

# ALKOHOL A DIABETES

Jiří Mudra, Zdeněk Rušavý

I. interní klinika FN, Plzeň

Rostoucí počet zpráv o příznivých účincích umírněného pití alkoholu na kardiovaskulární onemocnění podpořil zájem o jeho vliv u diabetu mellitu 2. typu (T2DM). Tento článek shrnuje současné poznatky o vztazích mezi alkoholem a rizikem rozvoje T2DM, ischemickou chorobou srdeční u diabetiků a inzulinovou senzitivitou.

**Klíčová slova:** alkohol, diabetes mellitus, inzulinová senzitivita, ischemická choroba srdeční.

## ALCOHOL AND DIABETES MELLITUS

Growing body of evidence of beneficial effects on cardiovascular disease of moderate alcohol drinking has drawn attention to its effects in type 2 diabetes mellitus (T2DM). This article reviews current knowledge of the relationships between alcohol and T2DM incidence, coronary heart disease in diabetics, and insulin sensitivity.

**Key words:** alcohol, diabetes mellitus, insulin sensitivity, coronary heart disease.

Via pract., 2005, roč. 2 (1): 17–21.

Česká republika patří ve světě mezi země s nejvyšší odhadovanou konzumací alkoholu. Podle Světové zdravotnické organizace u nás příjem čistého etanolu na osobu starší 15 let za rok 1999 činil 14,94 litru (tj. asi 32 g/den), což je nejvíce ze všech středoevropských zemí a také více než například ve Francii nebo v Dánsku (vyšší spotřebu mělo například Portugalsko či Irsko). Není pochyb o nezbytnosti vyloučit alkohol u osob s problémovým pitím, jaterním onemocněním nebo pankreatitidou. Omezení nebo úplný zákaz však bývají uplatňovány i tam, kde důkazy o negativních důsledcích chybějí nebo se týkají jen vysokých dávek alkoholu, nebo kde dokonce existují důkazy svědčící pro možný pozitivní vliv umírněného pití. Takovým případem je i diabetes mellitus 2. typu (T2DM).

### Incidence diabetu 2. typu

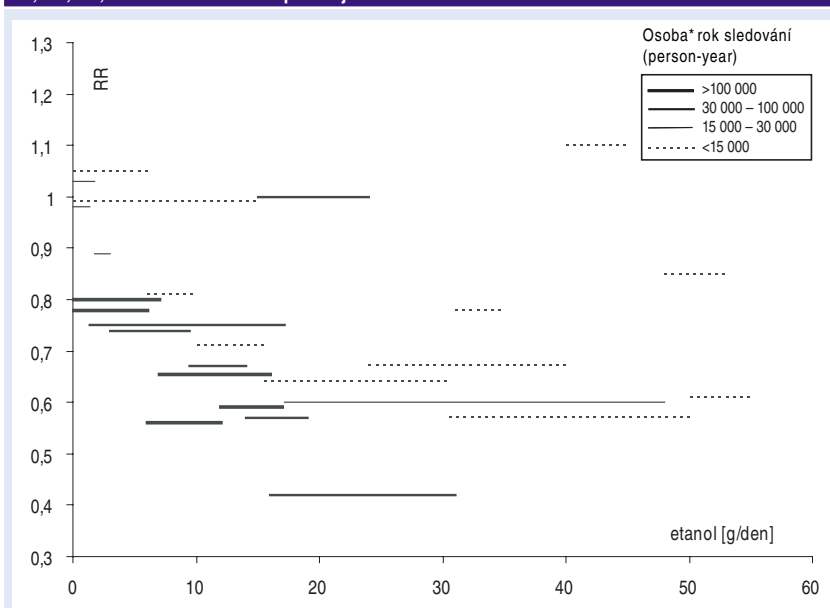
V literatuře lze v částech shrnujících výsledky epidemiologických studií zaměřených na vztah mezi konzumací alkoholu a rizikem vzniku T2DM často nalézt tvrzení, že v některých pracích byla prokázána pozitivní asociace, v jiných negativní nebo žádná. Bez podrobnějšího pohledu na data z jednotlivých studií by mohly jejich závěry působit rozporuplně. Obrázek 1 shrnuje výsledky šesti studií (podrobnosti ke zpracování a prezentaci dat u obrázku). Zdá se, že podobně jako u jiných biologických ukazatelů (např. celkové a kardiovaskulární mortality) je vztah incidence T2DM a pití alkoholu vyjádřen U- nebo J-křivkou: s rostoucí dávkou nejprve incidence klesá, dosahuje minima a poté opět stoupá (u J-křivky nad hodnoty abstinentů). V některých studiích byl tento typ závislosti dobře prokázán, v jiných mohly být hranice kategorií s nejvyšším příjmem alkoholu zvoleny příliš nízké na to, aby mohl být prokázán negativní vliv, nebo studie zahrnovala příliš malý počet osob s vysokým příjmem alkoholu. Některé studie soubor podle

příjmu alkoholu rozdělily pouze dichotomicky a ty pak samozřejmě neměly šanci U- nebo J-vztah prokázat. Z pohledu na obrázek je také patrné, že trend k nižšímu riziku T2DM u osob konzumujících nízké či umírněné dávky byl prokázán na větším počtu osob a je relativně konzistentní. Na druhé straně vzestup rizika při vysokých dávkách byl zdokumentován na menším počtu osob a dávka, od níž začíná riziko T2DM stoupat, strmost tohoto vzestupu a nejvyšší prokázané riziko se mezi studii výrazně liší. Osoby s vysokým příjmem alkoholu v dotaznících svoje pití pravděpodobně výrazněji podhodnocují než ti, kdo pijí méně. Různé způsoby kvantifikace příjmu alkoholu by mohly být k této selektivní chybě různě citlivé, což by mohlo přispívat k horší shodě mezi studii.

