



**UNIVERZITA KARLOVA
V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**



CPL – Oddělení primární péče – Rodinné lékařství

Michaela Gavorníková

**Výtěžnost preventivních prohlídek v ordinaci
praktického lékaře pro dospělé ve smyslu časného
záchytu diabetu**

*Effectivity of Preventive Care in the Consulting Room of the
General Practitioner for Adults in Sense of the Early Capture
of the Diabetes*

Diplomová práce

V Praze, květen, 2007

Autor práce: Michaela Gavorníková

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: **MUDr. Helena Hovorová**

Pracoviště vedoucího práce: **Oddělení primární péče 3. LF UK**

Datum a rok obhajoby: 6.6. 2007

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 28. května 2007

Michaela Gavorníková

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala MUDr. Helene Hovorové za odbornou pomoc a vedení a taktéž všem praktickým lékařům, kteří mi ochotně poskytly údaje pro vypracování mé diplomové práce.

Obsah

Poděkování	4
Obsah.....	5
Úvod.....	7
1. Přehled současných poznatků o diabetes mellitus	8
1.1. Definice	8
1.2. Anatomické a patofyziologické poznámky	8
1.2.1 Langerhansovy ostrůvky pankreatu	8
1.2.2. Inzulín.....	8
1.2.3. Inzulínový receptor	9
1.2.4. Účinky inzulínu.....	9
1.3. Patogeneze	10
1.3.1. Patogeneze diabetes mellitus 1. typu	10
1.3.2. Patogeneze diabetes mellitus 2. typu	11
1.3.3. Porušení glukózové tolerance	12
1.4. Klinický obraz.....	13
1.4.1. Klinický obraz diabetu 1. typu.....	13
1.4.2. Klinický obraz diabetu 2. typu.....	13
1.5. Chronické komplikace diabetes mellitus	13
1.5.1. Diabetická nefropatie.....	14
1.5.2. Diabetická retinopatie	15
1.5.3. Diabetická polyneuropatie	15
1.5.4. Diabetická noha	16
1.5.5. Chronické nespecifické komplikace diabetu	17
2. Epidemiologie	18
2.1. Vývoj péče o nemocné cukrovkou v České republice v letech 1993 – 2005 ..	18
2.2. Péče o diabetiky v roce 2005	23
3. Diabetes, prediabetes a riziko kardiovaskulárního onemocnění.....	25
3.1. Úloha glukózy v patologii kardiovaskulárního systému	27
4. Možnosti prevence diabetes mellitus.....	28
4.1. Prevence diabetes mellitus 1. typu.....	28
4.2. Prevence diabetes mellitus 2. typu.....	29

4.2.1. Obezita a diabetes.....	32
4.2.2. Dieta a pohyb ve vztahu k riziku diabetu 2. typu	33
4.2.3. Metformin v prevenci rozvoje diabetu 2. typu	33
4.2.4. Význam akarbózy v prevenci rozvoje diabetu 2. typu.....	34
4.2.5. Troglitazon v prevenci rozvoje diabetes mellitus 2. typu	35
4.2.6. Jaké jsou nové studie v prevenci diabetu?	35
4.2.7. Jaká jsou tedy doporučení v prevenci diabetu 2. typu?.....	36
5. Skríníng diabetu 2. typu	38
6. Preventivní prohlídky v oboru praktický lékař pro dospělé (legislativa) .	40
7. Výtěžnost preventivních prohlídek u praktického lékaře pro dospělé ve smyslu časného záchytu diabetu	41
7.1. Cíl práce.....	41
7.2. Metodika	42
7.3. Výsledky.....	42
7.4. Diskuse	45
Závěr	47
Souhrn	48
Summary	49
Seznam použité literatury	50
Seznam obrázků, tabulek a grafů.	54

Úvod

Diabetes mellitus je při současném masovém výskytu a nemalé mortalitě závažným celosvětovým problémem. Jednou z možností, jak předejít nebo oddálit manifestaci diabetu je časný záchyt pacientů v asymptomatické preklinické fázi nebo ve fázi "prediabetu" a jejich adekvátní léčba. Ve své diplomové práci jsem se zaměřila na možnosti skríningu a prevence diabetu a na to, jak efektivní jsou v tomto ohledu preventivní prohlídky v ordinaci praktického lékaře pro dospělé. Současné poznatky o rizikových faktorech rozvoje diabetu a zejména jeho kardiovaskulárních komplikací, jejich rozložení v populaci a možnost jejich ovlivnění jsou důležité pro případnou primární prevenci onemocnění, nebo alespoň oddálení jeho manifestace. Možnostmi prevence diabetu se dosud zabývalo mnoho studií na celém světě. V této práci bych proto ráda přiblížila epidemiologickou situaci diabetes mellitus v České republice.

1. Přehled současných poznatků o diabetes mellitus

1.1. Definice

Diabetes mellitus tvoří nehomogenní skupinu onemocnění různé etiologie, charakterizovanou hyperglykemií a často současnou glykosurií. Onemocnění je podmíněno chybějící či nedostatečnou sekrecí inzulínu nebo jeho nedostatečným účinkem na úrovni buněk periferních tkání.

1.2. Anatomické a patofyziologické poznámky

1.2.1 Langerhansovy ostrůvky pankreatu

Langerhansovy ostrůvky pankreatu představují hlavní místo sekrece inzulínu a glukagonu v lidském těle.

Nejdůležitější buněčné typy každého ostrůvku tvoří buňky A (produkující glukagon), B (inzulín), D (somatostatin), PP (pankreatický polypeptid). (Anděl M. et al., 2001).

1.2.2. Inzulín

Inzulín je polypeptid složený ze dvou řetězců, A a B, spojených dvěma meziřetězcovými disulfidickými můstky.

Inzulín je syntetizován jako preprohormon (preproinzulín), který je v endoplazmatickém retikulu proteázami rozštěpen za vzniku proinzulínu. Zvýšení hladiny plazmatické glukózy vede ke stimulaci syntézy proinzulínu, ne však k jeho konverzi na inzulín.

Podněty pro sekreci inzulínu jsou dvojího typu: iniciátory (glukóza, arginin, lyzin, ketolátky, volné mastné kyseliny) a potenciátory, které zvyšují odpověď na iniciátory (cAMP, acetylcholin, glukagon, GIP, sekretin).

Vagová stimulace rovněž stimuluje uvolňování inzulínu, které je blokovatelné atropinem. Stimulace sympatiku uvolňování inzulínu inhibuje (Anděl M. et al, 2001).

1.2.3. Inzulínový receptor

Receptory pro inzulín jsou umístěny v plazmatické membráně cílových buněk. Receptor se skládá ze dvou extracelulárních podjednotek α , připojených kovalentně ke dvěma β -podjednotkám, které souvisejí s buněčnou membránou.

Struktura i funkce inzulínového receptoru jsou ovlivněny řadou fyziologických situací. Cirkadiánní variace ve vazebné aktivitě jsou způsobeny příjmem potravy a jejím vlivem na aktivitu tyrozinkinázy. Cvičení zvyšuje počet inzulínových receptorů. Vysoké plazmatické hladiny inzulínu redukují vazebnou kapacitu pro inzulín tím, že zvyšují obrat receptorů (down-regulation). Obezita spojená s hyperinzulinémií snižuje počet inzulínových receptorů. U diabetes mellitus 2. typu je snižená kinázová aktivita inzulínového receptoru, ale jeho struktura zůstává normální (Anděl M. et al, 2001).

1.2.4. Účinky inzulínu

Hlavní intracelulární účinky inzulínu jsou zvýšení odběru živin buňkami z extraclulární tekutiny a biosyntetické procesy. Zvýšení odběru glukózy buňkou je zabezpečeno zvýšením počtu glukózových transportérů na buněčném povrchu. Inzulín zásadně ovlivňuje glukózový transportér GLUT-4 přítomný v buňkách kosterního a srdečního svalu a v adipocytech. Transport glukózy do těchto buněk je tedy inzulín-dependentní. Ostatní glukózové transportéry, a tedy transport glukózy do buněk ostatních tkání, ovlivňuje inzulín jen okrajově.

Pod vlivem inzulínu dochází k ovlivnění klíčových enzymů metabolických drah glykolýzy, glykogenosyntézy, lipogeneze a lipolýzy, proteosyntézy a proteolýzy.

Transport glukózy přes buněčné membrány myocytů a adipocytů je krokem omezujícím rychlost jejího využití. Hydrofilní molekula glukózy musí být přenesena pomocí specializovaných transportních proteinů. Tyto glukózové transportéry (GLUT) urychlují transport glukózy, přičemž tento transport nevyžaduje energii. V současné době je známo 7 těchto glukózových transportérů. GLUT-4 je exprimován na buněčné membráně buněk inzulín-senzitivních tkání, zejména kosterního a srdečního svalu, a v

adipocytech. Je regulován inzulínem. Je lokalizován v cytoplazmatických vezikulech. Pod vlivem inzulínu se vezikuly obsahující GLUT-4 přemísťují z cytoplazmy k buněčné membráně, splývají s ní, a GLUT-4 působí pak jako póry v této membráně, kterými prostupuje glukóza. Inzulín zvyšuje aktivitu GLUT-4 a je nutný k udržení normálních hladin GLUT-4 v myocytech a adipocytech. Tělesné cvičení rovněž vede k translokaci GLUT-4 k buněčným membránám. Dlouhodobý fyzický trénink rovněž zvyšuje expresi GLUT-4 v myocytech a adipocytech.

Jak již bylo spomenuto, inzulín zvyšuje anabolické pochody, obecně proteosyntézu, lipogenezi a glykogenogenezi.

Efekt inzulínu se realizuje především ovlivněním enzymů, které jsou však současně ovlivňovány glukagonem a dalšími hormony, jejichž účinek je vůči účinku inzulínu převážně antagonistický. Teprve poměr koncentrace inzulínu ke koncentraci glukagonu a dalších katabolických hormonů rozhoduje o tom, zda bude intermediární metabolismus probíhat anabolickou či katabolickou cestou (Anděl M. et al, 2001).

1.3. Patogeneze

1.3.1. Patogeneze diabetes mellitus 1. typu

Příčiny diabetes mellitus 1. typu jsou multifaktoriální. V etiopatogenezi mají svou roli faktory environmentální a genetická predispozice. Konkordance pro diabetes mellitus (DM) 1. typu je mezi jednovaječnými dvojčaty 30-50%. Mezi členy rodiny, v níž došlo k onemocnění tímto typem diabetu, je u HLA identických sourozenců 90-krát větší riziko onemocnění oproti všeobecné populaci. Právě geny HLA (human leucocyte antigen), které leží v oblasti hlavního histokompatibilního komplexu MHC (major histocompatibility complex) na krátkém raménku 6. chromosomu, mají nejsilnější souvislost s DM 1. typu.

Velká pozornost je také věnována zevním faktorům, které vedou k významnému nárůstu prevalence DM 1. typu. Za nejpravděpodobnější environmentální faktor v etiopatogeneze DM 1. typu je považována virová infekce. Viry, u nichž se udává vztah k diabetu 1. typu jsou viry příušnic, zarděňek, Coxsackie B, echoviry, cytomegalovirus, virus Epsteinova a Barrové. Z nutričních faktorů, se diskutuje zejména vliv kravského mléka podávaného kojencům a malým dětem. Tyto nálezy zůstávají předmětem dalšího

výzkumu. Podle některých nálezů mají děti, živené kravským mlékem jako kojenci, častěji DM 1. typu než děti kojené.

Z dalších dietních faktorů jsou zkoumány ještě gluten a sójový protein, nitrosaminy, vyskytující se především v uzeninách, deficit Zn a vitamínu D v potravě.

Podkladem zničení B-buněk ostrůvků je autoimunitní proces. U většiny nově diagnostikovaných diabetiků 1. typu jsou v plazmě přítomny protilátky proti ostrůvkům (ICA – islet cell antibodies), protilátky proti povrchům ostrůvků (ICSA – islet cell surface antibodies). Patří do skupiny IgG a jsou směřovány proti neznámým cytoplazmatickým antigenům pocházejícím z B-buněk. U části nově diagnostikovaných diabetiků 1. typu se vyskytují spontánní protilátky proti tyrozinofosfatáze (IA-2). ICA a IA-2 jsou v plazmě přítomny již v prediabetickém období, které může trvat až několik let před klinickou manifestací choroby. Další v plazmě nalezené protilátky u akutní inzulitidy jsou protilátky proti glutamátdekarboxyláze (antiGAD65 protilátky).

1.3.2. Patogeneze diabetes mellitus 2. typu

Diabetes mellitus 2. typu představuje heterogenní skupinu hyperglykemických syndromů. Většina případů je děděna polygenně, přičemž nejčastěji se vyskytující fenotyp zahrnuje projevy metabolického syndromu X (abdominální obezita, arteriální hypertenze, inzulinová rezistence, hypertriacylglycerolémie, diabetes mellitus 2. typu). Manifestaci diabetu často předchází dlouhé období s inzulinovou rezistencí a hyperinzulinémií, která je interpretována jako kompenzatorní. Již v tomto období často dochází k makro- i mikrovaskulárním komplikacím.

Naprostá většina nemocných diabetem 2. typu má tělesnou nadváhu nebo obezitu. Vzestup BMI pozitivně koreluje s výskytem diabetu 2. typu. Zvláštním přídatným rizikem je vzestup poměru obvodu pas/boky (W/H). Tento vzestup signalizuje takzvanou centrální depozici tuku, tedy ukládání tuku do tkání peritoneální dutiny, zejména do omenta, a do podkoží břicha. Inzulinová rezistence spolu s obezitou vyžadují excesivní sekreci inzulinu a to přispívá k postupnému vyčerpání B-buněk.

