

VLIV VÝŽIVY NA RIZIKO VZNIKU DIABETES MELLITUS 1. TYPU

MUDr. Pavla Mendlová, MUDr. Stanislava Koloušková, CSc., MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.,
prof. MUDr. Jan Vavřínek, DrSc.

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Diabetes mellitus 1. typu (DM1) je autoimunitní onemocnění vznikající na podkladě destrukce beta buněk pankreatu. Přímý spouštěč imunitní reakce je doposud neznámý. Jde o onemocnění multifaktoriální, na jehož vzniku se podílí interakce genetické výbavy jedince a vlivů prostředí. Jedním z nejvíce zkoumaných faktorů vnějšího prostředí, kromě virových infekcí a očkování, je vliv výživy. V některých studiích byl prokázán jistý ochranný vliv kojení, některých vitaminů a minerálů, na druhou stranu jako rizikové se jeví kravské mléko, lepek, N-nitrosaminy a některé somatické parametry. Výsledky studií se však různí a žádná z uvedených asociací nebyla dosud označena za kauzální. V současnosti probíhající rozsáhlá nutriční intervenční studie TRIGR (Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk) zaměřená na vliv kravského mléka na rozvoj DM1 by mohla dát první jasnou odpověď.

Klíčová slova: diabetes mellitus 1. typu, prevence, výživa, kravské mléko.

DIETARY FACTORS AND RISK OF TYPE 1 DIABETES

Type 1 diabetes mellitus is an autoimmune disease resulting from the destruction of pancreatic beta cells. The direct trigger of that immune reaction is still unknown. It is multifactorial disease, in its genesis are participating interactions of genetic background and environmental factors. One of the most researched environmental factors except of viral infections and vaccination is the nutrition. There was documented certain protective influence of breastfeeding, some vitamins and minerals in some studies, on the other side as risky was shown cow's milk, gluten, N-nitrosamines and some somatic parameters. The outcome of studies varies and none of mentioned associations was proven to be causative. Current large nutritional interventional study TRIGR (Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk) focused on the cow's milk role in DM1 development could give the first clear answer.

Key Words: type 1 diabetes mellitus, prevention, nutrition, cow's milk.

Úvod

Diabetes mellitus 1. typu (DM1) je chronické autoimunitní onemocnění vznikající na podkladě destrukce beta buněk pankreatu. Toto onemocnění je charakterizováno různě dlouhým latentním obdobím průběhu onemocnění a neznámým přímým spouštěčem imunitní reakce. Jde o onemocnění multifaktoriální, na jeho vzniku se tedy podílí interakce genetické výbavy jedince s vlivy prostředí. Vzhledem k celosvětově trvale rostoucí incidenci diabetu je výzkumu etiologie a možností prevence věnováno velké úsilí.

Odhaduje se, že vlivy genetické a negenetické se na vzniku diabetu podílejí rovným dílem. Rizikové a protektivní genotypy pro DM 1. typu jsou již z velké části známy. Zahrnují více než 20 různých oblastí genomu (Kelly et al. 2001). Asi 50% genetického rizika je definováno v oblasti hlavního histokompatibilního komplexu na 6. chromozomu, nejdůležitější jsou geny pro HLA-DRB1, HLA-DQB1 a HLA-DQ-A1. Druhou významnou oblastí je část 11. chromozomu kódující inzulinový gen, která je zodpovědná asi za 10% genetického rizika. Na zbylých 40% genetického rizika se podílejí další geny s malým jednotlivým efektem. Vlivy prostředí jsou prozkoumány podstatně méně. Teorie o klíčové roli fak-

torů vnějšího prostředí při vzniku diabetu je založena na následujících skutečnostech. Studie u monozygotických dvojčat ukazují pouze 13–33% konkordanci (Barnett et al. 1981, Kaprio et al. 1992), zatímco u čistě geneticky podmíněných chorob je konkordance výrazně vyšší. K dalším nepřímým důkazům se řadí velmi rozdílná incidence diabetu ve vztahu ke geografickému pásmu. V naší kavkazské populaci incidence DM1 směřem od severu k jihu klesá, výjimku tvoří Sardinie, kde je vysoká konsanguinita. Například roční incidence DM1 u dětí ve Finsku je 40/100 000 obyvatel/rok, zatímco v Makedonii se udává 3,2/100 000 obyvatel/rok. Současná incidence v ČR se pohybuje kolem 17,2/100 000 obyvatel/rok. Takovéto rozdíly mohou být těžko vysvětleny pouze rozdílným genetickým pozadím v jednotlivých populacích.

