

Prediabetes

M. Tešlárová, L. Gašpar, A. Dukát

Súhrn

Predklinické stavy diabetes mellitus 2. typu, nazývané dnes prediabetes, predstavujú jeden z celosvetových problémov súčasnej medicínskej praxe. Koncepcia prediabetu rozoznáva dve nosologické jednotky, poruchu glukózovej tolerancie a hraničnú glykémiu nalačno, na vzniku ktorých sa podieľa predovšetkým inzulínová rezistencia a diabezita. Väčšinou ide o pacientov s metabolickým syndrómom a porušenou glukózovou homeostázou. Dôležitým aspektom je skoré podchytenie pacienta s prediabetom, úprava jeho životného štýlu a zahájenie cielenej farmakoterapie v rámci prevencie manifestácie diabetes mellitus 2. typu a jeho včasným i neskorým komplikáciám.

Kľúčové slová

prediabetes – inzulínová rezistencia – porušená glukózová tolerancia – metabolický syndróm – liečba

Summary

Prediabetes. Preclinical states of type 2 diabetes mellitus, presently called prediabetes, represent one of the major problems in current medical practice. The conception of prediabetes describes two nosological units; impaired glucose tolerance and threshold fasting glucose. The development of these two nosological units is predominantly caused by insulin resistance and diabetes. The patients have predominantly a metabolic syndrome and impaired glucose homeostasis. An important aspect is the early diagnosis of the patients with prediabetes, improving their lifestyle and early pharmacotherapy in order to prevent the manifestation of type 2 diabetes mellitus and its early and late complications.

Keywords

prediabetes – insulin resistance – impaired glucose tolerance – metabolic syndrome – therapy

ÚVOD

Koncepcia prediabetu pochádza už z 50. rokov minulého storočia, no termín prediabetes sa začal častejšie používať od roku 2000 [1]. Prediabetes sa skladá z hraničnej glykémie nalačno (impaired fasting glucose) (IFG) a/alebo porušenej glukózovej tolerancie (IGT) a je významným rizikovým faktorom pre rozvoj diabetes mellitus 2. typu (DM 2), mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych ochorení. Hodnoty použité pre definovanie prediabetu sú subjektívne, pretože prediabetes predstavuje prostrednú kategóriu pozdĺž časového prechodu od bežnej hladiny glukózy a tolerancie k zjavnej hyperglykémii [2]. Obe, IFG a IGT, vykazujú zvýšené hladiny glukózy v krvi, ktoré nie sú dostatočné na klasifikovanie ako diabetes, ale ktoré predstavujú rozvoj inzulínovej rezistencie (IR) [3]. Ukazuje sa, že IGT – teda nadmerne zvýšená koncentrácia glykémie po jedle – a IFG nie sú na seba navzájom závislé prediabetické stupne, ale že ide

o klinické stavy reprezentujúce rôzne segmenty populácie s poruchou glukózovej tolerancie [4].

INZULÍNOVÁ REZISTENCIA

Inzulínovú rezistenciu (IR) možno z patofyziologického hľadiska definovať ako stav, pri ktorom normálne množstvo inzulínu vyvoláva podnormálnu biologickú odpoveď. Spomedzi početných abnormalít, ktoré sa môžu podieľať na rozvoji IR, má veľký význam rovnováha vo vnútornom prostredí bunky, obzvlášť vzostup hladín voľného cytozolového kalcia, ktoré môže urobiť bunky rezistentnými na inzulín [5]. IR vedie ku kompenzačnému zvýšeniu sekrécie inzulínu v B bunkách Langerhansových ostrovcov pankreasu. Neschopnosť B buniek vyrovnávať sa so zvýšenými nárokmi na sekréciu inzulínu, vedie k chronickej hyperglykémii, ktorá je charakteristická pre diabetes mellitus [6]. Strata biologickú účinnosti inzulínu môže vzniknúť na predreceptorovej, receptorovej a post-

receptorovej úrovni [7]. U DM 2 má väčšinou charakter kombinovanej receptorovej a postreceptorovej poruchy, pričom primárnou je pravdepodobne IR postreceptorového typu. To znamená, že k narušeniu inzulínom indukovaného transportu a metabolizmu glukózy dochádza v dôsledku porušenej tvorby a prenosu inzulínového signálu vo vnútri bunky. Problém pritom môže byť v aktivácii receptorovej tyrozínkinázy, v kaskáde fosforylačno-defosforylačných reakcií a v aktivácii efektorových systémov.