Centrální ukládání tuku s vysokým poměrem W/H (androidní typ obezity) je spojen s inzulinovou rezistencí, hyperlipoproteinémií, s DM 2. typu a s předčasnou mortalitou, především na kardiovaskulární nemoci. Periferní (gynoidní) typ obezity s uvedenými riziky spojen není.

Cvičení vede ke zvýšené spotřebě energie, a brání tedy přírůstku tělesné hmotnosti. Je protektivním faktorem diabetu 2. typu.

Velká většina diabetiků tohoto typu má, alespoň po část doby choroby, normální nebo dokonce zvýšenou koncentraci vlastního inzulínu. Ke zvýšené rezistenci na inzulín vede již sama hyperglykémie. K rezistenci na inzulín dále přispívá obezita, nedostatek tělesného pohybu, diétní a genetické faktory.

Pouze u menšího počtu nemocných se vyskytuje monogenní DM 2. typu. Jedná se o různé typy MODY (maturity onset diabetes of the young). Jsou pro něj typické následující znaky: časná manifestace diabetu, vysoká rodinná zátěž a malé riziko diabetických komplikací (s výjimkou MODY 3m kde je vysoké riziko mikrovaskulárních komplikací). MODY je tvořen několika syndromy, z nichž nejlépe jsou popsány MODY 1, 2 a 3.

1.3.3. Porušena glukózová tolerance

Hodnoty glykémie v kapilární krvi mezi 7,8 a 11,1 mmol/l ve 120. minutě oGTT definují nejlépe porušenou toleranci sacharidů. Ta se vyskytuje zejména u osob obézních, u osob s hypertriacylglycerolémií a hypertenzí. Asi třetina pacientů s porušenou glukózovou tolerancí (PGT) se v průběhu několika let stane diabetiky, zejména 2. typu, třetina pacientů svoji toleranci sacharidů normalizuje a u třetiny porucha perzistuje.

Porucha glukózové tolerance je většinou spojena s hyperinzulinismem, což ilustruje její závažnost: i nemocní s PGT mají akceleraci aterosklerózy a jejích orgánových komplikací. Znamená to, že se u nich časněji a častěji vyskytují infarkt myokardu, ischamická choroba dolních končetin a cévní mozkové příhody (Anděl M. et al, 2001).

1.4. Klinický obraz

1.4.1. Klinický obraz diabetu 1. typu

Rozvinuté příznaky diabetu 1. typu zahrnují žízeň, polyurii, polydipsii a s nimi spojenou vystupňovanou únavu. Bývá přítomno nechutenství a hmotnostní úbytek. Někdy, zejména v počátku rozvíjejícího se nedostatku inzulínu, mohou být příznaky nevýrazné, co však nastává na rozdíl od diabetu 2. typu podstatně méně často. Pacient je nemusí považovat za důležité a snadno je přehlídí. Pacienta s polydipsií a polyurií je nutno vždy vyšetřit.

1.4.2. Klinický obraz diabetu 2. typu

Rozvinuté příznaky diabetu 2. typu se neliší od příznaků diabetu 1. typu. Rovněž zahrnují polyurii, polydipsii a s nimi spojenou vystupňovanou únavu. Nechutenství či hmotnostní úbytek nemusí být přítomen. V mnoha případech diabetu 2. typu však typické příznaky zcela chybí. Pacient je asymptomatický a to i při hodnotách glykémie výrazně převyšujících 10 mmol/l. Jindy je podezření na diagnózu diabetu vysloveno při jiné symptomatologii (kožní zánětlivé onemocnění, pruritus, porucha zraku aj.) nebo v rámci jiného onemocnění (ischemická choroba dolních končetin, ischemická choroba srdeční, cévní mozková příhoda aj).

1.5. Chronické komplikace diabetes mellitus

Patogeneze chronických komplikací diabetu je spojena s hyperglykemií a hypertenzí. V důsledku hyperglykémie dochází k neenzymové glykaci proteinů. Závažné jsou zejména pozdní produkty glykace (advanced glycation end-products), které po vazbě na zvláštní receptor makrofágů spustí uvolnění IL-1 a tumor-necrosis faktoru (TNF), které působí dále na trombocyty a endotelie, odtud jsou uvolněny další růstové faktory a cytokiny. Ty stimulují proliferaci ve stěně arteriol a kapilár. Na patogenezi chronických komplikací diabetu se podílejí i volné radikály a produkty polyolové cesty metabolismu glukózy, zejména hromadění sorbitolu v pericytech kapilár a pokles

koncentrace myoinozitolu. Významný je sklon diabetiků 2. typu ke kardiovaskulárním komplikacím, zejména ateroskleróze a jejím orgánovým komplikacím, jako jsou infarkt myokardu, často bezbolestný, cévní mozkové příhody a ischemická choroba dolních končetin, s častou periferní lokalizací. Hypertenze, která se u diabetiků 1. i 2. typu vyskytuje častěji, je faktorem akcelerace mikro- i makrovaskulárních komplikací diabetu. Proto je důležité udržení krevního tlaku v hodnotách do 140/90. V terapii hypertenze se užívají stále více ACE – inhibitory.

1.5.1. Diabetická nefropatie

Diabetická nefropatie (DN) je klinický syndrom vznikající na podkladě specifických morfologických změn ledvin u nemocných s diabetem 1. i 2. typu, případně s ostatními specifickými typy diabetu. Je důsledkem diabetické metabolické poruchy a dosud nepřesně definované genetické predispozice. Trias hlavních klinických projevů manifestního stadia onemocnění tvoří trvalá proteinurie, hypertenze a progredující porucha renální funkce. Ve svém vývoji je diabetická nefropatie téměř vždy provázena diabetickou retinopatií a zvýšeným výskytem aterosklerotických komplikací. V řadě rozvinutých zemí (Evropa, USA, Japonsko) představuje diabetická nefropatie v současné době hlavní příčinu chronického selhání ledvin.

Počáteční morfologické změny spočívají ve ztlušťování bazální membrány glomerulárních kapilár a expanzi mezangiálního prostoru v důsledku akumulace mezangiální matrix. Následně dochází k utlačování glomerulárních kapilár vedoucím k redukci krevního průtoku. Pokročilým stadiem je difúzní skleróza glomerulů, které v terminální fázi zanikají. Postiženo je i cévní řečiště ledvin, kde typickým obrazem je hyalinóza aferentních i eferentních arteriol. Vznik diabetické nefropatie je pravděpodobně výsledkem interakce hemodynamických a metabolických faktorů. K hemodynamickým faktorům vedoucím k poškození ledvin patří především systémová a intraglomerulární hypertenze, které rovněž působí na lokální produkci cytokinů a růstových faktorů. Hlavním metabolickým faktorem je samozřejmě dlouhodobá hyperglykémie s navazujícími dosud ne zcela přesně popsány cestami (m.j. glykace proteinů, polyolová cesta metabolismu glukózy) (ADA, 2003).

1.5.2. Diabetická retinopatie

Diabetická retinopatie (DR) je typickou mikrovaskulární komplikací diabetu. Vzniká na podkladě specifických morfologických změn, které jsou důsledkem metabolické poruchy, u nemocných s diabetem 1. a 2. typu. DR může provázet i ostatní specifické typy diabetu. Ve vyspělých zemích je DR a její komplikace nejčastější příčinou nově vzniklé slepoty u osob ve věku 20-74 let. Komplexní léčebně preventivní postupy, které zahrnují intervenci rizikových faktorů (hyperglykémie, hypertenze apod.), aktivní screening DR a specializovanou oftalmologickou léčbu, redukuje riziko ztráty zraku o více než 90%.

V patogenezi a dynamice progresu DR se uplatňují faktory genetické a metabolické, z nichž nejdůležitější roli hraje hyperglykémie s navazujícími metabolickými cestami (glykace proteinů, polyolová cesta metabolismu glukózy, oxidační stres). Vedle chronické hyperglykémie se uplatňuje hypertenze a dosud ne zcela objasněnými mechanismy i dyslipidémie. V důsledku hemodynamických, rheologických a strukturálních změn v sítnicové mikrocirkulaci dochází postupně k vzestupu kapilární permeability, k obliteraci kapilár a ke vzniku oblastí kapilární neperfuze, které se u DM 1. typu predominantně lokalizují ve střední periférii sítnice, u DM 2. typu pak v oblasti zadního pólu oka. Chronická sítnicová hypoxie je stimulem k novotvorbě cév v sítnici a podél zadní plochy sklivce. Významnou složkou ovlivňující DR jsou změny retinálního pigmentového epitelu a neurodegenerativní změny nervových a gliálních buněk sítnice.

Na základě dynamiky sítnicových změn rozlišujeme následující klinická stádia a formy DR: neproliferativní DR (NPDR), proliferativní DR (PDR) a diabetickou makulopatii (DMP) (Aiello L.P et al., 1998).

Dalšími očními komplikacemi jsou neovaskulární sekundární glaukom (velmi bolestivá choroba, která může často vézt až k enukleaci bulbu), obrny n. III, IV a VI (klinicky charakterizovány diplopií) a katarakta.

1.5.3. Diabetická polyneuropatie

Postižení periferních nervů je u diabetu velmi časté. Při DM I. typu nastupuje zpravidla po více než 10 letech onemocnění, u DM 2. typu se mohou symptomy

neuropatie někdy projevít již při diagnóze onemocnění. U DM 2.typu můžeme však předpokládat i několikaletý asymptomatický průběh.

Základním etiologickým faktorem diabetické neuropatie je dlouhodobá hyperglykémie. Nervové buňky konkrétně poškozuje patologický metabolismus polyolů se zvýšenou přeměnou glukózy na sorbitol, deplecí myoinositolu a snížením aktivity Na/K ATPázy. Důsledkem je porucha membránového potenciálu, což je základním předpokladem fungování nervové tkáně. Podle některých autorů se na postižení nervové tkáně může podílet i ischemie vzniklá v důsledku postižení vasa nervorum. Histologicky je základní změnou ztráta myelinizovaných a demyelinizovaných axonů, axonální degenerace, ztlustění a svrštění myelinové pochvy. Ve Schwannových buňkách se nacházejí vakuoly a zrna glykogenu.

Rozlišujeme neuropatii somatickou a vegetativní. Somatická (periferní) diabetická neuropatie se dělí podle příznaků a topografických nálezů na několik typů, které se ale mohou kombinovat. Kombinace je častá i s projevy autonomní neuropatie. Vegetativní (autonomní) diabetická neuropatie se projevuje různým postižením vegetativních nervů kardiovaskulárního, gastrointestinálního a urogenitálního systému (Anděl M., 2001).

1.5.4. Diabetická noha

Syndrom diabetické nohy je podle WHO definován jako ulcerace nebo destrukce tkáně na nohou u diabetiků spojená s neuropatií, s různým stupněm ischemické choroby dolních končetin a často i s infekcí. V praxi diagnostikujeme syndrom diabetické nohy nejen u diabetiků s ulceracemi nebo gangrény na nohou, ale i u pacientů s anamnézou ulcerací či gangrén a u pacientů po amputacích nebo s Charcotovou osteoarthropatií (tj. s neuropatickým postižením kostí a kloubů nohy).

Čtyři z pěti ulcerací u diabetiků jsou způsobeny vnějším traumatem, nejčastěji nesprávnou obuví, a lze jim tedy vhodnou prevencí předcházet. (Bartoš V. et al, 1996).

Hlavními patogenetickými faktory vedoucími k rozvoji diabetické nohy jsou diabetická neuropatie (periferní i autonomní) a ischemická choroba dolních končetin spolu s kouřením. Dalšími významnými patogenetickými faktory, které vedou k ulceracím, jsou infekce a porucha pohyblivosti kloubů (limited joint mobility). Vznik

ulcerací podporují těžké deformity (zejména Charcotova osteoarthropatie), hyperkeratózy a edémy.

Jedním z nejvýznamnějších patogenetických faktorů je autonomní neuropatie, která působí hyperémií. Noha je proto zdánlivě dobře prokrvená, teplá až oteklá, průtok nutritivními kožními a svalovými kapilárami je však snížen. Zvýšená hyperémie může také aktivovat osteolýzu.

Všechny hlavní patogenetické faktory pak vedou buďto ke zvýšení plantárního tlaku a třecích sil nebo k poruše kapilárního průtoku, následkem toho pak k poklesu tkáňové oxygenace, jejímž důsledkem je vznik ulcerace.

Zevními vyvolávajícími příčinami ulcerací bývají otlaky nejčastěji z nesprávné obuvi, spáleniny, drobné úrazy a dekubity, ragády, plísňové infekce a panaritida.

Charcotova osteoarthropatie je důsledkem těžší diabetické neuropatie, a to jak autonomní, tak periferní a mikrotraumat, která vznikají snadno při lokální osteoporóze kostí nohy způsobené především autonomní neuropatií .

1.5.5. Chronické nespecifické komplikace diabetu

Častou poruchou u diabetiků je snížení jak buněčné tak humorální imunity a tudíž náchylnost k různým typům infekcí: pyodermie, kožní mykózy, vaginální mykózy, balanitidy. Také průběh bronchopneumonií a infekcí močových cest bývá těžší.

Po deseti letech trvání choroby má více než 50% pacientů poruchy motility jícnu. Z důvodu autonomní neuropatie dochází také ke zpomalení vyprazdňování žaludku, což se může projevit anorexií či bolestmi břicha. Diabetici mívají i zhoršenou kontrakci žlučníku, proto u nich často vzniká cholecystolitiáza. Diabetes mellitus i obezita bez diabetu vedou k jaterní steatóze.

