

Diabetes mellitus 2. typu v praxi – balancování mezi rezistencí a sekrecí

Barbora Pavlíková, Martina Vodičková, Vojtěch Česák, Michal Krčma, Zdeněk Rušavý

I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Diabetes mellitus 2. typu je onemocnění, které je charakterizováno progresivním selháním funkce B-buněk na pozadí významné inzulínové rezistence. Individuální přístup má smysl zejména u dlouhodobě dekompenzovaných pacientů, u nichž poznání vedoucího patofyziologického mechanismu nemoci může napomoci ke správnému směřování terapie. Pacient s téměř vyhaslou sekrecí nebude jistě profitovat z terapie sekretagogy či inkretiny, naopak pacient s vyšší rezistencí, který dospěl k inzulínoterapii, je ohrožen vznikem circulus vitiosus ve smyslu navyšování dávek – přibírání na váze díky anabolickému efektu inzulínu s možným podílem dojíždání hypoglykemií – další zvýšení rezistence – další zvýšení dávky inzulínu a takto stále dokola. Práce je zamyšlením nad přístupem k pacientům s dekompenzovaným diabetem mellitem 2. typu s již vyčerpanými možnostmi intenzifikace léčby. Jak rozpoznat pacienty, kteří by profitovali z komplexní změny terapie ve smyslu snížení či vysazení inzulínu a převodu na jinou léčbu (zejména inkretiny), od pacientů, u nichž by takováto změna vedla jen k další dekompenzaci? Jistě důležitým nástrojem je odhalení převládající patofyziologie u daného nemocného. V první části práce jsou zmíněny existující metody ke stanovení poruchy sekrece a míry inzulínové rezistence, se zamyšlením nad jejich možným použitím v klinické praxi. V další části se publikace snaží porovnáním výsledků intervenčních studií na obdobné populaci poukázat na možné faktory předvídající úspěšnost zvolené změny terapie u tohoto typu pacientů (v tomto případě převod na GLP-1 analogy či razantní snížení hmotnosti).

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, diagnostika, inzulínová rezistence, inzulínová sekrece, léčba.

Type 2 diabetes in praxis – balancing between resistance and secretion

Type 2 diabetes mellitus is a disease characterized by a progressive failure of β cells on a background of significant insulin resistance. An individualized approach has its meaning especially in long-term decompensated patients, where the knowledge of the predominant pathophysiologic mechanism can help to better conduct the therapy. A patient with near none secretion surely won't benefit from secretagogues or incretin therapy, on the other hand a patient with high resistance on insulin therapy is in risk of developing a circulus vitiosus: higher doses – weight gain caused by anabolic effect of insulin with contribution of over-eating due to hypoglycemia – increasing resistance – increasing doses of insulin. This article is a reflection of possible approach to patients with decompensated type 2 diabetes with already exhausted treatment intensification possibilities. How to recognize patients who would benefit from a complex therapy change in the sense of decrease or withdrawal of insulin and switch to other treatment (especially incretins) from patients in whom would this change lead only to further decompensation? An important tool is certainly to reveal the prevalent pathophysiology in the given patient. So, in the first part of the article, existing methods of determination of insulin secretion and magnitude of insulin resistance are mentioned, with the reflection of their possible use in clinical practice. In the next part, the article tries to point out the possible predicting factors of success of selected change of therapy in these patients (in this case the conversion to GLP-1 analogues or drastic weight reduction) by comparing results of selected interventional studies.

Key words: diabetes mellitus type 2, diagnostics, insulin resistance, insulin secretion, therapy.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Barbora Pavlíková, pavlikovab@fnplzen.cz

Diabetologické centrum I. interní kliniky LF UK a FN, Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(1): 21–27

Článek přijat redakcí: 25. 3. 2019

Článek přijat k publikaci: 25. 8. 2019

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu je onemocnění charakterizované progresivním selháním funkce B-buněk na pozadí významné inzulínové rezistence (1). V posledních letech je v literatuře deficit B-buněk (masy i funkce) brán jako hlavní patofyziologický mechanismus diabetes mellitus (2). Rozdíl mezi prvním a druhým typem diabetu je poté v příčině progresivní ztráty těchto buněk, kdy se u diabetu 1. typu jedná o autoimunitní proces, u diabetu 2. typu naproti tomu hlavní roli hraje zvýšená inzulínová rezistence a s ní spjatá glukototoxicita, lipototoxicita a „přepracování“ B-buněk. Pracujeme tedy s progresivním onemocněním, jehož hlavní patofyziologická složka se s časem proměňuje – na začátku je nejvýraznějším prvkem inzulínová rezistence, s časem nabývá na významu porucha sekrece. Z logiky věci vyplývá, že u každého pacienta je v daném čase jiný podíl těchto dvou složek (s odlišným terapeutickým přístupem k nim), a lékař je proto při optimalizaci terapie často stavěn před složitější rébus.

Základní algoritmus k nastavení terapie je součástí evropských doporučení vydaných Evropskou asociací pro studium diabetu (EASD) a Americkou dietetickou asociací (ADA) v roce 2018 (3). Prvotně jde o změnu životního stylu, dále též farmaka ovlivňující inzulínovou rezistenci bez vlivu na sekreci (metformin). S progresí nemoci lze eskalovat terapii glifloziny či inkretiny – skupiny léčiv s rozdílným mechanismem, nicméně i zde lze rozeznat společný cíl, kterým je snížení nebo alespoň zachování tělesné hmotnosti pacienta. Zjednodušeně tím sledujeme nezvyšování inzulínové rezistence. Vše ve snaze zabránit vzniku circulus vitiosus přírůstek hmotnosti – inzulínorezistence – externě dodaný či stimulovaný inzulín – přírůstek hmotnosti – zvýšení inzulínorezistence.

