VLIV VÝŽIVY NA VZNIK CUKROVKY U DĚTÍ

Effects of nutrition on the origination of diabetes in children

IX: 1 - 211, 2007

ISSN 1212-4117

Zdeňka Tomšíková a česká pracovní skupina studie TRIGR

Nemocnice České Budějovice, a. s., neonatologické oddělení

Summary

The incidence of the first type diabetes is ever increasing during the recent years. First type diabetes mellitus (DM) is currently the second most frequent chronic children disease in developed countries. The research in the field of diabetes demonstrated in recent years that nutrition can affect the risk of the diabetes origination in children. In experimental studies on animals, predisposing effects of the presence of cow milk proteins in the food for the diabetes development was demonstrated. A number of scientists believe that the early load of the immunity system with cow milk proteins present in the nutrition of infants can trigger and/or amplify the autoimmunity reaction leading to the destruction of beta cells in the pancreas producing insulin, but there are also demonstrations that do not support this opinion. Thus, an extensive international prospective interventional study TRIGR (Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk) was started.

The basic research problem of this project is whether the total elimination of cow milk proteins from the food in the course of the first six months of the life can reduce the extent of the origination of auto-antibodies associated with the disease and/or clinical manifestations of first type diabetes in children at a higher genetic risk of its origination.

Newborns are being included into the TRIGR, whose biological mother, father or consanguineous brother or sister has first type DM.

The recruitment of children into the study was started in May 2002 and terminated by the last day of 2006. Total of 5156 newborns (in the Czech Republic 410) are included worldwide into the study; of them 2161 (in the Czech Republic 164) of children with a suitable (risk) genotype.

Key words: Diabetes mellitus – insulin – prevention

Souhrn

Incidence diabetu 1. typu během posledních let stále stoupá, v současné době je diabetes mellitus (DM) 1. typu druhým nejčastějším chronickým nemocněním dětí ve vyspělých státech. Výzkum na poli diabetu v posledních letech prokázal, že výživa může ovlivnit riziko vzniku dětského diabetu. V experimentálních studiích na zvířatech byl prokázán predisponující vliv přítomnosti bílkovin kravského mléka ve stravě pro rozvoj diabetu. Řada vědců se domnívá, že časná zátěž imunitního systému bílkovinami kravského mléka v kojenecké výživě může spustit a/nebo zesílit autoimunitní reakci vedoucí k destrukci beta buněk pankreatu produkujících inzulin, existují však také pozorování tento vliv nepotvrzující. Proto bylo rozhodnuto o zahájení rozsáhlé mezinárodní prospektivní intervenční studie TRIGR (Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk).

Základní výzkumnou otázkou tohoto projektu je, zda úplné vyloučení bílkovin kravského mléka ze stravy během prvních šesti měsíců života sníží míru vzniku autoprotilátek spojených s onemocněním a/nebo klinických projevů diabetu 1. typu u dětí se zvýšeným genetickým rizikem jeho vzniku.

Do studie TRIGR jsou zařazováni novorozenci, jejichž biologická matka, otec nebo pokrevní sourozenec mají DM 1. typu.

Nábor dětí v České republice do studie byl zahájen v květnu 2002 a byl ukončen posledního dne roku 2006. Celkově je do studie celosvětově zařazeno 5156 novorozenců (v ČR 410), z toho 2161 (v ČR 164) dětí s vhodným = rizikovým genotypem.

Key words: diabetes mellitus – inzulin – prevence

SOUČASNÝ STAV

V zásadě lze říci, že rozlišujeme dva základní typy cukrovky, jejichž etiopatogeneze je zcela odlišná. Diabetes mellitus 1. typu je způsoben zánikem buněk produkujících inzulin ve slinivce břišní, konkrétně důsledkem autoimunitní reakce organismu proti těmto buňkám. Takto postižený pacient má absolutní nedostatek životně důležitého hormonu inzulinu a celoživotně mu musí být substituován. Diabetes mellitus 2. typu, takzvaná „stařecká cukrovka“, vzniká díky snížené reakci organismu na vlastní inzulin, léčba tedy spočívá hlavně v opětovném zvýšení citlivosti na inzulin. Naprostou většinu dětských pacientů tvoří děti s diabetem 1. typu (DM 1. typu). Nebezpečí tohoto onemocnění spočívá jednak ve skutečnosti, že se u dětí na toto onemocnění při prvních projevech tolik nemyslí, jednak v jeho časném začátku v dětském věku, a tedy i ve vyšším riziku dlouhodobých komplikací. Čím časněji totiž cukrovka vznikne, tím větší je pravděpodobnost, že se dětský pacient „dočká“ vzniku komplikací, zejména poškození ledvin, očí a cév, a samozřejmě tím obtížnější je jejich oddálení.

Vzhledem k tomu, že výskyt cukrovky u dětí v České republice, v souladu s ostatními vyspělými státy Evropy, nadále stoupá, probíhá v současnosti řada výzkumných projektů pokoušejících se identifikovat možné příčiny vzrůstající incidence cukrovky u dětí. Ač totiž současná inzulinová terapie, edukace pacientů, časná diagnostika komplikací cukrovky apod. jsou na velmi vysoké úrovni, optimálním způsobem potlačení výskytu cukrovky by měla být její prevence.