Pro diabetiky 2. typu jsou typické kardiovaskulární komplikace. Jsou většinou důsledkem akcelerace aterosklerotického procesu. Diabetes výrazně zvyšuje riziko jak akutních forem ICHS, tak hypertenze, cévních mozkových příhod, a ICHDK. S diabetem často se vyskytující hypertriacylglycerolémie, hypercholesterolémie či smíšená hyperlipidémie toto riziko násobí. K aterosklerotickým změnám často dochází již ve fázi tzv. prediabetu.

2. Epidemiologie

2.1. Vývoj péče o nemocné cukrovkou v České republice v letech 1993 – 2005

Výchozím zdrojem dat pro tuto informaci jsou „Aktuální informace“ Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) České republiky z let 1993 až 2005. ÚZIS tyto informace zpracovává na základě „Ročního výkazu o činnosti zdravotnických zařízení pro obor diabetologie“. Výkaz vyplňuje samostatně každá diabetologická ordinace, včetně odborných ambulancí v nemocnici, bez ohledu na jejich zřizovatele. Od roku 1995 vykazují péči o diabetiky i praktičtí lékaři pro dospělé, v jejichž péči se k 31.12.2005 nacházelo 16,3 % z celkového počtu léčených diabetiků. Lékaři vykazují pouze ty diabetiky, které aktivně léčí.

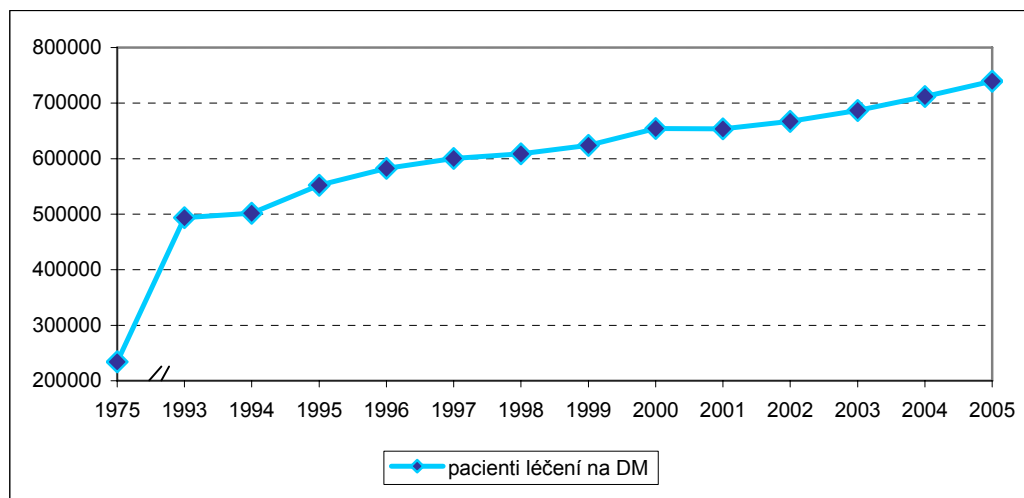
Diabetes mellitus, lidově cukrovka, patří k závažným rizikovým faktorům kardiovaskulárních onemocnění. V současné době představují evidovaní diabetici v České republice 7,2 % obyvatelstva. Počet léčených diabetiků každým rokem mírně stoupá. Zatímco v roce 1975 se léčilo s tímto onemocněním 234 071 osob, v roce 1995 jich bylo 552 236 a v roce 2005 již 739 305 osob, což je o 34% víc než před deseti lety. Dlouhodobě je vyšší výskyt diabetu u žen než u mužů, přičemž ženy tvoří 55% z celkového počtu léčených diabetiků.

Z tabulky č.1 a grafu č.1 je zřejmé, že počet léčených diabetiků neustále mírně stoupá. Od roku 1993 došlo k nárůstu léčených diabetiků o 245 310 osob (k 31.12.2005), což představuje nárůst o 49,6%. Zatímco v roce 1993 bylo léčeno 493 995 diabetiků, v roce 2005 to již bylo 739 305 diabetiků (z toho u PL pro dospělé 120 507 pacientů, tj. 16,3%).

Tab. 1. Vývoj počtu léčených diabetiků v letech 1993 – 2005.

(příloha: soubor Excell)

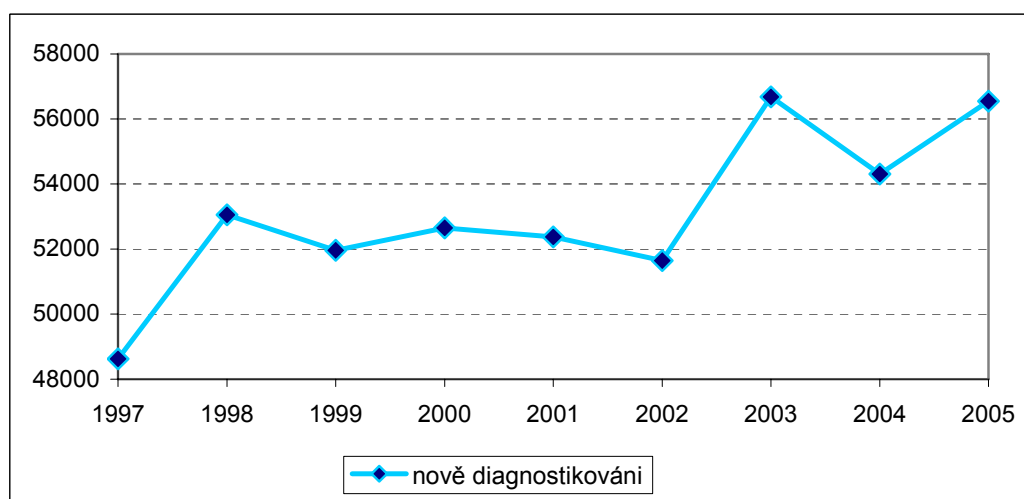
Graf 1: Vývoj počtu diabetiků v letech 1975 - 2005



V roce 1993 se v přepočtu na 100 000 mužů léčilo 4382 diabetiků, v roce 2004 tato relace již činila 6601 diabetiků. Za rok 2005 tyto údaje chybí. Na stejný počet žen se v roce 1993 léčilo 5156 diabetiček a v roce 2004 stav vzrostl na 7316 pacientek.

Počet nově diagnostikovaných se v letech 1999 – 2002 pohyboval přibližně na stejné úrovni (kolem 51 tis.), v letech 2003 – 2005 vzrostl, v roce 2005 bylo nově diagnostikovaných 56 545.

Graf 2: Počet nově diagnostikovaných diabetiků v letech 1997 - 2005



Léčených osob s komplikací diabetu každým rokem přibývá. Jde o diabetiky s diabetickou nefropatií, retinopatií a diabetickou nohou. Vyšší nárůst komplikací než léčených diabetiků pravděpodobně souvisí se stárnutím populace obecně a tedy i

populace diabetiků. Při podceňování rad svého ošetřujícího lékaře může diabetikům hrozit zejména selhání ledvin, amputace končetin či slepota způsobena irreverzibilním postižením sítnice.

Diabetická retinopatie (DR) představuje jednu z nejzávažnějších mikrovaskulárních komplikací diabetu. Více než 22% nemocných diabetickou retinopatií má proliferativní formu DR, která je čtvrtou nejčastější příčinou slepoty. Slepota postihuje necelá 3% nemocných s DR. V roce 2000 trpělo diabetickou retinopatií 73 861 léčených osob. V roce 2005 se jejich počet zvýšil o 15,4%. Proliferativní formou DR v roce 2000 trpělo 16 094 nemocných, během šesti let se jejich počet zvýšil o 18,4%. V roce 2000 bylo slepotou postiženo 2 097 nemocných. Za šest let jejich počet vzrostl o 350.

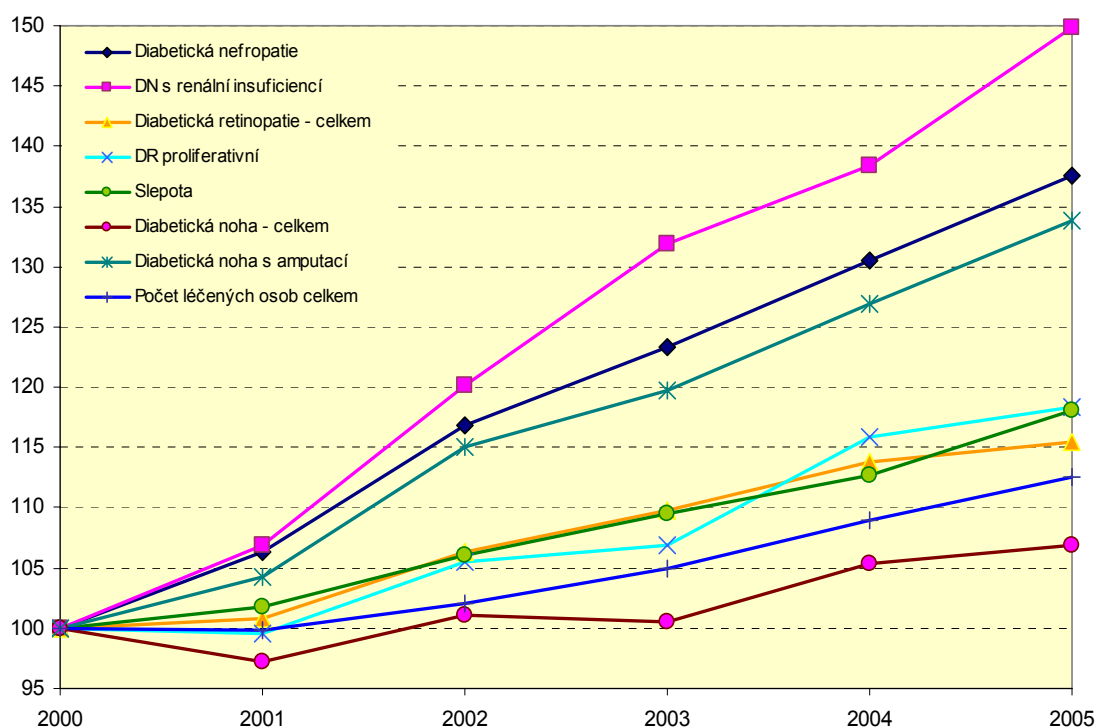
Diabetickou nefropatií v roce 2000 mělo 48 317 léčených osob. Do roku 2005 jejich počet vzrostl o 18 205, tj. o 37,6%. K největšímu nárůstu během posledních let došlo u osob trpících renální insuficiencí, a to až o 49,8% (6939).

Další sledovanou diabetickou komplikací je diabetická noha (DN). Počet léčených osob se za období 2000 – 2005 zvýšil o 6,9% (2638 osob). Jejím závažným důsledkem je amputace. Počet nemocných s amputací nohou vzrostl za toto období o 33,9% (1994 osob).

Tab. 2: Vývoj počtu léčených diabetiků s komplikacemi

Počet léčených osob s komplikací diabetu	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Diabetická nefropatie	48317	51418	56486	59811	63067	66522
DN s renální insuficiencí	13925	14862	16730	18372	19265	20864
Diabetická retinopatie – Celkem	73861	74437	78494	81085	84077	85294
DR proliferativní	16094	16032	16977	17206	18644	19055
Slepota	2097	2135	2222	2263	2364	2447
Diabetická noha – Celkem	37764	36725	38166	37971	39753	40402
Diabetická noha s Amputací	5865	6118	6743	7029	7444	7859

Léčení diabetici a jejich komplikace (index rok 2000 = 100%)



Graf 3: Vývoj počtu léčených diabetiků s komplikacemi

Diabetes mellitus je chronické onemocnění metabolismu cukrů způsobené poruchou tvorby inzulínu v B – buňkách Langerhansových ostrůvků pankreatu. Projevuje se zvýšenou hladinou glukózy v krvi. Zároveň však postihuje i metabolismus ostatních živin, a tak ovlivňuje celkově přeměnu látek v organismu. Každým rokem je v České republice nově diagnostikováno přes 50 tisíc onemocnění diabetem. Ve stejném období zemře přes 23 tisíc registrovaných pacientů. Pravděpodobně je nemocných s diabetem ale mnohem více než ukazují statistiky. Předpokládá se, že na jednoho registrovaného diabetika připadá jeden nemocný, který o své nemoci neví. Z některých studií vyplývá, že počty nediodagnostikovaných diabetiků odpovídají přibližně jedné třetině počtu diagnostikovaných a registrovaných pacientů. (Vozár J. et al., 2001).

2.2. Péče o diabetiky v roce 2005

V roce 2005 se léčilo v ČR s diabetem 739 tis. osob, což bylo o 3,8% více než v roce předchozím. Počet léčených diabetiků každým rokem mírně stoupá.

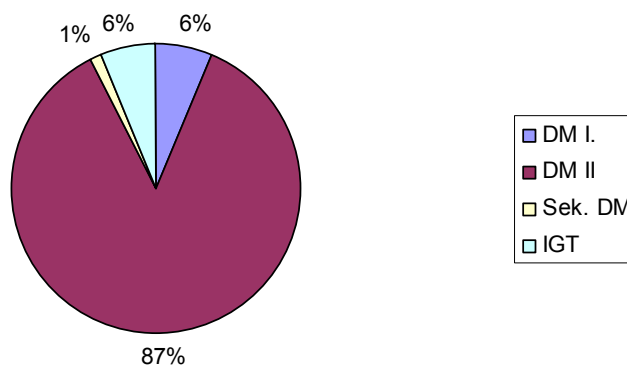
Nemocní cukrovkou by měli být v pravidelné péči zdravotnických odborníků. V roce 2005 bylo nemocným k dispozici 485 ambulantních diabetologických ordinací. Působilo zde 314 lékařů a 366 zdravotnických pracovníků. Na 1 pracovní úvazek lékaře v diabetologických ordinacích připadalo v průměru 1972 registrovaných diabetiků. Proti předchozímu roku došlo k mírnému zvýšení počtu jak diabetologických ordinací, tak i počtu lékařů a také zdravotnických pracovníků.