Předpokladem indikace inzulínoterapie je pak neefektivita předchozích postupů, přičemž patofyziologický proces v organismu – tedy progresivní ztráta vlastní sekrece inzulínu – není nikde hodnocen a v přístupu k terapii v doporučeních EASD není brán v potaz (3). Problém nastává u pacienta dlouhodobě dekompenzovaného i na intenzifikovaném inzulínovém režimu, kde další titrace inzulínoterapie vede právě k výše zmíněnému bludnému kruhu. V tomto případě doporučení konstatují nutnost individualizace terapie s tím, že v některých případech je nutná další titrace inzulínu, v jiných naopak redukce či dokonce vysazení současné terapie (3). Článek obsahuje zamyšlení nad existujícími metodami, které by mohly pomoci rozlišit tyto dvě skupiny pacientů, a možnostmi uplatnění zmíněných metod v praxi.

Laboratorní metody posouzení sekrece a rezistence

Jednou stranou poruchy metabolismu inzulínu, kterou je potřeba v rozhodnutí o terapii zvážit, je sekrece inzulínu u daného pacienta. B-buňky pankreatu jsou jediným místem syntézy a sekrece inzulínu. Tyto děje podléhají složitým regulačním mechanismům, jejichž vychýlení se může projevit nedostatkem vylučovaného inzulínu. Hormon se syntetizuje nejdříve ve formě proinzulinu, ze kterého poté po odštěpení C-peptidu vzniká aktivní inzulín (4).

Jednorázová hladina inzulínu v krvi není pro posouzení sekrece vhodná, biologický poločas inzulínu je velice krátký a jeho hladina velmi proměnlivá v závislosti na mnoha parametrech. Navíc k posouzení

vlastní sekrece by bylo nutné znát hladinu prehepatického inzulínu (z portální krve) – až 50 % vylučovaného inzulínu je ihned utilizováno játry. Hladina inzulínu v periferní krvi je však důležitým faktorem pro odhad sekrece či rezistence u daného pacienta.

U zdravého člověka je možno v periferní krvi nalačno prokázat asi 5–10 % proinzulinu a jeho produktů (4). Pro diabetes mellitus 2. typu je příznačný zvýšený podíl proinzulinu v krvi, který pozitivně koreluje s regresivními změnami B-buněk. V literatuře je zvažováno měření podílu proinzulinu k C-peptidu, resp. proinzulinu k inzulínu, k odhalení časných fází diabetu 1. typu, méně často je zvažováno toto měření k predikci rozvoje diabetu 2. typu (5). Nicméně u již existujícího diabetika 2. typu zatím neexistuje nástroj, který by konkrétní hladinu proinzulinu daného pacienta dal do vzájemného vztahu s funkcí B-buněk. V praxi se tedy stanovení hladiny proinzulinu v krvi v rozhodování o terapii zatím nevyužívá.

K posouzení sekrece inzulínu se dále nabízí měření hladin C-peptidu. V klinické praxi se jedná o jednoduchou metodu k orientačnímu posouzení funkčnosti B-buněk daného pacienta. Bez ohledu na typ diabetu je jako absolutní deficit sekrece inzulínu brána hodnota C-peptidu nalačno menší než 0,08 nmol/l, nebo menší než 0,2 nmol/l po tolerančním testu s jídlem (mixed meal test – MTT) (6).

Tab. 1. Výběr metod k posouzení inzulínové sekrece

Indikátory funkce beta buněk, inzulínové sekrece	
Indexy vycházející z clampových metody či IVGTT	
AIR (acute insuline response) – akutní odpověď inzulínu	Plocha pod křivkou (AUC) plazmatického inzulínu v průběhu prvních 10 minut hyperglykemického clampu (11,1 mmol/l) (nebo IVGTT) (11)
AIR(arg)	AIR se stimulací argininem; odráží maximální inzulínovou sekreci (11)
DI (disposition index)	Hodnota AIR vztažená na inzulínovou senzitivitu; odráží „opravdovou“ funkci beta buněk (11)
Stimulační testy	
Glukagónový test	Hodnota C-peptidu (nebo jeho zvýšení) za 6 minut od aplikace 1 mg glukagonu i. v. (8)]
Indikátory založené na jednom vzorku krve	
HOMA-β	$(20 \times \text{inzulinemie (mU/l)}) / (\text{glykémie (mmol/l)} - 3,5)$ (16)
C-peptid nalačno	hodnota < 0,08 nmol/l odráží inzulínodpendentní stav (6)
poměr C-peptidu ke glukóze, resp. glykémii (CPRI)	C-peptid (nmol/l)/glykémie (mmol/l); hodnoty stanovené nalačno a postprandiálně (7)
poměr proinzulinu k inzulínu (P/I ratio)	odráží „zdraví“, resp. „vyčerpanost“ beta buněk (7)
Indikátory založené na oGTT (orální glukózový toleranční test) nebo na MTT (toleranční test na stravu – meal tolerance test)	
IGI (inzulinogenní index)	přírůstek inzulínu dělený přírůstkem glukózy během prvních 30 min oGTT se 75 g glukózy (24)
AUC I/AUC G ratio	plocha pod křivkou (AUC) inzulínemie dělená AUC glykémie během oGTT (v různých obdobích) (7)
orální DI (dispoziční index)	DI založený na 75 mg oGTT či MTT; jako index inzulínové senzitivity je využit HOMA-IR nebo Matsuda index; tzn. Orální DI = $\text{IGI} / \text{HOMA-IR}$ nebo $\text{AUC inzulín} / \text{AUC glukóza} \times \text{Matsuda index}$ (1)
Jiné	
C-peptid z moče	C-peptid z 24hodinového sběru moče odráží celkovou denní sekreci inzulínu; v poslední době jsou k dispozici data též z hodnot z 2hodinového sběru moče (7)

U 2. typu diabetu se však většinou s takto významnou deplecí sekrece nesetkáváme. I přes množství studií zabývajících se dalšími možnostmi je role měření C-peptidu u těchto pacientů zatím omezena pouze na vyloučení absolutní dependence na inzulinu (zejména v případě nejistoty ohledně typu diabetu). Zejména v Japonsku je C-peptid jako možný faktor v rozhodování o terapii hojně studován. V rámci predikce nutnosti inzulino terapie u diabetiků 2. typu se tak např. jako relativně vhodný ukazatel zdá být poměr postprandiálního C-peptidu 2 hodiny po jídle ke glykemii v témže čase (postprandial C-peptide to glucose ratio – PCPRI) (7).

V souvislosti s C-peptidem pak nelze nezmínit **glukagonový stimulační test** (GST). Metoda je založená na měření C-peptidu nalačno a 6 min po stimulaci 1 mg glukagonu. Indikována je především u pacientů s nejasným typem diabetu, resp. k odlišení jedinců s vyhlášenou sekrecí inzulinu. Hodnota stimulovaného C-peptidu pod 0,2 nmol/l je známkou slabé funkce B-buněk a brzké nutnosti zahájení inzulino terapie (8). V menší studii se pak glukagonový test (a při něm měřený stimulovaný C-peptid) ukázal jako zajímavý ukazatel pozitivní odpovědi na terapii liraglutidem (9).

K měření C-peptidu nutno podotknout, že naměřená hodnota je ovlivňována více vlivy, včetně významné hyperglykemie. Dalšími faktory jsou významná triglyceridemie, hyperbilirubinemie či renální insuficience (10). Při vyšetření stimulované složky má zásadní vliv dodržení klidu po stimulaci, v případě MTT i přesné složení definovaného jídla. Další metody k posouzení inzulínové sekrece jsou v jednoduchosti popsány v tabulce 1.

Sekrece inzulinu je pouze jedním ze dvou zásadních procesů, druhým je působení inzulinu v cílových tkáních, neboli inzulínová senzitivita. Tento efekt se promítá zejména ve svalích, játrech a tukové tkáni. V praxi je spíše používán termín inzulínová rezistence (IR), rozdíl mezi těmito veličinami je zanedbatelný a pojmy se často volně zaměňují. Až součet obou faktorů (sekrece a rezistence), neboli účinek inzulinu, vytváří klinický obraz u daného pacienta. Ke stanovení účinku inzulinu pak mohou být použity testy dynamické (clampy, supresní testy, intravenózní toleranční test) nebo indexy.

Dynamické testy

Zlatým standardem v hodnocení inzulínové rezistence je **hyperinzulinemický euglykemický clamp** (HEC), metoda zavedená De Fronzem již v roce 1979 (11). Jedná se zatím o nejpřesnější posouzení účinku inzulinu. Ve stejné práci je pak poprvé uveden hyperglykemický clamp jako metoda posouzení senzitivity B-buněk ke glukóze. Pro klinickou praxi jsou obě metody příliš náročné, používány jsou spíše ke studijním účelům.

Druhou metodou, která je obecně považována po clampových testech za nejspolehlivější v odhadu inzulínové rezistence a sekrece, je **intravenózní glukózový toleranční test s frekventním odběrem vzorků** (frequently sampled intravenous glucose tolerance test – IVGTT resp. FSIGT) neboli „minimální model“ zavedený Bergmanem ve stejném roce jako HEC De Fronzem (11). Nejčastěji zjišťovanými parametry u IVGTT jsou **akutní odpověď inzulinu** (acute insulin response – AIR) a **dispoziční index** (DI). AIR je dána průměrným

vzestupem inzulinemie v prvních 5–10 min testu a vypovídá o první fázi sekrece inzulinu, která se u diabetiků 2. typu ztrácí již v časných stádiích nemoci (13). Není bez zajímavosti, že obnovení této první fáze u pacientů bylo pozorováno při cíleném razantním úbytku tělesné hmotnosti (33). Obdobně lze měřit akutní inzulínovou odpověď po aplikaci intravenózního bolusu argininu (AIR (arg)), molekuly, která podněcuje sekreci inzulinu více než glukóza. Tento postup je znám též jako argininový test (13). AIR je poté základem výpočtu **dispozičního indexu** (DI): $DI = AIR \times SI_i$, kde SI_i představuje index inzulínové senzitivity získaný pomocí matematického modelování z IVGTT. Jedná se o nejčastěji využívanou metodu hodnocení sekrece při dané inzulínové senzitivě. Vychází z jednoduché představy, že adaptace funkce B-buněk na rezistenci sleduje striktní hyperbolu (charakterizovanou právě daným DI). Až vychýlení od této hyperboly ukazuje na relativní nedostatek inzulinu u daného jedince (13). K výpočtu těchto parametrů však IVGTT vyžaduje častý odběr vzorků s velkou přesností, zkušený personál a nejlépe i specializovaný software. I přes snahy různých autorů o zjednodušení testu je IVGTT, vzhledem k interindividuální variabilitě a náročnosti provedení, stále rezervován spíše pro populační studie zjišťující rozdíly v sekreci či působení inzulinu mezi většími skupinami osob (např. etniky) (4). Navíc inzulínová odpověď na intravenózní podání glukózy je vždy nefyziologickým mechanismem, kdy je zcela vyřazen efekt inkretinových hormonů, které v reálné praxi hrají důležitou roli.