Epidemiologické studie s sebou bohužel nesou mnohé limitace. Některé z nich vyu-

žívaly k vyhledávání nových případů T2DM pouze údaje z dotazníku. Podle některých odhadů je v daném čase až 40% z celkového počtu diabetiků dosud nediodagnostikovaných. Pokud osoby s vysokým příjmem alkoholu z různých důvodů častěji vyhledávají lékaře, mají vyšší pravděpodobnost, že díky provedenému laboratornímu vyšetření u nich bude T2DM odhalen. Některé studie nezahrnovaly adjustaci na faktory jako jsou poměr pas/body, rodinná anamnéza diabetu nebo rasová či etnická příslušnost. Kromě toho je možné, že konzumace alkoholu je spojena s některými těžko postihnuteľnými aspekty zdravějšího životního stylu, jako jsou dieta nebo tělesná aktivita. Přesto existují důvody domnívat se, že alkohol se ve vztahu k riziku T2DM alespoň zčásti skutečně uplatňuje jako příčina. Jedním plauzibilním faktorem může být vyšší inzulinová senzitivita spojená s umírněným pitím.

**Obrázek 1. Relativní riziko rozvoje diabetu v závislosti na příjmu alkoholu ve studiích 2, 7, 16, 22, 30, 33. Referenční skupinou jsou abstinenti.**



## Ischemická choroba srdeční

Pacienti s T2DM mají asi dvakrát až čtyřikrát vyšší riziko koronárních či cerebrovaskulárních příhod, riziko infarktu myokardu je u nich podobné jako u osob, které jej v minulosti již prodělaly. Cílem péče o diabetiky a doporučení, která jsou jim kladena, tedy musí být nejen normoglykemie, ale zejména snížení kardiovaskulárního rizika.

Četné epidemiologické studie našly v obecné populaci u osob umírněně konzumujících alkohol nižší incidenci ischemické choroby srdeční a nižší mortalitu v jejím důsledku. Vysoký příjem alkoholu pravděpodobně riziko fatálních i nefatálních koronárních příhod zvyšuje, ale práh, u něhož začíná vzestupné rameno této U- křivky, se liší mezi jednotlivými studii: mohl by být již u dvou alkoholických nápojů denně, jiní autoři ale zaznamenali negativní efekt až od 5 nebo 6 nápojů denně. Na druhé straně celková mortalita a riziko všech kardiovaskulárních příhod zřejmě roste již od asi 2 nápojů denně, mimo jiné nejspíše také vinou hemoragických cévních mozkových příhod.

V současnosti se zdá pravděpodobné, že v popsaném kardioprotektivním účinku se alkohol uplatňuje jako kauzální faktor. Studie, které rozlišovaly mezi celoživotními abstinenty a ex-konzumenty, ukázaly, že epidemiologická data pravděpodobně nejsou závažně zkreslena tím, že by vyšší riziko u abstinentů bylo z rozhodující části podmíněno jejich celkově horším zdravotním stavem (tzv. efekt „sick quitters“ – osoby, které přestaly pít alkohol ze zdravotních důvodů). Podstatná část účinku alkoholu je připisována jeho vlivu na HDL-cholesterol. Když byl tento parametr vložen do multivariačního modelu, který vyjadřuje incidenci koronárních příhod jako funkci příjmu alkoholu, byl pozitivní efekt pití ve většině prací asi o 50% oslaben. Přibližně polovinu prospěchu z umírněného pití je tedy možno vztáhnout k účinku na HDL-cholesterol.

Kardioprotektivní účinek alkoholu pravděpodobně není zprostředkovan výlučně vlivem na aterosklerózu. Studie využívající koronografické vyšetření nebo pitevní nálezy někdy nebyly schopny najít souvislost mezi příjmem alkoholu a rozsahem aterosklerotického postižení, nebo byl vliv pití na morfologický nález výrazně menší, než by odpovídalo vlivu na riziko kardiovaskulárních onemocnění zjištěnému v epidemiologických pracích. Významný podíl na kardioprotektivním účinku alkoholu by mohl představovat jeho vliv na hemostázu. In vitro i ex vivo byl prokázán pokles agregace destiček vlivem etanolu a různých alkoholických nápojů. Přetrvávají však mnohé nejasnosti, neboť koncentrace etanolu byla v některých in vitro pokusech velmi vysoká, existují roz-

pory ohledně časového průběhu sledovaného účinku (někdy byl po vyšších dávkách ex vivo po počátečním poklesu agregace prokázán rebound fenomén). Jako složka zodpovědná za efekt alkoholických nápojů jsou někdy označovány polyfenolické sloučeniny, jindy samotný etanol, kromě toho není jasné, zda je efekt alkoholu modulován dietními faktory. Z koagulačních parametrů byly ve vztahu k alkoholu studovány fibrinogen, plazminogen, tkáňový aktivátor plazminogenu a jeho inhibitor. Výsledky intervenčních i observačních studií naznačují posun k nižší koagulační aktivitě a vyšší fibrinolytické aktivitě, podobně jako u agregace destiček však dosud přetrvávají některé kontroverze.

