

Jak postupovat v boji s inzulinovou rezistencí u pacientů s DM 2. typu

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

Centrum diabetologie, IKEM

Prof. Haluzík se ve své přednášce věnoval možnostem přínosného využití jednoho z méně využívaných antidiabetik – pioglitazonu. Připomněl, že jde o jediné antidiabetikum, které přímo ovlivňuje inzulinovou rezistenci. Inzulinová rezistence je přitom jedním ze dvou základních patogenetických mechanismů diabetu 2. typu uplatňující se zejména v počátečních stádiích. Jak uvedl, pioglitazon se proto dá velmi dobře použít u diabetiků s metabolickým syndromem a na základě výsledků studie IRIS také u diabetiků po cévní mozkové příhodě (CMP). Vhodný je do kombinace s GLP-1 RA nebo s inhibitory SGLT2, které potlačí některé jeho nežádoucí účinky, jako je nárůst hmotnosti nebo retence tekutin. Kromě toho má pioglitazon prokázaný kardiovaskulární (KV) přínos. Ve studii ProActive v porovnání s placebem významně snížil výskyt složeného cílového ukazatele zahrnujícího celkovou mortalitu, nefatální infarkt myokardu nebo CMP o 16 %, což je výsledek srovnatelný s výsledky CVOT s nejnovějšími antidiabetiky (GLP-1 RA a SGLT2i). Pioglitazon by si proto zasloužil významnější místo v rozhodovacím algoritmu volby antidiabetické léčby v mezinárodních doporučeních a měl by být častěji využíván u vhodných pacientů s diabetem 2. typu, a to již v časných stádiích onemocnění.

Klinický význam a definice inzulinové rezistence

Inzulinová rezistence (IR) je stav, kdy normální produkce/hladina inzulinu vyvolá sníženou biologickou odpověď v periferních tkáních. Je spojena s řadou laboratorních a klinických odchylek nazvaných syndrom inzulinové rezistence. Tento tzv. metabolický syndrom je nezávislým prediktorem rozvoje aterosklerózy, maligních nádorů a KV komplikací (Gustafson 2015, Kwon 2013). Příímým důsledkem IR jsou hyperinzulinemie (zvýšení adrenergního tonu a úbytek β -buněk), hypertenze, diabetická dyslipidemie (LDL cholesterol $> 1,8$ mmol/l, triglyceridy $> 1,7$ mmol/l a HDL cholesterol < 1 mmol/l u mužů a $< 1,3$ mmol/l u žen), obezita (BMI > 30 kg/m², abdominální akumulace tuku) a také hyperglykemie a diabetes 2. typu (DiPino, 2019, Alberti, 2009).

Inzulinová rezistence je vedle snížené produkce inzulinu zásadní součástí patofyziologie diabetu 2. typu. U diabetiků 2. typu se nejprve vyskytuje spíše hyperinzulinemie, nedostatečná tvorba se rozvíjí až pozdějších stádiích choroby. V současné době máme k dispozici řadu nových léků na zvýšení tvorby inzulinu, zatímco nová antidiabetika na přímé ovlivnění inzulinové rezistence chybějí. Pro častý výskyt syndromu IR u osob s diabetem 2. typu svědčí fakt, že 90 % těchto pacientů má nadváhu nebo obezitu, 70 % má arteriální hypertenzi a 70 % dyslipidemii (Libby 2002, Jacobs, 2005).

Záchyt a léčba inzulinové rezistence

K detekci IR není nutné měřit hladinu inzulinu. Postačujícím parametrem je obvod pasu (≥ 102 cm u mužů a ≥ 88 cm u žen), přítomnost arteriální hypertenze (TK $> 130/80$ mm Hg nebo léčba antihypertenzivy), zvýšení triglyceridů ($> 1,7$ mmol/l nebo hypolipidemická terapie), snížení hladiny HDL cholesterolu ($< 1,0$ mmol/l u mužů a $< 1,3$ mmol/l u žen ne-

bo hypolipidemická terapie) a porucha metabolismu glukózy (glykemie nalačno $\geq 5,6$ mmol/l nebo porušená glukózová tolerance nebo diabetes mellitus 2. typu nebo léčeb antidiabetiky), viz Tab. 1 (Lemieux, 2007).

Léčba IR zahrnuje:

- modifikaci životního stylu s cílem redukce hmotnosti (která je nesmírně účinná) a zvýšení fyzické aktivity,
- farmakologické ovlivnění IR v podobě léčby jednotlivých komponent metabolického syndromu (obezity, dyslipidemie, hypertenze a diabetu) s cílem ovlivnit KV riziko,
- bariatrickou chirurgii (indikovaná při BMI > 40 kg/m² nebo BMI > 35 kg/m² s přítomnými komorbiditami u osob ve věku 18–60 let).

Pokud se týká ovlivnění IR antidiabetiky, již samotné snížení hyperglykemie (zejména vysokých hodnot) vede ke zlepšení účinku inzulinu. Inzulinovou rezistenci výrazně snižuje metformin a pioglitazon, což je jediný pravý inzulinový senzitizer. K mírnému snížení IR mohou vést v případě poklesu hmotnosti GLP-1 RA a neutrální vliv mají deriváty sulfonylurey, inzulin, glinidy a akarbóza. Inhibitory SGLT2 mohou vést k mírnému zvýšení IR v játrech, ale díky snížení tělesné hmotnosti může být jejich podávání spojeno i s mírným poklesem IR.