Před zavedením HEC a IVGTT se k hodnocení inzulínové senzitivity používaly supresní testy. Původně se jednalo pouze o prosté infuze inzulinu a glukózy, později byly testy zdokonaleny využitím jiných suprimujících molekul – ať už somatostatinu či octreotidu. I když je prokázána významná korelace mezi výsledky supresních testů a HEC v měření inzulínové senzitivity, nejsou v žádném ohledu výhodnější a jejich využití upadá (4).

K zjištění vzorce inzulínové sekrece za fyziologičtějších podmínek byly do praxe zavedeny testy s perorálním zatížením glukózou či komplexnějšími sacharidy, tedy **orální glukózový toleranční test** (oGTT) (14), resp. **toleranční test s jídlem** (mixed meal tolerance test – MTT) (15). Odhad množství sekretovaného inzulinu je dán plochou pod křivkou inzulinemie (area under curve – AUC) měřené v průběhu celého oGTT, resp. MTT. Trvání standardního oGTT s podáním 75 g glukózy bývá většinou 120 min (příp. 180 min), plocha pod křivkou v první půl hodině testu po podání glukózy pak odpovídá první fázi sekrece inzulinu. Obdobně je tomu u MTT, délka testu bývá obvykle delší, vzhledem k pozdnímu nástupu hyperglykemizujícího účinku nesacharidových složek potravy (tuky, bílkoviny). Fakt, že zapojení inkretinů je zejména u diabetiků 2. typu mechanismem, který by neměl být při odhadu první fáze sekrece inzulinu opomíjen, dobře ilustruje práce Ahréna et al (16). V případě IVGTT testu je první fáze sekrece téměř neznatelná, v případě oGTT je i přes jasné opoždění oproti zdravým kontrolám již patrná. Rovněž plocha pod křivkou inzulinemie je ovlivněna (Obr. 1). Složitější modely oGTT dovolují též odhad inzulínové senzitivity a výpočet orálního dispozičního indexu. Významnost těchto metod (zejména pak oGTT) ilustruje existence množství indexů k výpočtu inzulínové rezistence, např. Matsuda či Stumvoll index, jejichž základem je provedení tolerančního testu. Limitací oGTT

je, že oproti skutečné stravě je test založen pouze na glukóze. V reálném životě však mají ostatní složky stravy vliv na vstřebávání sacharidů ze střeva, resp. na celkový vývoj glykémie. Na druhou stranu je oGTT jasně definován, naopak výsledky MTT se významně liší podle složení a velikosti porcí podávané potravy. OGTT je snadno reprodukovatelný, jeho opakované provedení u pacienta může napomoci ve sledování vývoje rezistence či úpadku sekrece u daného jedince, pro ambulantní praxi se ale stále jedná o časově náročnou metodu.

Indexy inzulinové senzitivity a sekrece

K rychlému zhodnocení rezistence a sekrece bylo v minulosti vypracováno množství metod založených na výpočtech – tzv. indexy. Schopnost daným indexem odhadnout senzitivitu, resp. sekreci je pak posuzována stupněm korelace s výsledky z clampových metod. Indexy lze rozdělit do 2 podskupin:

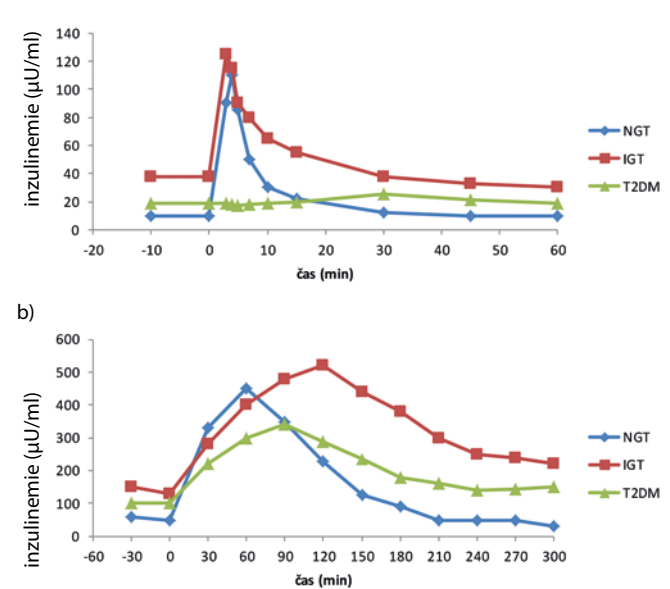
- vycházející z jednorázového měření hodnot plazmatické koncentrace inzulinu, glykémie a triglyceridů,
- vycházející z hodnot inzulinu a glykémie naměřených během standardního oGTT se 75 g glukózy.

Do 1. skupiny patří zejména HOMA-IR, QUICKI a McAuleyho index, do 2. skupiny pak Matsuda index a inzulinogenní index, z méně známých indexy Belfiore, Cederholm, Avignon nebo Stumvoll. Ze zmíněných indexů se nejvíce využívá HOMA-IR, QUICKI a Matsuda index, ostatní jsou užívány sporadicky.

