

Životní prognóza osob s diabetem 1. typu dříve a dnes

Zdeněk Rušavý, Silvie Lacigová

Diabetologické centrum I. interní kliniky LF UK a FN Plzeň, přednosta prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Souhrn

Životní prognóza pacientů s diabetes mellitus 1. typu (DM1T) se dramaticky změnila po objevu inzulínu v roce 1922, ale stále byla o 25 let kratší ve srovnání s nediabetickou populací. Někteří lidé s DM1T však žili stejně dlouho jako nediabetická populace a neměli pozdní komplikace diabetu. Začali být oceňováni medailemi za dlouhý život s diabetem. Stali se však i předmětem výzkumu zabývajících se otázkou, proč žijí tak dlouho, čím se odlišují od těch pacientů s DM1T, kteří žili krátce. Práce se zabývá odlišnostmi medailistů a diskutuje různé hypotézy, které by mohly tyto odlišnosti vysvětlit. Zdá se, že velice důležitá je kvalitní kontrola diabetu v prvních 20 letech od stanovení diagnózy, protože existuje tzv. glykemická paměť, která může v dalších letech životní prognózu významně ovlivnit. Život lidí se lineárně prodlužuje od počátku 19. století, prodlužuje se však i život osob s DM1T. Je to způsobeno jednak kvalitnější kontrolou glykémie, jednak kvalitnější prevencí a léčbou komplikací. Ukazuje se, že klesá výskyt terminálních stadií diabetické nefropatie, zlepšuje se primární i sekundární prevence kardiovaskulárních komplikací i kardiologická a kardiokirurgická léčba. Jako nejvýznamnější prognostické faktory zvýšené mortality se jeví manifestní proteinurie, diabetická neuropatie a hypertenze. Pokud nejsou přítomny tyto ukazatele, neliší se životní prognóza pacientů s DM1T významně od životní prognózy nediabetické populace.

Klíčová slova: diabetická nefropatie – diabetes mellitus 1. typu – glykémie – glykemická paměť – ICHS – mortalita – pozdní komplikace diabetu – prognóza

Life expectancy of people with type 1 diabetes in the past and today

Summary

The life expectancy of Type 1 diabetes mellitus (T1DM) dramatically improved after the discovery of insulin in 1922, but was still 25 years shorter than that of non-diabetic population. Some people with T1DM, however, lived to the same age as a non-diabetic population and had no late complications of diabetes. They began to be awarded medals in appreciation of their long life with diabetes. They also became the subject of a research examining why they lived so long and what was the difference between them and those patients with T1DM, whose lives were much shorter. The paper deals with the differences observed in the 'medallists' and discusses various hypotheses that might account for them. It seems that reliable control of diabetes within the first 20 years following the diagnosis is very important, in relation to the existence of "glycemic memory" which may significantly affect life expectancy in the following years. Human lifespan in general has been linearly extended since the early 19th century and the same holds for lifespans of people with T1DM. This is due to the higher quality control of glycemia on the one hand, and a better prevention and treatment of complications. It is observed that the incidence of terminal stages of diabetic nephropathy has been dropping, the primary as well as secondary prevention of cardiovascular complications, cardiological treatment and heart surgery have been improving. Manifest proteinuria, diabetic neuropathy and hypertension appear to be major prognostic factors of increased mortality. If these indicators are not present, the life expectancy of patients with T1DM does not significantly differ from that of the non-diabetic population.

Key words: diabetic nephropathy – glycemia – glycemic memory – ICHS – late complications of diabetes – mortality – prognosis – type 1 diabetes mellitus

Úvod

Do objevu inzulínu (1922) byl diabetes mellitus 1. typu (DM1T) zhoubnou nemocí, která vedla ke smrti v průběhu 1–2 let. Profesor E. P. Joslin začal koncem 19. sto-

letí pracovat v oblasti diabetologie a založil světznámý Joslin Diabetes Center v Bostonu. Od objevu inzulínu byl nadšený novou léčebnou možností, která měla vynikající výsledky. Osobně kontroloval všechny inzuli-

nem léčené diabetiky. Aby ocenil jejich úsilí léčit diabetes a aby je psychicky podpořil a motivoval k další léčbě, založil v roce 1931 Joslin Medalist Program. V roce 1931 předával pacientům medaile za 10leté přežití s DM1T. V průběhu let program sílil, byla zrušena „desetiletá medaile“, kterou nahradila v roce 1948 medaile oceňující 25letý život s diabetem bez významných komplikací. Protože se životní prognóza osob s DM1T zlepšovala, začalo v roce 2005 předávání medailí za dokumentované 50leté přežití s DM1T bez závažných komplikací. V prvním roce bylo předáno 100 medailí. V dnešní době jsou medaile předávány nejen pacientům s 50 lety života s diabetem (4 000 osob), ale i pacientům se 75 (70 osob), či 80 lety života s diabetem (4 osoby) [1].