IR môže byť primárna (daná geneticky) alebo sekundárna (dôsledok vplyvov prostredia) a iných hormonálnych zmien. Pri inzulínovej rezistencii ide o defekty B buniek spojené s tvorbou abnormálnych molekúl inzulínu, resp. s neúplnou premenou proinzulínu na inzulín, ako aj genetické poruchy účinku inzulínu, ku ktorým patria mutácie génu pre inzulínový receptor, ktoré sa klinicky prejavujú tzv. **syndrómom IR**

typu A a jeho variantmi. Pre syndróm typu A je typická výrazná endogénna hyperinzulinémia s poruchou (alebo aj bez) tolerancie glukózy, acanthosis nigricans a ovariálny hyperandrogenizmus.

V patofyziológii sekundárnej IR sa uplatňuje chronická *hyperinzulinémia* (spôsobuje „down“ reguláciu inzulínových receptorov), *hyperglykémia* (glukotoxicita), *zvýšenie voľných mastných kyselín* (lipotoxicita) a *kontraregulačných hormónov* (glukagón, katecholamíny, kortikoidy), *poruchy acidobázy a osmolarity*, ako aj *poruchy inkretínov*. Inzulínovú rezistenciu môžu vyvolať *prozápalové cytokíny* alebo *iné bioaktívne látky*, ktoré produkujú bunky imunitného systému, tukové tkanivo a endotel. Ako **IR typ B** sa označuje IR v dôsledku tvorby autoprotilátok proti inzulínovému receptoru. Klinicky sa u týchto pacientov objavuje dekompenzovaný diabetes, acanthosis nigricans (u premenopauzálnych žien), ovariálny hyperandrogenizmus [6].

PORUŠENÁ GLUKÓZOVÁ TOLERANCIA

Definujú ju hodnoty glykémie vo venóznej plazme v 120. minúte orálno-glukózového tolerančného testu (oGTT) medzi 7,8 a 11,0 mmol/l [8]. Pre vznik porušenej glukózovej tolerancie je potrebná hlavne IR v kostrovom svalstve, kým pre hraničnú glykémiu nalačno zvýšená produkcia glukózy dôsledkom IR v pečeni. Obe sú spojené s poruchou včasnej fázy sekrécie inzulínu, pri IGT je prítomná aj porucha neskorej fázy sekrécie, pričom prehĺbujúca sa dysfunkcia B buniek pankreasu nakoniec vedie k vzniku DM 2 [9].

Podľa epidemiologických výsledkov národnej štúdie z roku 2003 je celková prevalencia IGT na Slovensku 16,3 %. Vyšší výskyt je u žien a osôb v strednom veku, čo korešponduje s celosvetovými údajmi, kde väčšina osôb s IGT je vo veku 40 – 59 rokov a častejšie je diagnostikovaná u žien, u ktorých sa vyskytuje až o 20 % viac ako u mužov [10].

Pacientov je potrebné dispenzarizovať a v pravidelných kontrolách (1-krát ročne) sledovať, či nedochádza k zhoršovaniu glukózovej tolerancie [11].

METABOLICKÝ SYNDRÓM

Metabolický syndróm (MS) predstavuje súčasný výskyt lipidových a nelipidových kardiometabolických rizikových faktorov (aterogénna dyslipidémia, arteriálna hypertenzia, porucha tolerancie glukózy, protrombotický a proinflammatory stav), ktoré významne zvyšujú riziko ako kardiovaskulárnej morbidity a mortality, tak aj rozvoja DM 2 [12–15]. Prítomná adipozita je ďalším kľúčovým faktorom rozvoja MS. Pre rozvoj jednotlivých komponentov MS, ako aj pre riziko kardiovaskulárneho ochorenia je dôležitá lokálna akumulácia tuku vo viscerálnej oblasti (androidný typ obezity) [9]. Na bežnú kvantifikáciu obezity používame v klinickej praxi meranie BMI, ktoré má však určité limity (BMI môže nadhodnocovať telesný tuk u osôb s vyvinutou svalovinou a zároveň viesť k podhodnoteniu telesného tuku u osôb so stratou svalovej hmotnosti (napr. staršie osoby) [16]. V súčasnosti narastá význam veľmi jednoduchšej a klinicky nenáročnej metódy merania obvodu pásu. Mnohé klinické štúdie dokázali, že obvod pásu veľmi dobre koreluje s CT meraniami viscerálneho tuku [17,18].