Rimm ve své metaanalýze (24) shrnuje intervenční studie, v nichž byl u zdravých dobrovolníků sledován efekt alkoholu na ukazatele lipidového metabolismu a hemostázy (tabulka 1). Ke třem vybraným parametrům pak na základě literárních údajů o jejich kvantitativním významu jako rizikových nebo protektivních faktorů přiřazuje odhad zvýšení nebo snížení rizika ischemické choroby srdeční. Podle tohoto odhadu by změny ve sledovaných parametrech dané konzumací 30g etanolu denně přinesly snížení rizika ischemické choroby srdeční přibližně o 25%.

Jaký je vztah mezi konzumací alkoholu a kardiovaskulárními onemocněními u diabetiků? Studie provedené u osob s T2DM přinesly podobné výsledky, jaké byly nalezeny u nediabetiků (tabulka 2), tedy nižší mortalitu či morbiditu v důsledku infarktu myokardu či jiné koronární příhody u osob umírněně konzumujících alkohol. Negativní účinek vysokých dávek nebyl v uvedených studiích prokázán, jedním z důvodů může být malé zastoupení osob s vysokým příjmem alkoholu. Například ve Valmadridově studii (31) jen 3,8% osob mě-

lo denní příjem etanolu vyšší než 28 g. Kromě toho žádná ze studií nesledovala jiné než kardiální příhody (nesledovala cévní mozkové příhody).

Studie ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), (13) sledovala souvislosti mezi jednotlivými komponentami syndromu inzulínové rezistence a intimomediální tloušťkou karotických tepen, která je citlivým ukazatelem kardiovaskulárního rizika. Klíčovým zjištěním studie bylo, že sdružování jednotlivých komponent v syndromu inzulínové rezistence je spojeno s jejich synergickým působením na kardiovaskulární riziko, které je tak vyšší než pokud by se jednalo pouze o sumaci jednotlivých rizikových faktorů. Od intervencí cílených na kořeny metabolického syndromu, tedy inzulínovou rezistenci (např. podáváním thiazolidindionů), pak lze očekávat větší prospěch než od snah ovlivnit pouze jednotlivé odchylky.

Protektivní efekt spojený s vysokou koncentrací HDL-cholesterolu je zprostředkovan jednak schopností HDL přenášet cholesterol z periferních tkání do jater (tzv. reverzní transport cholesterolu), jednak aktivitou enzymu paraoxonázy (PON). PON je hydroláza esterů těsně spojená s apolipoproteinem AI v HDL schopná zabraňovat oxidaci LDL a destruovat vysoce aterogenní oxidované částice LDL. Byla nalezena asociace mezi sníženou aktivitou PON a kardiovaskulárním rizikem. Umírněný příjem alkoholu (na rozdíl

**Tabulka 1. Předpokládaná změna rizika ICHS oproti abstinentům připadající na 30 g etanolu denně. Podle (24).**

| Parametr        | změna rizika ICHS |
|-----------------|-------------------|
| HDL-cholesterol | -16,8 %           |
| Fibrinogen      | -12,5 %           |
| Triacylglycerol | +4,6 %            |
| Celkem          | -24,7 %           |

**Tabulka 2. Relativní riziko infarktu myokardu (AIM) nebo koronární smrti v závislosti na příjmu alkoholu.**

| autor          | soubor | parametr       | příjem alkoholu   | RR                                   | poznámka                        |
|----------------|--------|----------------|---|--------------------------------------|---------------------------------|
| Tanasescu (29) | 2419 ♂ | AIM            | abstinenti<br><0,5 nápoje/d<br>0,5–2 nápoje/d<br>>2 nápoje/d                  | 1,0<br>0,78<br>0,62<br>0,48          | typ nápoje neměl vliv           |
| Ajani (1)      | 2790 ♂ | koronární smrt | zřídka<br>měsíčně<br>týdenně<br>denně   | 1,00<br>1,11<br>0,67<br>0,42         | podobný výsledek u nediabetiků  |
| Solomon (28)   | 5103 ♀ | AIM            | abstinenti<br>0,1–4,9 g/d<br>>5 g/d   | 1,00<br>0,72<br>0,45                 |                                 |
| Valmadrid (31) | 983 ♂♀ | koronární smrt | abstinenti<br>ex-konzumenti<br><0,2 nápoje/d<br>0,2–1 nápoj/d<br>>1,1 nápoj/d | 1,00<br>0,69<br>0,54<br>0,44<br>0,21 | adjustace zahrnovala také HbA1c |

HbA1c – glykosylovaný hemoglobin, ♂ – muži, ♀ – ženy.

od vysokých dávek) zvyšuje aktivitu paraoxonázy, což je spojeno s výraznějším účinkem HDL proti oxidaci LDL (23). Inzulinová rezistence je naopak spojena s nižší aktivitou PON. Pokud alkohol zvyšuje inzulinovou senzitivitu, mohli bychom spekulovat, že snížení kardiovaskulárního rizika u osob s T2DM a inzulinovou rezistencí spojené se vzestupem HDL-cholesterolu by díky současnému zvýšení PON mohlo být výraznější než v obecné populaci. Nabízí se tak například alespoň částečné vysvětlení výsledku menší studie s diabetiky (32), která ve vztahu k příjmu alkoholu sledovala rychlost šíření aortální pulzní vlny jako známky zvýšeného kardiovaskulárního rizika. Ačkoliv je na základě prací v obecné populaci asi 50% protektivního efektu alkoholu připisováno zvýšení HDL, může mírné, statisticky nevýznamné zvýšení HDL-cholesterolu u diabetiků konzumujících malé dávky alkoholu být spojeno s významným snížením kardiovaskulárního rizika.