Někteří diabetici 1. typu žili prakticky stejně dlouho jako osoby bez diabetu a neměli pozdní komplikace

Pacienti léčení od 10 let věku pro DM1T na Joslinově klinice v Bostonu žili v letech 1923–1959 v průměru o 20–25 let kratší dobu než běžná populace. U některých diabetiků však komplikace nevznikly a délka jejich života se nelišila od délky života osob bez diabetu. Řada lékařů včetně Joslina se snažila vysvětlit skutečnost, proč někteří pacienti s DM1T žili podstatně déle než většina a proč řada z nich neměla pozdní komplikace diabetu. Studie probíhaly retrospektivně a sledovaly v různých obdobích v minulosti přežití dětských i dospělých osob s DM1T. Podívejme se společně na ty osoby, které žily déle. Dvě velké studie se snažily charakterizovat osoby s DM1T, které onemocněly v dětství a přežily déle než 50 let. **UK Golden years study** vyhledala „medailisty“ s přispěním zdravotních sester na podkladě domácích vizit u žijících pacientů s 50 let trvajícím DM1T [2]. Studie prezentovala 400 osob, u kterých byl diagnostikován DM1T ve 13 letech věku. Řada osob žila v domovech důchodců a u řady z nich byly přítomny významné zdravotní komplikace. Druhá ještě zajímavější studie je americká **Joslin medalist study**, která popisuje 326 osob s DM1T s 50letým trváním choroby bez významných pozdních komplikací diabetu [3]. Diabetes se v této skupině manifestoval ve 12 letech věku. Na rozdíl od UK Golden years study žila většina osob v této studii aktivní život a o medaili se přihlásila sama. Pacienti v obou studiích měli normální hmotnost (BMI 25 vs 24,5 kg/m²), aplikovali si nízkou denní dávku inzulínu 0,5 j/kg, HbA_{1c} byl v Joslinově studii v období udělení medaile 53 mmol/mol (7 % dle DCCT), v UK studii byla hodnota vyšší (nestandardně měřená). V obou studiích byl zjištěn u diabetiků vyšší HDL-cholesterol 1,84 vs 1,75 mmol/l, podobně jako u stoletých zdravých jedinců. Autoři z Joslin Diabetes Center rozdělili pacienty s DM1T, podobně jako ve studii sledující stoleté osoby [4], na:

- **survivors** (přežívající) – pacienti s rozvinutými pozdními komplikacemi diabetu
- **delayers** (oddálené komplikace) – pacienti se subklinickými, málo významnými komplikacemi
- **escapers** (uprchlíci) – pacienti bez komplikací diabetu

Jak byla a je vysvětlována různá doba života a různé rychlé manifestace pozdních komplikací?

Ve skupině „survivors“ prodělala polovina pacientů laserovou oční léčbu, třetina měla mikroangiopatii nebo proteinurii a třetina měla ICHS. Za předpokladu, že riziko pozdních komplikací je kontinuální, je možné si představit, že skupina dlouhodobě přeživších představuje konec distribuční Gaussovy křivky. Pokud je tomu tak, lze považovat za rozhodující patofyziologický proces, který determinuje dobu života, hyperglykemii. Hyperglykemie hraje velmi pravděpodobně rozhodující úlohu v prvních 20 letech trvání diabetu a později se k ní přidružuje inzulinová rezistence, hypertenze a hyperlipoproteinemie. Proto je pravděpodobné, že moderní léčba diabetu může rozvoj komplikací významně ovlivnit. Rovněž lze spekulovat o tom, že existují subpopulace diabetiků s různou rychlostí glykace proteinů, intenzitou vzniku pozdních produktů glykace i různým potenciálem „zhášení“ volných kyslíkových radikálů i různou rychlostí reparace poškozené DNA. To by mohlo vysvětlit rozdílnou vnímavost DM1T ke vzniku diabetické nefropatie a ICHS.

Není možné zpětně identifikovat kvalitu kontroly glykemie u sledovaných osob. Dlouhodobě žijící osoby s diabetem však pravděpodobně neměly v průběhu 50 let trvání diabetu vždy ideální kontrolu glykemie, neboť neexistoval selfmonitoring, nebyla možnost sledování HbA_{1c}, neexistovaly humánní inzuliny či inzulinová analoga, pumpy a inzulinové dávkovače.

Reziduální sekrece inzulínu měřená pomocí C-peptidu byla přítomna v Joslinově studii u řady osob s diabetem trvajícím 50 let. Je možné spekulovat ohledně ochranné funkce C-peptidu na vznik a progresi mikrovaskulárních komplikací. Nedostatečná produkce C-peptidu u diabetiků 1. typu prokazatelně zvyšuje výskyt diabetické nefropatie [5,6] a polyneuropatie [7]. Z tohoto pohledu se zdá, že je diabetes 1. typu nemoc vyvolaná nedostatečnou produkcí 2 hormonů a že by mohla být přínosná rovněž substituce C-peptidu u diabetiků 1. typu bez vlastní inzulinové produkce [8].