Využití pioglitazonu

Mechanismus účinku thiazolidindionů (TZD) zahrnuje zvýšení inzulinové senzitivity v tukové tkáni. Vznikají tak malé inzulin senzitivní adipocyty v podkožní tkáni, zatímco ektopické adipocyty např. z jater, pankreatu a svalové tkáně se stahují do podkoží. Je přitom známo, že množství ektopicky uložené tukové tkáně koreluje s inzulinovou rezistencí. Díky

redistribuci tukové tkáně při užívání TZD tak klesá inzulinová rezistence. TZD zvyšují produkci adiponektinu, jehož hladina negativně koreluje s podílem tukové tkáně v organismu, a také inhibují zánět. Vzhledem k tomu, že vedou k retenci tekutin, lze při jejich podávání očekávat nárůst hmotnosti asi o 2–4 kg. Mezi nežádoucí účinky patří fraktury a karcinom močového měchýře (Van Gaal 2015, Ferrannini 2015, Xu 2017).

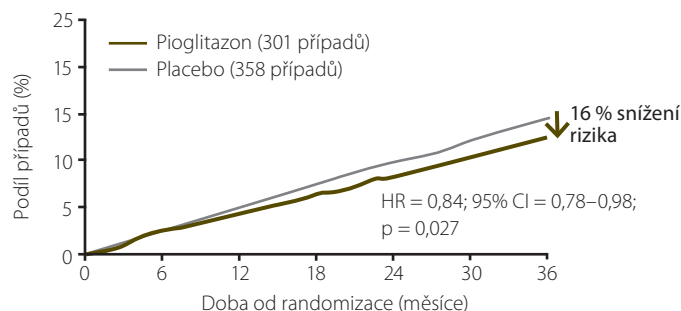
V roce 2016 byly v New England Journal of Medicine publikovány výsledky studie s pioglitazonem nazvané IRIS (Kernan, 2016). Zařadila pacienty s IR a cévní mozkovou příhodou (CMP) v anamnéze. Pioglitazon v porovnání s placebem snížil relativní riziko recidivy CMP a infarktu myokardu (IM) o 24 % a relativní riziko manifestace diabetu o 52 %. To bylo poprvé, kdy terapie IR prokázala preventivní účinek na výskyt cerebrovaskulárních příhod, navíc u pacientů, kteří ještě neměli diabetes. Pioglitazon samozřejmě není indikován v prevenci diabetu, nicméně podle výsledků této studie by mohl být vhodným antidiabetikem u pacientů s diabetem 2. typu po prodělané CMP.

KV rizikem se zabývala i starší studie s pioglitazonem PROactive. Neprokázala sice významné snížení výskytu složeného primárního cílového ukazatele (celková mortalita, nefatální IM, CMP, akutní koronární syndrom, amputace nohy, koronární revaskularizace nebo revaskularizace nohy) – došlo jen k numerickému poklesu o 10 %, pioglitazon ale v této studii v porovnání s placebem významně snížil výskyt složeného sekundárního cílového ukazatele (celková mortalita, nefatální IM, CMP), který je velmi podobný složenému cílovému ukazateli zahrnujícímu MACE (velké KV příhody) použitému v KV studiích s novými antidiabetiky. Riziko tohoto složeného ukazatele kleslo při léčbě pioglitazonem o 16 % ($p = 0,027$), což je opět srovnatelné s výsledky KV studií s GLP-1 RA a SGLT2i – viz Obr. 1 (Dormandy 2005).

Pioglitazon není samozřejmě antidiabetikem pro každého pacienta. Existuje ale několik situací v léčbě diabetu, kdy ho lze s výhodou použít. Patří sem určité pacienti s IR, které lze identifikovat podle výše uvedených kritérií. Kontraindikací jeho podávání je srdeční selhání a také makulární edém. Důvodem je mimo jiné retence tekutin, která vede i ke zvýšení tělesné hmotnosti. Při podávání pioglitazonu ale využijeme jeho výrazný protektivní efekt na β buňky, který stojí za přetrvávající účinností tohoto antidiabetika. Lze ho také podávat nezávisle na renální funkci s výjimkou dialyzovaných pacientů. Navíc pokud jej podáváme v kombinaci s GLP-1 RA, potlačíme nárůst tělesné hmotnosti

Tab. 1. Definice metabolického syndromu pro českou populaci (Lemieux, 2007)

Při přítomnosti ≥ 3 z uvedených 5 faktorů se jedná o metabolický syndrom		
1	Abdominální obezita	Obvod pasu muži ≥ 102 cm Obvod pasu ženy: ≥ 88 cm
2	Triglyceridy $\geq 1,7$ mmol/mol nebo hypolipidemická terapie	
3	HDL cholesterol	Muži $< 1,0$ mmol/l Ženy $< 1,3$ mmol/l
4	Krevní tlak $\geq 130/85$ mm Hg nebo léčba antihypertenzivy	
5	Glykemie nalačno $\geq 5,6$ mmol/l nebo porušená glukózová tolerance, nebo diabetes mellitus 2. typu nebo léčba antidiabetiky	

Obr. 1. Studie PROactive: významný přínos pioglitazonu u sekundárního složeného cílového ukazatele: celková mortalita, nefatální IM kromě klinicky němých infarktů myokardu nebo CMP (Dormandy 2005)


a v kombinaci s glifloziny potlačíme retenci tekutin. Tyto kombinace jsou vhodnou terapeutickou alternativou, která nám umožní využít působení pioglitazonu proti IR, protože účinnější léčbu IR nemáme v současné době k dispozici.

Pioglitazon v mezinárodních doporučeních

Společná aktuální konsenzuální doporučení ADA a EASD pro léčbu diabetu 2. typu nabádají k volbě antidiabetika dle přítomnosti KV rizika a dále dle potřeby minimalizovat riziko hypoglykemie nebo snížit tělesnou hmotnost. