGC glykemie za kontinuálně proměnnou veličinu a hodnotit ji spolu s ostatními rizikovými faktory [9,48] (obr. 1).

Později byla přidána další kategorie změn glukózového metabolismu – impaired fasting glucose (IFG) – porušená glykemie nalačno (PGL), resp. hraniční glykemie nalačno (HGL). Z hlediska patofyziologie je zvýšení hladin glykemie nalačno (HGL) metabolická abnormalita – odezva na poruchu v citlivosti na působení inzulínu – inzulinovou rezistenci. PGT je z hlediska patofyziologického způsobena především poruchou časné první fáze inzulinové sekrece [41].

Prevalence diabetu v celém světě i u nás enormně narůstá. Celosvět-

toť se předpokládá, že mezi roky 2000 a 2005 se počet diabetiků ve světě zdvojnásobil. Na tomto enormně narůstajícím počtu diabetiků se podílí zejména diabetes 2. typu. Podle epidemiologických údajů ÚZIS bylo v ČR k 31. 12. 2008 hlášeno celkem 760 400 diabetiků, z nichž 92,8% bylo klasifikováno jako diabetes 2. typu.

Stejně tak se významně zvyšuje prevalence obezity a ČR patří k zemím s nejvyšším výskytem obezity v Evropě. Podle různých údajů má vyšší než normální hmotnost 50–70% populace. Příčinou současného prudkého nárůstu jak diabetu, resp. metabolického syndromu, tak i aterosklerózy a jejích komplikací a dalších „civilizačních onemocnění“ evidentně není markantní změna genetického fondu lidstva, ale nejpravděpodobněji se jedná o důsledek tzv. západního stylu života.

Prediabetes mellitus

Výskyt diabetu je vyšší u osob s dalšími přítomnými rizikovými faktory – obezitou, dyslipoproteinemií, hypertenzí a dalšími onemocněními sdruženými v tzv. Reavenově metabolickém syndromu, který se vyskytuje v běžné populaci až ve 44%. Hyperglykemie je jedním z projevů metabolického syndromu. Staronový pojem prediabetes mellitus (PDM) začal být opět užíván po roce 2000 a v roce 2003 začala být používána diagnostická kritéria pro vymezení diabetu a prediabetu (tab. 1).

Podle těchto kritérií se udává v Evropě asi 11–12% dospělé populace s prediabetem a v Asii až asi 15%. George Alberti, který se problému prediabetu při svém vystoupení na světových diabetologických kongresech věnuje, uvedl na kongresu ADA 2008, že v roce 2007 je na světě 309 milionů jedinců s porušenou glukózovou tolerancí (IGT) a lze očekávat, že v roce 2025 jich bude 419 milionů. Relativní závažnosti různých rizikových faktorů pro životní riziko diabetu je však nutno ještě dále zkoumat, jak vyplynulo ze závěrů studie UKPDS i desetileté postintervenční studie UKPDS

Tab. 1. Prediabetes a diabetes – hraniční kritéria glykemií.

	2 hod po 75 g glukózy	glykemie nalačno (mmol/l)
NGT	< 7,8	< 5,6
prediabetes	7,8–11,0 (PGT)	5,6–6,9 (HGL)
diabetes	≥ 11,1	≥ 7,0

NGT – normální glukózová tolerance, PGT – porušená glukózová tolerance, HGL – hraniční glykemie nalačno

[24,25]. Závěry obou těchto studií nasvědčují tomu, že patofyziologické procesy vedoucí k hyperglykemii probíhají dlouho před stanovením diagnózy diabetu 2. typu. Během doby byly také sesbírány důkazy o tom, že jak makrovasculární, tak mikrovaskulární komplikace vznikají již v období mírného zvýšení glykemie, a tato hranice není stále ještě definitivně určena. Toto byl jeden z hlavních důvodů, proč tomtuto dlouhému období zvýšené (i přechodné) hyperglykemie, jež předchází tomu, co nazýváme klinický manifestní diabetes, byl přisouzen termín prediabetes. To však neznamená, že si toto vymezení dělá nároky na přesné, zcela exaktní určení prediabetického stavu. Formulaci oficiálních směrnic si vynutila stoupající prevalence diabetu spojená se stoupajícími náklady na léčbu diabetu a jeho komplikací i doklady ve prospěch prevence diabetu. Bylo však zřejmé, že prediabetes představuje do jisté míry jen nahodilé „hranice“ ve snaze vymezit riziko. Rozdílné pojetí definice prediabetu vyplývají ze skutečnosti, že riziko diabetu je stav lineární bez ambiciózního prahu. Z toho vyplývá, že již vžitě termíny normoglykemie, prediabetes a diabetes představují arbitrální vydělení těchto jednotlivých stadií v rámci onemocnění diabetem. Tomu odpovídají i zveřejněná prohlášení ADA, IDF i dalších organizací uveřejněná v roce 2007 a 2008, stejně tak jako sdělení různých autorů [8], ve kterých jsou publikovány metody screeningu, diagnózy, monitoringu, resp. terapie prediabetu, i když v jednotlivostech, zvláště v přístupu k prevenci diabetu jsou rozdíly. Ve stejné době byly zveřejněny i četné úvahy ve