Determinanty osudu osob s diabetem [9]

Kontrola glykemie

V této oblasti se opíráme o studii DCCT u diabetiků 1. typu [10] a její pokračování DCCT-EDIC [11]. Studie ukazují na přítomnost tzv. glykemické paměti (legacy effect). Prvních 10 let lepší kontroly glykemie (o 20 mmol/mol HbA_{1c}) v intenzivně léčené skupině mělo dlouhodobý pozitivní účinek na prevenci vzniku komplikací a jejich progresi po 30 letech (EASD 2013), i když posledních 20 let byla kontrola glykemie (vyjádřená pomocí HbA_{1c}) v obou skupinách stejná – metabolická paměť. Tento efekt je vysvětlován různě. Jedno z možných vysvětlení je, že endotel je po dlouhé době méně vnímavý na toxické působení glukózy. Jiné vysvětlení je, že kumulativní působení toxického vlivu glukózy je v intenzivně léčené skupině nižší.

U Joslinových medailistů byla zjištěna dobrá kontrola glykemie (53 mmol/mol) v době předání ocenění. V období klasických inzulínů, bez možnosti sebekontroly glykemie, kdy bylo hlavním cílem dosáhnout kvalitního života bez akutních komplikací diabetu, lze výbornou dlouhodobou kontrolu glykemie u těchto osob těžko předpokládat. Je možné, že velkou roli zde hrála interindividuální variabilita v toxickém působení glykemie na endotel. U Joslinových medailistů přetrvávala dlouhodobá sekrece C-peptidu, ale pouze u 2 % byl C-peptid vyšší než 0,1 nmol/l.

Dnes již známe pojem glykemická paměť. Dobrá kontrola glykemie má velký význam především na začátku nemoci [10–12]. Avšak v období rozvinutých komplikací je význam těsné kontroly diabetu (glykemie, HbA_{1c}) výrazně snížen, a to především při prevenci kardiovaskulárních komplikací [13–16]. Tento malý účinek 6 let trvající lepší kontroly glykemie (viz studie) si můžeme vysvětlit obrácenou metabolickou pamětí. Ale již 6 let lepší kompenzace se projevilo mírným snížením progresu mikrovaskulárních komplikací [17], nicméně na ovlivnění makrovaskulárních komplikací by bylo zřejmě třeba podstatně delší doby. Existuje ale i další hypotetické vysvětlení, a to, že endotel již není schopen v tomto stadiu aterosklerózy na zvýšenou nebo sníženou glykemii reagovat. Bezprostředně po manifestaci diabetu je důležité nejen dosáhnout dobré kontroly glykemie, ale rovněž zamezit kolísání glykemie v čase, které zvyšuje riziko hypoglykemií a pravděpodobně přispívá k rozvoji komplikací [18]. Pro vznik kardiovaskulárních komplikací je rovněž velmi rizikové kolísání HbA_{1c} [19]. Pravděpodobně existuje interindividuální variabilita toxického působení glukózy, kterou však zatím nedovedeme přesně kvantifikovat.

Dědičnost

Je známo, že riziko vzniku diabetické nefropatie se dědí. Např. pokud se rodiče mladého diabetika 1. typu léčí na hypertenzi, riziko vzniku diabetické nefropatie v budoucnosti bude vysoké. Přesto se dosud nepodařilo identifikovat jednoznačnou monogenní genetickou závislost. Podobě je známa dědičnost při rozvoji aterosklerózy (ICHS). Dlouhověkost v rodině se rovněž dědí. U medailistů v Joslinově studii žili otcové 73,6 let a matky 78 let v době, kdy byl u osob narozených v roce 1900 odhadován průměrný věk 47,6 let. Dědičnost byla pravděpodobně příčinou vysokého HDL-cholesterolu podobě jako u osob žijících 100 a více let. HDL-cholesterol fyziologicky klesá s věkem. To však není pozorováno u 100 let žijících osob ani u medailistů [20]. Je možno předpokládat další protektivní faktory u dlouhověkosti a v ochraně před vznikem komplikací.

Osobností (charakteristika) pacienta

Joslin věřil, že existují 4 základní předpoklady pro dlouhodobý život s diabetem:

- celková fyzická kondice pacienta a pravidelná fyzická aktivita
- povaha, inteligence, ochota se léčit a možnost (i ekonomická) předepsanou léčbu realizovat

- kontrola diabetu (glykemie nebo spíše glykosurie a kontrola hmotnosti)
- ochota lékaře poskytnout nejlepší léčbu, kterou nabízí moderní medicína

Většinou se jednalo velice disciplinované osoby, zvyklé pravidelně o sebe pečovat, které projevovaly zájem o mnoho dalších oblastí života. Byli velice zodpovědní v přístupu k léčbě diabetu, pečliví, někteří dokonce pedantští. Ke kontrolám u lékaře se dostavovali pravidelně. Někteří ztratili zájem o péči lékaře, kterému přestali věřit, a vzali plnou odpovědnost za léčbu do vlastních rukou. Všichni provozovali pravidelnou fyzickou aktivitu a byli i v jiných oblastech života velmi aktivní a podnikaví.