V roce 2005 bylo v diabetologických ambulancích poskytnuto 2 150 656 ošetření, což představovalo v průměru 3 ošetření na jednoho pacienta a tato frekvence návštěv se od roku 2000 téměř neměnila. Nejvíce kontrol ve specializovaných ambulancích absolvovali pacienti s diabetem v Praze, nejméně v Jihočeském kraji. Jeden lékař vyšetřil v průměru 6 853 pacientů.

Většina diabetiků je v péči diabetologických ordinací, menší část pak u svého praktického lékaře. Jedná se zejména o pacienty se sníženou mobilitou. V diabetologických ambulancích bylo registrováno 83,7% diabetiků, u praktických lékařů 16,3% nemocných.

Výskyt diabetu je dlouhodobě vyšší u žen, které tvoří 54% z celkového počtu léčených diabetiků. Je to pravděpodobně ovlivněno tím, že ženy se dožívají v průměru vyššího věku. Na začátku roku 2005 bylo evidováno 704 tis. diabetiků, z toho bylo 1 644 dětí a mladých dospělých (0-19let). Během roku bylo nově diagnostikováno onemocnění u téměř 30 tis. žen a 27 tis. mužů, z toho 200 nemocných bylo ve věku do 19 let. V průměru bylo zjištěno 5,5 nových případů na tisíc obyvatel. 23 tis. osob s diabetickým onemocněním v průběhu roku zemřelo, mírně převažovaly ženy a v 8 případech se jednalo o osoby ve věku 15 – 19 let.

Onemocnění se nejčastěji projevuje jako DM 1. typu nebo DM 2. typu. Sleduje se také výskyt sekundárního diabetu a poruchy glukózové tolerance. DM 2. typu je nejrozšířenější. Projevuje se hlavně u lidí středního a staršího věku se sklonem k obezitě. Strukturu jednotlivých typů diabetu ukazuje následující graf č. 4:



Graf 4: Struktura jednotlivých typů diabetu v roce 2005

Diabetes mellitus je onemocnění, které se většinou v počátečním stadiu nijak výrazně neprojevuje, má nenápadné příznaky. Diagnostikován je často náhodně při vyšetření z jiného důvodu, někdy až při vzniku komplikací, které jsou buď akutní (kóma), nebo chronické (nefropatie, retinopatie, diabetická noha, častější infekce, neuropatie,...) Z vážnějších komplikací jsou statisticky sledovány počty případů nefropatie, retinopatie a počty komplikací označovaných jako diabetická noha. V roce 2005 se vyskytlo celkem 192 tisíc případů těchto komplikací diabetu, tj. u 26% nemocných. Čili více než každý čtvrtý diabetik měl v souvislosti se svým onemocněním tyto rozsáhlejší zdravotní problémy.

3. Diabetes, prediabetes a riziko kardiovaskulárního onemocnění.

Diabetes mellitus je narůstající zdravotnický problém na celém světě. Předpokládá se, že v roce 2025 bude jeho celosvětová prevalence 300 miliónů (King H. et al., 1998) a bude mít vážné následky (Boyle J.P. et al., 2001). Oba typy diabetu (1. i 2.) vykazují dvojnásobně až trojnásobně vyšší riziko klinicky zjevného aterosklerotického postižení s neúměrně vyšším výskytem u žen. Pacienti s diabetem mají vyšší riziko hlavních kardiovaskulárních příhod, a špatné prognózy po nich. (Malmberg K. et al., 2000)

U diabetiků, riziko aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění stoupá se stoupající koncentrací plasmatické glukózy. Například, ve studii UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), byl nárůst hladiny HbA_{1c} o 1% asociován se 14%-ním nárůstem incidence infarktu myokardu, ale intenzivní léčba pacientů s nově diagnostikovaným diabetem 2. typu deriváty sulfonylurey nebo inzulinem vedla k 16%-nímu poklesu relativního rizika infarktu myokardu v porovnání se skupinou léčenou dietou (Stratton I.M. et al., 2000).

Podle nejnovějších studií přísná kontrola glykémie spolu s cíleným snižováním krevního tlaku a hladiny plasmatických lipidů sníží riziko makrovaskulárních příhod u diabetiků 2. typu a zároveň redukuje počet pacientů s mikroalbuminurií (Gaede P. et al., 2003).

Epidemiologické důkazy naznačují, že vztah mezi diabetem a kardiovaskulárním onemocněním začíná mnohem dřív, než samotný diabetes. Riziko kardiovaskulárního onemocnění souvisí s rezistencí vůči biologické aktivitě inzulinu. Mnoho let před manifestací diabetu 2. typu se u pacientů objevují nadměrně vysoké hladiny postprandiální plasmatické glukózy (související s poruchou první fáze sekrece inzulinu) a kompenzatorně stoupající hladiny inzulinu nalačno. Relativní podíl inzulinové rezistence a poruchy funkce pankreatických B – buněk se může lišit od jedince k jedinci během této fáze porušené glukózové tolerance, ale obě progredují, až do ustálení hyperglykémie (Kahn S.E. et al., 2003).

Toto dlouhé období glukózové dysregulace před manifestací diabetu přispívá k začátku progresu kardiovaskulárního onemocnění. Stoupající hladina „lačné“ glykémie

a glykémie 2 hodiny po zátěži (oGTT) je asociovaná se stoupající mortalitou na kardiovaskulární onemocnění (DECODE Study Group, 2003).

Podle výsledků nedávné meta-analýzy prospektivních studií je vztah mezi glykemií a kardiovaskulárním onemocněním zřejmý i u nediabetiků. Jde o lineární závislost. Možný prahový účinek „lačné glykémie“ se zdá být kolem 5,6 mmol/l. Toto tvrzení podporuje nově revidovaná kritéria American Diabetes Association pro diagnózu porušené glukózové tolerance (viz tab. 10). U žen je riziko kardiovaskulárního onemocnění asociovaného s hyperglykemií vyšší než u mužů.

I když k riziku kardiovaskulárního onemocnění přispívají i jiné nepříznivé metabolické poměry, včetně inzulínové rezistence a hyperinzulinémie, můžeme říct, že hladina glykémie, i u nediabetiků, je signifikantním rizikovým faktorem budoucího rozvoje kardiovaskulárního onemocnění.

Mezi škodlivé účinky zvýšené glykémie patří neenzymatická glykosylace proteinů, polyolové a glukosaminové dráhy metabolismu glukózy a tvorba volných radikálů. Glykosylace LDL způsobuje, že tyto jsou snáz oxidovatelné a aterogennější. Tak zvané AGE (advanced glykosylation end products) zas způsobují „síťování“ proteinů, hlavně proteinů extracelulární matrix cévních stěn. Metabolismus nadbytku glukózy sekundárními metabolickými dráhami také mění funkci buněk změnou přenosu signálu a oxidačního potenciálu buňky. To může přispět k celkovému zániku nebo dysfunkci buňky.

Screening hladiny glykémie – i u pacientů, u nichž DM není suspektní – by mohl být užitečný při záchytu osob, hlavně žen, se zvýšeným rizikem K-V onemocnění (Levitan E.B. et al., 2004).

Hyperglykémie není ale jediným rizikovým faktorem K-V komplikací. Většinou jde ruku v ruce s dalšími rizikovými faktory. Toto spojení hyperglykémie s hypertenzí, viscerální obezitou a aterogenní dyslipidemií (nízký HDL cholesterol, vysoké TAG) je známo pod názvem metabolický syndrom (syndrom X, Reavenův syndrom,...). Součástí tohoto syndromu je často i zvýšená hladina prozánětlivých a protrombotických faktorů, které jsou také asociované s porušenou glukózovou tolerancí. Přítomnost metabolického syndromu zvyšuje riziko aterosklerotického K-V onemocnění a také riziko rozvoje diabetes mellitus (Lakka H.M. et al., 2002).

Ateroskleróza je v současné době úzce spojena se zánětem. Zánětlivé markry jsou zvýšené u osob s ischemickou chorobou srdeční i u osob, které mají zvýšené riziko K-V onemocnění. Jedním z klíčových zánětlivých markerů je C-reaktivní protein (CRP). Je

mírně zvýšen u osob s potvrzenou aterosklerózou, u osob s poruchou glukózové tolerance, porušenou glykemií nalačno, u osob s inzulinovou rezistencí, diabetem i metabolickým syndromem (Mendall M.A. et al., 1999). U těchto osob tak může CRP být lepším prediktorem budoucí ICHS než zvýšený LDL-cholesterol (Ridker R.M. et al. 2002).

3.1. Úloha glukózy v patologii kardiovaskulárního systému

Glukóza je odpovědná za mikrovaskulární komplikace diabetu a má signifikantní dopad na patogenezu aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění.

Hyperglykémie má za následek zvýšenou produkci volných kyslíkových radikálů a také proteinkinázy C a intracelulárních AGE (advanced glycosylation end products). AGE indukují adhezivní molekuly V-CAM (vascular cell adhesion molecule), což vede ke zvýšené interakci endotelií s cirkulujícími monocyty a ke spuštění inflamační kaskády.

Endoteliální dysfunkce může být spouštěcím momentem v patogenezí aterosklerózy a byla pozorována u jedinců s diabetem nebo porušenou glukózovou tolerancí (Caballero A.E. et al., 1999). U jedinců s normální glukózovou tolerancí s pozitivní rodinnou anamnézou diabetu byla také pozorována endoteliální dysfunkce. Je pravděpodobně zprostředkována produkcí volných kyslíkových radikálů.

4. Možnosti prevence diabetes mellitus

Diabetes mellitus je jedním z nejčastějších onemocnění na světě a čtvrtou až pátou nejčastější příčinou úmrtí. Rychlý růst tohoto onemocnění je důsledkem stárnutí populace, rychlých kulturních a sociálních změn, změn dietních návyků, zvýšené urbanizace a snížené fyzické aktivity. 50 – 80% osob s diabetem pak umírá na kardiovaskulární nemoci. Na světě bylo v roce 1995 135 milionů osob s diabetem a odhaduje se, že v roce 2025 jich bude asi 300 milionů (King H. et al., 1998).

I v České republice se za posledních 30 let prevalence diabetes víc než zdvojnásobila a diabetes nyní postihuje asi 7% populace. V současnosti žije v České republice více než 739 tisíc osob trpících diabetem, z toho asi 87% tvoří diabetici 2. typu a asi 6% diabetici 1. typu. U věkové skupiny nad 70 let tvoří diabetes mellitus 2. typu až 95% onemocnění diabetem (Weber P., 2003). Diabetici nad 65 let věku tvoří nyní v České republice i v Evropě přes 40% všech diabetiků a předpokládá se, že v roce 2030 bude tato věková skupina tvořit až 70% všech diabetiků.

4.1. Prevence diabetes mellitus 1. typu

Incidence a prevalence diabetes mellitus 1. typu vzrůstá hlavně ve vyspělých zemích, včetně České republiky, a objevuje se ve stále nižším věku dětí (Cinek O et al., 2005).

Intenzivně je studován vliv jednotlivých složek výživy, virových infekcí (hlavně enterovirů), vliv očkování či vliv prodělaných infekcí v raném věku dětí na vznik diabetu 1. typu. Studuje se vliv lepku, beta-kaseinu, kravského mléka či nitrosoloučenin na vznik diabetu a naopak možný ochranný vliv faktorů jako jsou např. vitamin C, D, E, B a zinek. Také větší růst a hlavně větší nárůst váhy během dětského věku se zdá být spojen s větší incidencí diabetu 1. typu (Pospíšilová I., 2006).

Problémem identifikace nejrizikovějších dětí je heterogenita populace prvostupňových příbuzných, kde se celoživotní riziko diabetu pohybuje od hodnot nižších než je tomu v obecné populaci, až po děti, které mají celoživotní riziko vzniku diabetu 1. typu nad 40% (Vavřinec J., 2002). Jsou již známy některé rizikové faktory a imunitní markery, kterými dokážeme identifikovat rizikové osoby mezi prvostupňovými příbuznými diabetiků 1. typu, i když optimální model jejich vyhledávání ještě nebyl

nalezen. Studie, které zatím probíhaly za účelem zjištění možnosti prevence diabetu 1. typu, však bohužel zatím nepřinesly pozitivní výsledky.

Multicentrická studie European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial neprokázala v následujících 5 letech účinnost podávání nikotinamidu rizikovým prvostupňovým příbuzným diabetiků 1. typu. Incidence diabetu byla ve skupině pacientů užívajících nikotinamid stejná jako ve skupině placebové (Gale E.A et al., 2004).

Multicentrická studie Diabetes Prevention Trial 1 (DPT-1) zkoumala, zda malé dávky orálně či parenterálně podávaného inzulínu dokáží snížit v následujících 5 letech vznik diabetu 1. typu ve vysoce rizikové populaci (riziko vzniku diabetu 1. typu nad 50%). Bohužel, v obou skupinách (skupině osob léčených inzulínem i skupině osob neléčených) byla incidence diabetu 1. typu identická (60%) (DPT – 1, 2003).

Terapie cyklosporinem a azathioprinem či kortikoidy byla pro svou toxicitu zamítnuta. Snad bude v budoucnu úspěšnější vývoj a klinické využití léků přímo ovlivňujících například specifické subpopulace T-lymfocytů.