zprávách WHO i IDF věnujících se definici a diagnóze diabetu a mírné hyperglykemie v tom smyslu, že by se nahradila kategorie mírně zvýšené hyperglykemie celkovým vyhodnocením jak rizika diabetu, tak kardiovaskulárního poškození, nebo obou. V těchto souvislostech hodnota glykemie byla zvažována jen jako průběžná, proměnná kontinuální veličina [3,5].

Alberti se na loňském kongresu ACE [1] vyjádřil v tom smyslu, že účelem označení člověka jako prediabetika by měla být identifikace těch, u nichž je vysoké riziko vzniku diabetu a kardiovaskulárního (KV) onemocnění. Uvedl přehled studií na ostrově Mauricius v letech 1987, 1992 a 1998. Obyvatelstvo ostrova se skládá ze tří etnických skupin – asijských Indiánů, černochů (Kreolů) a Číňanů, jež spolu tvoří 2/3 světové populace, takže je to vynikající model. U osob jen s IGT nebo jen IFG bylo do 10 let 3,1–3,2krát vyšší riziko diabetu, zatímco u osob s obojím bylo zvýšení rizika diabetu téměř 5násobné, což vede Albertiho k tomu, že zdůrazňuje užitečnost oGTT. Za desetiletí 1/3 osob s IFG nebo IGT přešla k normální glukózové toleranci, 1/3 progredovala k diabetu a 1/3 měla dále prediabetes, třebaže frekvence progresu se v novějších studiích zřejmě zhoršuje [54]. Vyslovil se také, že skutečné mezní body dnes používané – rozhodovací meze diagnostických kritérií prediabetu, resp. diabetu, nemusí být trvale platné. Horním limitem je kritérium diabetu, kdežto dolním je nahodilé číslo. Šlo by snad jednoduše změnit dnešní terminologii a posuzovat osoby s IFG nebo IGT, že mají vlastně diabetes, jak by tomu např.

Tab. 2. Kritéria pro testování na prediabetes a diabetes u asymptomatických dospělých jedinců [7].

1. Testování by se mělo zvažovat u všech dospělých osob s nadváhou ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$), které mají další rizikové faktory:
 - fyzická nečinnost
 - přímý příbuzný s diabetem
 - členové rizikové etnické populace (např. afr. Amer., Latino, nativní Am., asij. Am. Pacif. ostrovní)
 - ženy, které porodily dítě vážící $> 4,5 \text{ kg}$ nebo s diagnózou gestačního diabetu
 - hypertenze ($\geq 140/90 \text{ mm Hg}$ nebo na terapii hypertenze)
 - HDL-cholesterol $< 35 \text{ mg/dl}$ ($0,90 \text{ mmol/l}$), resp. triglyceridy $> 250 \text{ mg/dl}$ ($2,82 \text{ mmol/l}$)
 - ženy se syndromem polycystických ovarií (PCOS)
 - IGT nebo IFG při předchozím testování
 - jiné klinické stavy spojené s inzulinovou rezistencí (např. silná obezita, acanthosis nigricans)
 - historie CVD
2. Za absence výše uvedených kritérií by mělo testování na prediabetes a diabetes začít ve stáří 45 let
3. Jsou-li výsledky normální, testování by se mělo opakovat minimálně v 3letých intervalech s uvážením častějšího testování v závislosti na počátečních výsledcích a stavu rizika.

* U některých etnických skupin může být rizikový BMI nižší.

nasvědčovalo zjištění diabetické retinopatie u populací osob s prediabetem. Alberti také uvádí, že první fáze sekrece inzulinu začne být abnormální počínaje glykemií nalačno 95 mg/dl ($5,2 \text{ mmol/l}$), a vyslovil také domněnku, že pro riziko KV onemocnění neexistuje žádný skutečný hraniční bod a že není zcela jasné, proč riziko zvýšené postprandiální glykemie přesahuje riziko zvýšené glykemie nalačno.

Jak postupovat při detekci jedinců s prediabetem?

Měli bychom vycházet z vyhodnocení tradičních rizikových faktorů [46,64]. Nověji doporučila specifický screening pro DM2T U.S. Preventive Services Task Force [62] u asymptomatických dospělých s přetrvávajícím TK léčeným nebo neléčeným, více než $135/80 \text{ mm Hg}$, a neshledala dostatečné doklady pro screening asymptomatických dospělých s $\text{TK} < 135/80 \text{ mm Hg}$. Již před léty byl navržen fázovitý způsob detekce prediabetu. Jedna z možností by byla začít dotazníkem [39,60] doplněným měřením obvodu pasu a pak následné měření glykemie nalačno a potom oGTT. Další potenciální

screeningové testy nejčastěji diskutované byly vyšetření 2hodinové postprandiální glukózy nebo HbA_{1c} . IHS doporučovala a doporučuje oGTT, přestože výsledky oGTT jsou v počátečním stadiu prediabetu variabilní, pokud to zdroje umožní [28]. ADA se přiklonila k provádění oGTT s cílem identifikovat jedince s IGT [46]. Podobně IDF doporučuje screening s následným oGTT, pokud je FPG zvýšen na $6,1\text{--}6,9 \text{ mmol/l}$ [2].

Je-li FPG zvýšená, je důležité zvážit oGTT, a to z několika důvodů: glykemie nalačno samotná může minout detekci asi u 30 % případů diabetu typu 2 [7,64]. Riziko progresu diabetu je přibližně dvojnásobně vyšší, je-li u jedince diagnóza jak IFG, tak IGT ve srovnání s izolovanými diagnózami IFG nebo IGT samotnými [22]. Kromě toho je KV riziko větší u jedinců s IGT nebo diabetem na základě jejich dvouhodinové postprandiální glykemie [10].

Při posuzování screeningů diabetu rovněž stoupá zájem o provádění HbA_{1c} . Jeho hodnoty odrážejí chronické glykemické změny za určitou dobu. Kromě toho při nižších hodnotách (např. $< 7,3\%$ – dle DCCT) hod-

noty HbA_{1c} velkou měrou odrážejí postprandiální podíl na hyperglykemii, což je počáteční příznak v progresi diabetu [41]. Kromě toho je HbA_{1c} dobrým prediktorem rizika jak makrovaskulárních, tak mikrovaskulárních komplikací [40,43,53].

I když nebyla definitivně prokázána efektivnost časně identifikace prediabetu a diabetu hromadným testováním asymptomatických jedinců, prediabetes i diabetes splňují stanovená kritéria pro stavy, při nichž je včasná detekce na místě [63]. Než je diagnóza DM2T stanovena, předchází dlouhá asymptomatická fáze, kdy trvání glykemického břemene je silným prediktorem nepříznivého výsledku a představuje významnou společenskou zátěž [33]. Z nedávných studií je zřejmé, že jsou pro testování prediabetického stavu nejvhodnější buďto FPG (test praktičtější, snadno proveditelný a méně drahý), nebo oGTT, který identifikuje osoby buďto s IFG, nebo IGT, a tudíž více osob s prediabetem se zvýšeným rizikem vzniku diabetu a kardiovaskulárních postižení. oGTT je užitečnější pro lepší definování rizika diabetu. Oba testy nutně nedetekují tytéž prediabetické jedince. Již bylo poznamenáno, že hromadný screening nemusí být správně zacílen, tzn. že nemusí být testování všichni jedinci s rizikem [17].

