

Prevence Diabetes Mellitus

Yvona Pospíšilová

Interní, hematologická a onkologická klinika FN Brno a LF MU Brno

pospisilova.yvona@fnbrno.cz

5. 1. 2020



- uspokojivých hodnot glyk. Hb, lipidů a TK dosahuje v ČR jen 5 % léčených diabetiků



Prevence DM 1

- Genetika (HLA systém – zodpovědný za asi 50% dědičnosti, HLA 2. třídy: DQB1, DQA1, dalších 50 % různé jiné menší geny)
- Autoantilátky (proti inzulínu, proti dekarboxyláze kyseliny glutamové – GAD 65, proti ostrůvkovým buňkám IA-2, proti zinkovému transportéru – ZnT8)



Prevence DM 1

Cyklická fluktuace incidence v rozmezí 4-6 let – nejasné....

Podzim – infekce?....

Střevní bakteriom, virom a mykobiom...

DM typ 1 je tedy onemocnění multigenní a multifaktoriální



Prevence DM 1

Intenzivně studován vliv:

- výživy (vývoj hmotnosti a výšky dětí, střevní mikrobiom)
- virových infekcí (enteroviry)
- očkování (snížení očkování proti TBC, výměny živých vakcin za neživé vakciny)
- pokles imunitních impulzů – hypotéza přílišné hygieny, „imunologické okno“ mezi 4-6 měsícem života kojence



Prevence DM 1

Intenzivně studován vliv:

- prodělané infekce
- lepek (zařazovat do „imunologického okna?“)
- beta-kasein kravského mléka
- nitrososloučeniny
- ochranný vliv C, D, E, B vitaminů a zinku

Žádná studie zatím není významně přesvědčivá



Preventivní studie u DM 1

- **ENDIT** (European Nicotinamide Diabetes Interventional Trial) - Lancet 2004
- **DPT-1** (Diabetes Prevention Trial 1) - Diabetes Care, 2005 - inzulinoterapie



Prevence DM 1 – závěry:

- Cyklosporin, azathioprim, kortikoidy – určitý efekt nožná byl, ale:
- limitací vysoká toxicita a NU



Prevence DM 1

- Anti CD 3 monoklonální PI: snížení progresu postupného vzniku DM 1, efekt dočasný, i když relativně dlouhodobý (2012)



Prevence DM 1- závěry:

- Imunol. procesy komplikované a ne ještě dobře prozkoumané
- Nejasná i dlouhodobá bezpečnost terapie monoklonálními PI



„TRIGR“ TRIAL (Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk)

- prevence DM 1. typu
- 2 159 dětí ze tří kontinentů, 15 zemí, nábor 2002-2007
- matka, otec či sourozenec DM typ 1 + genetická pravděpodobnost vzniku onemocnění (pozit. HLA některých typů DQB1+ a DQA1 + pozitivní specifické protilátky ICA atp.)



„TRIGR“ TRIAL (Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk)

- dokrmování v 6-8 měsíci určitými nutričními přípravky s hydrolyzovanými bílkovinami, bez kravského mléka a hovězího masa
 - průměrně sledování 11,5 let
 - konec 2017
- JAMA 2018, Jan 2, 319: 38-48: neshledány rozdíly



Vnitř Lék 2019: 65(4): 235-247

O.Cinek, Z. Šumník

- „Stále netušíme, co z měnících se vlivů prostředí způsobuje nárůst DM 1. typu, a nejenže nejsme schopni nabídnout pacientům vyléčení, ale ani neznáme prevenci pro osoby nesoucí rizikové genotypy. Jsme schopni laboratorně hrozící DM 1. typu predikovat, aniž bychom proti tomu mohli něco dělat...“



Diabetes mellitus 2. typu

- stárnutí světové populace
- rychlé kulturní i sociální změny
- změny dietních návyků
- snížení fyzické aktivity
- zvýšená urbanizace



- Diabetes mellitus je jednou z nejčastějších nepřenositelných chorob na světě
- Diabetes mellitus je celosvětově čtvrtou až pátou nejčastější příčinou úmrtí
- Kolem 75% diabetiků umírá na kardiovaskulární onemocnění



Vývoj DM 2. typu

- 33 % žen s GDM v prvních pěti letech po porodu
- 30-40 % osob s IGT (riziko DM zvýšeno 5-8 x ve srovnání s populací s normální tolerancí glukózy)