4.2. Prevence diabetes mellitus 2. typu

Celosvětově se hovoří o „epidemii“ diabetes mellitus 2. typu ve 21. století, hlavně v rozvojových zemích, kde se předpokládá, že bude diabetes mellitus typu 2 v některých oblastech postihovat 20 – 40% dospělé populace (Indie, Čína, Tichomoří, Afrika). V Evropě jsou nejpostiženějšími regiony Itálie, Řecko, Španělsko a Portugalsko. Jde o nemoc geneticky podmíněnou. Vzniká na podkladě předchozí poruchy metabolismu glukózy ve smyslu porušené glukózové tolerance či zvýšené glykémie nalačno či kombinace těchto poruch – tento stav se označuje jako „prediabetes“. Věk, pozitivní rodinná anamnéza, obezita, hypertenze a dyslipidemie jsou spolu s poruchou metabolismu glukózy významnějšími předpovědními faktory vzniku diabetu 2. typu, než je porucha metabolismu glukózy sama o sobě. V České republice by jak osoby se zjištěnou poruchou glukózové tolerance, tak i ženy s anamnézou gestačního diabetu měly být dispenzarizovány a pravidelně kontrolovány (Anděl M., 2001).

Je známo, že u 33% pacientek s gestačním diabetem se diabetes 2. typu objeví v prvních 5 letech po porodu a až u 40% pacientek 15 – 20 let po porodu. (Andělová K., 2001).

Pacienti s porušenou glukózovou tolerancí či zvýšenou glykemií nalačno mají celoživotní riziko vzniku diabetu 30 – 40%. U lidí, kteří mají jak porušenou glukózovou toleranci tak zvýšenou glykémii nalačno se diabetes vyvine v 50%.

Kdybychom chtěli zabránit vzniku diabetes mellitus 2. typu, tedy provádět prevenci tohoto onemocnění, museli bychom mít prostředky k normalizaci dvou základních poruch vedoucích k diabetu, inzulinové rezistence a poruchy sekrece inzulinu. Dokonale účinné léky, které by to zvládli, zatím nejsou k dispozici. Přesto, jak bude dále uvedeno, bylo vyzkoušeno několik strategií, které ovlivňují inzulinovou sekreci, či, a to častěji, inzulinovou rezistenci. Zpomalují tedy přirozený průběh metabolické poruchy, která vede k diabetu, oddalují zvýšení glykémie na hodnoty typické pro diabetes, a proto by bylo v současnosti lépe hovořit o oddálení manifestace diabetu než o jeho prevenci.

Efektivitu prevence zvyšuje selekce populace se zvýšeným rizikem. Tabulka č.3 uvádí rizikové faktory rozvoje diabetu.

Všechny poznatky o vzniku diabetu vedly ke zkoumání různých součástí stravy (tab. č.4), léků (tab. č.5), či laboratorních nálezů predikujících zvýšené riziko vzniku diabetu (tab. č.6), na manifestaci diabetu 2. typu. V devadesátých letech 20. století pak došlo k nástupu velkých prospektivních randomizovaných studií, které jako primární cíl sledovali vliv nefarmakologické (úprava životního stylu), ale i farmakologické (akarboza, metformin, troglitazon, orlistat) intervence na incidenci diabetu 2. typu u rizikových jedinců a zabývaly se tedy otázkou primární prevence diabetes mellitus. Bylo provedeno a v letech 2001 – 2002 ukončeno a publikováno pět dobře navržených, randomizovaných, placebem kontrolovaných studií – The Finnish Diabetes Prevention Study (FDPS) (Tuomilehto J. et al., 2001), The Diabetes Prevention Programme (DPP) (DPP, 2002), The Da Qing Study (Pan X. et al., 1997), The Troglitazon in Prevention of Diabetes Study (TRIPOD) (Azen S.P. et al., 1998), a The STOP – NIDDM Trial (Chiasson J.L., 2002) – a studie XENDOS (Togerson J.S. et al., 2004) a SOS. Jejich výsledky jsou souhrnně zpracovány v tabulce č. 7.

Tab. 3: Rizikové faktory vzniku diabetu

Fyzická inaktivita
Pozitivní RA - prvostupňový příbuzný
Riziková etnická populace
Věk nad 45 let
BMI nad 25 kg/m ²
Gestační diabetes v anamnéze či porod dítěte nad 4 kg
Hypertenze
HDL - chol. pod 0,9 a TAG nad 2,8 mmol/l
Syndrom polycystických ovárií
Prediabetes v anamnéze
Další faktory související s inzulínovou rezistencí
Cévní onemocnění v anamnéze

Tab. 4: Dietní vlivy, které snižují výskyt diabetu 2. typu

Zvýšení příjmu polynenasycených a snížení příjmu nasycených tuků
Příjem potravy s nižším glykemickým indexem a vyšším obsahem vlákniny
Příjem kávy, ořechů a malého množství alkoholu
Vyšší příjem Mg a nižší příjem Na
Nižší příjem červeného masa
Zanechání kouření
Snížení příjmu bílkovin

Tab. 5: Farmaka snižující výskyt diabetu

ACE – I a sartany	Redukce vzniku diabetu o 14 - 34%
Metformin	Redukce vzniku diabetu o 31%
Akarbóza	Redukce vzniku diabetu o 25%
Orlistat	Redukce vzniku diabetu o 45% u PGT, o 37% celkově
Thiazolidindiony	Redukce vzniku diabetu o 56%
Statiny	Redukce vzniku diabetu o 30%
Estrogeny	Redukce vzniku diabetu o 35%

Tab. 6: Laboratorní hodnoty predikující zvýšené riziko vzniku diabetes mellitu 2 typu

↑ ALT a GMT
↑ PAI – 1
↑ homocystein
↑ CRP
Pozitivní mikroalbuminurie
↑ leukocytů (STOP-NIDDM)
↑ parametry endotelové dysfunkce (E-selktin)
↑ zánětlivých markerů: TNF, IL-6

Tab. 7: Intervenční studie prevence diabetu 2 typu (podle Chiasson J,2004)

Studie	Počet osob	Intervence	Počet roků sledování	Relativní redukce rizika
<i>Úprava životního stylu</i>				
Da Qing (1997)	577	Dieta a/nebo cvičení	6,0	39%
FDPS (2001)	522	Dieta a cvičení	3,2	58%
DPP (2002)	2161	Dieta a cvičení	2,8	58%
<i>Farmakologická intervence</i>				
DPP (2002)	2151	Metformin	2,8	31%
TRIPOD (2002)	236	Troglitazon	2,5	50%
STOP-NIDDM (2002)	1429	Akarbóza	3,3	36%

4.2.1. Obezita a diabetes

Obecně se přijímá skutečnost, že 85 – 90% diabetiků 2. typu má nadváhu či trpí obezitou. Obezita je v příčinné souvislosti se vznikem a progresí diabetu 2. typu. Součástí léčby diabetu je dieta a režim takového charakteru, který by měl při správné realizaci a dodržování vést jednoznačně k redukci hmotnosti. Realita je však jiná. Po delší době trvání diabetu u sledované populace hmotnost spíše přibývá (UKPDS, 1995) .

Obtížnost redukce hmotnosti a dlouhodobé výsledky, jaké byly do nedávna získávány, jsou patrně důvodem, proč se doposud léčba obezity odsouvala na okraj pozornosti léčby diabetu. Nyní se však situace změnila.

Orlistat inhibuje lipázu, tím sníží vstřebávání tuků přijatých potravou o 30%. Výsledkem je nejen významná redukce hmotnosti, ale u obézních diabetiků 2. typu i významné zlepšení kompenzace, snížení dávek perorálních antidiabetik i antihypertenziv a zlepšení inzulinové rezistence.

Studie XENDOS (The Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects) byla provedena s cílem zjistit, jestli by orlistat spolu s úpravou životosprávy mohl snížit incidenci diabetu u obézních jedinců. Studie trvala 4 roky, vstoupilo do ní 3304 osob mezi 30 – 60 lety věku, s BMI nad 30 kg/m² s normální či porušenou glukózovou tolerancí. Po 4 letech pacienti, kteří byli léčeni orlistatem a měli zároveň upravenou životosprávu (předepsanou dietu s redukcí energetického příjmu o 800 kcal/den a střední fyzickou zátěž) redukovali svou hmotnost v průměru 6,9 kg proti 4,1 kg ve

skupině pacientů bez medikace. Orlistat snížil relativní riziko manifestace diabetu během celého sledovaného období o 37% a také kladně ovlivnil i další rizikové ukazatele: došlo ke statisticky významnému snížení krevního tlaku, snížení sérové koncentrace LDL cholesterolu a zmenšení obvodu pasu (Torgerson J.S., 2004).

4.2.2. Dieta a pohyb ve vztahu k riziku diabetu 2. typu

Prací, které se zabývaly vlivem diety ke snížení rizika manifestace diabetu 2. typu, bylo více. Snad nejdůležitější a nejvýznamnější z nich je finská studie (FDPS – Finnish Diabetes Prevention Study) uveřejněná v roce 2001. Prospektivní, multicentrická, randomizovaná studie, do níž bylo zahrnuto 522 osob s nadváhou a poruchou glukózové tolerance. Jedné skupině se dostalo obecného poučení o úpravě diety a životosprávy, druhá skupina měla stálé osobní konzultace dietní sestry zaměřeny na pět základních cílů: redukce hmotnosti (min. 5% tělesné hmotnosti), denní příjem tuků (<30% celkového energetického příjmu), denní příjem nasycených tuků (<10% celkového energetického příjmu), denní příjem vlákniny (min. 15 g / 1000 cal) a množství fyzické aktivity (min 30 min mírného cvičení denně).

Během prvního roku studie došlo k poklesu průměrné tělesné hmotnosti o 4,2 +/- 5,1 kg v intervenované skupině, zatímco v kontrolní skupině došlo pouze k minimální změně (-0,8 +/- 3,7 kg). Obvod pásu, glykémie nalačno a postprandiální glykémie také signifikantně klesly ve skupině „intervenované“ ve srovnání se skupinou kontrolní.

Kumulativní incidence diabetu byla redukována o 58% ve skupině s aktivním ovlivněním životosprávy (Tuomilehto J. et al, 2001).

FDPS byla první optimálně randomizovanou studií potvrzující, že úprava životosprávy je vysoce efektivní v prevenci manifestace diabetu u osob s nadváhou, kteří trpí poruchou glukózové tolerance.

Zavedení intervence do životosprávy pacientů v praxi však bude bezpochybně velmi náročné.

4.2.3. Metformin v prevenci rozvoje diabetu 2. typu

Krátce po zveřejnění výsledků finské studie byly publikované i výsledky největší studie zabývající se prevencí diabetu – Diabetes Prevention Program (DPP). Do této 3-

leté americké studie bylo zapojeno 3234 osob. Byly náhodně rozděleny do tří skupin: 1. placebové, 2. léčené 850 g metforminu 2-krát denně a 3. intervenované změnou životosprávy s cílem redukovat hmotnost nejméně o 7% prostřednictvím diety a minimálně 150 minut fyzické zátěže týdně. Průměrná doba sledování byla 2,8 roku. Na konci studie byla zaznamenána incidence diabetu 11% u placebové skupiny, 7,8% u osob léčených metforminem a 4,8% u osob, které podstoupily intervenci životosprávy.

Při podrobnější analýze se ukázalo, že úprava životosprávy byla efektivní ve všech podskupinách, i když byla významně efektivnější u pacientů s nižší hladinou plasmatické glykémie 2 hodiny postprandiálně. Metformin byl účinný zejména u osob s vysokým BMI a vysokými hladinami postprandiální glukózy. Jeho účinek byl redukován u pacientů s nízkým BMI a nízkými hladinami postprandiální glukózy (DPP, 2002).

4.2.4. Význam akarbózy v prevenci rozvoje diabetu 2. typu

V roce 2002 byly uveřejněny závěrečné výsledky studie STOP – NIDDM. Tato studie byla koncipována jako multicentrická, placebem kontrolovaná, randomizovaná prospektivní klinická studie, do níž byly zařazeny osoby s prokázanou porušenou glukózovou tolerancí, z nichž 714 užívalo akarbózu 100 mg 3-krát denně a jídlem) a 715 placebo. Pacienti byli kontrolováni jednou za 6 měsíců. Při každé kontrole jim byla změřena hladina glukózy nalačno. Jednou za rok podstoupili oGTT. Průměrná denní dávka akarbózy byla 194 mg. Hodně pacientů odmítalo brát doporučenou dávku, 25% přerušilo svou účast ve studii, hlavně kvůli nežádoucím účinkům, které byli vesměs gastrointestinální. Průměrná doba sledování byla 3,3 roku. Při konečném vyhodnocení všech osob, které studii dokončily, se diabetes manifestoval ve 32% ve skupině užívající akarbózu a ve 42% u osob s placebem. Akarbóza snížila riziko přechodu do diabetu o 25%. Na základě této studie lze tedy uvažovat i o jistém účinku preventivním. Nejde o zabránění vzniku diabetu, nýbrž o zpoždění jeho manifestace, popřípadě o zpomalení přirozeného průběhu nemoci od normální glukózovou tolerance přes porušenou glukózovou toleranci, resp. porušenou glykémii nalačno, do diabetu.

Akarbóza snižuje maximální hodnoty postprandiální hyperglykémie, tím snižuje toxický dopad hyperglykémie na organismus, inzulínovou sekreci. Taktéž lze uvažovat o aditivním efektu ovlivnění inzulínové senzitivity. Ve studii došlo k mírnému poklesu hmotnosti u osob léčených akarbózou (Chiasson J.L., 2002).

4.2.5. Troglitazon v prevenci rozvoje diabetes mellitus 2. typu

Glitazony (v České Republice rosiglitazon) si našly pevné místo v léčbě diabetu. Pozitivně ovlivňují inzulínorezistenci, následné klinické efekty jsou dobře známy - sníží glykémii, inzulinémií, pozitivně mohou ovlivnit lipidogram.