Průměrné roční riziko vzniku diabetu v běžné populaci je přibližně $0,7\%$ [47], zatímco riziko u osob s hraniční glykemií nalačno nebo s porušenou glukózovou tolerancí je asi $5\text{--}10\%$ ročně, a samozřejmě vyšší, pokud jde o obě poruchy, tzn. prediabetes [22]. Dá se předpokládat, že pokud nedojde k intenzivní změně životního stylu, resp. dalším preventivním opatřením, dochází k manifestaci diabetu v dalších letech až ve více než 70% [49,52]. To souvisí se správností intervalu pro testování diabetu. Široký konsensus týkající se optimálního intervalu pro screening zatím neexistuje. ADA doporučuje testování na prediabetes a diabetes ve věku 45 let, dříve v případě nadváhy a minimálně jednoho rizikového fak-

toru diabetu. Pokud je počáteční testování normální, je doporučeno opakovat testování každé tři roky, ale může to být častěji v závislosti na počátečních výsledcích a rizikovém stavu [33,64]. Je malá pravděpodobnost, že jedinec do tří let od negativního výsledku testu dostane signifikantní komplikace diabetu. Australské doporučení je rigoróznější, akceptuje libovolný interval opakování testu a navrhuje opětovné testování oGTT po 12 měsících s následnými kontrolami na základě individuálních rizik [61]. IHS doporučuje dokonce monitoring glykemie každých šest měsíců (tab. 2).

Americká diabetická asociace na základě zprávy komise expertů zaujala následující stanovisko, které jasně vymezuje diagnózu prediabetu: hyperglykemie, nikoli dostatečná pro splnění kritérií pro diabetes, je kategorizována buďto jako zhoršení glykemie nalačno (IFG), nebo zhoršená glukózová tolerance (IGT), a to v závislosti na tom, zda je identifikována prostřednictvím FPG nebo oGTT:

- IFG = FPG 100 mg/dl (5,6 mmol/l) až 125 mg/dl (6,9 mmol/l)
- IGT = 2hod plazmatická glukóza 140 mg/dl (7,8 mmol/l) až 199 mg/dl (11,0 mmol/l)

IFG a IGT byly oficiálně označeny jako „prediabetes“. Obě kategorie prediabetu jsou rizikovými faktory budoucího diabetu a KV onemocnění (CVD) [46].

Screening na diabetes 1. typu

Obecně se osoby s diabetem 1. typu prezentují akutními symptomy diabetu a výrazně zvýšenou glykemií, přičemž většina případů je diagnostikována s nástupem hyperglykemie. Avšak doklady ze studií diabetu 1. typu nasvědčují tomu, že měření ostrůvkových protilátek identifikuje jedince s rizikem vzniku diabetu 1. typu. Takové testování může být správné u rizikových jedinců, např. s předchozí přechodnou hyperglykemií, nebo u osob s přímými příbuznými s diabetem 1. typu, v kon-

Tab. 3. Souhrn vybraných studií prevence diabetu [7].

Studie	n	Průměrná doba sledování (roky)	Intervence	Snížení relativního rizika diabetu ve srovnání s placebem (%)
Da QingStudy [37]	577	6	dieta zátěž dieta + zátěž	31 46 42
Finnish Diabetes Prevention Study [60]	522	3,2	dieta + aktivita	58
Kosaka et al [36]	458	4	dieta + aktivita dieta + aktivita metformin	67,4 58 31
DPP [34]	3 234	2,8	životní styl metformin	28,5 26,4
STOP-NIDDM [27]	1 429	3	akarbóza	25
XENDOS [59]	3 305	4	orlistat	37,3
DPP [35]	1 167	0,9	troglitazon	75
DREAM [16]	5 269	3	rosiglitazon	60
ACT NOW [11]	602	2,6	pioglitazone	81

textu klinických výzkumných studií. Nelze v současné době doporučovat rozsáhlé klinické testování asymptomatických málo rizikových jedinců, neboť by se ve všeobecné populaci identifikovalo velmi málo rizikových jedinců. Osobám s pozitivním screeningem by se mělo dostat poradenství ohledně daného rizika vzniku diabetu. Jsou prováděny klinické studie testující různé metody prevence diabetu 1. typu nebo reverzace počínajícího diabetu 1. typu u osob s doklady autoimunity [7].

Prevence/oddálení diabetu 2. typu

K úvahám o prevenci diabetu 2. typu byly již léta diskutovány otázky, které se staly také středobodem zájmu a cílené prevence manifestace diabetu v prediabetickém stadiu [14,58]:

1. prevence deteriorace glykemie
2. doporučení intenzivní změny životního stylu:
 - přetrvávání pozitivních vlivů intenzivních změn životní správy
 - dlouhodobý účinek farmakoterapie
 - vliv dlouhodobých preventivních opatření na úmrtnost a nemocnost
3. použití léků ovlivňujících vstřebávání živin
4. zahájení včasné antidiabetické terapie

Takovýto přístup k řešení poskytuje pak rámec pro uskutečňování cílené prevence diabetu (tab. 3).

Léčebná doporučení pro terapii diabetu

Všechny práce věnující se možnosti prevence diabetu 2. typu akceptují intenzivní intervenci do životního stylu coby úhelného kamene prevence diabetu. Dřívější randomizované řízené studie ukázaly, že osoby s rizikem vzniku diabetu (s IFG, IGT nebo obojím), pokud byly zařazeny do programů intenzivní modifikace životního stylu, signifikantně snižují nástup diabetu [12, 13,60]. Ve všech těchto programech byl uplatněn podpůrný program redukce 5–10% tělesné hmotnosti a zvýšené fyzické aktivity – střední zátěže na 150 min týdně. V řadě těchto programů byl uplatněn také program řízeného poradenství v tomto smyslu.

Avšak existují rozdíly ve zvažování farmakoterapie. Australské prohlášení doporučuje počáteční terapii intenzivní změnou životního stylu minimálně šest měsíců, nežli se začne uvažovat o farmakoterapii [61]. Směrnice IHS zvažují metformin na individuální bázi [28]. Podle výsledků studie DPP (Diabetes

Prevention Program) je doporučován metformin u osob, u nichž byl větší benefit z terapie metforminem ve srovnání s životním stylem (tj. stáří < než 60 let a BMI ≥ 35 kg/m²) [11,12,45]. Řada autorů publikovala doporučení, kdy eskalovat terapii v léčbě prediabetu/diabetu. Mnozí jsou ve shodě i se závěry studie DPP, že pokud HbA_{1c} stoupne na hodnoty $\geq 7,0\%$ – DCCT, je na místě postoupit terapii (farmakoterapii) s cílem minimalizovat dlouhodobé komplikace [8,35,45,46]. Byla provedena řada studií, ve kterých byla kromě intervencí životního stylu používána farmakoterapie. Na základě výsledků již zmíněných klinických studií a známých rizik progresu prediabetu k diabetu došel ADA Consensus Development Panel [46] k závěru, že by u osob s prediabetem IGT, resp. IFG měl být zahájen program změny životního stylu, a pokud se týká farmakoterapie pro prevenci diabetu, dospěl konsensus ke shodě, že jedinou látkou používanou pro prevenci diabetu by měl být metformin. Použití metforminu bylo doporučeno jen u velmi rizikových osob (kombinace IGT a IFG s obezitou a ve stáří pod 60 let s minimálně jedním rizikovým faktorem diabetu) [7].

Monitorování prevence diabetu

Monitorování na vznik u osob s prediabetem by se mělo provádět každoročně [7]. Australské prohlášení akceptuje opětovné testování pomocí oGTT po 12 měsících s následnými kontrolami na základě individuálních rizik a výsledků testování [61]. Doporučuje se monitoring glykemického stavu s intervalovými (např. pololetními testy FPG a HbA_{1c}) s cílem posoudit zhoršení stavu. oGTT lze zvažovat na individuální bázi, jestliže se v průběhu sledování změní významně terapie.

Závěr

Souhrnně lze říci, že počet diabetiků v celém světě enormně narůstá a na tomto nárůstu se významně podílí prevalence diabetu 2. typu a jeho výskyt