### Inzulinová senzitivita

Inzulinová rezistence je základním patofyziologickým mechanismem T2DM a stojí v centru tzv. metabolického syndromu, který sdružuje poruchy regulace zásob tělesného tuku a metabolismu lipoproteinů, prokoagulační stav, esenciální hypertenzi a další poruchy spojené s vysokým rizikem kardiovaskulárních onemocnění. Právě tato souvislost vedla k myšlence, že opakovaně prokazovaný kardioprotektivní účinek umírněného pití je zprostředkován zvýšením inzulinové senzitivity. Tabulka 3 ukazuje výsledky 6 epidemiologických studií, které sledovaly vztah konzumace alkoholu a inzulinové senzitivity. Zdá se, že se opět setkáváme s U-typem závislosti s největší inzulinovou senzitivitou u osob umírněně konzumujících alkoholické nápoje, opět však vyvstává otázka, zda se jedná o příčinný vztah.

Jaké výsledky tedy poskytly práce využívající intervenci podáním alkoholu? Studie zaměřené na bezprostřední (několik málo hodin) efekt požití alkoholu na inzulinovou senzitivitu po relativně vysokých jednorázových dávkách (až 1g etanolu/kg tělesné hmotnost) prokázaly pokles celotělového odsunu glukózy během hyperinzulinemického clampu. V nedávno publikované Avogarově studii (4), která využívala intravenózní glukózový toleranční test a v níž byla podána menší dávka etanolu, bylo naopak pozorováno zvýšení inzulinové senzitivity. U osob s diabetem 2. typu byl dokonce účinek alkoholu výraznější než u zdravých osob. Bylo navrženo, že zodpovědným mechanismem by mohl být útlum lipolýzy po podání etanolu. Sekreční odpověď pankreatu na zátěž glukózou nebyla alkoholem ovlivněna.

Studie, které sledovaly efekt alkoholu v horizontu několika dní až měsíců obvykle nezaznamenaly žádný efekt na inzulinovou senzitivitu. V Daviesově studii (9) postmenopauzální ženy 8 týdnů denně konzumovaly 15g nebo 30g etanolu v džusu. Ve skupině s vyšší dávkou byl zaznamenán vzestup inzulinové senzitivity stanovené na základě inzulinemie a triacylglycerolémie nalačno. Během studie však byl řízen veškerý dietní příjem a aby diety během intervenční i kontrolní periody byly izokalorické, byla energie z alkoholu v kontrolní dietě nahrazena sacharidy. Nelze tedy zcela vyloučit, že na pozorovaném vzestupu inzulinové senzitivity se podílela také změna zastoupení makronutrientů v dietě. V Sierksmově studii (25) zdraví muži středního věku 17 dní konzumovali denně 40g etanolu ve whisky, alkohol byl podáván pod supervizí během standardizované večeře. V podskupině s vyšším indexem tělesné hmotnosti (BMI >25) a s nižší inzulinovou senzitivitou došlo po alkoholu k vzestupu senzitivity měřené hyperinzuline-

mickým clampem, který koreloval se vzestupem plazmatické koncentrace adiponektinu. Tento hormon bílé tukové tkáně přímým zvýšením exprese enzymů oxidace mastných kyselin (např. acyl-koenzym A oxidázy) nebo prostřednictvím PPAR $\alpha$  (peroxisome proliferator activated receptor) zvyšuje katabolismus volných mastných kyselin (FFA), snižuje jejich obsah v kosterním svalu a zvyšuje inzulinovou senzitivitu svalu.

### Metabolismus lipoproteinů

Byť existují určité nejasnosti, zda konzumace alkoholu specificky ovlivňuje některou z jeho subfrakcí, je vzestup HDL-cholesterolu po konzumaci alkoholu konzistentním výsledkem jak intervenčních studií tak populačních pozorování.

Rimmova metaanalýza (kapitola Ischemická choroba srdeční) na základě intervenčních studií připisuje alkoholu efekt zvyšující koncentraci triacylglycerolu (TG) a tím „oslabující“ pozitivní účinek ze zvýšení HDL-cholesterolu, otázka vlivu alkoholu na plazmatickou koncentraci TG je však rozporuplná. Konzumace větší dávky alkoholu může akutně (během hodin) zvyšovat koncentraci TG zvýšením syntézy VLDL. Tento efekt však obvykle nebyl pozorován po dávce nižší než přibližně 60g denně, která je tak někdy označována za práh hypertriglyceridemizujícího účinku alkoholu. Mimo to v odpovědi na dlouhodobou konzumaci alkoholu bylo zaznamenáno zvýšení aktivity lipoproteinové lipázy tukové tkáně a zvýšený katabolismus VLDL. V Sierksmově práci (25) například dávka 40g alkoholu spojená s významným vzestupem koncentrace HDL-cholesterolu nezvýšila TG. V Cordainově práci (8) konzumace 190ml vína (asi 20g etanolu) 5 dní v týdnu po dobu 20 týdnů u obézních (BMI ~ 30) žen neovlivnila koncentraci TG ani HDL-cholesterolu.