Prvním lékem, který byl uveden na trh ze skupiny glitazonů, byl troglitazon. Ten byl následně stažen z distribuce pro závažné hepatotoxické účinky. Přesto byla s troglitazonem ukončena studie TRIPOD (The Troglitazone in Diabetes Prevention Study). 266 žen převážně hispánského původu s anamnézou gestačního diabetu bylo náhodně rozděleno do dvou skupin: 1. placebové, 2. užívající troglitazon (400 mg/d). Jednou za 3 měsíce jim byla měřena glykémie nalačno, jednou ročně oGTT. Na začátku studie a po 3 měsících jim byl také proveden intravenózní glukózový toleranční test (ivGTT). Průměrná doba sledování byla 30 měsíců. Průměrná roční prevalence diabetu byla 12,1% u žen užívajících placebo a 5,4% u žen užívajících troglitazon. Troglitazon snížil riziko rozvoje diabetu o 56%. Na základě podrobné analýzy a prospektivního sledování po ukončení podávání medikace se objevily indicie, že v tomto případě mohlo skutečně jít o preventivní efekt.

Koncem roku 2006 byli publikovány první výsledky studie DREAM (Diabetes REduction Approaches with Ramipril and Rosiglitazone Medications), která hodnotí terapeutický efekt rosiglitazonu a ramiprilu oproti placebo v prevenci diabetu 2. typu u vysoce rizikových pacientů. Do studie bylo zařazeno více než 5000 osob s porušenou glukózovou tolerancí a tudíž s vysokým rizikem rozvoje diabetes mellitus. Pacienti byli sledováni 3 roky. Riziko rozvoje diabetu bylo redukováno o 62% ve skupině užívající rosiglitazon. Ramipril neměl žádný preventivní účinek co se týče rozvoje diabetu 2 typu, ale indukoval vyšší frekvenci návratu k normoglykémii (Ruiz J., 2007).

4.2.6. Jaké jsou nové studie v prevenci diabetu?

V současné době probíhají studie NAVIGATOR (nateglinid + valsartan), ACT NOW (pioglitazon), ONTARGET (telmisartan + ramipril) či TRAN-SCENT (telmisartan). Zkoumají vliv uvedených léků u pacientů s poruchou glukózové tolerance a následně na rozvoj diabetu a kardiovaskulárních onemocnění. Tyto randomizované placebem

kontrolované studie jsou plánované na delší časové úseky (5 – 7 let) a budou ukončeny v nejbližších 2 – 3 letech. Snad přinesou o možnostech prevence diabetu více informací.

Nově se v prevenci zkouší také například glimepirid, inhibitory RAAS, novější thiazolidindiony a inzulin glargin.

4.2.7. Jaká jsou tedy doporučení v prevenci diabetu 2. typu?

Skupina pracující na problematice prevence diabetu, ko-sponzorovaná americkou diabetickou asociací (ADA) publikovala stanovisko, které teď slouží jako „Doporučení ADA pro klinickou praxi“ (Sherwin R.S, 2003)

V současnosti již máme dostatečné důkazy toho, že diabetu 2. typu bychom měly předcházet. Měly bychom tedy časně zachytit a adekvátně léčit, alespoň pomocí změny životního stylu, osoby s vysokým rizikem rozvoje tohoto onemocnění. Základní doporučení jsou uvedeny v tabulce č.8. Identifikace jedinců s nejvyšším rizikem rozvoje diabetu (tzn. s prediabetem) se zdá být adekvátní, z praktického hlediska se však navzdory tomu pořád dává přednost měření glykémie nalačno před širokým zaváděním orálního glukózo-tolerančního testu.

Tab 8: Doporučení k prevenci diabetu (ADA, 2006)

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Osoby se zvýšeným rizikem rozvoje diabetu by se měly poučit o výhodách mírného snížení hmotnosti a pravidelné fyzické aktivity
- Vyšetření glukózového metabolismu (screening "prediabetu" a diabetu) by se mělo zaměřit na osoby nad 45 let věku, zvláště na ty s nadváhou a obezitou, a u mladších jedinců na ty, kteří jsou obézní či mají přítomny další rizikové faktory pro diabetes (viz tab. 3)
- Vyšetření by se mělo opakovat každé 2 - 3 roky
- Doporučuje se vyšetření lačné glykémie nebo glykémie po 2 hodinách po zátěži 75g glukózy (postprandiální glykémie)
- V případě zvýšené glykémie nalačno je doporučeno provedení orálního glukózo-tolerančního testu (oGTT) k přesnějšímu posouzení poruchy metabolismu glukózy
- Osoby s již zjištěným "prediabetem" by měly být dále vyšetřovány každé 1 - 2 roky a mělo by si jím dostat instrukcí, jak snížit hmotnost a častěji provádět fyzickou aktivitu
- Je nutno věnovat zvýšenou pozornost odhalování a léčbě ostatních kardiovaskulárních rizikových faktorů (hypertenze, kouření, dyslipidemie)
- V prevenci diabetu či oddálení jeho manifestace je doporučována zatím pouze nefarmakologická terapie, dokud nebudou k dispozici další poznatky |
|--|

Prvním doporučením pacientům s poruchou glukózové tolerance, ale také jedincům dosud normoglykemičtím, kteří ale mají známky syndromu inzulinové rezistence, musí být úprava životního stylu.

Vstupujeme do napínavého období prevence diabetu 2. typu. Nedávno publikované studie zabývající se úpravou životního stylu a farmakologickou intervencí, jasně prokázaly jejich pozitivní efekt, minimálně krátkodobý. Méně jasné je, která ze spomínaných intervencí bude nejvíc akceptována pacienty, kteří se nebudou účastnit žádné studie, která bude mít nejdéle trvající efekt, a, která bude nejefektivnější i z ekonomické stránky. Další implementace strategií prevence diabetu bude záviset také na tom, jaký efekt budou mít i z hlediska prevence kardiovaskulárních příhod. Co by klinici měly optimálně aplikovat na své rizikové pacienty, to ukážou léta dalších studií a klinické praxe.

5. Skrining diabetu 2. typu

V současné době probíhají mezi diabetology intenzivní debaty o tom, zda „skrining ANO nebo NE“. Diabetes mellitus 2. typu má asymptomatickou preklinickou fázi; délka této fáze je neznámá, zdá se, že v některých případech může trvat i 10 – 15 let. Skriningové testy můžou diabetes v této preklinické fázi detekovat. Přísná kontrola glykémie během 10 – 15 let od klinické diagnózy diabetu pravděpodobně redukuje riziko slepoty a chronické renální insuficience, a agresivní léčba hypertenze, dyslipidémie a užívání aspirinu redukuje kardiovaskulární příhody. Jaký prospěch by mělo začatí této terapie ještě v preklinické fázi, po detekci skriningem, je nejasné, ale soudí se, že z hlediska snížení rizika kardiovaskulárních komplikací by význam mělo.

Jakou metodu při odhalování asymptomatického diabetu použít? V případě DM jde o netradiční spojení skriningového a diagnostického testu v jednom. Požadavky na ideální metodu, která by byla maximálně citlivá, specifická, reprodukovatelná a přitom minimálně časově a ekonomicky náročná, nesplňuje žádný z navrhovaných skriningových testů (glykémie nalačno, postprandiální glykémie, oGTT, HbA1c). Standardně se používají dva diagnostické testy: glykémie 2 hodiny po zátěži 75g glukózy (postprandiální) a glykémie nalačno. Horní hranice postprandiální glykémie je 11,1 mmol/l, horní hranice glykémie nalačno je 7,0 mmol/l. Oba vyžadují potvrzení opakovaným měřením. Hemoglobin A1c je dalším testem navrženým na referenční standardu pro diagnózu diabetu. Podle výsledků studie publikované v roce 2000 je HbA1c pro skrining diabetu vysoce specifickou a vyhovující alternativou glykémie nalačno. Hodnoty HbA1c nad 2 SD nad normálním průměrem by mohly identifikovat velký počet jedinců s nediodagnostikovaným diabetem, jenž mají vysoké riziko rozvoje diabetických komplikací (Rohlfing C.L. et al., 2000).

Dle Světové zdravotnické organizace mají glykémie nalačno a HbA1c podobnou výpovědní hodnotu. Glykémie nalačno ale neodhalí jedince s poruchou glukózové tolerance a stanovení jejích normálních hodnot je problematické dle různých subtypů diabetes mellitus 2. typu. Nevýhodou použití HbA1c jako skriningové metody je zatím nejednotnost norem, používání různých metod laboratorního stanovení a neexistence univerzální referenční standardy. Nejlepší metodou na odhalování diabetes mellitus je glykémie stanovená za 2 hodiny při oGTT. Toto kritérium se stalo zlatým standardem pro diagnózu diabetes mellitus 2. typu, i když tento test je náročný pro laboratoř,

nepříjemný pro nemocného a často je hůře reprodukovatelný (Perušičová J. et al., 2001).

Vede časné rozpoznání diabetu po skríníngu k lepší terapii a ke zlepšeným zdravotním výsledkům? Žádná randomizovaná kontrolovaná studie na téma skríníngu diabetu dosud nebyla provedena. Přirozený průběh diabetu zahrnuje také preklinickou asymptomatickou fázi a současné laboratorní metody jsou schopny diabetes v této fázi odhalit. Delší preklinické období poskytuje lepší příležitost časné léčby s cílem snížit riziko diabetických komplikací.

Časný záchyt diabetu pomocí skríníngu poskytne klinikům různé možnosti intervence během preklinického období, včetně přísné kontroly glykémie, intenzivnější a cílené užívání antihypertenziv, agresivnější léčbu dyslipidémie, antiagregační léčbu a poradenství ohledně změny stravovacích návyků, fyzické aktivity a zanechání kouření. Účinek časného zahájení uvedených intervencí závisí na velikosti redukce absolutního rizika komplikací, které mají za cíl snížit. Efekt časného zahájení těsné kontroly glykémie, která má za cíl snížit riziko slepoty, renálního selhání, amputací dolních končetin – komplikací, ke kterým dochází u mnoha diabetiků až za 10-15 let po klinické diagnóze diabetu – je nejasný, ale pravděpodobně několik let velmi malý. Na druhé straně, účinnost takových zásahů, jakými je například intenzivní kontrola krevního tlaku, které snižují riziko kardiovaskulárních komplikací – komplikací, které se vyskytují mnohem dříve a častěji než slepota – je pravděpodobně významná hned od okamžiku stanovení diagnózy diabetu (Harris R. et al., 2003).

Na koho tedy mají být skríníngové akce zaměřeny? V tomto bodě jsou názory expertů jednotné – detekční a skríníngové programy mají být cílené na rizikové skupiny obyvatel (viz tab. č.3). Skríníng celé populace se v současnosti nedoporučuje. V tabulce č. 9 jsou uvedené důvody pro a proti skríníngu diabetu.

Tab. 9: Pro a proti detekčním a skríníngovým programům v diabetologii

Pro:	1. Časné odhalení DM vede k intenzivnější lékařské péči a zlepšení zdravotního stavu 2. Časné odhalení DM zlepšuje motivaci nemocného ke změně životního stylu (dieta, pohyb) 3. Časné odhalení poruchy glukózy tolerance zvýší pravděpodobnost prevence vzniku diabetu 2. typu
Proti:	1. Ekonomická náročnost 2. Organizační náročnost

6. Preventivní prohlídky v oboru praktický lékař pro dospělé (legislativa)

Podle Vyhlášky Ministerstva zdravotnictví č. 1997/56 ve znění 183/2000 a 372/2002, & 1, kterou se stanoví obsah a časové rozmezí preventivních prohlídek v oboru praktický lékař pro dospělé, se preventivní prohlídka provádí od doby dovršení 18 let věku vždy jednou za dva roky, nejdříve však 23 měsíců po provedení poslední preventivní prohlídky. Obsahem preventivní prohlídky je:

- a) doplnění anamnézy se zaměřením na změny, rizikové faktory a profesní rizika; v rodinné anamnéze je zvláštní důraz kladen na výskyt kardio-vaskulárních onemocnění, výskyt hypertenze, diabetes mellitus, poruchy metabolismu tuků a nádorových onemocnění,
- b) kontrola očkování proti tetanu,
- c) kompletní fyzikální vyšetření interního charakteru, včetně orientačního vyšetření zraku a sluchu, změření krevního tlaku a změření hmotnosti; povinnou součástí je onkologická prevence, včetně vyšetření kůže, vyšetření per rectum a vyšetření testes a prsou spolu s poučením nutnosti o samovyšetřování; vyšetření EKG se provádí u osob od 40 let věku ve čtyřletých intervalech, při zjištění hypertenze, pro kterou není pacient dispenzarizován, vždy,
- d) laboratorní vyšetření, jehož obsahem je
 - 1) orientační chemické vyšetření moče,
 - 2) vyšetření plasmatického cholesterolu celkového a plasmatických lipoproteinů včetně triacylglycerolů, LDL a HDL v rámci první preventivní prohlídky u praktického lékaře v 18 letech a dále v desetiletých intervalech,
 - 3) vyšetření glykémie od 45 let věku ve dvouletých intervalech,
 - 4) stanovení okultního krvácení ve stolici od 50 let ve dvouletých intervalech,
- e) u žen od 45 do 69 let věku ověření, zda bylo v posledních dvou letech provedeno mamografické vyšetření.

7. Výtěžnost preventivních prohlídek u praktického lékaře pro dospělé ve smyslu časného záchytu diabetu

7.1. Cíl práce

Ve své diplomové práci jsem se chtěla zaměřit, jak název práce napovídá, na výtěžnost preventivních prohlídek u praktického lékaře pro dospělé z hlediska časného záchytu asymptomatických pacientů s diabetem. Za zvýšenou hladinu glykémie jsem podle WHO kritérií pro jednotlivé kategorie glukózové intolerance (tab. č.10), považovala hladinu glykémie nad 5.6 mmol/l.