Homeostatický model neboli **HOMA** (homeostasis model assessment) navržený Matthewsem v roce 1985, se dá využít k hodnocení jak inzulinové rezistence (pak mluvíme o HOMA-IR), tak ke zhodnocení sekrece B-buněk (HOMA-β). Využívá jednorázově změřenou hodnotu lačné glykémie a inzulinemie (či C-peptidu) ke zhodnocení rovnováhy hepatální glukoneogeneze a sekrece inzulinu B-buňkami v bazálním stavu organismu (16, 17). HOMA-IR na rozdíl od clampových metod špatně vyjadřuje rezistenci k inzulinu v periferních tkáních. Celý vztah pro HOMA-IR je vyjádřen rovnicí:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{I_0 \times G_0}{22,5}$$

Obr. 1. Typická plazmatická kinetika inzulinu v průběhu IVGTT (a) a oGTT testu (b) NGT – normální glukózová tolerance, T2DM – diabetes mellitus 2. typu, IGT – porušená glukózová tolerance. Upraveno podle (16)



Pro zhodnocení funkce B-buněk pak:

$$\text{HOMA-}\beta\text{ (\%)} = \frac{20 \times I_0}{G_0 - 3,5}$$

Inzulinemii je třeba zadávat v jednotce mU/l, glykémie v mmol/l. Jako normální inzulinová rezistence jsou brány hodnoty do 2–2,5, přesný bod pro daného jedince však určit nelze. Z provedených studií vyplývá, že optimální cut-off hodnoty se zásadně liší pro různé populace i skupiny osob v jednotlivých populacích. Metodu lze použít pro sledování vývoje rezistence ve větších populacích (kohortové a epidemiologické studie), u jednotlivého pacienta jde o nástroj velmi diskutabilní a nedoporučovaný. Jednorázově nemá tento test u jedince vypovídající hodnotu, jak pro posouzení inzulinorezistence, tak pro náhled na funkci B-buněk. Je však možné jej použít ke sledování vývoje rezistence v čase. I zde je doporučováno použít pro jednotlivé měření více vzorků sérového inzulinu. Nutná je opatrnost

Tab. 2. Porovnání vybraných faktorů před změnou inzulinoterapie na GLP-1 agonistu u responderů a nonresponderů na danou změnu

parametr	Buinistroop et al (2018) (23)	Kawata et al (2014) (24)	Iwao et al (2012) (25)	Davis et al (2007) (26)	Araki et al (2014)* (27)
počet pacientů	104	231	69	29	21
GLP-1	liraglutid	liraglutid	liraglutid	exenatid	liraglutid
úspěšnost převodu	60/44 (57,7 %)	161/231 (69,7 %)	39/69 (56,5 %)	18/29 (62 %)	16/21 (76 %)
responderi vs. nonresponderi					
věk pacientů (roky)	57,2 ⁺	60 vs. 60	65,7 vs. 66,8	54 vs. 54	59,7 vs. 62,6
BMI	39,8 ⁺	26,1 vs. 26,8	25,4 vs. 23,5	33 vs. 32	26,4 vs. 24,0
pohlaví (muži/ženy) (%)	bez rozdílu	58/42 vs. 62/38	54/46 vs. 43/57	39/61 vs. 64/36	94/6 vs. 60/40
HbA _{1c} před intervencí (mmol/mol)	57 vs. 79	56 vs. 64	55 vs. 61	65 vs. 64	54 vs. 75
trvání diabetu (roky)	7,7 vs. 13,6	11 vs. 14	9,7 vs. 17,1	9,9 vs. 11,7	21,9 vs. 20,2
TDD inzulinu před intervencí (j)	86 vs. 144	18 vs. 29	17,3 vs. 20,9	37 vs. 52	25,9 vs. 33,8
trvání inzulinoterapie (roky)	3,4 vs. 7,1	x	x	2,5 vs. 3,8	x
C-peptid nalačno (nmol/l)	x	x	0,599 vs. 0,266	1,2 vs. 0,8	x
ΔCPR při 120. min oGTT (nmol/l)	x	x	x	x	> 0,799 vs. < 0,533
C-peptid 60 min po jídle (nmol/l)	x	x	1,765 vs. 0,633	x	x

*studie pro statistickou nevýznamnost rozdílů neuvádí přesná data pro respondery a nonrespondery zvlášť (23); *studie s pacienty s GFR < 1 ml/s/1,73 m² (27)

Tab. 3. Advanced DiaRem – skórovací systém pro odhad výsledku bariatrické chirurgie. Upraveno podle (28)

Predikující faktor		skóre
Věk (roky)	15–41	0
	42–52	3
	53–69	5
HbA _{1c} (mmol/l)	26–52	0
	53–57	2
	58–178	4
Inzulinoterapie	ne	0
	ano	3
Jiná agens snižující glykémii*	ne	0
	ano	1
Počet agens snižujících glykémii**	0	0
	1	1
	2	2
	≥ 3	3
Trvání diabetu (roky)	0–6,9	0
	7,0–13,9	3
	≥ 14	5

* deriváty sulfonylurey, glitazony

** metformin, deriváty SU, glitazony, inkretiny, inzulin a jiné

v interpretaci výsledku u pacientů léčených sekretagogy či inzulinem, a to i v rámci hodnocení výsledků studií. V případě sekretagogy je funkce B-buněk, reprezentovaná hladinou inzulinu při dané glykémii, zkreslena medikací a neodpovídá skutečnému stavu. V případě inzulinoterapie postrádá vyhodnocení sekrece B-buněk pomocí hladin inzulinu v těle smysl. Situaci lze obejít použitím modelu nahrazujícím inzulinem hladinou C-peptidu, nicméně metoda zatím není ověřena. Možnosti vyhodnocení senzitivity pomocí HOMA při inzulinoterapii jsou předmětem výzkumu (18).