Od poloviny minulého století byl také globálně zaznamenán výrazný nárůst incidence především u dětí. Například ve Finsku od padesátých let vzrostla incidence 4x (Tuomilehto et al. 1999), u nás se od r. 1989 zvýšila z 8,8 na 17,2/100 000 obyvatel/rok v roce 2003. Tento strmý trend odráží především změny v okolním prostředí a celkovém životním stylu.

Jako spouštěče imunitního procesu vedoucího postupně k úplné destrukci beta buněk

a následně ke klinické manifestaci diabetu mohou působit různé faktory vnějšího prostředí. V poslední době je studován zejména vliv různých virových infekcí (především enterovirů), očkování a jednotlivých složek výživy. Tento článek diskutuje doposud známé dietní faktory výživy potenciálně ovlivňující vznik diabetes mellitus 1. typu.

Historie

První výzkumy vlivu výživy na vznik diabetu byly na zvířecích modelech zahájeny již ve čtyřicátých letech minulého století. Začátkem sedmdesátých let s rozlišením diabetu 1. a 2. typu jako dvou rozdílných onemocnění, se mohly výzkumy zaměřit specificky na dietní vlivy ve vztahu k rozvoji DM 1. Jednou z prvních studií ukazujících, že na vzniku diabetes mellitus 1. typu se mohou podílet nutriční vlivy, byl signifikantně vyšší a rychlejší přírůstek hmotnosti v kojeneckém věku u dětí, u kterých se později rozvinul diabetes, ve srovnání s kontrolní skupinou zdravých vrstevníků (Baum et al. 1975). Chronologicky řazený přehled dalších studií zabývajících se jednotlivými nutričními faktory ve vztahu ke vzniku diabetu nabízí tabulka 1. Do tabulky byly zařazeny pouze studie, kde byl vliv nějaké dietní faktory prokázán, ostatní provedené studie žádnou kauzální souvislost nepotvrdily.

Tabulka 1. Chronologický přehled studií vlivu nutričních faktorů na vznik diabetu na zvířecích i lidských modelech

Rok publikování	Protektivní působení		Rizikové působení	
	Humánní studie	Ekologická nebo veterinární studie	Humánní studie	Ekologická nebo veterinární studie
1975			Vyšší váha v kojeneckém věku (Baum et al., Lancet)	
1981				Uzené maso (Helgason et al, Lancet)
1982		Nikotinamid (Yamada et al, Diabetes)		
1984	Kojení (Borch-Johnsen et al, Lancet)	Semisyntetická aminokyselinová strava (Elliot et al, Diabetologia)		Kravné mléko, gluten (Elliot et al, Diabetologia)
1985		Semipurifikovaná kazeinová dieta (Scott, Diabetes)		
1986		Vitamin E (Behrens et al, Ann Nutr Metab)		
1988	Vitamin C (Glathar et al, Med J Austr)	Kazeinový hydrolyzát (4)		Kazein (4)
1989		Rybí tuk (Linn et al, Diabetes)		
1990			Nitrosaminy, zvýšený příjem proteinů a karbohydrátů (2)	Káva (Tuomilehto et al, BMJ) Kvasnice (Coleman et al, Diabetes)
1991	Vitamin D u dětí a dospělých (Baumgart et al, Diabetes Res) Nikotinamid (Elliot et al, Diabetologia)		Kravné mléko v kojeneckém věku (Virtanen et al, Diabetes Care)	Sója (Hoorfar et al, J Nutr) Cukr (Pozzilli et al, Diabetes Care)
1992		Vitamin D (Inaba et al, Metab)	Vyšší porodní váha (Metcalf et al, Arch Dis Child) Větší výška dětí (Blom et al, Diabetologia, Price, Diabetes Care)	
1994			Nadváha dětí (Johansson et al, Diabetologia) Kravné mléko v dětství (Verge et al, Diabetes Care) Káva a čaj (Virtanen et al, Eur J Clin Nutr)	
1996	Zinek (Haglund et al, Diabetes Care)			
1998		Zinek (Tobia et al, Mol Genet Met)		
1999	Vitamin E (Knekt et al, J Int Med) Vitamin D u kojenců (EURODIAB Substudy, Diabetologia)		Vyšší porodní délka (Dahlquist et al, Diabetes Care)	
2000	Rybí tuk ve fetálním období (Stene et al, Diabetologia)	Obilniny (Muntoni et al, Am J Clin Nutr)		Maso (Muntoni et al, Am J Clin Nutr)