V súčasnosti existuje niekoľko odporúčaní diagnostických kritérií MS, vrátane návrhu SZO z roku 1998 a modifikovaného v roku 1999, kritérií NCEP ATP III (*National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III*) z roku 2001, kritérií ACE/AACE (*The American College of Endocrinology/ American Association of Clinical Endocrinologists*) až po najnovšie kritériá Medzinárodnej diabetologickej federácie (IDF) z roku 2005. Okrem toho svoje kritériá navrhla aj Európska skupina pre inzulínovú rezistenciu (EGIR) a na Slovensku boli v súčasnosti publikované národné odporúčania odborných spoločností [9].

DIAGNOSTICKÉ KRITÉRIÁ METABOLICKÉHO SYNDRÓMU POUŽÍVANÉ V SR

NCEP – ATP III kritériá (pozitívita 3 z 5 kritérií):

1. abdominálna obezita: obvod pásu nad 102 cm (muži) a nad 88 cm (ženy),
2. hraničná glykémia nalačno (6,1 – 6,9 mmol/l) a/alebo porušená glukózová tolerancia (2 hod glykémia 7,8 – 11,1 mmol/l) alebo DM 2,
3. hypertriacylglycerolémia: nad 1,7 mmol/l,
4. znížené hladiny HDL-cholesterolu: pod 1,0 mmol/l (muži), pod 1,3 mmol/l (ženy),
5. zvýšené hodnoty TK: nad 130/85.

Modifikované kritériá IDF pre európsku populáciu:

Základné kritérium – abdominálna obezita – obvod pásu nad 94 cm (muži) a nad 80 cm (ženy) + pozitívita 2 zo 4 kritérií:

1. glykémia nalačno nad 5,6 mmol/l alebo predtým diagnostikovaný DM 2,
2. hypertriacylglycerolémia: nad 1,7 mmol/l,
3. znížené hladiny HDL-cholesterolu: pod 1,0 mmol/l (muži), pod 1,3 mmol/l (ženy),
4. zvýšené hodnoty TK: nad 130/85.

Kritériá Panelu expertov odborných spoločností:

(pozitívita 2 – pravdepodobná diagnóza, pozitívita 3 – vysoko pravdepodobná diagnóza):

1. nad hmotnosť/obezita (BMI nad 25 kg/m² a/alebo obvod pásu nad 102 cm (muži) a nad 88 cm (ženy),
2. hypertriacylglycerolémia: nad 1,7 mmol/l,
3. znížené hladiny HDL-cholesterolu: pod 1,0 mmol/l (muži), pod 1,3 mmol/l (ženy),
4. zvýšené hodnoty TK: nad 130/85,
5. glykémia nalačno nad 5,6 mmol/l (hraničná glykémia nalačno alebo DM 2),
6. glykémia po 2 hod oGTT nad 7,8 mmol/l (IGT alebo DM 2) [9].

V *San Antonio Heart Study* bol MS spojený s 3,5-násobným zvýšením rizika rozvoja DM 2. typu. Osoby s poruchou glukózovej tolerancie so súčasne prítomným MS mali až 60% pravdepodob-

nosť rozvoja DM 2 [19]. Ak sa u osoby s MS rozvinie DM 2 – hyperglykémia (ako samostatný rizikový faktor), reprezentovaná hladinou glykovaného hemoglobínu, vedie k ďalšiemu zvyšovaniu kardiovaskulárneho rizika [20].

DIAGNOSTIKA

V diagnostike prediabetických stavov sa využíva stanovenie glykémie nalačno, 2 hod glykémie pri oGTT a glykovaného HbA_{1c} ako vzájomne sa dopĺňujúcich vyšetrení, ktorými sa diagnostikujú etiopatogenicky odlišné prediabetické stavy [8].

Podľa súčasných odporúčaní stanovujeme glukózu v plazme nalačno najmenej po ôsmich hodinách lačnenia a postprandiálnu glykémiu 2 hod po štandardnom jedle. Orálny glukózový tolerančný test v klinických podmienkach meria dvojhodinovú glykémiu, ktorá bezprostredne súvisí s postprandiálnymi hodnotami glykémie [21]. Dávka glukózy (75 g) je rozpustená vo vode a vzorky na stanovenie glykémie sa odoberajú nalačno a po 2 hod [22].