Tab. 10: WHO diagnostická kritéria pro jednotlivé kategorie glukózové intolerance

Koncentrace glukózy (mmol/l)		Kapilární krev	Venózní plasma
Hodnoty pro DM	Nalačno	>6.1	>7.0
	2 hpG	>11.1	>11.1
Hodnoty pro IGT	Nalačno	pod 6.1	pod 7.0
	2 hpG	7.8-11.0	7.8-11.0
Hodnoty pro IFG	Nalačno	5.6-6.0	6.1-6.9
	2 hpG	pod 7.8	pod 7.8

2 hpG = 2 hodiny (120 min.) po perorálním podání 75g glukózy ve vodním roztoku

IGT = impaired glucose tolerance (porušena tolerance glukózy)

IFG = impaired fasting glucose (hraniční glykémie nalačno)

Časný záchyt diabetiků a jejich adekvátní a cílená léčba jsou zatím jediným opatřením, kterým lze předcházet mikroangiopatickým a makroangiopatickým komplikacím při diabetu mellitu (DM) 2. typu nebo je alespoň zmírňovat. Ale DM 2. typu probíhá často asymptomaticky (a proto neodhalen) i řadu let. Podle literárních údajů diabetes mnohdy trvá neodhalen 7 – 10 let a již v tomto období chronických hyperglykemií dochází k ireverzibilním změnám cévního endotelu a poškození kardiovaskulárního aparátu. Předpokládá se, že na každého známého diabetika připadá další nemocný diabetem, který o své nemoci neví. Při klinické manifestaci diabetu 2. typu u 20 – 50% pacientů již nacházíme hypertenzi, hyperlipoproteinémii, ischemickou chorobu srdeční (ICHS) a v 10 – 20% má nemocný diabetickou retinopatii nebo

počínající nefropatii. 60 – 70% všech diabetiků umírá na kardiovaskulární choroby. Rizikové faktory inzulinové rezistence jsou u diabetiků 2-3x častější ve srovnání se stejnou skupinou nediabetiků. (Perušičová J. et al., 2001)

Časně odhalení diabetu je tedy jedním z důležitých způsobů, jak předcházet rozvoji cévních komplikací.

7.2. Metodika

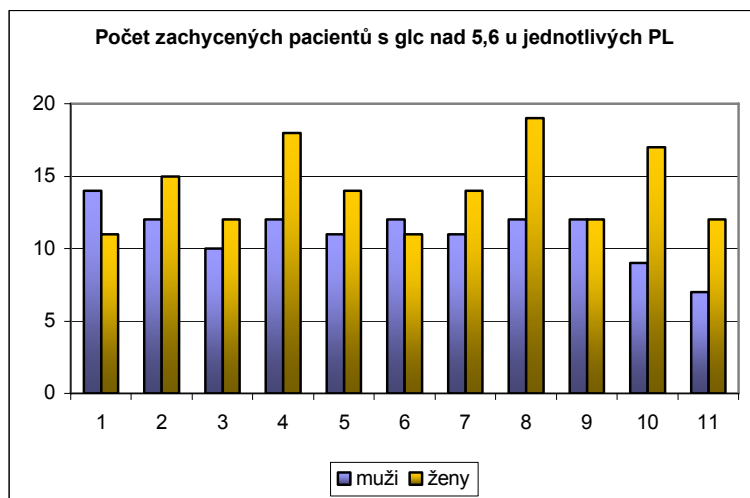
Ve své práci jsem se zaměřila na oblast městské části Praha 5, kde jsem buď osobně navštívila 10 nebo písemně oslovila 20 praktičtích lékařů. Zjišťovala jsem, kolik preventivních prohlídek udělali za rok 2006 a u kolika pacientů (nediabetiků) z těch, kteří se na preventivní prohlídku dostavili, byla zjištěna glykémie nalačno nad 5.6 mmol/l. Dále mě u pacientů se zjištěnou hyperglykémií zajímalo, jaká byla hladina zjištěné glykémie, jakou měli hmotnost, výšku (event. BMI), krevní tlak a hladinu lipoproteinů. Údaje jsem zjišťovala z chorobopisů pacientů, jimž byla zjištěna hyperglykémie nebo mi praktičtí lékaři vyplnili dotazníky, které jsem jim poslala. Jejich návratnost však byla, bohužel, velmi nízká (30%).

7.3. Výsledky

Vyhodnotila jsem údaje od 11 praktičtích lékařů. Ostatní mnou požadované údaje nesbírali nebo je neměli zpracované.

V 11 ordinacích praktičtích lékařů bylo v roce 2006 provedeno spolu 3261 preventivních prohlídek. Na jednoho praktického lékaře tak připadlo 296,5 preventivních prohlídek.

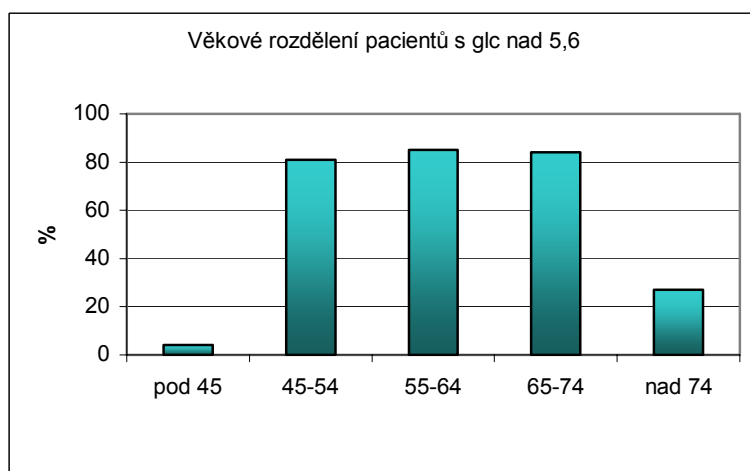
Všem pacientům byla v rámci preventivní prohlídky stanovena i hladina glykémie. Zvýšenou glykémii mělo 277 pacientů (8,5%). Z toho bylo 155 žen (56%) a 122 mužů (44%) (graf č.5.).



Graf 5: Počet pacientů s glc nad 5,6 mmol/l

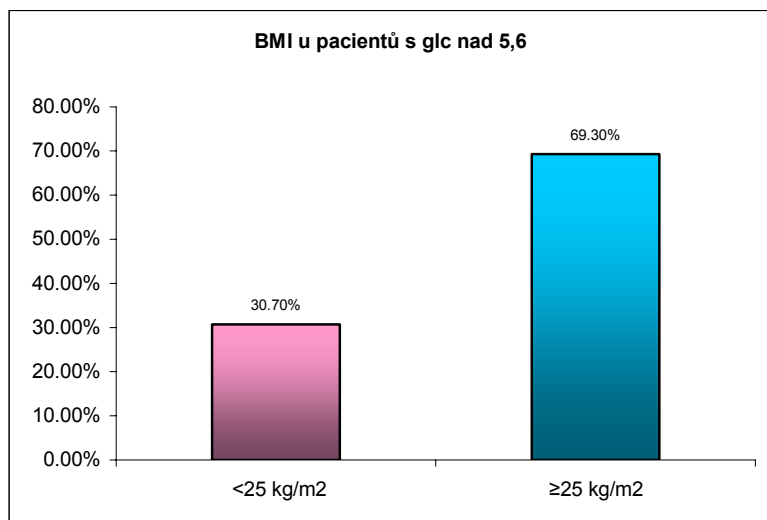
PL = praktičtích lékařů

4% pacientů bylo mladších 45 let, ve věkové kategorii 45 – 54 let již bylo 81% pacientů, 85% pacientů spadalo do věkové kategorie 55 – 64 let, 84% do kategorie 65 – 74 let a pacientů, jímž bylo 75 a víc let, bylo 27% (graf. č.6).



Graf 6: Věkové rozdělení pacientů s glc nad 5,6 mmol/l

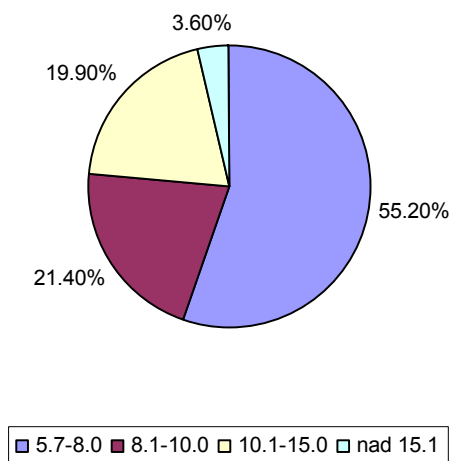
31% pacientů mělo BMI (body mass index) pod 25 kg/m², 69% trpělo nadváhou nebo obezitou (BMI ≥25 kg/m²) (graf č.7).



Graf 7: BMI u pacientů s glc nad 5,6 mmol/l

Krevní tlak <140/90 mm Hg mělo 39,6% pacientů, ≥140/90 mmHg 60,4% pacientů. Průměrná hodnota glykémie v této skupině pacientů byla 8,99 mmol/l. Předpokládá se, že jelikož šlo o stanovení glykémie v rámci preventivní prohlídky, jde o glykémii nalačno. Více než polovina (55%) pacientů neměla glykémii více než 8,0 mmol/l, ale 3,6% nemocných, kteří o svém diabetu nevěděli, naměřili praktičtí lékaři glykémii nad 15,0 mmol/l (graf č.8). Dyslipidemií trpělo 50,5% pacientů.

Distribuce hodnot zjištěných glykémii



Graf 8: Distribuce hodnot zjištěných glykémii

7.4. Diskuse

Cílem mojí práce bylo popsat výtěžnost preventivních prohlídek u praktického lékaře pro dospělé ve smyslu časného záchytu diabetu. Zjišťovala jsem ale záchyt pacientů se zvýšenou hladinou glykémie nalačno (pokud předpokládáme, že pacienti se dostavují na preventivní prohlídky opravdu nalačno). V rámci preventivních prohlídek u 11 praktických lékařů v Praze 5 bylo v roce 2006 zachyceno v průměru 8,5% pacientů s hladinou glykémie nad 5,6 mmol/l. Samotné stanovení glykémie nalačno ovšem k diagnóze diabetu nestačí a tudíž nemůžu jednoznačně říct, kolik z pacientů, jímž byla zjištěna zvýšená hladina glykémie, již trpí diabetem a u koho jde o poruchu glukózové tolerance (IGT, impaired glucose tolerance) a nebo o hraniční glykémii nalačno (IFG, impaired fasting glucose).

Při podezření na diabetes mellitus je třeba potvrdit diagnózu onemocnění standardním postupem. O diagnóze diabetu svědčí:

- a) přítomnost klinické symptomatologie provázené náhodnou glykemií vyšší než 11,0 mmol/l a následně glykemií nalačno vyšší než 7,0 mmol/l (stačí jedno stanovení)
- b) při nepřítomnosti klinických projevů a nález glykémie nalačno vyšší než 7,0 mmol/l po osmihodinovém lačnění (ověřit aspoň dvakrát)
- c) nález glykémie za 2 hodiny při oGTT vyšší nebo rovné 11,1 mmol/l, pokud glykémie nalačno byla pod 7,0 mmol/l (tzv. hraniční glykémie nalačno, 5,6-6,9 mmol/l). (Standardy péče o DM 2. typu, 2005).

Pacienti se zjištěnou zvýšenou hladinou plasmatické glukózy byli praktičtími lékaři odesláni do diabetologických ambulancí, kde jim byli provedeny další testy k upřesnění diagnózy (např. orální glukózový toleranční test, oGTT). Výsledky těchto vyšetření se praktičtí lékaři často dozvídají s velkým časovým odstupem, až když se k nim pacienti znova dostaví na vyšetření. Proto nebylo možné zhodnotit, u kolika pacientů byl nově diagnostikován diabetes a u kolika porucha glukózové tolerance nebo hraniční glukóza nalačno.

Na druhé straně je nutno říct, že už i „pouhé“ zjištění hraniční hladiny glykémie nalačno má velký význam z hlediska prevence rozvoje DM 2. typu a jeho komplikací, zejména kardiovaskulárních (Levitan E. Et al., 2004).

I když orální glukózový toleranční test je jak náročný pro laboratoř, tak i nepříjemný pro pacienty, otázkou je, zda a jak by se výtěžnost preventivních prohlídek u

praktického lékaře pro dospělé ve smyslu časného záchytu diabetu, prediabetu a prevence jejich kardiovaskulárních komplikací zvýšila jeho zařazením u pacientů s rizikovými faktory vzniku tohoto onemocnění (pozitivní rodinná anamnéza, BMI nad 25 kg/m² , hypertenze, dyslipidémie, glykémie nad 5,6 mmol/l) a zda by to z hlediska prevence diabetu a jeho kardiovaskulárních komplikací bylo efektivní.

Závěr

Diabetes mellitus je skupinou nemocí, jejíž prevalence i incidence narůstá nejen v České republice, ale celosvětově. Za posledních 20 let došlo v ČR ke zdvojnásobení počtu diabetiků. Zatímco v r.1975 bylo v České republice hlášeno asi 234 tisíc diabetiků, v r.2005 jich bylo již 739 tisíc (tedy 3.2 krát více, nebo též nárůst na 320% proti roku 1975). Bude-li dosavadní trend pokračovat, lze v r.2010 očekávat v ČR kolem 800 tisíc diabetiků.

S výskytem onemocnění narůstá i počet diabetiků, u nichž se rozvinuly pozdní následky onemocnění označované též jako chronické komplikace diabetu. Jedná se především o cévní postižení (mikro- a makroangiopatie) vedoucí k narůstající morbiditě a mortalitě diabetické populace.