Současnost

V nedávné době bylo ukončeno několik prospektivních kohortových studií. Studie BA-BYDIAB (Ziegler et al.) neprokázala žádnou statisticky významnou asociaci vzniku autoprotilátek asociovaných s diabetem u dětí diabetických rodičů sledovaných od narození ve vztahu k délce výhradního kojení, věku prvního podání potravin obsahujících kravnou bílkovinu, očkování, prenatálních i postnatálních virových infekcí a suplementaci vitaminů. K podobným závěrům dospěla i další recentní prospektivní studie DAISY (Norris et al.) na skupině dětí vybírané podle stejných kritérií. Na druhou stranu studie DIPP (Kimpimaki et al.) protektivní vliv výhradního kojení a pozdější expozice bílkovi-

nami kravného mléka potvrdila. V české studii negenetických vlivů na vznik DM 1 (Malcová et al.) byl také prokázán protektivní vliv delší doby kojení a pozdějšího podávání umělé kojenecké stravy, stejně jako nižší riziko vzniku DM 1 u dětí, které navštěvovaly předškolní dětská zařízení déle než jeden rok.

V současné době probíhá nutriční intervenční randomizovaná studie TRIGR (Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk), která si klade za cíl definitivně ozřejmit na velkém počtu subjektů vliv časného podávání kravného mléka na vznik DM 1. typu u dětí s rizikovým genotypem. Předběžné výsledky z pilotních studií vypadají velmi slibně, celkové vyhodnocení studie je plánováno na rok 2012.

Faktory výživy potenciálně ovlivňující riziko vzniku diabetes mellitus 1. typu

Mechanismus působení jednotlivých nutričních složek, které by mohly hrát roli při vzniku autoimunitní reakce proti beta buňkám, je z velké části neznámý. Zda expozice určitými složkami stravy nebo naopak jejich nedostatek vyvolává autoimunitní reakci nebo jenom akceleruje a prohlubuje již probíhající proces, zatím nevíme. Vliv jednotlivých faktorů se může také lišit podle doby svého působení, prenatálně, během kojeneckého období nebo v dětství. Působení jednotlivých vlivů je navíc modifikováno genetickým pozadím daného konkrétního jedince.

Kojení

V několika studiích byl prokázán protektivní vliv kojení na vznik diabetes mellitus 1. typu (1, Mayer et al. 1985, 11, Malcová et al. 2002 aj.). Některé práce nenalezly žádnou souvislost (Samuelsson et al. 1993, 10, 12 aj.). Předpokládané mechanismy ochranného působení kojení zahrnují snížené riziko infekcí díky obsahu IgA imunoglobulinů a podporu rozvoje imunitního systému dítěte. Kojené děti jsou také později exponovány cizorodým potravním antigenům (6). Mateřské mléko obsahuje mnoho cytokinů a růstových faktorů, které ovlivňují vyzrávání střevní lymfatické tkáně (GALT – gut associated lymphoid tissue) – viz dále. Obsahuje rovněž ve vysoké koncentraci lidský inzulin, možný klíčový antigen při spouštění autoimunity vedoucí k diabetu, kde časná expozice by mohla navodit vznik imunologické tolerance (na druhou stranu je střevní sliznice plodu opakovaně exponována lidskému inzulinu již v polykané plodové vodě).