- 90. léta 20. století – nástup primárně preventivních studií diabetu

- úprava životního stylu
- akarbóza
- metformin
- glitazony



1) TRIPOD (Troglitazone In the Prevention Of Diabetes)

- ženy s GDM v anamnéze
- 235 žen
- cíle:
 - vývoj do DM
 - měření inzulínové senzitivity, lipidů, glykémie
 - UZV tloušťky karotid
- od roku 2000 pioglitazon



TRIPOD (Troglitazone In the Prevention Of Diabetes) - výsledky

- po 30 měsících sledování: glitazon vs. placebo
- - incidence DM 5,4 % vs. 12,3 %
- - snížení rizika vzniku DM o 56 %

po dalších 8 měsících – přetrvává efekt léčby



2) The Diabetes Prevention Study

- multicentrická studie - Finsko
- 523 obézních osob s IGT
- 1993 – 1998 nábor

- modifikace životního stylu – základní informace vs. intenzivní edukace



The Diabetes Prevention Study - výsledky

-
- po 3 letech sledování o 58 % nižší incidence diabetes mellitus v intenzivně léčené skupině vs. kontrolní skupina



3) The Stop NIDDM Trial

- multicentrická studie (Kanada, Německo, Rakousko, Norsko, Dánsko, Švédsko, Finsko, Španělsko, Izrael)
- 1 429 osob s IGT
- 1) akarbóza 3 x 100 mg
- 2) placebo



The Stop NIDDM Trial

- 1) vývoj DM z IGT
- 2) rozvoj kardiovaskulárních onemocnění, inzulinová senzitiviza, rozsah glykémii, antropometrická data, TK, lipidy
- (1997-2001)



The Stop NIDDM Trial - výsledky

- snížení rizika rozvoje DM o 32 % při užívání akarbózy vs. placebo
 - ve všech věkových skupinách
 - u mužů i žen



4) The Diabetes Prevention Program

- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease in USA
 - 28 center v USA
 - nábor 1996-1999
 - konec plánován v polovině roku 2002
- 3 234 osob s IGT či IFG



The Diabetes Prevention Program

- 1) intenzivní intervence životního stylu (dieta, cvičení, 7 % snížení hmotnosti)
- 2) metformin (1 700 mg/den)
- 3) troglitazon (do 4. června 1998 – 585 pac.)
- 4) placebo



The Diabetes Prevention Program

- každý jedinec sledován minimálně 3 roky
- každé 3 měsíce kontrola
- 1 x ročně oGTT



The Diabetes Prevention Program

- 1) Prevence nebo zpomalení vývoje DM
- 2) Prevence nebo zpomalení vývoje kardiovaskulárních onemocnění (a jejich rizikových faktorů)



The Diabetes Prevention Program

- Změny ve funkci beta buněk , inzulinové senzitivě, glykémiiích, změny životního stylu, kvalitě života atp.
- Rozdíly mezi různými skupinami – věk, pohlaví, etnická skupina nebo rasa



The Diabetes Prevention Program - výsledky

- Studie ukončena o rok dříve
- Intervence životního stylu snížila vznik DM o 58 % (vs. placebo)
- Metformin snížil riziko vzniku DM o 31 % (vs. placebo)



The Diabetes Prevention Program - výsledky

- Výsledky shodné:
 - u mužů i žen
 - u všech etnických a rasových podskupin
 - u všech věkových skupin



The Diabetes Prevention Program - výsledky

Glykémie nalačno:

- stejná v obou skupinách (metformin i režimová opatření)

Glykovaný hemoglobin a postprandiální
glykémie:

- nižší hodnoty při režimových opatřeních



The Diabetes Prevention Program - výsledky

Nežádoucí účinky, hospitalizace a mortalita

– stejné ve všech třech skupinách (režimová opatření,
metformin, placebo)

Pouze:

- gastrointestinální potíže větší ve skupině metforminové
- muskuloskeletární potíže zvýšené ve skupině režimových opatření



The Diabetes Prevention Program - výsledky

- Preventivní režimová opatření ve studii The Diabetes Prevention Program vedl k prevenci vzniku jednoho onemocnění diabetem 2. typu na sedm sledovaných osob po dobu tří let



Intervenční studie prevence DM 2

Úprava životního stylu	Počet osob	Počet roků sledování (průměr)	Intervence	Relativní redukce rizika(%)
Da Qing(1997)	577	6,0	Dieta a/rebo cvičení	39
Diabetes Prevention Study (2001)	522	3,2	Dieta a cvičení	58
Diabetes Prevention Programme (2002)	2 161	2,8	Dieta a cvičení	58
Farnakoterapie				
Diabetes Prevention Programme (2002)	2 151	2,8	Metformin	31
TRPOD(2002)	236	2,5	Troglitazon	50
SICP-NIDDM (2002)	149	3,3	Acarboza	36

Xendos - 3 305 - orlistat - 37 %

SOS - 1690 - bariatr. chir. - 97 %

Chiasson, Diabetes, 53, Suppl. 2004



Snižujeme rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění?

Snižujeme kardiovaskulární onemocnění samo o sobě?

Jaký je ekonomický pohled na prevenci diabetu?

Můžeme vznik diabetu opravdu účinně ovlivnit anebo jen oddalujeme dobu jeho vzniku?



- Snižujeme rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění?

- Snižujeme kardiovaskulární onemocnění samo o sobě?
- Jaký je ekonomický pohled na prevenci diabetu?
- Můžeme vznik diabetu opravdu účinně ovlivnit anebo jen oddalujeme dobu jeho vzniku?



- **DPP** - došlo k signifikantnímu snížení hypertenze, dyslipidémie, obezity

- Metabolický sy - 53 % osob s PGT na začátku sledování
 - úprava životního stylu: snížení Met. sy o 78 %
 - metformin: snížení Met. sy o 50 %
 - nejvíce došlo ke snížení obezity (obvod pasu)



- Snižujeme rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění?
- **Snižujeme kardiovaskulární onemocnění samo o sobě?**
- Jaký je ekonomický pohled na prevenci diabetu?
- Můžeme vznik diabetu opravdu účinně ovlivnit anebo jen oddalujeme dobu jeho vzniku?



- **STOP-NIDDM** (akarbóza)

- snížení relativního rizika kardiovaskulární příhody (o 49 %)
- snížení infarktu myokardu
- snížení celkové mortality na kardiovaskulární onemocnění
- snížení progresse tloušťky intima - medie karotid



- Snižujeme rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění?
- Snižujeme kardiovaskulární onemocnění samo o sobě?
- **Jaký je ekonomický pohled na prevenci diabetu?**
- Můžeme vznik diabetu opravdu účinně ovlivnit anebo jen oddalujeme dobu jeho vzniku?



- **DPP:**

- úprava životního stylu v prvním roce dražší ale po třech letech levnější jak terapie metforminem
- obě metody akceptabilní ve srovnání s předpokládaným vývojem diabetu
 - USA, VB, Austrálie, Německo, Francie