ICHS a diabetická nefropatie – 2 hlavní příčiny mortality u DM1T

Joslin popisoval diabetes jako chorobu urychleného stárnutí a předpokládal, že diabetici jsou biologicky o 10 let starší než zdravé osoby. Jiné publikace předpokládají urychlení kardiovaskulárního rizika u diabetiků 1. typu o 15 let, ale klinický efekt pozorují až po 40. roce věku [21]. V řadě studií je věk považován za rizikový faktor aterosklerózy a dá se tedy tvrdit, že ateroskleróza je projevem stárnutí. Co ovlivňuje stárnutí? Pravděpodobně půjde o celou řadu dosud nezjištěných procesů genetické, ale i negenetické povahy. Podívejme se na telomery. Telomery jsou DNA proteinové komplexy, které se nacházejí na koncích chromozomů a slouží jako protektivní faktory stárnutí. Zkracují se při každém buněčném cyklu a fungují jako „mitotické hodiny“. Omezují replikační schopnost buňky, a tím její život. Zkrácováním telomer při zánětu, oxidačním stresu je urychleno stárnutí – urychlena ateroskleróza [22].

Jaké hlavní předpoklady pro dlouhý život s DM1T stanovil ve své době Joslin?

- dlouhověkost rodičů
- zůstat štíhlý
- nemít hypertenzi
- udržovat si HbA_{1c} okolo 53 mmol/mol
- mít nízkou potřebu inzulínu v poměru ke hmotnosti (< 0,5 j/kg)
- udržovat si zvýšený HDL-cholesterol
- pravidelně sportovat

Srovnání těch, kteří zemřeli a těch, kteří přežili

Diabetologové v minulosti nesledovali pouze pacienty, kteří přežili dlouhou dobu s DM1T bez komplikací, ale i pacienty s DM1T, kteří poměrně brzo zemřeli. Jejich srovnáváním se snažili objevit důvod, proč tomu tak je.

Před téměř 20 lety byly publikovány 2 studie z Dánska ze známého Steno Memorial Hospital, které srovnávaly krátce a déle žijící diabetiky 1. typu z jednoho centra. Do studií bylo zařazeno 906 pacientů s DM1T sledovaných v centru, u kterých vznikl diabetes v letech 1943–1984. Autoři rozdělili diabetiky 1. typu na 2 skupiny:

- pacienti, kteří zemřeli do 35 let trvání DM1T
- pacienti žijící déle než 40 let

Jednalo se o 377 osob (224 bylo stále naživu), 53 % z nich bylo bez významných komplikací. Příčinou smrti bylo selhání ledvin (skupina A 54 % vs skupina B 5 %) a kardiovaskulární příčina (skupina A 27 % vs skupina B 67 %). Uzavírají, že 40 % pacientů s DM1T přežilo 40 a více let, polovina z nich bez významných komplikací. Autoři spekulují, že hypertenze ukazuje na riziko rozvoje pozdních komplikací. Diskutují, zda je hypertenze příčinou nebo následkem rozvoje mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací.

Druhá práce u stejných osob a od stejného autora se zaměřila na zemřelé do 35 let trvání diabetu s otázkou kdo a proč? U smrti následkem selhání ledvin se jednalo častěji o muže se špatnou kontrolou diabetu a s malým zájmem o spolupráci s lékaři. U ICHS bylo zjištěno, že mortalita nezávisí na pohlaví. Autoři se domnívají, že metabolická kontrola a pozitivní postoj k léčbě diabetu jsou důležité faktory, které prodlužují život [23,24].

Jak to vpadá v dnešní době? Prodlužuje se život osob s DM1T podobně jako život celé populace? Jaké jsou příčiny smrti?

V japonské studii DERI (Diabetes Epidemiology Research International) mortality study bylo sledováno 1 385 pacientů s DM1T diagnostikovaných do 18 let věku v letech 1965–1979. Mortalita byla vyhodnocena v roce 2005. Celkově se jednalo o 35 let sledování. Byla hodnocena příčina úmrtí do 10 let trvání. Hlavní příčinou smrti byly akutní komplikace diabetu (40 %). Pokud došlo k úmrtí v době mezi 10–19 lety trvání diabetu, byla nejčastější příčina úmrtí chronické selhání ledvin (ESRD), a to ve 40 %. Při úmrtí po 20 a více letech trvání diabetu dominovaly kardiovaskulární komplikace (graf). Práce jednoznačně ukázala úspěchy moderní komplexní léčby. Při

manifestaci DM1T v 1965–1969 byla po 25 letech trvání diabetu mortalita 19,3/1 000/rok, při manifestaci diabetu v letech 1975–1979 jen 6,6/1 000/rok [25].