Celkově lze říci, že převaha studií prokazuje nepřímou úměrnost mezi věkem zahájení podávání umělé kojenecké výživy a rizikem vzniku diabetu.

Kravné mléko

Studie na zvířecích modelech ukazují, že bílkoviny kravského mléka signifikantně zvyšují incidenci diabetu (4, Scott et al. 1996). Tento vliv je nejsilnější v prvních měsících života. Podobná pozorování byla potvrzena i v některých humánních studiích (11, Vaarala et al. 1999), kde krátká doba výhradního kojení a časné zahájení výživy kojeneckými preparáty na bázi kravského mléka zvyšovaly riziko vzniku diabetu 1. typu. Definitivní objasnění vlivu kravského mléka na riziko vzniku diabetu u geneticky predisponovaných osob by měla poskytnout v současnosti probíhající mezinárodní intervenční studie TRIGR.

Existuje několik teorií vysvětlujících předpokládanou diabetogenicitu kravského mléka, přesný mechanismus nicméně doposud není znám (3):

- jeden z peptidových fragmentů bovinního albuminu má podobnou strukturu jako ostrůvkový antigen ICA69 (Miyazaki et al., 1995), mohlo by se tedy jednat o zkříženou reaktivitu
- při enzymatickém štěpení beta-kazeinu v trávicím traktu vzniká beta-kazomorfín-7, u něhož byl na zvířecích modelech prokázán diabetogenní a imunosupresivní účinek. Mohl by tedy inhibovat navození imunologické tolerance vůči perorálně přijímaným antigenům.
- u dětí s časnými známkami autoimunitní reakce zaměřené proti beta buňkám byl pozorován nedostatečný rozvoj normál-

ní tolerance, což by podporovalo teorii, že primární imunitní odpověď na antigen bovinního inzulinu přítomného v kravském mléce může být u některých osob přesmyknuta na reakci proti vlastnímu inzulinu a buňkám inzulin produkujícím.

- předpokládaný diabetogenní vliv může být také zprostředkován přes změny GALT, protože v novorozeneckém a časném kojeneckém období není ještě plně vyvinuta střevní sliznice a slizniční imunitní systém klíčový pro navození orální tolerance. Správný rozvoj slizniční imunity je úzce vázán na osídlení standardní komenzální mikroflóry, na růstové faktory a cytokiny obsažené v mateřském mléce i na vhodné načasování a dávku při prvním podání jednotlivých potravních antigenů.

Lepek

Vyšší incidence celiakie u pacientů s DM 1. typu oproti běžné populaci stejně jako snížená incidence DM1 v oblastech s nízkou konzumací potravin obsahujících lepek (Asie) naznačují, že lepek může být spouštěčem autoimunitní reakce vedoucí nejen k rozvoji celiakie. Na zvířecích modelech skutečně byla pozorována signifikantně nižší incidence DM 1. typu při podávání bezlepkové stravy (Funda et al. 1999). Rozsáhlá prospektivní studie BABYDIAB (12) prokázala zvýšené riziko vzniku autoprotilátek asociovaných s diabetem u dětí diabetických rodičů při prvním setkání s lepkem ve věku pod 3 měsíce. Další recentní prospektivní studie DAISY (9) na skupině dětí vybírané podle stejných kritérií ukázala největší vzestup protilátek u dětí, které dostaly poprvé potraviny obsahující lepek ve věku méně než 3 měsíce a více než sedm měsíců. Na druhou stranu, bezlepková strava nevedla k vymizení autoprotilátek asociovaných s diabetem u dětí s preklinickou fází DM 1. typu, velmi pravděpodobně proto, že již byla zahájena autoimunitní reakce a přerušení expozice lepkem nemohlo již běžící proces zastavit (7, Pastore et al. 2003).