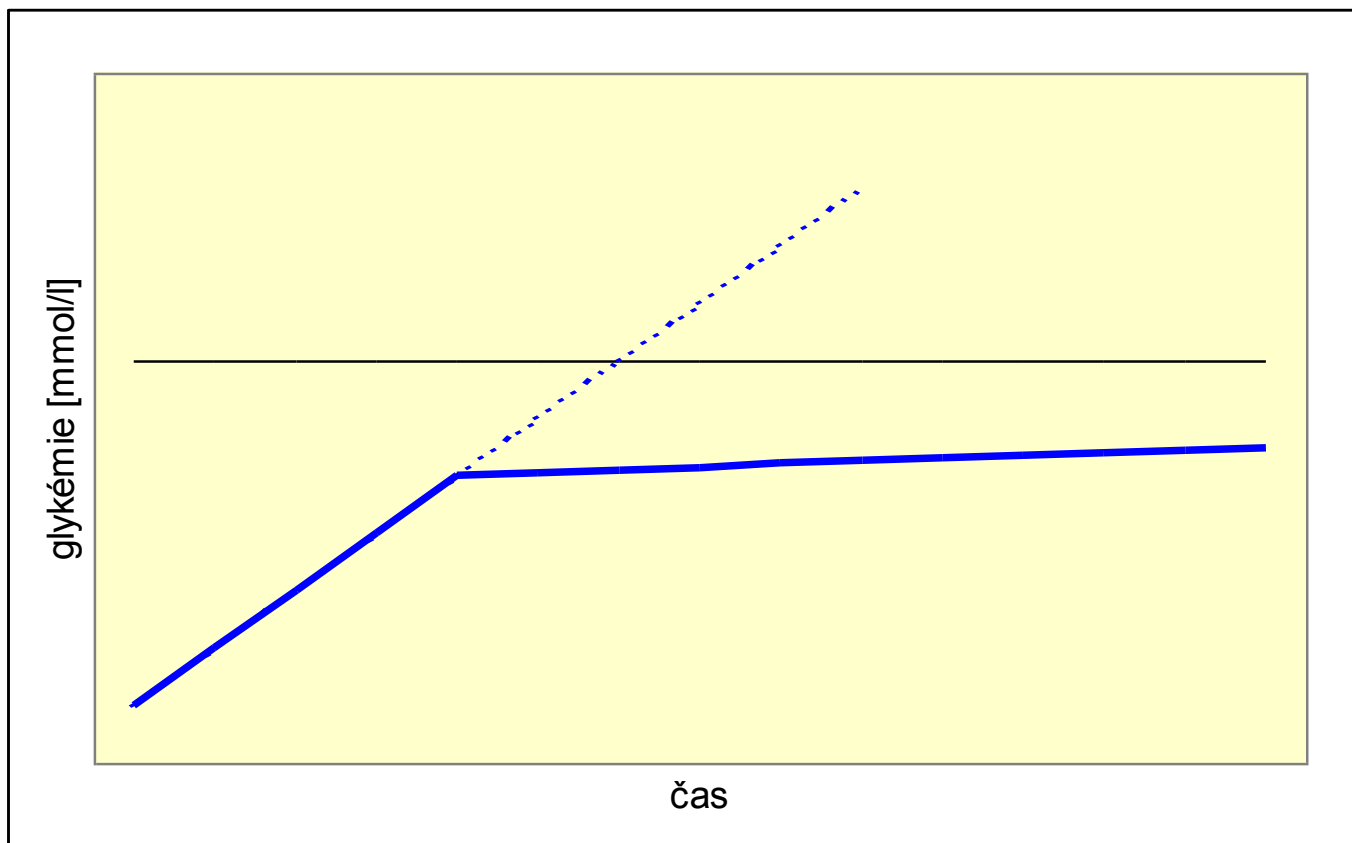
- Snižujeme rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění?
- Snižujeme kardiovaskulární onemocnění samo o sobě?
- Jaký je ekonomický pohled na prevenci diabetu?
- **Můžeme vznik diabetu opravdu účinně ovlivnit anebo jen oddalujeme dobu jeho vzniku?**



- **TRIPOD**: efekt troglitazonu přetrvával po 8 měsících po jeho vysazení
- **DPP**: efekt troglitazonu po jeho vysazení vymizel
- **DPP** - efekt metforminu přetrvával za 14 dní od jeho vysazení jen u 1/4 osob
- **STOP-NIDDM**: nárůst DM 14 dní po vysazení akarbózy



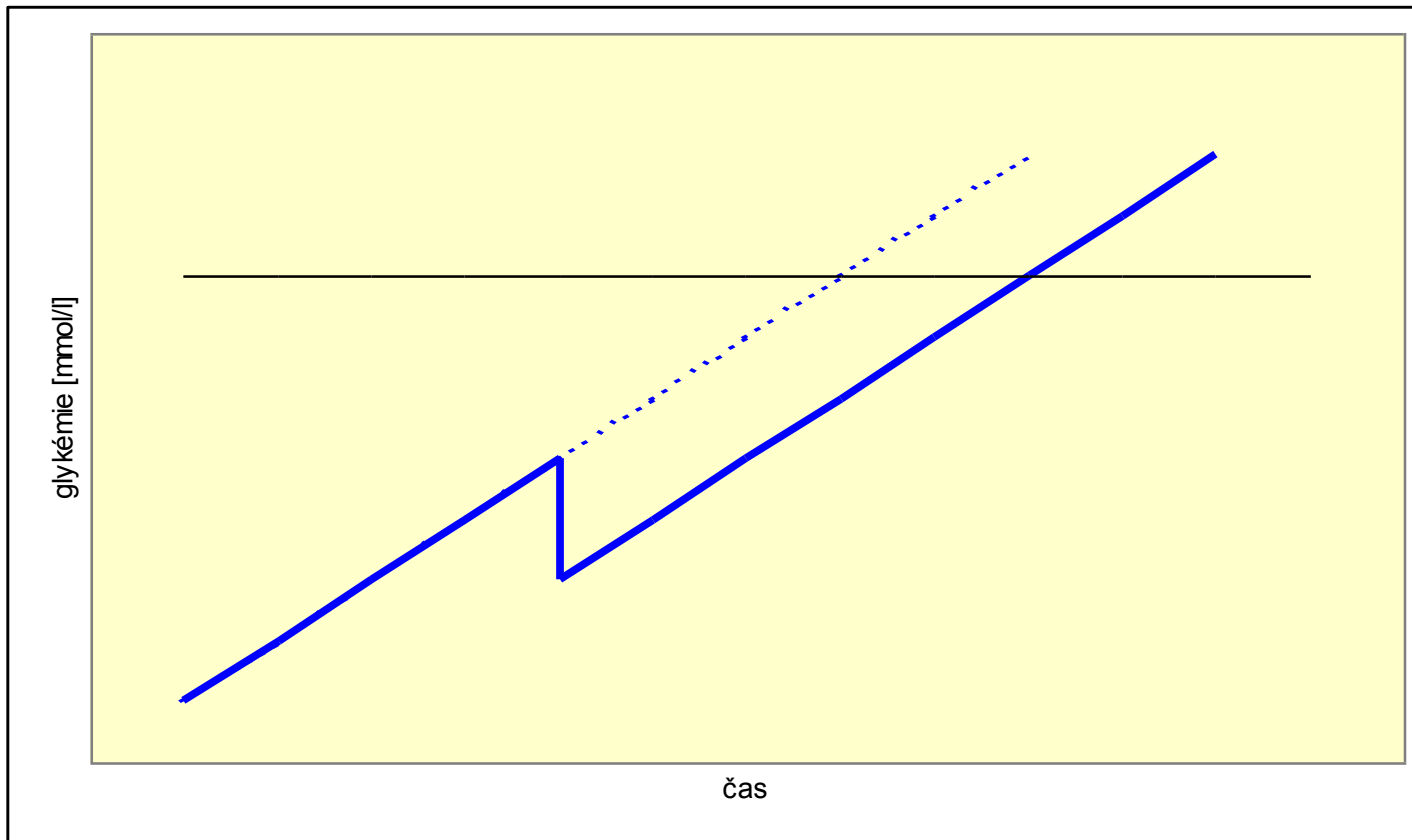
Prevence vzniku diabetu



Anderson, D.C. Jr: Pharmacologic Prevention or Delay of Type 2 Diabetes Mellitus. *The Annals of Pharmacotherapy*, 39, 2005



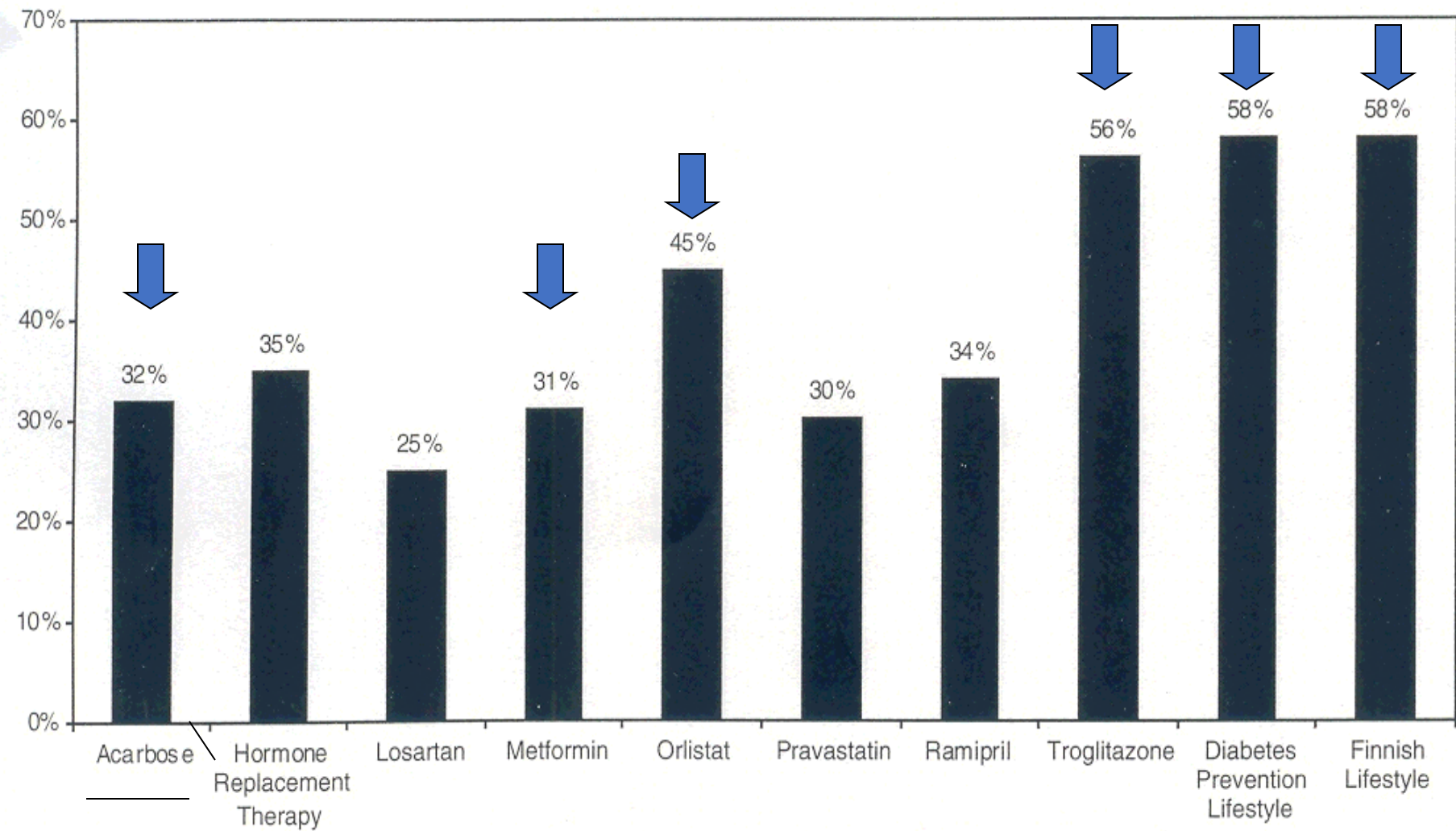
Oddálení vzniku diabetu



Anderson, D.C. Jr: Pharmacologic Prevention or Delay of Type 2 Diabetes Mellitus. *The Annals of Pharmacotherapy*, 39, 2005



Prevention of type 2 diabetes



● Prisant, L.M.: Preventing Type II Diabetes Mellitus. J. Clin. Pharmacol, 44, 2004



Žádný pacient s porušenou tolerancí glukózy nevyvinul DM 2. typu ve Finish DPS

- pokud dosáhl 4 z těchto 5 bodů:
 - 1) snížení váhy o více jak 5 %
 - 2) příjem tuků méně jak 30 % energie
 - 3) příjem nasycených tuků méně jak 10 % energie
 - 4) zvýšení příjmu vlákniny na více jak 5 g/1 000 kcal
 - 5) zvýšení fyzické aktivity na minimálně 4h/týden



Follow up.....

- 43 % redukce DM po 7 letech ve Finnish Diabetes Prevention Study
- 34 % redukce DM po 10 letech v U.S. Diabetes Prevention Program Outcomes Study
- Metformin méně efektivní jak životní styl....



Da Quing Study

Diab. And Endocrinol. 7/2019, 452-461, po 30 letech od intervence životního stylu:

- oddálení vzniku DM 2. typu o 3,96 roku
- snížení kardiovaskulárního onemocnění o 26 %
- snížení mikrovaskulárních komplikací o 33 %



Nové otázky v prevenci diabetu

- Měla by kombinace změny životního stylu + medikace lepší efekt jak jednotlivá intervence?
- Má cenu prevence pacientů s pozitivní RA (genetická dispozice) ale ještě s normální glykemií?
- Jaké jsou faktory, predikující u osob s prediabetem přechod do diabetu?
- Proč se nedaří (anebo daří jen málo) znormalizovat metabolismus glukózy?



Další + probíhající studie v prevenci diabetu

- **NANSY** (glimepirid)
- **ORIGIN** (glargin)
 - 10 000 osob - ukončení 2008
- **CANOE** (rosiglitazon, metformin)
- **TRANSCEND** (telmisartan)
 - - 5 000 osob - ukončení 2008
- **ONTARGET** (ramipril, telmisartan)
 - 23 400 osob - ukončení 2008
- **ACT NOW** (pioglitazon)
 - 600 osob s PGT
- **DREAM** (ramipril, rosiglitazone)
 - 4 000 osob - ukončení 2006
- **NAVIGATOR** (nateglinid, valsartan)
 - 7 500 osob - ukončení 2006



- **ORIGIN (glargin)**

- 10 000 osob -
ukončení 2008

- - nepotvrdilo nižší počet vzniku DM 2. typu u rizikových pac.
- - potvrdilo onkologickou a kardiovaskulární bezpečnost

- **DREAM (ramipril, rosiglitazone)**

- 4 000 osob -
ukončení 2006
- viz další slide



DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication)

- jedinci s IGT nebo PGT
- ramipril 15 mg/den nebo rosiglitazon 8 mg/den
- 5 269 osob
- 3 roky sledování – ramipril bez efektu, rosiglitazon snížil vznik DM 2. typu o 60 % (ale velké NU.....!)



„Postupné kroky prevence DM 2. typu“ (D-CLIP Trial)

- úprava životního stylu (podle DPP)
- + metformin
- Indové z Asie
- 3 roky sledování:
 - snížení vzniku DM o 36 % u pac. S IGT + IFG
 - snížení vzniku DM o 31 % u osob s IGT
 - snížení vzniku DM o 12 % u osob s IFG
 - The Stepwise Approach to Diabetes Prevention? D-CLIP Trial (Diabetes care 2016, 39, 1760-1767)



Prevence DM 2. typu

- Molekulárně genetická vyšetření nemají význam, spolehlivost vyšetření určitých genů pro riziko vzniku DM 2. typu s minimální spolehlivostí
- Snížení příjmu uhlovodanů nemá na prevenci žádný význam



Primární prevence DM 2

- 1) Snížení rizikových faktorů obecně a v celé populaci
- 2) Vyhledávání rizikových osob a jejich ovlivňování
- Snížení rizika vzniku DM 2. typu: zelenina, ovoce, káva, mírně alkohol?...biologická léčba všeobecně?



Prevence či oddálení manifestace DM typ 2 – doporučení (účinnost + náklady)

- Nefarmakologická intervence - ANO
- Farmakologická intervence - NE
 - (rutinní použití)



Fetální malnutrice

- Naprogramování metabolických dějů během intrauterinního života → naprogramování imunologických a metabolických změn na celý život
 - dítě se adaptuje na malnutrici → obezita a inzulinorezistence během dospívání a v dospělosti



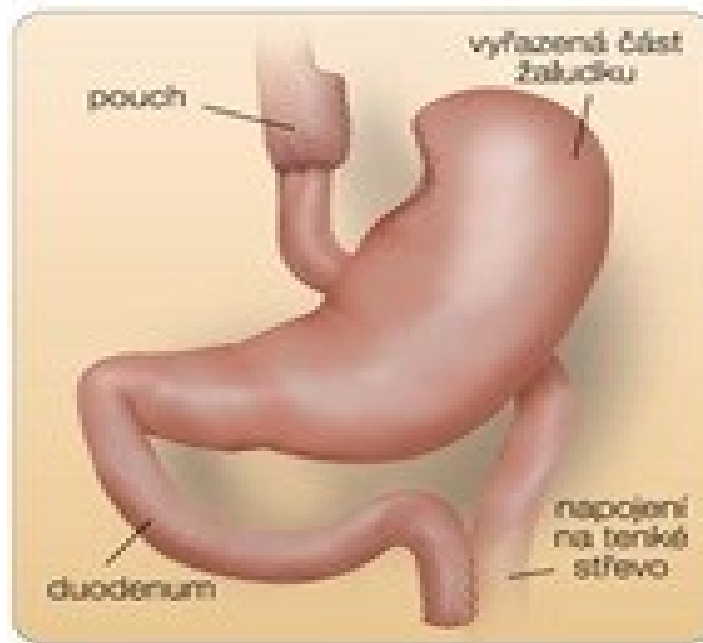
Bariatrická chirurgie

- DM mizí v 50-90 %:
 - bandáž žaludku
 - obejití dudena a horní části jejunu – bypassové výkony (malabsorpční), „metabolická chirurgie“ – zvýšení inkretinů atp...



Bariatrická chirurgie

- BMI nad 40 nebo 35 + komplikace
- Podrobné vyšetření, včetně psychologického

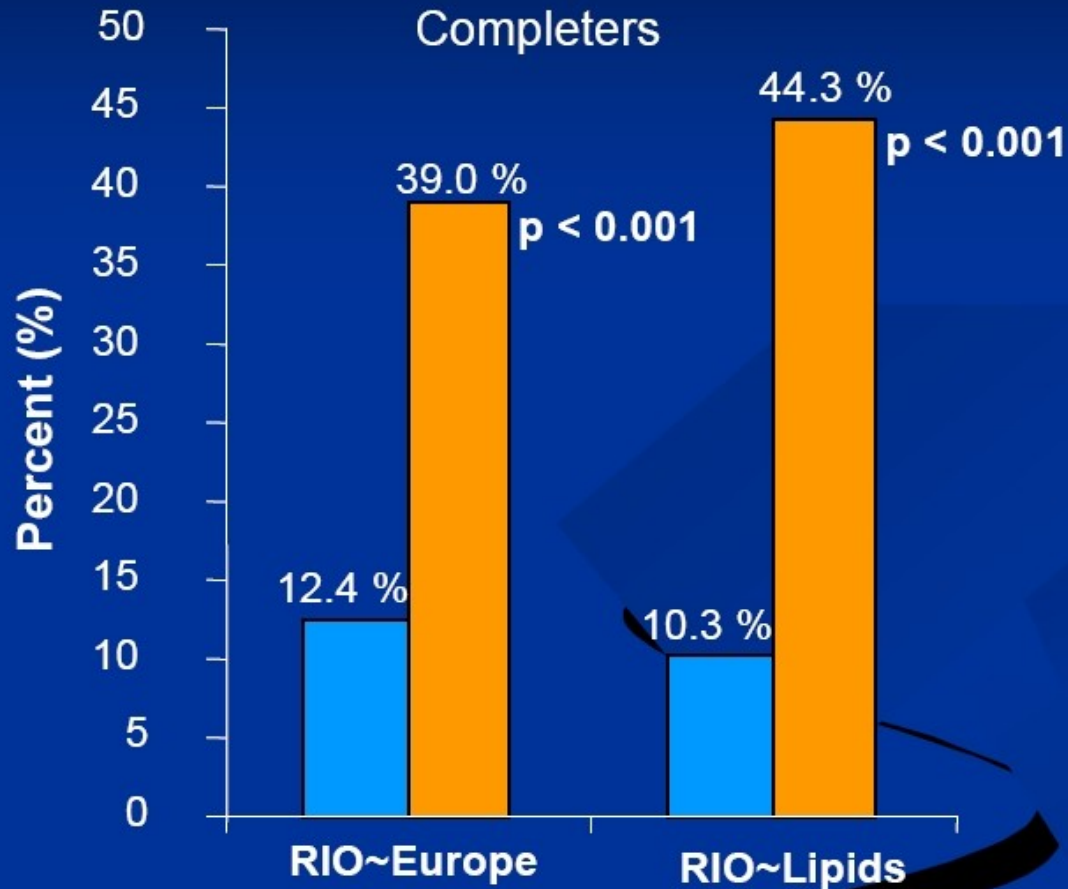


Rimonabant Phase III - 7 studií, více jak 13 000 osob

- STRATUS Program - kuřáci (přes 6 500 osob)
 - Stratus US
 - Stratus Europe
 - Stratus worldwide
- RIO - Rimonabant In Obesity/Overweight (přes 6 600 osob)
 - RIO-North America
 - RIO-Europe
 - RIO-Lipids
 - RIO-Diabetes



Weight loss = 10 %



Placebo



Rimonabant 20 mg



Prevence diabetu rimonabantem

	Placebo	Rimonabant 20mg
Zvýšená glykémie nalačno (290 osob)	100%	100%
Zvýšená glykémie nalačno po roce	Po 1 roce sledování 56%	Po 1 roce sledování 49,9%
DM2 po roce	49%	36%
Normální glykémie nalačno po roce (pod 5,6 mmol/l)	39,2%	46,5%

Rosenstock, J.: The Potential of rimonabant in prediabetes: pooled 1-year results from the RIO-Lipids, RIO-Europe and RIO-North America studies, EASD 10-15.9.2005



Prevence diabetu - závěr

Prevence DM 1. typu:

- Není k dispozici.....

Prevence DM 2. typu:

- Změna životosprávy...
 - metformin
 - akarbóza
 - antiobezitika





Děkuji vám za pozornost