Možnými etiopatogenetickými spouštěči, v současnosti intenzivně studovanými, jsou dietní faktory. Studie na zvířecích modelech prokázaly, že bílkoviny kravského mléka mohou navodit autoimunitní proces vedoucí ke zničení inzulin produkujících buněk ve slinivce břišní. Pozornost je zaměřena zejména na hovězí sérový albumin obsažený v kravském mléce. Jeho molekula je totiž zčásti identická s membránovým proteinem p69 buněk ostrůvků ve slinivce. Na podkladě této antigenní podobnosti se může v organismu spustit imunitní reakce proti hovězímu albuminu, která však nakonec poškodí i buňky slinivky břišní. Podobnou úlohu může mít také hovězí inzulin, rovněž obsažený v kravském mléce. Tento vliv dietních faktorů

coby spouštěčů autoimunitního procesu vedoucího ke zničení buněk ostrůvků slinivky, je patrný zejména v prvních měsících života, kdy je střevní sliznice novorozenců a kojenců nezralá a kupříkladu bílkoviny kravského mléka mohou procházet beze změny svých antigenních vlastností. Finská studie (DiMe) prokázala, že krátká doba výhradního kojení a časně zahájení výživy kojeneckými preparáty na bázi kravského mléka, může zvýšit riziko vzniku diabetu 1. typu. Předběžné výsledky studie DiMe, prováděné na malém populačním vzorku, byly prezentovány v r. 1999 v San Diegu a byly základem pro zahájení příprav pro celosvětovou rozsáhlou studii TRI-GR (Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk). Tento projekt navržený a koordinovaný finským profesorem Hansem Åkerblomem, probíhá od r. 1999 ve 40 výzkumných centrech Evropy, Severní Ameriky a Austrálie.

Projekt prevence diabetu 1. typu u novorozenců s genetickým rizikem

1. Studie TRIGR se snaží o zodpovězení otázky, zda úplné vyloučení bílkovin kravského mléka ze stravy kojence během prvních 6 měsíců jeho života může zabránit rozvoji diabetu 1. typu. Ačkoliv víme, že bílkovina kravského mléka rozhodně není jedinou příčinou vzniku cukrovky, je její vyloučení ze stravy kojence velmi jednoduchým dietním opatřením v těch případech, kdy z nějakého důvodu kojení není možné vůbec nebo ne dostatečně dlouhou dobu.

Do studie TRIGR jsou zařazovány pouze děti, jejichž matka, otec nebo sourozenec trpí diabetem 1. typu a u nichž genetické vyšetření provedené po porodu z pupečnickové krve prokáže zvýšenou míru rizika onemocnění cukrovkou, ostatní děti bez zvýšeného genetického rizika onemocnění ve studii nepokračují. V současné době je identifikována řada genetických markerů, které jsou pozitivně asociovány s diabetem mellitem 1. typu (IDDM až IDDM 18 geny). Tyto tedy určujeme z pupečnickové krve. Největší část genetického rizika je vázána na polymorfizmy genů MHC systému, zejména na polymorfizmy řetězců HLA II. třídy (zejména HLA-DQ a HLA-DR). Riziko vzniku diabetu lze určit pomocí HLA typizace alel DR/DQ u příbuzných prvního a druhého stupně a v běžné populaci. Například příbuzní prvního stupně, kteří nesou alelu DR 3/4, DQ 0201/0302, mají vyšší riziko rozvoje onemocně-

ní (1:4) ve srovnání s rizikem 1:15 u běžné populace se stejným genotypem. Vzhledem k incidenci rizikových genotypů v populaci a pro dostatečnou validitu získaných výsledků je spočítáno, že do studie je třeba zařadit 2800 rizikových dětí. Dietní intervence u rizikových dětí spočívá ve snaze o co nejdelší kojení. Studie TRIGR plně podporuje kojení, ale pokud kojení není z nějakého důvodu možné nebo dostatečné, dostávají tyto děti do 6 měsíců věku místo běžných kojeneckých přípravků speciální nutriční přípravek s rozštěpenými bílkovinami a nejsou jim po tuto dobu podávány příkrmy obsahující kravské mléko nebo hovězí a telecí maso. Nutriční přípravek dostávají rodiny samozřejmě v rámci studie zdarma. Po ukončení dietní intervence jsou děti sledovány v rámci studie ještě po dobu deseti let, kdy je zkoumán vliv výživy na riziko vzniku diabetu.

Celosvětově bylo nyní (k 1/2007) do studie zařazeno přes 5156 novorozenců, z toho 2162 dětí se zvýšeným genetickým rizikem ve studii

pokračuje. Česká republika se do studie zapojila v r. 2002 a do studie zde bylo doposud zařazeno 410 českých dětí, z toho 164 rizikových. V současnosti funguje v České republice 7 výzkumných center (Praha, Brno, Olomouc, Ústí nad Labem, České Budějovice, Plzeň a Zlín) a 3 spolupracující centra (Jihlava, Karlovy Vary a Liberec). O celkovém počtu skrínovaných a stran diabetu geneticky rizikových dětí v jednotlivých centrech vypovídá tabulka 1.