koreluje s výskytem dalších složek metabolického syndromu. Tím, že diabetes 2. typu narůstá v epidemických proporcích, představuje stále významnější jak osobní, tak i společenskou zátěž. Klinické diagnóze diabetu předchází mnoho let intermediární fáze nazývaná prediabetes. Prediabetes je nově definován v rámci onemocnění diabetu a jak prediabetes, tak diabetes jsou ve stejném spektru onemocnění. Jakákoliv odchylka od normální glykémie, tzn. i mírná hyperglykémie představovaná oběma kategoriemi, tzn. prediabetem/diabetem, je odrazem kontinua rizika makrovaskulárních a mikrovaskulárních následků. Při vyhodnocení rizika diabetu, kardiovaskulárního poškození nebo obou, je hodnota glykémie považována v těchto souvislostech za průběžnou, proměnnou kontinuální veličinu. V mnoha směrech není terapie prediabetu a terapie diabetu odlišná. Rovněž cíle jsou identické. Zahrnují co nejlepší kontrolu glykémie s cílem prevence morbidity a mortality. Americká diabetická asociace jednoznačně vymezila diagnostická kritéria prediabetu i metody, jak oddálit progresi od prediabetu k diabetu. Na základě klinických studií i známých rizik panel expertů ADA navrhuje, že osoby s prediabetem by měly být zařazeny do programu intenzivní intervence do životního stylu. Zatím za jedinou možnost farmakoterapie doporučuje ADA metformin u vymezené skupiny rizikových osob. Ostatní léky používané v prevenci/oddálení diabetu 2. typu zatím nejsou pro praxi doporučeny.

Výzkum a klinické snahy v prevenci diabetu budou pokračovat a další metody prevence budou uváděny do praxe podle výsledků nových, v současnosti probíhajících studií.

Literatura

1. Alberti KG. American College of Endocrinology – Consensus Conference – Washington DC, 21–22 July 2008.
2. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. *Diabet Med* 2007; 24: 451–463.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 1): S62–S67.
4. Burant CF. Medical Management of Type 2 Diabetes. 6th ed. Alexandria VA: American Diabetes Association 2008.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl 1): S61–S67.
6. Kaufman FR. Medical Management of Type 1 Diabetes. 5th ed. Alexandria VA: American Diabetes Association 2008.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2009. *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl 1): S13–S61.
8. Aroda VR, Ratner R. Approach to the patient with prediabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3259–3265.
9. Bloomgarden ZT. American College of Endocrinology Pre-Diabetes Consensus Conference: part one. *Diabetes Care* 2008; 31: 2062–2069.
10. DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003; 26: 688–696.
11. DeFronzo R, Banerji MA, Bray G et al. ACTos NOW for the Prevention of Diabetes (ACT NOW) Study. Paper presented at the American Diabetes Association 68th Scientific Sessions. June 2008, at Moscone Convention Center, San Francisco, California.
12. Diabetes Prevention Program. Protocol for the Diabetes Prevention Program version 4.4–May 18, 2001. Available from: <http://www.bsc.gwu.edu/dpp/3armprot.htmlvdoc,2001>. Accessed 15 September 2008.
13. Diabetes Prevention Program. Repeat glucose testing to confirm glucose tolerance status: implications for diagnosing diabetes in high risk adults (Abstract). *Diabetes* 2006; 55 (Suppl 1): 894P.
14. DPP Research Group. Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2003; 26: 977–980.
15. Dagenais GR, Gerstein HC, Holman R et al. DREAM Trial Investigators. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. *Diabetes Care* 2008; 31: 1007–1014.
16. Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC et al. DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *Prev Cardiol* 2007; 10: 48–51.