U pacientů s T2DM a často s obezitou a hypertiglyceridemií se může efekt alkoholu na koncentraci TG lišit od obecné populace. Autorům není známa intervenční studie s alkoholem zaměřená na metabolismus lipoproteinů u diabetiků. V menší (194 osob) studii s pacienty s T2DM v Japonsku (32) byla u osob konzumujících umírněně (průměrně 13g/den) dávky alkoholu zaznamenána nižší koncentrace TG než u abstinentů nebo osob s vysokým (průměrně 92g/den) příjmem alkoholu.

Inzulinová rezistence a hyperinzulinemie korelují s nízkou hladinou HDL-cholesterolu a hypertiglyceridemií, typickými rysy diabetické dyslipidemie. Byla vyslovena hypotéza, že účinek konzumace alkoholu na lipoproteiny je zprostředkován ovlivněním inzulinové senzitivity. Mezi ženami z Kaiser Permanente Women Twins Study (21) byla nalezena pozitivní

**Tabulka 3. Inzulinová senzitivita v populačních studiích. SSPG – steady state plasma glucose, HOMA – homeostasis model assessment, FIRI – fasting insulin resistance index, FSIGT MMOD - frequently sampled intravenous glucose tolerance test minimal model.**

| autor           | n    | soubor                  | metoda           | inzulinová senzitivita                                 | poznámka  |
|-----------------|------|-------------------------|------------------|--|---|
| Facchini (11)   | 20   | ♂♀<br>bez DM            | SSPG             | 10–30 g/d > abstinenti                                 |   |
| Kiechl (17)     | 820  | ♂♀<br>bez DM            | HOMA             | vzestup až do kategorie $\geq 100$ g/d                 |   |
| Lazarus (20)    | 938  | ♂<br>bez DM             | FIRI             | U: nejvyšší u 10–30 g/d nad 30g/d $\approx$ abstinenti |   |
| Bell (5)        | 1196 | ♂♀<br>včetně DM         | FSIGT<br>MMOD    | U: nejvyšší u 6–12 g/d nad 36 g/d $\approx$ abstinenti | DM neměl vliv, po adjustaci na BMI nesignifikantní  |
| Konrat (18)     | 4900 | ♂♀<br>bez DM            | lačný<br>inzulín | vzestup až do kategorie $\geq 80$ g/d u mužů i u žen   | v podskupině s glykemií 6–7 mmol/l žádný efekt  |
| Greenfield (14) | 798  | ♀<br>dvojčata<br>bez DM | HOMA             | U: nejvyšší 12–23 g/d nad 23 g/d $\approx$ abstinenti  | vyšší senzitivita u dvojčete s vyšším příjmem EtOH, nesignifikantní po adjustaci na % břišního tuku |

U: studie, v nichž byla prokázána závislost s charakterem U-křivky. ♂ – muži, ♀ – ženy.

asociace příjmu alkoholu s koncentrací HDL-cholesterolu a negativní s koncentrací TG, při srovnání monozygotních dvojčat bylo zvýšení příjmu alkoholu o 12 g/den spojeno s o 8% nižší inzulinémií ve 2. hodině orálního glukózového tolerančního testu. Zahrnutí inzulinemie po zátěži glukózou do analýzy u monozygotních dvojčat však neovlivnilo asociaci HDL-cholesterolu a TG s alkoholem. Změny v koncentracích těchto lipidů byly tedy nezávislé na vlivu alkoholu na inzulinovou senzitivitu.

### Obezita

Redukce tělesné hmotnosti je základním prostředkem léčby T2DM. Bohužel snahy o trvalé udržení i relativně malého (5–10%) hmotnostního úbytku potřebného k dosažení klinicky významného prospěchu jsou u diabetiků málo úspěšné. Spálením jednoho gramu etanolu se uvolňuje asi 28 kJ, alkohol je obecně považován za bohatý zdroj energie a diabetici jsou proto varováni před jeho nadměrnou konzumací. Otázka vlivu alkoholu na tělesnou hmotnost je však dosud nevyřešená, nejen u diabetiků, ale i v obecné populaci.

Epidemiologické studie i studie v metabolických laboratořích se většinou shodují, že pití alkoholu nevede ke snížení příjmu potravy, které by kompletně kompenzovalo energii obsaženou v alkoholu. Téměř veškerý etanol je v organizmu oxidován na oxid uhličitý a vodu, převážná většina chemické energie etanolu je biologicky dostupná. Nebyly potvrzeny předpoklady, že energie z etanolu je bez možnosti využití uvolňována v tzv. futilních (prázdných) cyklech, etanolem indukovaná termogeneze (vzestup klidového energetického výdeje během několika hodin po jeho požití) není zásadně vyšší, než termogeneze indukovaná potravou. Přesto epidemiologické studie nenašly jednoznačné důkazy o tom, že by konzumace alkoholu vedla k obezitě, zejména u žen je nezářídka prokazován opačný trend. Chybějí však dosud informace o vlivu alkoholu na celkový 24-hodinový energetický výdej v podmínkách běžného života, bez omezení spojených s pohybem v respirační komoře.