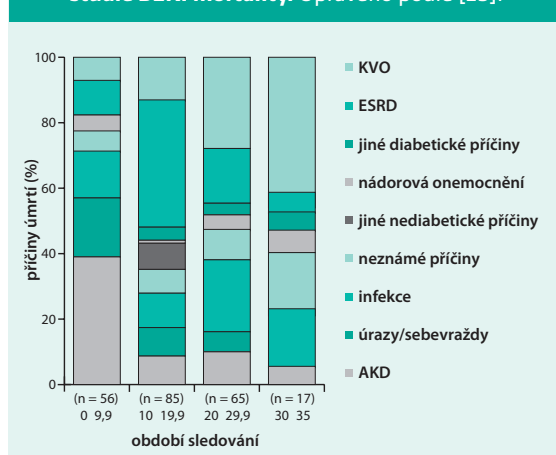
Italská retrospektivní studie sledovala 677 osob s DM1T ve věku 0–14 let ve srovnání s 533 DM1T ve věku 15–29 let. Diagnóza DM1T byla stanovena v letech 1974–2000. Mortalita byla vyhodnocena v roce 2013 po 15,8letém sledování. Autoři porovnávali výsledky s běžnou populací. Mortalita dětských a mladých diabetiků 1. typu byla 2krát vyšší než mortalita v obecné populaci. Vyšší mortalita byla zjištěna u těch, u nichž se diabetes manifestoval po pubertě. Nikdy nedošlo k úmrtí při manifestaci DM a nikdy se nejednalo o úmrtí v dětství. Cave! V důsledku diabetu zemřelo 9 osob: 6krát kóma (2krát hypoglykemické, 4krát ketoacidóza), 3krát selhání ledvin. Péče o diabetiky 1. typu je v jednotlivých státech velmi rozdílná. Mezi státy s nejlepší péčí o diabetiky patří Itálie, možná proto, že zde jsou všichni diabetici léčeni diabetology. Prezentovaná publikace je obrazem kvality péče o diabetiky, přesto upozorňuje na rizika akutních komplikací u této skupiny osob [26].

V prospektivní kohortové Pittsburské EDC (Epidemiology of Diabetes Complications) studii bylo sledováno 933 osob s DM1T diagnostikovaných před 15. rokem života. Pacienti byli rozděleni do skupin dle doby diagnózy: skupina A – DM1T diagnostikovaný v letech 1950–1964 (n = 390) vs skupina B – DM1T diagnostikovaný v letech 1965–1980 (n = 543). Mortalita byla hodnocena v roce 2009. K úmrtí došlo u 237 osob (60,8 %) ve skupině A vs 88 osob (16,2 %) ve skupině B. Autoři uzavírají, že pacienti s DM1T ve skupině B žili o 15 let déle než pacienti s DM1T ve skupině A [27]. Jaká jsou možná vysvětlení dramatického poklesu mortality ve skupině B? Jednoznačně došlo ke snížení výskytu dětské mortality (ketoacidóza, hypoglykemie) díky časné diagnóze a kvalitnější léčbě diabetu. Ve skupině B byl rovněž zjištěn nižší výskyt pozdních komplikací. Významný podíl může mít selfmonitoring, snadná aplikační technika inzulinu (aplikátory, inzulinové pumpy, kvalitnější inzulin, pravidelné užívání statinů). V neposlední řadě mohl vést ke snížení mortality pokles renálních komplikací při využívání ACE inhibitorů a těsnější kontrole diabetu. Autoři spekulují, že při absenci mikroalbuminurie (MIA) a nefropatie bude mortalita osob s DM1T stejná jako v běžné populaci. Tato studie má velké praktické důsledky. Juvenilní DM1T vzniklý koncem 60. a 70. let minulého století vede ke zkrácení života o 4–6 let proti běžné populaci, na rozdíl od juvenilního DM1T vzniklého v 50. a počátkem 60. let minulého století, kdy došlo ke zkrácení života o více než 17 let. Zdravotní pojišťovny stále pracují s daty z 50. let minulého století, a proto by měly tato recentní data vzít v úvahu.

Můžeme vysvětlit významné prodloužení životní prognózy osob s DM1T?

Výše uvedené velké studie z poslední doby ukazují významné snížení mortality u pacientů s DM1T, který byl

Graf. Celková mortalita po 35 letech – japonská studie DERI mortality. Upraveno podle [25].