17. Genuth S, Alberti KG, Bennett P et al. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160–3167.
18. Foit R, Syllaba J et al. *Diabetes mellitus. 2. přepracované vydání.* Praha: Avicenum 1973.
19. Franz MJ, VanWormer JJ, Crain AL et al. Weight-loss outcomes: a systematic reviews and metaanalysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. *J Am Diet Assoc* 2007; 107: 1755–1767.
20. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D et al. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1108–1112.
21. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 78: 305–312.
22. Gerstein HC. Point: If it is important to prevent type 2 diabetes, it is important to consider all proven therapies within a comprehensive approach. *Diabetes Care* 2007; 30: 432–434.
23. Haluzík M, Svačina Š. *Metabolický syndrom a receptory PPAR.* Praha: Grada Publishing 2005.
24. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–1589.
25. Holman RR, Watkins PJ. UKPDS the first 30 years. UK: Wiley-Blackwell Publishing 2008.
26. Home PD, Jones NP, Pocock SJ et al. Rosiglitazone RECORD study: glucose control outcomes at 18 months. *Diabet Med* 2007; 24: F626–F634.
27. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486–494.
28. Indian Health Services. 2006 IHS guidelines for care of adults with prediabetes and/or the metabolic syndrome in clinical settings. Available from: http://www.ihs.gov/MedicalPrograms/Diabetes/resources/r_index.asp, 2006. Accessed 27 August 2008.
29. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837–853.
30. Jackson WP. Prediabetes. *Acta Diabetol Latina* 1965; 2: 3.
31. Jahnke K et al. *Der potentionelle Diabetes. 12. Symposium 1966. Die Pathogenese des Diabetes mellitus.* Sborník Springer Verlag 1967.
32. Janssen PG, Gorter KJ, Stolk RP et al. Screen detected subjects with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance have more adverse cardiovascular risk than subjects with impaired fasting glucose especially when they are obese: the ADDITION Netherlands study. *Prim Care Diabetes* 2007; 1: 69–74.
33. Johnson SL, Tabaei BP, Herman WH. The efficacy and cost alternative strategies for systematic screening for type 2 diabetes in the U.S. population 45–74 years of age. *Diabetes Care* 2005; 28: 307–311.
34. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
35. Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2005; 54: 1150–1156.
36. Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 67: 152–162.
37. Li G, Zhang P, Wang J et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study. A 20-year follow-up study. *Lancet* 2008; 371: 1783–1789.
38. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368: 1673–1679.
39. Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003; 26: 725–731.
40. Magliano D, Barr EL, Zimmet PZ et al. Glucose indices, health behaviors, and incidence of diabetes in Australia: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care* 2008; 31: 267–272.
41. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care* 2003; 26: 881–885.
42. Monnier L, Mas E, Ginet C et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295: 1681–1687.
43. Myint PK, Sinha S, Wareham NJ et al. Glycated hemoglobin and risk of stroke in people without known diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC) – Norfolk prospective population study: a threshold relationship? *Stroke* 2007; 38: 271–275.
44. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193–203.
45. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1963–1972.
46. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA et al. American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007; 30: 753–759.
47. National Diabetes Surveillance System. Incidence of diabetes: crude and age-adjusted incidence of diagnosed diabetes per 1,000 population aged 18–79 years, United States, 1980–2006. Available from: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/incidence/fig2.htm>, 2008. Accessed 18 August 2008.
48. Nichols GA, Hillier TA, Brown JB. Progression from newly acquired impaired fasting glucose to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 228–233.
49. Nijpels G, Boorsma W, Dekker JM et al. A study of the effects of acarbose on glucose metabolism in patients predisposed to developing diabetes: the Dutch Acarbose Intervention Study in Persons with Impaired Glucose Tolerance (DAISI). *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24: 611–616.
50. Rybka J et al. *Diabetes mellitus. Zdravotnické aktuality, sv. 207.* Praha: Avicenum 1985.
51. Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA et al. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus. *Am J Med* 2008; 121: 149–157.
52. Saudek CD, Herman WH, Sacks DB et al. A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2447–2453.
53. Selvin E, Coresh J, Shahar E et al. Glycaemia (haemoglobin A1c) and incident ischaemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Lancet Neurol* 2005; 4: 821–826.

54. Söderberg S, Zimmet P, Tuomilehto J et al. High incidence of type 2 diabetes and increasing conversion rates from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in Mauritius. *J Intern Med* 2004; 256: 37–47.
55. Steinke R, Camerini R, Marble A et al. Elevated levels of serum ILA as measured with adipose tissue in early untreated diabetes and prediabetes. *Metabolism* 1961; 10: 707–711.
56. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW et al. UK Prospective Diabetes Study Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–412.
57. Svačina Š. Prevence diabetu a jeho komplikací. Praha: Triton 2008.
58. Svačina Š. Prevence diabetu. Praha: Galén 2003.
59. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155–161.
60. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–1350.
61. Twigg SM, Kamp MC, Davis TM et al. Australian Diabetes Society, Australian Diabetes Educators Association. Prediabetes: A position statement from the Australian Diabetes Society and Australian Diabetes Educators Association. *Med J Aust* 2007; 186: 461–465.
62. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for type 2 diabetes mellitus in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008; 148: 846–854.
63. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for type 2 diabetes mellitus in adults: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2003; 138: 212–214.
64. WHO/IDF consultation. Available from: http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20diabetes_new.pdf, 2006. Accessed 25 August 2008.
65. ADA Clinical Practice Recommendation 2009.

prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.
www.bnzlin.cz
e-mail: rybka@bnzlin.cz

Doručeno do redakce: 30. 6. 2009