Těsněji než celkové množství tělesného tuku je s metabolickým syndromem a T2DM spjata akumulace tuku ve viscerální lokalizaci (abdominální obezita s vysokým obvodem pasu nebo poměrem pas/boky). Literární údaje o vztahu mezi alkoholem a abdominální lokalizací tukových zásob jsou často protichůdné, v některých pracích byla nalezena pozitivní asociace, jindy negativní nebo žádná. Zajímavé výsledky přinesla práce Dornové (10), která sledovala rovněž efekt časového rozložení příjmu alkoholu. V souboru 2346 mužů a žen zaznamenala při stejné celkové dávce alkoholu pokles výšky břicha měřené vleže (při měření

obvodu břicha byly výsledky prakticky stejné) s rostoucí frekvencí pití, s množstvím alkoholu vypitého během jednoho „alkoholového dne“ se výška břicha naopak zvyšovala. Nejnižší výšku pasu měly osoby, které pily denně méně než jeden alkoholický nápoj, největší ti, kdo pili méně často než jednou za týden množství větší než čtyři nápoje.

### Glykemická kompenzace

Tématem, které bývá v učebnicích diabetologie v souvislosti s alkoholem nejvíce zmiňováno, je hypoglykemie. Krebs byl mezi prvními, kdo poukázali na pokles glukoneogeneze při perfundování jater glukoneogenními substráty v přítomnosti etanolu. Jako příčina byl označen pokles poměru NAD/NADH následkem oxidace etanolu. Pokles jaterní produkce glukózy a hypoglykemie byly pak prokázány u zdravých osob po 2–3 dnech lačnění, kdy jaterní zásoby glykogenu jsou již značně vyčerpány a produkce glukózy játry závisí největší měrou na glukoneogenezi. Siler (27) s použitím sofistikovaných izotopových metod po nočním lačnění zaznamenal po podání 48 g etanolu výrazný pokles dostupnosti glukoneogenních prekurzorů, pokles glukoneogeneze asi o 45% a poněkud menší pokles rychlosti vstupu glukózy do plazmy, glykemie však výrazně neklesla. Koncentrace inzulínu a glukagonu přitom nebyly alkoholem ovlivněny. Absenci hypoglykemie autoři vysvětlují zvýšenou úrovní glykogenolýzy a sníženou periferní užití glukózy.

Klinické studie s alkoholem u diabetiků 2. typu byly většinou provedeny za podmínek napodobujících běžné životní situace a pokud podání alkoholu předcházelo lačnění, trvalo jen fyziologicky relevantní dobu (například přes noc). V období několika hodin po požití alkoholu obvykle nebyla pozorována závažná odchylka glykemie. Malé či umírněné dávky alkoholu (s jídlem nebo bez něj) v některých případech nevedly k žádnému rozdílu glykemie oproti placebo. Pokud byl zaznamenán pokles glykemie (opět ať byl alkohol podán s jídlem nebo bez něj), nebyl klinicky významný. V některých případech však zřejmě mohou již relativně nízké dávky alkoholu riziko hypoglykemie významně zvyšovat. Ve studii se staršími diabetiky (6) byl po 14 hodinách lačnění podán glyburid (20 mg) a alkohol (0,4 g/kg, tedy asi 2 alkoholické nápoje) a pacienti dalších 10 hodin pokračovali v lačnění. Ačkoliv nedošlo k žádnému případu symptomatické hypoglykemie, byl po alkoholu pokles glykemie významně hlubší.

Zásadní roli v bezprostřední odpovědi na požití alkoholu by mohly hrát volné mastné kyseliny (FFA). Většina – dle Silerovy (26) práce 77% – acetátu vznikajícího oxidací etanolu v játrech vstupuje do cirkulace a saturuje

značnou část oxidační kapacity periferních tkání. Následkem akumulace acetátu a laktátu dochází k inhibici lipolýzy, klesá oxidace FFA a jejich plazmatická koncentrace. Pokles hladiny FFA pak zvyšuje užití glukózy kosterním svalem a zvyšuje senzitivitu jater k účinkům inzulínu. Kontraregulačními hormony stimulovaná lipolýza je pravděpodobně významným homeostatickým mechanismem při poklesu glykemie, infuze Intralipidu zabraňující poklesu koncentrace FFA po podání alkoholu totiž zabraňuje také poklesu glykemie. Alkohol tak může mechanismem zprostředkovaným poklesem hladiny FFA mít tendenci snižovat glykemie. Rozvoji hypoglykemie na druhé straně může bránit zvýšení úrovně jaterní glykogenolýzy, alkohol může jinou cestou zhoršovat citlivost periferních tkání k účinkům inzulínu. Odpověď glykemie na požití alkoholu se tak může lišit za různých podmínek a u různých jedinců s různou citlivostí jednotlivých regulačních mechanismů.

V literatuře lze jen obtížně nalézt informace z prospektivních pozorování vztahu mezi umírněným pitím a četností výskytu hypoglykemií. Bývá uváděn podíl alkoholu na příčinách objasněných případů (těch bývá často menšina) a pak se alkohol řadí někdy k nejčastějším příčinám, někdy k nejméně častým. Je třeba zdůraznit, že významnější než popisované metabolické účinky etanolu mohou být ve vztahu k hypoglykemií u diabetiků účinky na kognitivní funkce. Alkohol narušuje vnímání varovných příznaků a rozhodování o potřebném zásahu, jiná osoba bez znalosti problematiky může snadno považovat hypoglykemií za opilost, takže diabetikovi není poskytnuta potřebná pomoc.