Východiskem ze situace, v níž se v ČR nachází diabetes jako choroba hromadného výskytu, je vytvoření takových podmínek v oblasti prevence a léčby, které by v dlouhodobém horizontu vedly postupně ke snížení výskytu nežádoucích chronických následků (komplikací) diabetu. Tomu může napomoci promyšlený komplex opatření, která by cíleně ovlivnila uvedený rozvoj choroby.

Ve své práci jsem se zabývala možnostmi prevence diabetu nebo oddálení jeho manifestace a možnostmi skríningu. Zároveň jsem zjišťovala, jak efektivní jsou v tomto smyslu preventivní prohlídky v ordinacích praktických lékařů pro dospělé.

Souhrn

Jak nárůst prevalence celosvětově pokračuje, mortalita a morbidita na kardiovaskulární komplikace diabetu se stávají jedními z nejhlavnějších problémů zdravotnictví. Epidemiologické důkazy naznačují, že k těmto komplikacím dochází často již ve stádiu porušené glukózové tolerance.

Ve své práci jsem se zaměřila na to, jaké důsledky má hyperglykémie, izolínová rezistence a hyperinzulinémie na organismus, zejména na kardiovaskulární systém a proč je nezbytné zachytit asymptomatické pacienty ještě ve faze tzv. prediabetu.

V další kapitole se popisují nedávno provedené studie, které se zabývaly otázkou, zda je možno nefarmakologickými (dietní opatření, fyzická aktivita, redukce nadváhy) nebo farmakologickými (orlistat, metformin, akarbóza, thiazolidindiony) metodami ovlivnit u rizikových osob vznik diabetes mellitus 2. typu.

Při detekci asymptomatického diabetu 2. typu je hlavním testem měření krevní glukózy. Tento test může být proveden námatkově, dvě hodiny po jídle nebo v určitém intervalu po orálním podání glukózy. Skrining diabetu je v současné době cílen na osoby s rizikovými faktory vzniku tohoto onemocnění. Podle vyhlášky Ministerstva zdravotnictví č. 1997/56 ve znění 183/2000 a 372/2002, § 1, kterou se stanoví obsah a časové rozmezí preventivních prohlídek v oboru praktický lékař pro dospělé, se osobám nad 45 let jednou za 2 roky v rámci preventivní prohlídky měří hladina glykémie.

Ve své práci jsem zjišťovala, kolika pacientům praktičtí lékaři v rámci preventivní prohlídky naměřili zvýšenou glykémii. V roce 2006 11 praktičtích lékařů v Praze 5 naměřilo glykémii nad 5,6 mmol/l v průměru 8,5% pacientů. Tito pacienti pak byli odesláni do diabetologických ambulancí, kde jim byli provedeny další testy a případně zahájena léčba diabetu nebo podniknuty kroky k jeho prevenci či oddálení.

Summary

As the prevalence of diabetes is increasing worldwide, the mortality and morbidity of diabetes-related complications is becoming one of the major health care problems. Epidemiologic evidence suggests that this relationship begins early in the progression of normal glucose tolerance to diabetes.

In my thesis I addressed the problem of the consequences of hyperglycaemia, insulin resistance and hyperinsulinaemia on the organism, especially the cardiovascular system and why it is so important to detect asymptomatic patients with so called prediabetes and treat them.

In the next chapter I was describing few recently finished studies that concerned various pharmacological (orlistat, metformin, thiazolidinediones, acarbose) and non-pharmacological (diet, physical activity, weight reduction) methods of prevention of the onset of diabetes in the patients with risk factors.

Measuring of the blood glucose is the main test to detect the asymptomatic diabetes type 2. This test can be provided as a random check, 2 hours after meal or at a certain interval after an oral intake of glucose. Screening of diabetes is nowadays targeted on patients with risk factors of the onset of this disease. According to the Decree of the Ministry of Health Care of the Czech Republic about the preventive care, the measurement of blood glucose is a part of every preventive care of patients above 45 years of age and it should be provided once in 2 years.

In my research I was finding out how many patients had hyperglycaemia detected within the preventive care. In 2006 11 general practitioners in Prague detected in average 8,5% patients with hyperglycaemia. These patients were then sent to the diabetological ambulances where they underwent other examinations and started the treatment of diabetes, eventually steps were provided to prevent the onset of this disease.

Seznam použité literatury

1. Aiello, L.P. et al. Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 1998; 21:143-156.
2. American Diabetes Association. Diabetic Nephropathy. Position Statement. *Diabetes Care*. 2003; 26 (Suppl.1): s. 94 – 98
3. American Diabetes Association. Prevention of Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26: s. 140
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. 2006. *Diabetes Care*. 2006; 29 (Suppl.): s. 4 – 44
5. Anděl, M. Veřejně zdravotnické aspekty diabetes mellitus – Epidemiologie. In: Anděl, M. et al. *Diabetes mellitus a další poruchy metabolismu*. První vydání. Praha. Galén, 2001; s. 116 – 117
6. Anděl, M. Diabetes mellitus. In: Klener, P. et al. *Vnitřní lékařství*.; Druhé vydání. Galén. Praha 2001. s. 725 – 742
7. Andělová, K. Diabetes mellitus v těhotenství – Gestační diabetes mellitus. In: Anděl, M. et al. *Diabetes mellitus a další poruchy metabolismu*. První vydání. Praha. Galén, 2001; s. 72 – 74
8. Azen, S.P. et al. TRIPOD: A Randomized, Placebo – Controlled Trial of Troglitazone in Women with Prior Gestational Diabetes Mellitus. *Controlled Clinical Trials*. 1998; 19: s. 217 – 231
9. Bartoš, V. et al. Standardy péče o diabetickou nohu. *Vnitř. Lék.* 42, 1996; č.1: s.54-56
10. Boyle, J.P. et al. Projection of Diabetes Burden Through 2050: Impact of Changing Demography and Disease Prevalence in the U.S. *Diabetes Care*. 2001;24: s. 1936 – 1940
11. Cinek, O. et al. Dětský diabetes mellitus v České republice: stále více a čím dál dříve. *Časopis lékařů českých*. 2005; 144: 266 – 272
12. Caballero, A.E. et al. Microvascular and Macrovascular Reactivity is Reduced in Subjects at Risk for Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 1999; 84: s. 1856 – 1862
13. DECODE Study Group on behalf of 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: s. 688 – 696
14. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *The New England Journal of Medicine*. 2002; 346: s 393 – 403
 15. Gaede, P. Et al. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348: s. 383 – 393
 16. Gale, E.A. et al. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial: A Randomised Controlled Trial of Intervention Before the Onset of Type 1 Diabetes. *The Lancet*. 2004; 363: s. 925 – 931
 17. Harris, R. Et al. Screening Adults for Type 2 Diabetes: A Review of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*. 2003; 3: s. 215 – 234
 18. Chiasson, J.L. et al. Acarbose for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus: The STOP – NIDDM randomised Trial. *The Lancet*. 2002; 359: s. 2072 – 2077
 19. Chiasson, J.L., Rabassa-Lhoret, R. Prevention of Type 2 Diabetes: Insulin Resistance and β -Cell Function. *Diabetes*. 2004; 53 (Suppl. 3): s. 34 – 38
 19. Kahn, S.E. The Relative Contributions of Insulin Resistance and Beta – Cell Dysfunction to the Pathophysiology of Type 2 Diabetes. *Diabetologia*. 2003; 46: s. 3 – 19
 20. King, H., Aubert, R.E., Herman, W.H. Global Burden of Diabetes, 1995 – 2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21: s. 1414 – 1431
 21. Lakka, H.M. et al. The Metabolic Syndrome and Total Cardiovascular Disease Mortality in Middle-aged Men. *JAMA*. 2002; 288: s. 2709 – 2716.
 22. Levitan, E.B. et al. Is Nondiabetic Hyperglycemia a Risk Factor for Cardiovascular Disease? *Arch Intern Med*. 2004; 164: s. 2147 – 2155
 23. Malmberg, K. Et al. Impact of Diabetes on Long-Term Prognosis in Patients with Unstable Angina Pectoris and Non-Q-Wave Myocardial Infarction:

- Results of the OASIS Registry. *Circulation*. 2000;102: s. 1014 – 1019
24. Mendall, M.A. et al. C-reactive Protein and Its Relation to Cardiovascular Risk Factors: a Population Based Cross Sectional Study. *British Medical Journal*. 1996; 312: s.1061 – 1065
25. Pan, X. et al. Effect of Diet and Exercise in Preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997; 20: s. 537 – 544
26. Perušičová, J. et al. Detekční program diabetes mellitus 2. typu v České republice – první výsledky. *Vnitřní lékařství*. 2001; č.3: s. 134 – 140
27. Pospíšilová, Y. Možnosti prevence diabetes mellitus – aktuální stav. *DMEV*. 2006; 3: s.109 – 115
28. Ridker, R.M. et al. Comparison of C-reactive Protein and Low-density Lipoprotein Cholesterol Levels In the Prediction of First Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine*. 2002; 347: s. 1557 – 1565
29. Rohlfing, C.L. et al. Use of GHb (HbA_{1c}) in screening for undiagnosed diabetes in the U.S. population. *Diabetes Care*. 2000; 23: s. 187 – 191
30. Ruiz, J. The DREAM of diabetes prevention. *Rev Med Suisse*. 2007; 3 (94): s. 132, 134 – 136
31. Standardy péče o diabetes mellitus 2. typu. *Česká diabetologická společnost ČLS JEP*. 2007. www.diab.cz
32. Stratton, I.M. et al. Association of Glycemia with Macrovascular and Microvascular Complications of Type 2 Diabetes (UKPDS) prospective observational study. *British Medical Journal*. 2000; 321: s. 405 – 412
33. Sherwin, R.S. et al. For the American Diabetes Association. The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(Suppl. 1): s. 47 – 54
34. Torgerson, J.S. et al. Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a Randomized Study of Orlistat as an Adjunct to Life Style Changes for the Prevention of Type 2 Diabetes in Obese Patients. *Diabetes Care*. 2004; 27: s. 155 – 161
35. Tuomilehto, J. et al. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *The New England Journal of Medicine*. 2001; 344: s. 1343 – 1350

36. UKPDS Group. UK Prospective Diabetes Study 16: overview of six years' therapy of type 2 diabetes - a progressive disease. *Diabetes*.1995; 44: s. 1249–1258.
37. ÚZIS. Aktuální informace Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky: 33/2000, 36/2001, 21/2002, 22/2003, 25/2003, 27/2004, 19/2005, 25/2006. www.uzis.cz
38. Vavřínek, J. et al. Predikce diabetes mellitus 1. typu u českých prvostupňových příbuzných diabetických pacientů. *Vnitřní lékařství*. 2002; 48: s.483 – 489
39. Weber, P. Diabetes mellitus - etiopatogeneza a klinika ve stáří. *Geriatrics*. 2003; 9: s. 120 – 126

Seznam obrázků, tabulek a grafů.

Tabulka č.1: Vývoj počtu léčených diabetiků v letech 1993 – 2005.....	str. 19
Tabulka č.2: Vývoj počtu léčených diabetiků s komplikacemi.....	str. 21
Tabulka č.3: Rizikové faktory vzniku diabetu.....	str. 31
Tabulka č.4: Dietní vlivy, které snižují výskyt diabetu 2. typu.....	str. 31
Tabulka č.5: Farmaka snižující výskyt diabetu.....	str. 31
Tabulka č.6: Laboratorní hodnoty predikující zvýšené riziko vzniku diabetes mellitu 2. typu.....	str. 31
Tabulka č.7: Intervenční studie prevence diabetu 2 typu (podle Chiasson J,2004).....	str. 32
Tabulka č.8: Doporučení k prevenci diabetu (ADA, 2006).....	str. 36
Tabulka č.9: Pro a proti detekčním a skriningovým programům v diabetologii.....	str. 39
Tabulka č.10: WHO diagnostická kritéria pro jednotlivé kategorie glukózové intolerance.....	str. 41
Graf. č.1: Vývoj počtu diabetiků v letech 1975 – 2005.....	str. 20
Graf. č.2: Počet nově diagnostikovaných diabetiků v letech 1997 – 2005.....	str. 20
Graf. č.3: Vývoj počtu léčených diabetiků s komplikacemi.....	str. 22
Graf. č.4: Struktura jednotlivých typů diabetu v roce 2005.....	str. 24
Graf. č.5: Počet pacientů s glc nad 5,6 mmol/l.....	str. 43
Graf. č.6: : Věkové rozdělení pacientů s glc nad 5,6 mmol/l.....	str. 43
Graf. č.7: BMI u pacientů s glc nad 5,6 mmol/l.....	str. 44
Graf. č.8: Distribuce hodnot zjištěných glykémí.....	str. 44

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Léčení diabetici k 31:12													
Celkem	493995	501945	552236	582426	600306	609030	624086	654164	653418	667135	686865	712079	739305
Muži	219994	222847	243481	258145	266035	271450	278698	296419	297501	304400			340080
Ženy	274051	279098	308775	324281	334271	337580	345388	357745	355917	362735			399224
Na 100000 obyvatel													
Celkem	4780,3	4857,6	5350,4	5649,6	5828,7	5918,9	6072	6371,8	6362,6	6547,5	6700	7000	7200
Muži	4382	4438,8	4853,6	5150	5311,4	5423,1	5572,8	5932,3	5943,5	6141,7		6601	
Ženy	5156,5	5253,4	5820,3	6121,9	6318,5	6388,5	6545,1	6788,6	6761,1	6931,9		7316	
Počet nově diagnostikovaných					48618	53050	51966	52649	52375	51644	56683	54303	56545
Počet úmrtí					21666		22708	22852	23460	23411	24603	23725	23326