Podľa WHO je prediabetes definovaný takto:

IFG = glykémia nalačno medzi 5,6 a 6,9 mmol/l

IGT = glykémia o 2 hod medzi 7,8 a 11,0 mmol/l

HbA_{1c} = 5,7 – 6,4 %, (podľa DCCT), čo zodpovedá 39 – 47 mmol/mol

Pri izolovanej IFG sa hyperglykémia v rozmedzí 5,6 – 6,9 mmol/l spája s normálnou toleranciou glukózy. Pri izolovanej IGT sa 2 hod glykémia v rozmedzí 7,8 – 11,1 mmol/l, pri oGTT, spája s normálnou glykémiou nalačno pod 5,6 mmol/l. Kombinovaná forma sa definuje prítomnosťou oboch kritérií, t.j. glykémiou nalačno v rozmedzí 5,6 –

– 6,9 mmol/l a 2 hod glykémiou pri oGTT v rozmedzí 7,8 – 11,1 mmol/l [16]. Pokiaľ je postprandiálna glykémia nad 11 mmol/l, ide o diabetes (tab. 1) [23].

Riziko progresie diabetu je približne dvojnásobne vyššie, keď je u jedinca diagnóza IFG aj IGT v porovnaní s izolovanými diagnózami IFG alebo IGT samotnými [24]. Okrem toho je kardiovaskulárne riziko väčšie u jedincov s IGT alebo diabetom na základe ich dvojhodinovej postprandiálnej glykémie [25].

Podľa týchto kritérií sa udáva v Európe asi 11 – 12 % dospeljej populácie s prediabetom a v Ázii až asi 15 % [23].

SKRÍNING

Je potrebný predovšetkým:

- u obéznych osôb,
- u osôb s pozitívnou rodinnou anamnézou diabetu,
- u žien s anamnézou gestačného diabetu alebo s pôrodnou hmotnosťou plodu > 4 kg,
- u osôb starších ako 45 rokov (každé 2 – 3 roky),
- u pacientov s arteriálnou hypertenziou alebo hyperlipidémiou,
- u ochorení a situácií s rizikom rozvoja sekundárneho diabetu (napr. Cushingov syndróm) [26].

Pri posudzovaní screeningu diabetu rovnako stúpa záujem o vyšetrenie HbA_{1c}. Jeho hodnoty odrážajú chronické glykemické zmeny za určitú dobu. Okrem toho pri nižších hodnotách (napr. < 7,3 % – podľa DCCT) hodnoty HbA_{1c} veľkou mierou odrážajú postprandiálny podiel na hyperglykémii, čo je začiatkový príznak v progresii diabetu [27]. So zvyšovaním hladiny HbA_{1c} sa kontinuálne zvyšuje riziko kardiovaskulárnych ochorení, ako aj riziko vzniku DM 2 [28].

Ak sú výsledky normálne, vyšetrenie sa má opakovať v 3-ročných intervaloch s ohľadom na viac frekventované vyšetrenia, závislé od vstupných výsledkov a rizikového stavu [29].

Riziko rozvoja nového diabetu je možno hodnotiť napr. podľa skóre FINDRISC (**FIN**nisch **Diabetes Risk Score**), ktoré udáva riziko rozvoja DM 2 v nasledujúcich 10 rokoch takto:

- **vek 0 – 4 body:** 0 bodov vek pod 45 rokov, 2 body vek 45 – 54 rokov, 3 body 55 – 64 rokov a 4 body nad 64 rokov;
- **BMI 0 – 3 body:** 0 bodov BMI menej ako 25 kg/m², 1 bod 25 – 30 kg/m² a 3 body nad 30 kg/m²;
- **obvod pásu 0 – 4 body:** u mužov 0 bodov pás pod 94 cm, 3 body obvod pásu 94 – 102 cm a 4 body pás nad 102 cm; – u žien 0 bodov pás pod 80 cm, 3 body 80 – 88 cm a 4 body nad 88 cm;
- **fyzická aktivita 0 – 2 body:** rozumie sa pod ňou minimálne 30 min denne v práci alebo vo voľnom čase 0 bodov – odpoveď áno, je fyzicky aktívny; 2 body – odpoveď nie, nie je fyzicky aktívny;
- **diétne návyky 0 – 1 bod:** 0 bodov denná konzumácia zeleniny, ovocia alebo bobuľovín, 1 bod – konzumácia nie je každý deň;
- **hypertenzia 2 body:** 0 bodov – hypertenzia nie je prítomná, 2 body – hypertenzia je liečená;
- **IFG 0 – 5 bodu:** 0 bodov – porucha glykémie nalačno nebola zatiaľ zistená, 5 bodov – porucha glykémie nalačno už bola v minulosti zistená (napr. pri chorobe, v tehotnosti a iné);
- **pozitívna rodinná anamnéza DM 1 alebo DM 2 0 – 5 bodov** – 0 bodov diabetes nie je v anamnéze, 3 body – áno, ale len u prarodičov alebo strýkov a tety, 5 bodov – áno, diabetes je u rodičov alebo súrodencov [30].