N-Nitrososloučeniny

Je dobře známo, že některé nitrososloučeniny, jako například streptozocin, mají toxický vliv na beta buňky zvířat (Rakieten et al. 1963). Různé studie na zvířecích i lidských modelech naznačují, že v potravě se běžně vyskytující N-nitrosaminy, nitráty a nitrity nebo jejich kombinace mohou hrát roli při vzniku diabetu 1. typu (Dahlquist et al. 1991, 11). Je zajímavé, že zvýšené množství nitrososloučenin v potravě matek během těhotenství zvyšuje riziko vzniku diabetu u dítěte bez ohledu na jeho následný vlastní příjem nitrososloučenin během dětství a dospívání (11). Hlavním zdrojem nitrosaminů je strava (především uzené, konzervované

a tepelně upravované masné výrobky, pivo), v menší míře pocházejí z cigaret, interiérů aut nebo kosmetiky. Mechanismus účinku různých diabetogenních nitrososloučenin se liší podle jejich schopnosti poškozovat buněčné orgány produkcí volných radikálů nebo indukci zlomu vláken DNA. Z některých studií na zvířecích modelech také vyplývá, že nitrosaminy mohou zvyšovat diabetogenní efekt některých virů (Toniolo et al. 1980)

Vitaminy a minerály

Předpokládá se, že některé vitaminy a minerály mohou mít protektivní účinek proti vzniku diabetu. Výsledky některých studií ukazují na nepřímou úměrnost mezi rizikem vzniku diabetu a příjmem vitamínu C (Glahtaar et al. 1988) stejně jako zinku (Haglund et al. 1996). Protektivní účinek byl zaznamenán také u vyšších sérových hladin vitamínu E a aktivního vitamínu D (Baumgartl et al. 1991). Vitamin D by mohl snižovat riziko autoimunitní reakce indukci tvorby regulačních cytokinů, které pak stimulují tvorbu regulačních buněk potlačujících autoimunitní procesy. Biologický efekt vitamínu D je však velmi pravděpodobně ovlivňován polymorfizmy jeho receptorů. Protektivní účinek vitamínů E, C a zinku by mohl souviset s jejich schopností vychytávat volné radikály a bránit tvorbě nitrosaminů v potravě i lidském těle. Nebyla pozorována souvislost mezi rizikem vzniku diabetu a sérových hladin dalších antioxidantů jako vitamín A a selen.

Velmi slibné se zdálo být podávání nikotinamidu, jednoho z vitamínů skupiny B. Studie na NOD (non-obese diabetic) myších prokázaly, že podávání vysokých dávek nikotinamidu může u nich zabránit vzniku diabetu (Reddy et al. 1990). Podobné výsledky vyplynuly i z následně prováděných humánních studií. U dětí s prediabetem (pozitivními autoprotilátkami asociovanými s diabetem a patologickou první fází inzulinové odpovědi) došlo po podávání nikotinamidu ke snížení incidence manifestace DM1. (Elliot et al. 1991, Manna et al. 1992 aj.). Byla proto zahájena rozsáhlá mezinárodní intervenční randomizovaná dvojité zaslepená studie ENDIT, která trvala více než 10 let. Do studie byli zařazeni pacienti s příbuzným 1. stupně léčeným pro DM1, u nichž byly potvrzeny pozitivní autoprotilátky proti beta buňkám. Dle randomizace potom 5 let dostávali nikotinamid nebo placebo. Při závěrečném vyhodnocení studie po 10 letech trvání však nebyl prokázán žádný rozdíl v incidenci DM1 u obou větví (5).

Lze konstatovat, že vitaminy mohou být doplňujícím faktorem v ovlivňování imunitní reakce, žádné studie však zatím nenasvědčují tomu, že jejich úloha v ovlivnění celého procesu byla klíčová.

Káva a čaj

Ve finské studii bylo zjištěno zvýšené riziko vzniku diabetu u dětí, které denně konzumovaly černý čaj nebo kávu, nezávisle na potenciálně zavádějících sociodemografických faktorech (11). Pozitivní souvislost mezi konzumací kávy a čaje během těhotenství a rizikem vzniku diabetu nebyla prokázána (11, Soltész et al. 1994).