V roce 1998 Levy et al model HOMA upravili tak, aby lépe odrážel různé hodnoty rezistence (hepatální i periferní) a cirkulujícího proinzulinu, a zároveň dokázal dát přesnější výsledek při glykemiích vyšších než 10 mmol/l. Výsledkem bylo vytvoření indexů HOMA2-IR, resp. HOMA2-β (19). Matematický model pro HOMA2 přesahuje rámec této publikace, limitace modelu pro posouzení stavu rezistence a sekrece u jednotlivého pacienta jsou však stejné.

Kvantitativní index inzulinové senzitivity neboli **QUICKI** (quantitative insulin-sensitivity check index) je de facto logaritmickou funkcí HOMA-IR indexu:

$$\text{QUICKI} = \frac{1}{\log(I_0 \times G_0)} = \frac{1}{\log(22,5 \times \text{HOMA} - \text{IR})}$$

Hodnoty pod 0,30 značí menší senzitivitu k inzulinu, resp. větší rezistenci (20). Tento model, zavedený v roce 2000 Katzem et al, má podobné výhody, ale i nevýhody jako index HOMA-IR, oproti kterému však vykazuje lepší korelaci s clampovými metodami (21). Model ale nedokáže vyhodnotit druhou část „spojité nádoby“ – sekreci inzulinu B-buňkami. Jednorázový test je tedy pouze malou pomocí v rozhodování o další terapii u pacienta s dekompenzovaným diabetem 2. typu, zejména je-li již na inzulinoterapii.

Matsuda index je metoda vycházející z měření v průběhu standardního testu oGTT se 75 g glukózy. Index vykazuje vysokou korelaci

s daty z HEC (22). Pro kompletní zhodnocení je potřeba vícero měření v rámci jednoho testu oGTT. Samotný vzorec je pak:

$$\text{Matsuda index} = \frac{10\,000}{\sqrt{(I_0 \times G_0) \times (I_{\text{mean}} \times G_{\text{mean}})}}$$

Matsuda index prokázal schopnost s větší přesností odhalit jedince s rizikem inzulinorezistence než HOMA-IR, zvláště v nejistých případech s minimálně zvýšenou IR oproti normálu. Zdá se, že by tento index mohl být oproti HOMA-IR výhodnější při sledování výsledků intervenčních studií (23). Na druhou stranu se však vyskytly pochybnosti o spolehlivosti jak Matsuda indexu, tak HOMA-IR ve sledování IR v rámci studií dlouhodobých (24). U dekompenzovaného diabetika 2. typu je navíc jistá míra inzulinorezistence takřka jistotou, Matsuda index tedy oproti HOMA-IR nepřináší žádnou další informaci, která by přispěla k rozhodnutí o vhodnosti určité terapie v daný okamžik.

Pomocí dat z oGTT pak lze zhodnotit i první fázi sekrece inzulinu, a to pomocí **inzulinogenního indexu** (IGI) (24, 25). Zjednodušeně lze index popsat jako období AIR pro potřeby oGTT, v tomto případě je posuzován rozdíl mezi přírůstkem inzulinemie a glykémie ve 30. min testu:

$$\text{IGI} = \frac{\Delta I_{(0-30 \text{ min})}}{\Delta G_{(0-30 \text{ min})}}$$

Oproti AIR je inzulinogenní index odrazem komplexnějších pochodů (např. i vlivu inkretinů). I tak je ale přes svou jednoduchost schopen odhalit základní abnormality funkce B-buněk. Přínos metody u dekompenzovaného diabetika 2. typu je však otázný, porucha první fáze sekrece je totiž u takového pacienta zpravidla vždy přítomna.

Charakteristiky predikující úspěšnost změny terapie

Z výše uvedeného vyplývá, že neexistuje jasná metoda, která by v danou chvíli s jasností určila, která terapie u daného pacienta povede k úspěchu. Jednorázově uplatňované testy jsou buď příliš náročné, nebo vypovídají pouze o jedné ze dvou důležitých poruch – inzulinorezistenci či poruše inzulinové sekrece, aniž by je dokázaly propojit a říci, která z nich je pro pacienta rozhodující. Léčbu samozřejmě nelze uplatňovat pouze na jeden z faktorů, nicméně pacient s převládající poruchou sekrece bude profitovat z jiné terapie než pacient s převládající poruchou rezistence. Některé intervenční studie napomáhají najít charakteristiky, podle kterých by bylo možné odhadnout reakci na léčbu u konkrétního pacienta. Často zvažovanou změnou terapie u dekompenzovaného diabetika, který je již delší dobu na inzulinoterapii, je převod či přidání inkretinů do léčby, a dále radikální redukce hmotnosti, přičemž oboje cílí na redukci inzulinové rezistence, inkretiny též na podporu sekrece. U studií zabývajících se touto problematikou lze vysledovat vstupní parametry rozlišující skupinu „responderů“ a „nonresponderů“ na zvolenou terapii. Z hlediska skupiny responderů lze zmínit skupinu studií s převodem diabetiků 2. typu léčených inzulinem na agonisty glukagonu podobného peptidu (GLP-1 – glucagon-like peptid-1). Přehledné zhodnocení faktorů ukazuje tabulka 2. Prediktorem úspěšné změny terapie byla obecně zejména kratší délka trvání diabetu

a menší celková denní dávka inzulínu (26–29). Naopak se zdá, že z hlediska kompenzace po převodu nemá na úspěšnost vliv věk pacienta ani jeho body mass index (BMI) (26–30). V případě asijských studií je většina studované populace diabetiků 2. typu bez nadváhy, u euroamerické populace jsou však zahrnuti i pacienti s vyšším stupněm obezity. U asijské populace se zdá být přínosné i měření C-peptidu nalačno (28). Naopak v evropské ani americké studii nebyl mezi respondery a nonrespondery v tomto parametru prokázán signifikantní rozdíl, což odpovídá představě o odlišné patofyziologii 2. typu diabetes mellitus u těchto populací (26, 29).