Tab. 1. Prediabetes a diabetes – hraničné kritériá glykémii [23].

	2 hod po 75 g glukózy	glykémia nalačno (mmo/l)
normálna glykémia	< 7,8	< 5,6
prediabetes	7,8 – 11,0 (IGT)	5,6 – 6,9 (IFG)
diabetes	≥ 11,1	≥ 7,0

KOMPLIKÁCIE PREDIABETU

Prediabetes znamená súčasne zvýšenie rizika kardiovaskulárnych chorôb. K tomu prispieva rýchlo sa rozvíjajúca sa ateroskleróza za podmienok metabolických

abnormalít pri prediabete [1]. Znamená to, že sa u nich častejšie a predčasne vyskytujú infarkt myokardu, ischemická choroba dolných končatín a mozgové cievne príhody [8]. V období tohto prediabetického stavu, s rastúcou glykémiou, postupne narastá riziko aj mikrovaskulárnych komplikácií: diabetickej nefro-, retino- a neuropatie. Miera týchto komplikácií závisí na dobe trvania hyperglykémie, na jej hodnote a na ďalších rizikových faktoroch. Zvýšená glykémia spôsobuje oxidačný stres s priamym dopadom na endotel a iné tkanivá. Vzťah medzi glykémiou a kardiovaskulárnou mortalitou je progresívny. Podľa štúdie Danaeiho sú glykémie nad 4,7 mmol/l zodpovedné za 21 %, fajčenie za 12 %, hypercholesterolémia za 45 % a hypertenzia za 47 % kardiovaskulárnych úmrtí [5].

Zvýšené hladiny inzulínu môžu zapríčiniť hyperandrogenizmus (HA) zvýšením androgénnej produkcie v ováriách, kde inzulín účinkuje ako gonadotropín [31]. Hyperinzulinémia a inzulínová rezistencia sú základnou charakteristikou mnohých žien so syndrómom polycystických ovárií, s častejším výskytom u obéznych pacientiek (75 %). Vzhľadom na uvedené rizikové faktory sú tieto pacientky ohrozené rozvojom DM 2 (20 %) a kardiovaskulárnych ochorení (7-krát vyššie riziko infarktu myokardu) v neskoršom veku [32].

Dosiahnutie kontroly glykémie (euglykémie) u pacientov s prediabetom prostredníctvom úpravy životného štýlu, pravidelným telesným cvičením a farmakologickými prístupmi v liečbe možno účinne zabrániť alebo oddialiť rozvoj diabetes mellitus a s ním spojených komplikácií. Prvým krokom je však vždy diagnostika – identifikácia rizikových pacientov [3].

PREVENCIA A FARMAKOTERAPIA PREDIABETU

Verejné zdravotníctvo a ekonomické dôsledky narastania epidémie diabetu sústredili pozornosť na potrebu zahájenia intervencie už v prediabetickom štádiu,

kvôli prevencii progresie do manifestného DM 2 a jeho komplikácií [33].

Najlepší efekt v prevencii DM 2 bol preukázaný dodržiavaním zdravého životného štýlu a pravidelným telesným cvičením. Zmena životného štýlu u stavov s IFG a IGT by sa nemala zásadne líšiť od režimových opatrení v rámci liečby už diagnostikovaného DM 2 [34].