O vztahu konzumace alkoholu k dlouhodobé kompenzaci diabetu bylo shromážděno jen málo informací. V souboru zdravých žen z Nurses Health Study II (19) byla prokázána negativní asociace mezi glykosylovaným hemoglobinem (HbA1c) a dávkou alkoholu, ve skupině s nejvyšším příjmem (nad 25 g/den) byl HbA1c o 0,17% nižší než u abstinentů. Stejná asociace byla prokázána i u mužů z EPIC-Norfolk Study (15), byť byla v tomto případě slabší než u žen.

Přes svoji nespornou klinickou užitečnost HbA1c nemusí vypovídat přímo o úrovni poškození tkání hyperglykemií. Jako příklad tzv. Amadoriho produktu stojí totiž teprve na začátku sledu chemických pochodů, na jejichž konci vznikají tzv. produkty pozdní glykosylace (advanced glycosylation end products – AGE). Tyto reaktivní toxické látky vytvářejí křížové vazby (cross-links) mezi proteiny, působí prooxidačně a mohou být molekulárním podkladem chronických komplikací diabetu. Acetaldehyd vznikající oxidací eta-

nolu se váže na Amadoriho produkt za vzniku stabilnějšího cyklického derivátu, čímž je zabráněno formaci AGE. V experimentu s diabetickými potkany vedlo podávání etanolu při nezměněné hladině HbA<sub>1c</sub> k poklesu koncentrace AGE-hemoglobinu o 52% (3). Autoři tento efekt konzumace alkoholu navrhují jako jednu z možných příčin kardioprotektivního účinku umírněného pití.

### Nekardiální komplikace diabetu

Narozdíl od ischemické choroby srdeční prakticky chybějí informace o vlivu konzumace alkoholu na nekardiální komplikace diabetu. V případě retinopatie bylo u osob s vysokým příjmem alkoholu (více než 2 alkoholické nápoje/den) zaznamenáno zvýšené riziko, v jiné studii nebyl nalezen žádný vztah mezi pitím alkoholu a incidencí retinopatie či její progresí. U osob s diabetickou neuropatií je alkohol někdy uváděn jako faktor, který může zhoršit příznaky onemocnění, autorům ale nejsou známy žádné publikované práce zaměřené

specificky na tento problém, stejně jako v případě nefropatie.

### Závěr

Umírněná konzumace alkoholu pravděpodobně zvýšením inzulínové senzitivity snižuje riziko rozvoje diabetu 2. typu, naproti tomu vysoké dávky je mohou zvyšovat. Stejně jako v obecné populaci je i u diabetiků umírněné pití spojeno s kardioprotektivním účinkem, jehož mechanismy jsou však dosud nejasné. Přestože inzulínová senzitivita možná není prostředníkem mezi pitím alkoholu a posunem k příznivějšímu profilu plazmatických lipidů, není vyloučeno, že spojuje alkohol a aterogenezi a trombogenezi ovlivněním oxidačního stresu a mechanismů zánětu (ateroskleróza je dnes chápána jako chronická mikroinflamace cévní stěny).

Současná doporučení Americké diabetologické společnosti (ADA) (12) uvádějí, že diabetici nemusejí omezovat příjem alkoholu, pokud nepřesahuje jeden alkoholický nápoj denně u žen a dva u mužů a pokud není přítomna specifická

kontraindikace jako riziko závislosti, těžká hypertriglyceridemie nebo pankreatitida. Žádný typ alkoholu není upřednostňován před ostatními. Alkohol může snižovat schopnost rozpoznat hypoglykémii a adekvátně zareagovat, což může mít katastrofální důsledky. Aby bylo minimalizováno riziko hypoglykemie, doporučuje ADA konzumovat alkohol společně s jídlem.

Etanol má vlastnosti nutrientu s nezanedbatelným obsahem energie, toxické a psychoaktivní látky. Jeho vliv na lidské zdraví je nanejvýš komplexní a k úplnému pochopení všech patofyziologických mechanismů bude ještě potřeba mnoho vědecké práce. Rozhodnutí, jaká doporučení ohledně pití alkoholu klást diabetikům, tedy i nadále zůstává z velké části na samotném lékaři a na jeho znalosti individuality každého pacienta.

*Práce byla podporována ze zdrojů výzkumného záměru LFUK Plzeň  
MSM: 111400001.*