AKD – akutní komplikace diabetu KVO – kardiovaskulární choroby
ESDR – terminální selhání ledvin (end stage renal disease)

diagnostikován v 70. letech minulého století. Život se diabetikům významně prodloužil nejen díky lepší kontrole diabetu, ale rovněž díky objevu nových léků (statiny, ACE inhibitory, antiagregancia, kvalitnější antihypertenzivní léčba). Na prodloužení života se rovněž podílí rozvoj dialyzační a transplantační léčby při ESRD a rozvoj invazivní a preventivní kardiologie. V současnosti jsou stále akutní komplikace diabetu příčinou mortality především v prvních 10 letech trvání DM1T, ESRD jsou nejčastější příčinou smrti v 2. desetiletí trvání diabetu a u diabetu s trváním více než 20 let dominují mezi příčinami mortality kardiovaskulární komplikace.

Diabetická nefropatie s proteinurií byla v 50. letech minulého století popisována u 50 % pacientů s DM1T po 20letém trvání diabetu. Nyní její výskyt pronikavě klesá [28]. Postihuje přibližně 20–30 % osob s DM1T. Dle Švédského registru se po 21 letech trvání DM1T vzniklého v dětství vyskytuje ESRD u méně než 1 % osob. Čím nižší je věk dítěte při manifestaci DM1T, tím je pokles renálních testů pomalejší [29]. Tento pokles výskytu pozdních komplikací a celkové mortality v čase je vysvětlován zlepšením metabolické kontroly (selfmonitoring, HbA_{1c}) [30]. K snížení mortality a morbiditu (snížení výskytu pozdních komplikací) přispívá i lepší kontrola krevního tlaku.

Joslinovo doporučení pravidelné fyzické aktivity se snahou snížit inzulinovou rezistenci je platné dosud a objevují se nové a nové důkazy o účinnosti fyzické aktivity v prevenci kardiovaskulárních onemocnění a celkové mortality [31]. Je snaha nejen lépe kontrolovat glykemii, ale i lépe předcházet a lépe léčit pozdní komplikace. Zdá se, že se to již daří. V USA se snažili posoudit kvalitu preventivní péče celé populace v porovnání s osobami s diabetem. Během 20 let retrospektivně sledovali výskyt akutního infarktu myokardu (AIM), cévních mozkových příhod (CMP), amputací dolních končetin, renálního selhání (ESRD) a úmrtí na hyperglykemické krize (ketoacidóza a hyperosmolární kóma). Od roku 1990 do roku 2010 pozorovali u osob s diabetem významné snížení výskytu AIM (o 67,8 %), CMP a amputací DK (52,7 %), méně vyjádřený pokles terminálního selhání ledvin (28,3 %) a významný pokles mortality na hyperglykemické krize. Významnější pokles sledovaných komplikací byl pozorován u osob s diabetem [32,33].

Jaké jsou rizikové faktory mortality u DM1T?

Moderní diabetologie se snaží najít vhodné ukazatele zvýšeného rizika mortality u DM1T se snahou je modifikovat. Preventivní kardiologie vypracovala sofistikované postupy, jak odhadovat riziko aterosklerózy u nediabetiků. Tyto postupy pravděpodobně neplatí u DM1T. Následující studie se snažily nalézt vhodné ukazatele zvýšené mortality, aby bylo možné některé ukazatele modifikovat.

V Evropě jsou pravidelně sledovány rizikové faktory mortality u DM1T. V recentní práci byla sledována mortalita u 2 787 diabetiků 1. typu z 19 evropských zemí ve

věku 15–61 let po dobu 7 let. V průběhu sledování zemřely 102 osoby. Mezi rizikové faktory celkové mortality byly zařazeny: věk na začátku diabetu ($HR = 1,78$), HbA_{1c} ($HR = 1,18$), poměr pas/boky ($HR = 1,32$), pulzový tlak ($HR = 1,33$), a non-HDL-cholesterol ($HR = 1,33$). Přítomné mikrovaskulární komplikace – makroalbuminurie ($HR = 2,39$) a periferní a autonomní neuropatie ($HR = 2,4$) byly velmi silné rizikové ukazatele mortality, které významem přesáhly efekt tradičních rizikových faktorů mortality u osob s DM1T [34].

Ve velké finské studii se autoři snažili u 4 197 osob s DM1T nalézt faktory, které predisponují ke zvýšené mortalitě. V průběhu 6,5 let sledování došlo u 295 osob k úmrtí. Mezi sledované faktory patřily: terminální selhání ledvin (ESDR – end stage renal disease), inzulinová rezistence, špatná kontrola glykemie, viscerální obezita, vysoký cholesterol a triglyceridy, nízký HDL-cholesterol, u starších osob zvýšený adiponektin a zvýšený LDL-cholesterol. Bylo zjištěno, že riziko úmrtí u DM1T oproti nediabetikům stoupá až 10krát při ESRD a známkách inzulinové rezistence. Autoři spekulují, že pokud by byla dobrá kontrola diabetu a byl přítomen vysoký HDL-cholesterol, mortalita by u DM1T byla pravděpodobně shodná s nediabetiky [35].