Kompletná zmena životného štýlu:

- redukcia príjmu tukov (< 30 % denného príjmu energie) a celkového energetického príjmu a cukrov,
- pravidelná a celoživotná fyzická aktivita,
- redukcia váhy o 5 – 7 %,
- úprava krvného tlaku,
- nefajčenie,
- kontrola hladiny LDL-cholesterolu, triacylglycerolov, HDL-cholesterolu, dôsledná kontrola glykémie,
- reštrikcia nasýtených tukov (< 7 % príjmu energie), suplementácia polynasýtenými masnými kyselinami, vlákniny ≥ 14 g na každých prijatých 1 000 kcal,
- príjem NaCl maximálne znížiť na 3 000 – 6 000 mg/deň.

Pravidelná fyzická aktivita:

- minimálne 150 min aeróbnej fyzickej aktivity miernej intenzity týždenne,
- alebo 90 min výraznejšej aeróbnej záťaže týždenne, rozdelenej do 3 dní v týždni, žiadne dva po sebe nasledujúce dni bez akejkoľvek aktivity,
- k dosiahnutiu podstatnej redukcie váhy je potrebné aspoň strednej fyzickej aktivity, aspoň 7 hod v týždni [35].

Diabetes Prevention Program (DPP) a ďalšie veľké štúdie ukázali, že u ľudí s prediabetom možno často predísť alebo zadržať manifestáciu nového diabetes mellitus znížením telesnej hmotnosti, znížením príjmu tuku, jednoduchých glycidov a kalórií a zvýšením pravidelnej fyzickej aktivity (postačuje napr. chôdza 30 min denne, 5 dní v týždni). Strata iba 5 – 7 % telesnej hmotnosti zabraňuje alebo spomaľuje manifestáciu nového diabetes mellitus tak-

mer o 60 %. V DPP, ľudia vo veku 60 rokov alebo starší, ktorí dosiahli zmenu životného štýlu, znížili svoje riziko vzniku nového diabetes mellitus o 70 %. Zmena životného štýlu a udržanie euglykémie znížilo riziko vzniku ochorenia srdca a následných komplikácií diabetu. DPP tiež ukázalo, že nefarmakologická liečba a liečba metformínom znižujú riziko vzniku diabetes mellitus až o 31 % [36].

Okrem úpravy životného štýlu a liečby dyslipidémie je neoddeliteľnou súčasťou liečby MS aj vhodná farmakologická liečba antihypertenzívami, ktoré majú neutrálny vplyv na metabolický stav pacientov. Za vhodné sa považujú predovšetkým antihypertenzíva blokujúce systém renín angiotenzín-aldosterón (RAAS), blokátory kalciových kanálov, centrálné účinkujúce liečivá či alfablokátory. Blokátory RAAS (ACE-inhibítory a AT-1 blokátory pre angiotenzín II znižujú riziko rozvoja diabetu v priemere o 22 %). Citlivosť k inzulínu zvyšujú agonisti imidazolových I-2 receptorov (moxonidín, rilmenidín) [37].

V štúdií *Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication* (DREAM) sa testoval efekt rosiglitazonu a/alebo ACE-inhibítora ramiprilu u jedincov s IGT a/alebo IFG. V tejto štúdií podávanie rosiglitazonu signifikantne znížilo incidenciu DM 2 o 62 % počas 3 rokov [34]. Iným prístupom k zníženiu inzulínovej rezistencie je podávanie liekov, ktoré vedú k redukcii telesnej hmotnosti. Zatiaľ bol dokázaný priaznivý efekt inhibítora črevnej lipázy orlistatu na prevenciu diabetu. V štúdií *Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects* (XENDOS) viedla liečba orlistatom u obéznych jedincov k zníženiu incidencie diabetu o 37 %, pričom v podskupine pacientov s IGT došlo k zníženiu incidencie diabetu o 45 % [38]. Ešte efektívnejším sa javí použitie bariatrickej chirurgie u pacientov s morbidnou obezitou v štúdií *Swedish Obese Subjects Study*, v ktorej sa po 10 rokoch od chirurgického zákroku znížila incidencia diabetu o 75 % [39]. Z iných preventívnych prístupov

bolo v štúdiu STOP-NIDDM testované podávanie akarbózy, ktorá účinkuje ako inhibítor črevného enzýmu alfa-glukozidázy a pôsobí hlavne na postprandiálny vzostup glykémie, čo v uvedenej štúdiu (znižilo podávanie akarbózy) incidenciu DM 2 o 25 % [40]. Pri rizikových hodnotách hypercholesterolémie a zvýšených hladinách LDL (malých denzných LDL-partikul), je indikácia k hypolipidemickému liečbe.