Z hlediska radiální redukce hmotnosti se lze zabývat bariatrickými výkony či výsledky velmi nízkokalorických diet. U bariatrie stojí za zmínku nově upravený skórovací systém DiaRem Advanced, který díky kombinaci faktorů dokáže předvídat pravděpodobnost remise diabetu u určitých bariatrických operací (Tab. 3) (31). Výhodou tohoto systému je, že byl vytvořen na evropské populaci, a tudíž by měl být platný i pro pacienty v ČR. Hodnota skóre se pohybuje mezi 0–21, s vysokou pravděpodobností remise diabetu až do 5 let po bariatrii při hodnotě 0–7. Správnost klasifikace dosahuje více než 80 % (pro Roux-en-Y bypass a sleeve gastrektomii, o něco méně u bandáže žaludku) (32). Faktory použité pro výpočet skóre jsou většinou anamnestické, s výjimkou aktuální hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA1c), díky tomu je systém snadno použitelný v praxi. Bohužel dekompenzovaný pacient na inzulínoterapii může často spadnout do rozmezí tzv. „šedé zóny“.

Ve studiích newcastelské pracovní skupiny, zabývajících se vlivem velmi nízkokalorických diet (very low calorie diet – VLCD) na průběh diabetu, se podařilo náhle vytvořenou negativní energetickou bilanci dosáhnout u pacientů výrazných metabolických změn, vedoucích u některých z nich dokonce ke klinické remisi diabetu (33). Tato skupina responderů je ve studii definována přítomností lačné glykemie menší než 7 mmol/l, a to i po 6 měsících od ukončení VLCD. Respondeři se vstupně od nonresponderů lišili některými jasně sledovatelnými parametry. Závěry je potřeba brát s jistou rezervou – jedná se o malý soubor 30 pacientů, navíc s heterogenní terapií diabetu na vstupu, která není zohledněna. Každopádně jasně příznivým faktorem, napovídajícím o možné remisi diabetu při VLCD, je znovu délka trvání diabetu

(v tomto případě menší než 4 roky), nižší glykovaný hemoglobin na vstupu, nižší glykemie nalačno, vyšší inzulinemie, ale též nižší hladina alaninaminotransferázy v séru. BMI bylo v obou skupinách v průměru stejné, respondeři se však od nonresponderů lišili nižším podílem tuku na celkové tělesné hmotnosti.

Závěr

Péče o chronicky dekompenzované diabetiky 2. typu je výzvou pro každého lékaře. Pomineme-li pacienty, u nichž je dekompenzace způsobena pouze malcompliance, je nutno se při snaze o lepší kompenzaci zaměřit na vhodnost dosud používané terapie u daného pacienta v kontextu patofyziologických mechanismů onemocnění (porucha sekrece, zvýšení inzulinorezistence). Existuje množství metod, jak u pacientů s chronicky dekompenzovaným diabetem zhodnotit inzulinovou rezistenci a sekreci, dvou hlavních patofyziologických mechanismů tohoto onemocnění, které se vzájemně ovlivňují. Všechny používané metody mají své výhody, ale i úskalí, žádná z nich sama o sobě nedokáže vyhodnotit komplexní propojení těchto dějů u daného pacienta, a tak s jednoznačností určit převažující poruchu a jasně ukázat na další směr terapie. Vytvořit všeobíhající algoritmus péče o chronicky dekompenzovaného diabetika tak zatím není možné, přístup musí být individuální. Laboratorní metody mohou pomoci s odhalením jasných odchylek, např. absence sekrece s nutností inzulínoterapie. Mnohé jsou však v praxi nevyužitelné, jiné jednorázově nepodávají dostatek informací. Největší možnosti nabízí zátěžové testy, jako orální glukózový toleranční test, případně z něj počítané indexy. U dlouhodobě dekompenzovaného diabetu je nutno se zaměřit na vliv v minulosti použité medikace nejen na glykemie, ale také na hmotnost, a tím potažmo na další zhoršování rezistence. Jistým vodítkem při té či které zvažované změně terapie mohou být výchozí parametry u pacienta, a to zejména délka trvání diabetu, glykovaný hemoglobin nebo používaná terapie, resp. celková denní dávka inzulínu. Správnost změny terapie u pacienta však i při dnešních možnostech nakonec ukáže až reakce na tuto změnu. A to nejen s vyhodnocením samotného glykovaného hemoglobinu, ale též s přihlédnutím na glykemické profily pacienta, vývoj jeho hmotnosti a obecné spokojenosti s léčbou.