Českobudějovické centrum pracuje v rámci neonatologického oddělení nemocnice České Budějovice, a.s. Bylo zde doposud skrínováno 42 novorozenců z rizikových rodin, z nichž ve 14 případech bylo prokázáno zvýšené riziko diabetu. Tyto děti jsou zde proto nadále sledovány se zaměřením na možnou manifestaci diabetu. V pravidelných intervalech jsou zde prováděny krevní testy (na vyšetření glykemie, glykovaného hemoglobinu a autoprotilátek asociovaných s diabetem) a rodiče jsou podrobně instruováni ohledně možných prvních příznaků diabetu.

Tab. 1 Celkový počet skrínovaných a stran diabetu geneticky rizikových dětí v jednotlivých centrech

Centrum	Počet skrínovaných dětí	Počet dětí pokračujících ve studii
Praha	226	87
Brno	30	12
Olomouc	30	15
Ústí nad Labem	21	5
České Budějovice	42	14
Plzeň	37	19
Zlín	24	12
Počet dětí celkem	410	164

O faktorech zevního prostředí přispívajících ke vzniku cukrovky zatím víme jen velmi málo. Podstatný vliv faktorů zevního prostředí potvrzuje například fakt, že riziko dítěte matky, která dostala diabetes po těhotenství, činí 6-7 %. Riziko dítěte matky, u níž se diabetes manifestoval již před těhotenstvím, se však snižuje na 1-2 %. Ke spouštěcům imunopatologického procesu, který v konečném důsledku poškozuje buňky

ostrůvků ve slinivce, počítáme kromě dietních faktorů i mnohá infekční agens (enteroviry, virus rubeoly atd.), dále toxiny a některé léky.

ZÁVĚR

Pokud se v 10 až 12letém horizontu prokáže možný spouštěcí vliv bílkovin kravského mléka na vznik diabetu, děti budou v případě nemožnosti kojení dostatečně dlouhou dobu krmené

speciálními mléky s bílkovinou naštěpenou na drobné neantigenní části. V každém případě by to přineslo významné zlepšení péče o rizikové děti, u kterých by cukrovka buď nikdy vzniknout nemusela, nebo pokud ano, její vznik by se oddálil a tím i rozvoj jejích komplikací.

Všechny informace o studii se rizikové rodiny v České republice dozvědí většinou z časopisů, v ordinaci diabetologa nebo gynekologa či přímo v porodnici. Podrobné informace o studii lze v případě zájmu získat i na webové stránce www.trigr.cz nebo na non-stop hotlinu 777 155 982.

*Český výzkumný tým studie TRIGR

- Prof. MUDr. Jan Vavřínek, DrSc, MUDr. Pavla Mendlová, MUDr. Katarína Sekerášová, Radka Šitová, Renata Koukalová, Pediatrická klinika Fakultní nemocnice Motol, Praha
- MUDr. Blanka Zlatohlávková, novorozenecké oddělení, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha
- MUDr. Marcela Černá, Institut péče o matku a dítě, Praha
- MUDr. Ludmila Brázdová, novorozenecké oddělení, Nemocnice Milosrdných bratří, Brno
- MUDr. Jaroslav Škvor, CSc., MUDr. Adam Cipra, novorozenecké oddělení, Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem

- MUDr. Milan Hanzl, novorozenecké oddělení, Nemocnice České Budějovice, a.s.
- MUDr. Jitřenka Venháčová, CSc., dětské oddělení, Fakultní nemocnice, Olomouc
- MUDr. Lumír Kantor, novorozenecké oddělení, Fakultní nemocnice, Olomouc
- MUDr. Barbora Jančíková, MUDr. Miloš Černý, novorozenecké oddělení, Fakultní nemocnice Motol, Praha
- MUDr. H. Krauseová, Dětská klinika, Fakultní nemocnice Plzeň
- MUDr. A. Mocková, novorozenecké oddělení, Fakultní nemocnice Plzeň

LITERATURA

- MENDLOVÁ P., SEKERÁŠOVÁ, K.: *Kazuistiky v diabetologii*. 4: 16-18, 2004.
- BROOK, CH.: *Clinical Pediatric Endocrinology*. 3-rd edition. Blackwell Science, 1995.
- PORTE, D.: *Diabetes mellitus*. 5-th edition. Robert, S., Sherwin, A., Simon, Schuster Company, 1997.
- SHIELD, J. P. J.: *Understanding neonatal diabetes mellitus*. J. Pediatr. 141: 462- 463, 2002
- RÁCZ, O., KUZMOVÁ, D., HOMZOVÁ, K.: Biochemical assays in diabetology. *Laboratorná diagnostika*, 8: 38-43, 2003.
- PHILIPS, L. S., BRANCH, W. T., COOK, C.B. et al.: Clinical inertia. *Ann. Int. Med.* 135: 825- 832, 2001.

Zdeňka Tomšíková
zdenka.tomsikova@seznam.cz