Metformín je v súčasnosti jediný antidiabetický liek, ktorý je možné na základe odporúčaní expertov ADA podávať u prediabetických stavov s vysokým rizikom rozvoja DM 2 (HbA_{1c} nad 6 %, obezita s BMI nad 35 kg/m², aterosgénna dyslipidémia, artériová hypertenzia, vek do 60 rokov, prítomný diabetes u prvostupňových príbuzných) [28]. V USA je v súčasnosti metformín podávaný všetkým chorým, ktorí majú okrem IGT ešte aspoň jeden z ďalších rizikových faktorov [4].

Pri syndróme polycystických ovárií pokles hyperinzulinémie redukciami telesnej hmotnosti alebo pri liečbe inzulinovými senzitivizermi vedie k úprave menštruačného cyklu a zároveň sa znižuje riziko DM 2 a kardiovaskulárnych ochorení v neskoršom veku [41].

Úprava hyperglykémie sleduje zníženie hepatálnej glukoneogenézy, normalizáciu inzulinom navodenej supresie tvorby glukózy a vyvažovanie účinku glukagónu. Glykemickú kontrolu zlepšuje redistribúcia ektopického tuku do adipocytov, zvýšená degradácia mastných kyselín, čo vedie k stimulácii sekrécie adiponektínu a potlačenie produkcie cytokínov indukujúcich inzulinorezistenciu [42].

Úspech preventívne-liečebného programu zaručuje dôsledné monitorovanie rizikových faktorov, dobrá adhérenca pacienta a zdravotníkov k horeuvedenému režimu [43].

ZÁVER

Celosvetovo sa odhaduje, že počet ľudí s prediabetes je 314 miliónov a do roku 2025 sa odhaduje ich zvýšenie na 418 miliónov. Odborníci sa obávajú, že

pokiaľ bude ich počet stále stúpať a pokračovať bude i progresia do manifestného DM 2, mortalita a morbidita k vzťahu k diabetu hlavným zdravotným problémom.

Na rozvoji prediabetes sa podieľa hlavne inzulinová rezistencia, abdominálna obezita, nesprávny životný štýl, metabolický syndróm, čo je úzko späté s rozvojom závažných kardiovaskulárnych a mikrovaskulárnych komplikácií, ako aj kardiovaskulárnej mortality. Je dôležitá etiológia vzťahu inzulinovej rezistencie a abdominálnej obezity, metabolického syndrómu a DM 2, ako aj mechanizmov smerujúcich k rozvoju kardiometabolických komplikácií, čo v konečnom dôsledku vedie k získaniu nástrojov na ich prevenciu a liečbu.

Farmakoterapia s metformínom alebo akarbózou preukázala, že vedie k oneskoreniu alebo zabráneniu manifestácie diabetes mellitus, podobne aj farmakoterapia glitazónmi či orlistatom. Treba však korektne pripomenúť, že uvedené lieky nie sú tak efektívne, ako zásadná zmena životného štýlu a pravidelné telesné cvičenie.

Prevencia DM 2 spočíva najmä v prevencii obezity racionálnou stravou, pravidelnou fyzickou aktivitou, obmedzením rizikových faktorov. Zvlášť sa zdôrazňuje význam zmien v správaní, ktoré vedú k zníženiu hmotnosti. IFG a IGT často progredujú do DM 2, no ľudia s IGT a/alebo IFG môžu reálne životospripravou a farmakologickými intervenciami oddialiť alebo zamedziť nástupu DM 2.

Literatúra

1. Prediabetes, prehypertenze, dyslipidemie a metabolický syndrom. In: Perušičová J (ed). Praha: Maxdorf 2012: 118-110.
2. Aroda VR, Ratner I. Approach to the patient with prediabetes. *J Clin Endocrin Metabol* 2008; 93(9): 3259-3265.
3. Fonseca VA. Identification and treatment of prediabetes to prevent progression to type 2 diabetes. *Clin Cornerstone* 2007; 8(2): 10-18.
4. Medical Tribune: Prediabetes a kardiovaskulárni komplikace. *Med Trib[online]* 2011. Dostupné na: <http://www.tribune.cz/clanek/22581-prediabetes-a-kardiovaskulami-komplikace>.
5. Danaei G, Lawes CM, Vander Hoorn S et al. Global and regional mortality from ischemic heart disease

and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *Lancet* 2006; 368(9548): 1651-1659.