LITERATURA

- Cersosimo E, Solis-Herrera C, Trautmann P, et al. Assessment of Pancreatic β -Cell Function: Review of Methods and Clinical Applications. *Current Diabetes Reviews* 2014; 10: 2–42.
- Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S et al. B-Cell Deficit and Increased B-Cell Apoptosis in Humans With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 102–110.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; 61: 2461–2498.
- Škrha J Biochemie a patofyziologie. *Diabetologie*. Praha: Galén 2009, 33–75.
- Loopstra-Masters RC, Haffner SM, Lorenzo C et al. Proinsulin-to-C-peptide ratio versus proinsulin-to-insulin ratio in the prediction of incident diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetologia* 2011; 54: 3047–3054.
- Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabetic Medicine* 2013; 30: 803–817.
- Saisho Y. Postprandial C-Peptide to Glucose Ratio as a Marker of β Cell Function: Implication for the Management of Type 2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences* 2016; 17: 214–223.
- Leighton E, Sainsbury CAR, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Therapy* 2017; 8: 475–487.
- Takabe M, Matsuda T, Hirota Y et al. C-peptide response to glucagon challenge is correlated with improvement of early insulin secretion by liraglutide treatment. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2012; 98: e32–e35.
- Covic AMC, Schelling JR, Constantiner M et al. Serum C-peptide concentrations poorly phenotype type 2 diabetic end-stage renal disease patients. *Kidney International* 2000; 58: 1742–1750.
- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres AR. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 1979; 237: 138–144.
- Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR et al. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 1979; 236: XXX–XXX.
- Roden M Clinical diabetes research: methods and techniques. Chichester, West Sussex, England: John Wiley, 2007.
- Cretti A, Lehtovirta M, Bonora E et al. Assessment of beta-cell function during the oral glucose tolerance test by a minimal model of insulin secretion. *European Journal of Clinical Investigation* 2001; 31: 405–416.
- Hovorka R, Chassin L, Luzio SD et al. Pancreatic β -Cell Responsiveness during Meal Tolerance Test: Model Assessment in Normal Subjects and Subjects with Newly Diagnosed

Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus 1. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1998; 83: 744–750.

16. Ahren B, Pratley R, Soubt M et al. Clinical Measures of Islet Function: Usefulness to Characterize Defects in Diabetes. Current Diabetes Reviews 2008; 4: 129–145.

17. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28: 412–419.

18. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and Abuse of HOMA Modeling. Diabetes Care 2004; 27: 1487–1495.

19. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct Homeostasis Model Assessment (HOMA) Evaluation Uses the Computer Program. Diabetes Care 1998; 21: 2191–2192.

20. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2000; 85: 2402–2410.

21. Chen H, Sullivan G, Quon MJ. Assessing the Predictive Accuracy of QUICKI as a Surrogate Index for Insulin Sensitivity Using a Calibration Model. Diabetes 2005; 54: 1914–1925.

22. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. Diabetes Care 1999; 22: 1462–1470.

23. Lorenzo C, Haffner SM, Stančáková A et al. Fasting and OGTT-derived Measures of Insulin Resistance as Compared With the Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp in Nondiabetic Finnish Offspring of Type 2 Diabetic Individuals. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2015; 100: 544–550.

24. Xiang AH, Watanabe RM, Buchanan TA. HOMA and Matsuda indices of insulin sensitivity: poor correlation with minimal model-based estimates of insulin sensitivity in longitudinal settings. Diabetologia 2014; 57: 334–338.

25. Pacini G, Mari A. Methods for clinical assessment of insulin sensitivity and β -cell function. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2003; 17: 305–322.

26. Bruinstroop E, Meyer L, Brouwer CB et al. Retrospective Analysis of an Insulin-to-Liraglutide Switch in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Therapy 2018; 9: 1369–1375.

27. Kawata T, Kanamori A, Kubota A et al. Is a Switch From Insulin Therapy to Liraglutide Possible in Japanese Type 2 Diabetes Mellitus Patients? Journal of Clinical Medicine Research 2014; E744.

28. Iwao T, Sakai K, Sata M. Postprandial serum C-peptide is a useful parameter in the prediction of successful switching to liraglutide monotherapy from complex insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes. Journal of Diabetes and its Complications 2013; 27: 87–91.

29. Davis SN, Johns D, Maggs D et al. Exploring the Substitution of Exenatide for Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Insulin in Combination With Oral Antidiabetic Agents. Diabetes Care 2007; 30: 2767–2772.

30. Araki H, Tanaka Y, Yoshida S et al. Oral glucose-stimulated serum C-peptide predicts successful switching from insulin therapy to liraglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes and renal impairment. Journal of Diabetes Investigation 2014; 5: 435–441.

31. Aron-Wisniewsky J, Sokolovska N, Liu Y et al. The advanced-DiaRem score improves prediction of diabetes remission 1 year post-Roux-en-Y gastric bypass. Diabetologia 2017; 60: 1892–1902.

32. Dicker D, Golan R, Aron-Wisniewsky J et al. Prediction of Long-Term Diabetes Remission After RYGB, Sleeve Gastrectomy, and Adjustable Gastric Banding Using DiaRem and Advanced-DiaRem Scores. Obesity Surgery 2019; 29: 796–804.

33. Steven S, Hollingsworth Kg, Al-Mrabeh A et al. Very Low-Calorie Diet and 6 Months of Weight Stability in Type 2 Diabetes: Pathophysiological Changes in Responders and Nonresponders. Diabetes Care 2016; 39: 808–815.



Pozvánka

XXV. postgraduální diabetologický seminář Brno 2020

20. - 21. 3. 2020
hotel Holiday Inn
Brno

DI

A

BETES

Akce je pořádána pod záštitou ČDS a je zařazena do systému kontinuálního vzdělávání lékařů. Věříme, že přijmete naše pozvání k aktivní účasti na tomto semináři, který pro Vás bude přínosem z odborného i společenského hlediska.

Těšíme se na setkání s Vámi.

Přihlášky a informace na **www.diabrno.cz**

www.diabrno.cz | e-mail: info@diabrno.cz | tel.: 775 553 611

Seminář organizuje: Lion Media, s.r.o. | www.lionmedia.cz