*Článek prebratý z časopisu Interní medicína pro praxi 2004; 7: 347–351.*

### Literatura

1. Ajani UA, Gaziano JM, Lotufo PA, et al. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease by diabetes status. *Circulation* 2000; 102 (5): 500–505.
2. Ajani UA, Hennekens CH, Spelsberg A, Manson JE. Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among US male physicians. *Arch Intern Med* 2000; 160 (7): 1025–1030.
3. Al-Abed Y, Mitsuhashi T, Li H, et al. Inhibition of advanced glycation endproduct formation by acetaldehyde: role in the cardioprotective effect of ethanol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96 (5): 2385–2390.
4. Avogaro A, Watanabe RM, Dall'Arche A, et al. Acute alcohol consumption improves insulin action without affecting insulin secretion in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2004; 27 (6): 1369–1374.
5. Bell RA, Mayer-Davis EJ, Martin MA et al. Associations between alcohol consumption and insulin sensitivity and cardiovascular disease risk factors: the Insulin Resistance and Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2000; 23 (11):1630–1606.
6. Burge MR, Zeise TM, Sobhy TA, et al. Low-dose ethanol predisposes elderly fasted patients with type 2 diabetes to sulfonylurea-induced low blood glucose. *Diabetes Care* 1999; 22 (12): 2037–2043.
7. Conigrave KM, Hu BF, Camargo CA Jr, et al. A prospective study of drinking patterns in relation to risk of type 2 diabetes among men. *Diabetes* 2001; 50 (10): 2390–2395.
8. Cordain L, Melby CL, Hamamoto AE, et al. Influence of moderate chronic wine consumption on insulin sensitivity and other correlates of syndrome X in moderately obese women. *Metabolism* 2000; 49 (11): 1473–1478.
9. Davies MJ, Baer DJ, Judd JT, et al. Effects of moderate alcohol intake on fasting insulin and glucose concentrations and insulin sensitivity in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287(19):2559–62.
10. Dorn JM, Hovey K, Muti P, et al. Alcohol drinking patterns differentially affect central adiposity as measured by abdominal height in women and men. *J Nutr* 2003; 133 (8): 2655–2662.
11. Facchini F, Chen YD, Reaven GM. Light-to-moderate alcohol intake is associated with enhanced insulin sensitivity. *Diabetes Care* 1994; 17 (2): 115–119.
12. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, et al, American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1): S51–61.
13. Golden SH, Folsom AR, Coresh J, et al. Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2002; 51 (10): 3069–3076.
14. Greenfield JR, Samaras K, Jenkins AB, et al. Moderate alcohol consumption, estrogen replacement therapy, and physical activity are associated with increased insulin sensitivity: is abdominal adiposity the mediator? *Diabetes Care* 2003; 26 (10): 2734–2740.
15. Harding AH, Sargeant LA, Khaw KT, et al. Cross-sectional association between total level and type of alcohol consumption and glycosylated haemoglobin level: the EPIC-Norfolk Study. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 (9): 882–890.
16. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345 (11): 790–797.
17. Kiechl S, Willeit J, Poewe W, et al. Insulin sensitivity and regular alcohol consumption: large, prospective, cross sectional population study (Bruneck study). *BMJ* 1996; 313 (7064): 1040–1044.
18. Konrat C, Mennen LI, Caces E, et al, D.E.S.I.R. Study Group. Alcohol intake and fasting insulin in French men and women. The D.E.S.I.R. Study. *Diabetes Metab* 2002; 28 (2): 116–123.
19. Kroenke CH, Chu NF, Rifai N, et al. A cross-sectional study of alcohol consumption patterns and biologic markers of glycemic control among 459 women *Diabetes Care* 2003; 26 (7): 1971–1978.
20. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Alcohol intake and insulin levels. The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145 (10): 909–916.
21. Mayer EJ, Newman B, Quesenberry CP Jr, et al. Alcohol consumption and insulin concentrations. Role of insulin in associations of alcohol intake with high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides. *Circulation* 1993; 88 (5 Pt 1): 2190–2197.
22. Perry IJ, Wannamethee SG, Walker MK, et al. Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. *BMJ* 1995; 310 (6979): 560–564.
23. Rao MN, Marmillot P, Gong M, et al. Light, but not heavy alcohol drinking, stimulates paraoxonase by upregulating liver mRNA in rats and humans. *Metabolism* 2003; 52 (10): 1287–1294.
24. Rimm EB, Williams P, Fosher K, et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999; 319 (7224): 1523–1528.
25. Sierksma A, Patel H, Ouchi N, et al. Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor-alpha, and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2004; 27 (1): 184–189.
26. Siler SQ, Neese RA, Hellerstein MK. De novo lipogenesis, lipid kinetics, and whole-body lipid balances in humans after acute alcohol consumption. *Am J Clin Nutr* 1999; 70 (5): 928–936.
27. Siler SQ, Neese RA, Christiansen MP, Hellerstein MK. The inhibition of gluconeogenesis following alcohol in humans. *Am J Physiol* 1998; 275 (5 Pt 1): E897–907.
28. Solomon CG, Hu FB, Stampfer MJ, et al. Moderate alcohol consumption and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2000; 102 (5): 494–499.
29. Tanasescu M, Hu FB, Willett WC, et al. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease among men with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38 (7): 1836–1842.
30. Tsumura K, Hayashi T, Suematsu C, et al. Daily alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes in Japanese men: the Osaka Health Survey. *Diabetes Care*. 1999 Sep; 22 (9): 1432–1427.
31. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, et al. Alcohol intake and the risk of coronary heart disease mortality in persons with older-onset diabetes mellitus. *JAMA* 1999; 282 (3): 239–246.
32. Wakabayashi I, Kobaba-Wakabayashi R, Masuda H. Relation of drinking alcohol to atherosclerotic risk in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25 (7): 1223–1228.
33. Wannamethee SG, Camargo CA Jr, Manson JE, et al. Alcohol drinking patterns and risk of type 2 diabetes mellitus among younger women. *Arch Intern Med* 2003; 163 (11): 1329–1336.