Výše uvedené studie upozorňují na významné riziko mortality při špatné kontrole diabetu, při inzulinové rezistenci, ale především makroalbuminurii, periferní a autonomní neuropatii a ESRD. Jako každý diabetolog, i my jsme léčili a stále léčíme pacienty s 45letým až 55letým trváním diabetu. S výjimkou 3 osob, které je možno označit jako escapers, byla nebo je přítomna významná renální insuficience a současně koronární ateroskleróza všech 3 tepen, kterou nelze intervenovat. Život těchto několika pacientů při manifestaci současně probíhajícího kardiovaskulárního onemocnění a těžké renální insuficience byl a bude velmi krátký, většina zemřela, popř. zemře na srdeční slabost nebo akutní IM ve IV. stadiu renální insuficience. Pokud ale diabetické onemocnění ledvin nevznikne, je prognóza DM1T s dlouhým trváním diabetiku dobrá.

Co doporučit našim pacientům s DM1T?

- **Komplexní edukaci a optimálním inzulinovou substitucí** se snažit o dosažení co nejnižší glykemie, které je pacient schopen bez hypoglykemií a s co nejnižší variabilitou glykemie. V prvních 10–15 letech diabetu je zachovaná odpověď A-buněk na hypoglykemii (produkce glukagonu) a dále několik let či desetiletí bývá často přítomna reziduální sekrece C-peptidu. Na druhé straně řada pacientů s DM1T není schopna přijmout diagnózu, zvláště v období dospívání. V těchto případech je třeba spolupracovat s psychologem a hlavně „nevyhořet“. Může se stát, že se pacient za určitou dobu psychicky stabilizuje a k léčbě zaujme odlišné stanovisko.
- Snažit se podporovat zájem osob s DM1T o **pohybovou aktivitu**. Přesvědčit je, aby provozovali méně sportovních činností, ale o to pravidelněji.

- Snažit se udržovat **optimální hmotnost**, nejlépe sportováním.
- Aplikovat co **nejnižší dávky inzulínu**, které nevedou k hypoglykemiím a k rozvoji inzulínové rezistence.
- Protože se nám u více než 50 % diabetiků 1. typu nepodaří optimálně realizovat výše uvedená opatření, nezbývá doufat, že náš pacient bude „vyvolený“. Pokud se tak nestane, **monitorovat mikroalbuminurii, krevní tlak a funkci ledvin**.
- Jakmile v těchto parametrech zjistíme patologii, nebo diagnostikujeme těžkou viscerální neuropatii, zahájíme **preventivní léčbu**: ACE inhibitor, statin a u vybraných jedinců anopyrin. Nikdy není pozdě i u těchto osob zvýšit tělesnou aktivitu, např. chůzí. Je namístě konzultace s kardiologem, případně s nefrologem, neboť jejich péče může v této fázi onemocnění pacientovi s DM1T prodloužit život.

Závěrem

Celková délka života se v posledních 100 letech lineárně prodlužuje v celé populaci [36], stejně tak se významně prodlužuje život osob s diabetem. Umíme daleko lépe kontrolovat glykémii pomocí moderních technologií (selfmonitoring, kontinuální monitoring glykémie, moderní aplikátory inzulínu, inzulínové pumpy, inzulínová analoga), umíme léčit pozdní komplikace diabetu (dialýza, transplantace, intervenční kardiologie, kardiokirurgie). V dnešní době lze předpokládat minimálně 50letou životní prognózu u dětského diabetika 1. typu. Dle studií z poslední doby se životní prognóza pacientů s DM1T nemusí příliš lišit od prognózy osob bez diabetu.

Velkým problémem zůstává nedostatek inzulínu a selfmonitoringu v rozvojových zemích. V našich podmínkách je zásadním nedostatkem nízká motivace k léčbě diabetu, která bývá dána osobností pacienta, sociálním prostředím a psychickými problémy. U těchto osob bude diabetes 1. typu stále nemocí s kratší životní prognózou, pokud nebudou „vyvoleni“.

Podporováno Programem rozvoje vědních oborů Karlovy Univerzity (projekt P36).