Váha a výška

Hmotnost dítěte a rychlost jeho růstu jsou úzce spjaté. Děti s nadváhou rostou rychleji. Předpokládá se, že jde buď o geneticky determinovaný rychlý růst, který zvyšuje požadavky na tvorbu inzulínu, nebo o geneticky danou náchylnost k hyperinzulinemii, která vede k urychlení růstu. Zvýšená sekrece inzulínu může stimulovat prezentaci antigenů beta buňek a hyperfunkční beta buňky jsou také více citlivé na poškození způsobené cytokiny. Pozitivní asociace nadváhy dále v dětství a rizika vzniku diabetu v některých studiích prokázána byla (Johansson et al. 1994, EURODIAB study 2002), jiné studie souvislost nepotvrdily (Blom et al. 1992, Bruining et al. 2000). Všechny studie se však shodují v tom, že větší výška během dětství ve srovnání s vrstevníky je rizikovým faktorem (Johansson et al. 1994, Blom et al. 1992, Bruining et al. 2000, EURODIAB study 2002). Rychlý přírůstek váhy v kojeneckém věku je také jednoznačně spjat se zvýše-

ným rizikem vzniku diabetu 1. typu (8, Baum et al. 1975, Dahlquist et al. 1993).

Závěr

Faktory vnějšího prostředí hrají důležitou roli v rozvoji autoimunitní reakce vedoucí ke vzniku diabetes mellitus 1. typu. Jedním z nejdůležitějších z nich je výživa, především v novorozeneckém a časném kojeneckém období, tedy během dozrávání imunitního systému. Pokud by bylo prokázáno, že nějaký nutriční faktor může pozi-

tivně nebo negativně ovlivnit riziko vzniku diabetu, otevíraly by se široké možnosti primární i sekundární prevence v široké populaci s minimálními náklady a bez rizikových vedlejších účinků. V současné době bohužel nejsou jednoznačné kauzální asociace známy, probíhá však několik studií s velkým počtem subjektů, tedy s dostatečnou statistickou silou, jejichž výsledky by mohly dát první jasné odpovědi.

Další informace – str. 562

Literatura

1. Borch-Johnsen K, Mandrup-Poulsen T, Zachau-Christiansen B. Relation between breastfeeding and incidence rates of insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1984; 2: 1083–1086.
2. Dahlquist G, Blom L, Persson L, Sandström A, Wall S. Dietary factors and the risk of developing insulin dependent diabetes in childhood. *BMJ* 1990; 300: 642–643.
3. Dřevínek P, Šumník Z, Cinek O. Vlivy zevního prostředí v etiopatogenezi dětského diabetes mellitus 1. typu. *Diabetes, metabolismus, endokrinologie, výživa* 2001; 4: 270–276.
4. Elliot R, Reddy S, Bibby N, Kida K. Dietary prevention of diabetes in the non-obese diabetic mouse. *Diabetologia* 1988; 31: 62–64.
5. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T; European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet*. 2004 Mar 20; 363 (9413): 925–931.
6. Harrison L, Honeyman M. Cow's milk and type 1 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 1501–1507.
7. Hummel M, Bonifacio E, Naserke E, Ziegler A. Elimination of dietary gluten does not reduce titers of type 1 diabetes-associated autoantibodies in high-risk subjects. *Diabetes Care* 2002; 25: 1111–1113.
8. Hyppönen E, Kenward M, Virtanen S. Infant feeding, early weight gain and risk of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1961–1965.
9. Norris J, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth G, Erlich H, Rewers M. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 2003; 290: 1713–1720.
10. Norris J, Beaty B, Klingensmith G. Lack of association between early exposure to cow's milk protein and beta cell autoimmunity. *JAMA* 1996; 276: 609–614.
11. Virtanen S, Knip M. Nutritional risk predictors of beta cell autoimmunity and type 1. diabetes at young age. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 1053–1067.
12. Ziegler A, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 2003; 290: 721–728.