6. Hulín I. Patofyziológia. 7. prepracované a doplnené vydanie. Bratislava: Slovak Academic Press 2009: 1016-1020.
7. Rosipal Š, Debrevová M. Inzulínová rezistencia. *Ateroskleróza* 2011; 14(3-4): 474-480.
8. Anděl M. Diabetes mellitus: současný pohled na patogenezi, klasifikaci a léčbu. *Neurol Prax* 2007; 8(1): 47-52.
9. Galajda P. Metabolický syndróm, kardiovaskulárne a metabolické riziká. *Via Practica* 2007; 4 (Suppl 4): 1-5.
10. International Diabetes Federation: The Global Burden of Diabetes. *Diabetes Atlas Second Edition*. Brussels 2003: 15-71.
11. Perušičová J. *Diabetes mellitus 2. typu*. Praha: Galén 1996.
12. Executive summary of the third report of the NCEP expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-2497.
13. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110(2): 227-239.
14. Alberti K, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366(9491): 1059-1062.
15. Tkáč I. Diagnóza a možnosti liečebného ovplyvnenia metabolického syndrómu. Vyjadrenia stanoviska panelu expertov odborných spoločností. *Interná Med* 2005; 5(4): 239-242.
16. Khunti K. Metabolic syndrome: time to weight or waist? The 2006 Mary MacKinnon Lecture. *Pract Diab Int* 2006; 23(7): 302-308.
17. Lemieux I, Pascot A, Couillard C et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000; 102(2): 179-184.
18. Pouliot M, Després JP, Lemieux S et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73(7): 460-468.
19. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K et al. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study. *Diabetes Care* 2003; 26(11): 3153-3159.
20. Bonora E, Targher G, Formentini G et al. The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetic Med* 2004; 21(1): 52-58.
21. Rydén L, Standl E, Bartnik M et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease

- ses: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28(1): 88–136.
22. Dukát A, Fábryová L. Možné prístupy na zníženie reziduálneho kardiovaskulárneho rizika u pacientov s diabetes mellitus 2. typu. *Cardiol* 2010; 19(6): 474–478.
23. Kvapil M. *Diabetologie*. Praha: Triton 2012: 17–29.
24. 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(2): 432–434.
25. 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(3): 688–696.
26. Češka R. *Interna*. Praha: Triton 2010.
27. 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 HbA(1c). *Diabetes Care* 2003; 26(3): 881–885.
28. Galajda P, Mokáň M. Aktuálne problémy v oblasti metabolického syndrómu. *Ateroskleróza* 2012; 10(1): 12–22.
29. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2008. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 1): S12–S54.
30. ESC Guidelines desk reference. Compendium of Abridged ESC Guedelines 2008, Diabetes, Pre-diabetes and Cardiovascular Diseases 2007: 35–52.
31. Prelevic GM. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997; 9(3): 193–201.
32. Lazúrová I, Dravecká I. Inzulínová rezistencia a syndróm polycystických ovárií. *Via Pract* 2005; 2(5): 236–239.
33. Rosenstock J. Management of prediabetes: setting the stage. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9 (Suppl 1): 1–2.
34. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J et al. DREAM Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368(9541): 1096–1105.
35. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007; 30(1): 162–172.
36. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Insulin Resistance and Prediabetes [online]. National Diabetes Information Clearinghouse, Bethesda 2008. Available from: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/insulinresistance>.
37. Hamouz Z. Prediabetické stavy a včasný diabetes II. typu. *Postgrad Med* 2009; 11(7): 774–778.
38. 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(1): 155–161.
39. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M et al. Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351(26): 2683–2693.
40. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9323): 2072–2077.
41. Martinka E, Ochodnický M, Mokáň M. Inzulínová rezistencia a pato-généza non-inzulín-dependentného diabetes mellitus (I. časť). *Vnitř Lék* 1996; 42: 31–36.
42. Yokoyama H, Kanno S, Ishimura I et al. Miglitol increases the adiponectin level and decreases urinary albumin excretion in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2007; 56(11): 1458–1463.
43. Rosipal Š, Debreová M. Inzulínová rezistencia. *Ateroskleróza* 2011; 14(3–4): 474–480.

MUC. Mária Tešlárová
doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.
prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP

II. interná klinika LF UK a UN Bratislava
teslarovamaria@gmail.com