Literatura

1. Dostupné z WWW: <<http://www.joslin.org>>.
2. Bain SC, Gill GV, Dyer PH et al. Characteristics of type 1 diabetes of over 50 years duration (the Golden Years Cohort). *Diabet Med* 2003; 20(10): 808–811.
3. Cochran HA, Marble A, Galloway JA. Factors in the survival of patients with insulin-requiring diabetes for 50 years. *Diabetes care* 1979; 2(4): 363–368.
4. Ewert J, Lawler E, Bogan H et al. Morbidity profiles of centenarians survivors delays and escapers. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58(3): 232–237.
5. Nerelius C1, Alvelius G, Jörnvall H. N-terminal segment of proinsulin C-peptide active in insulin interaction/desaggregation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010; 403(3–4): 462–467.
6. Hills CE, Brunskill NJ, Squires PE. C-peptide as a therapeutic tool in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2010; 31(5): 389–397.
7. Kamiya H1, Zhang W, Sima AA. The beneficial effects of C-peptide on diabetic polyneuropathy. *Review Diab Studies* 2009; 6(3): 187–202.
8. Hills CE, Brunskill NJ. Cellular and physiological effects of C-peptide. *Clin Sci (Lond)* 2009; 116(7): 565–574.
9. Gale EAM. How to survive diabetes. *Diabetologia* 2009; 52(4): 559–567.
10. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977–986.
11. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al (DCCT/EDIC study research group). Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353(25): 2643–2653.
12. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 405–412.
13. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. ADVANCE collaborative group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560–2572.
14. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Intensive glucose control and complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360(2): 129–139.
15. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2545–2559.
16. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al (ORIGIN trial investigators). Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367(4): 319–328.
17. Gilbert RE, Mann JFE, Hanefeld M et al (ORIGIN trial investigators). Basal insulin margine and microvascular outcomes in dysglycaemic individuals: reset of the Outcome Reduction with an initial glargine intervention (ORIGIN) trial. *Diabetologia* 2014; 57(7): 1325–1331.
18. Šoupal J, Škrha jr. J, Fajmon M et al. Glycemic variability is higher in type 1 diabetes patients with microvascular complications irrespective of glycemic control. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(4): 198–203.
19. Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S et al. Impact of visit-to-visit glycaemic variability on the risk of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes. *The ADVANCE TRIAL. Diab Care* 2014; 37(8): 2359–2365.
20. Barzilai N, Gabriely I, Gabriely M et al. Offspring of centenarians have a favorable lipid profile. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49(1): 76–79.
21. Booth GL, Kapral MK, Fung K et al. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; 368(9529): 29–36.
22. Samani NJ, van der Harst P. Biological aging and cardiovascular disease. *Heart* 2008; 94(5): 537–539.
23. Borch-Johnsen K, Nissen H, Henriksen E et al. The natural history of insulin-dependent diabetes mellitus in Denmark: 1. Long-term survival with and without late diabetic complications. *Diab Med* 1987; 4(3): 201–210.
24. Borch-Johnsen K, Nissen H, Henriksen E et al. The natural history of insulin-dependent diabetes mellitus in Denmark: 2. Long-term survival – who and why. *Diab Med* 1987; 4(3): 211–216.
25. Morimoto A, Onda Y, Nishimura R et al. Cause-specific mortality trends in a nationwide population-based cohort of childhood-onset type 1 diabetes in Japan during 35 years of follow-up: the DERI Mortality Study. *Diabetologia* 2013; 56(10): 2171–2175.
26. Bruno G, Cerutti F, Merletti F et al (Piedmont Study Group for diabetes epidemiology). Short-term mortality risk in children and young adults with type 1 diabetes: the population-based Registry of the Province of Turin, Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 19(5): 340–344.
27. Miller RG, Secrest AM, Sharma RK et al. Improvements in the life expectancy of type 1 diabetes: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study cohort. *Diabetes* 2012; 61(11): 2987–2992.

28. Pambianco G, Costacou T, Ellis D et al. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes* 2006; 55(5): 1463–1469.
29. Svensson M, Nystrom L, Schon S et al. Age at onset of childhood-onset type 1 diabetes and the development of end-stage renal disease. *Diabetes Care* 2006; 29(3): 538–542.
30. DCCT/EDIC research group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003; 290(16): 2159–2167.
31. Naci H, Ioannidis JP. Comparative effectiveness of exercise and drug interventions on mortality outcomes: metaepidemiological study. *BMJ* 2003; 347: 347:f5577. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1136/bmj.f5577>>.
32. Gregg EW, Li Y, Wang J et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med* 2014; 370(16): 1514–1523.
33. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation* 2014; 129(14): 1493–1501.
34. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR et al. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). *Diab Care* 2008; 31(7): 1360–1366.
35. Mäkinen VP, Forsblom C, Thorn LM et al. on behalf of the FinnDiane Study Group. Metabolic phenotypes, vascular complications, and premature deaths in a population of 4,197 patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2008; 57(9): 2480–2487.
36. Oeppen J, Vaupel JW. Demography. Broken limits to life expectancy. *Science* 2002; 296(5570): 1029–1031.

prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, CSc.

✉ RUSAVY@fnplzen.cz

I. interní klinika LF UK a FN, Plzeň

www.lfp.cuni.cz

Doručeno do redakce 18. 6. 2014

Přijato po recenzi 27. 7. 2014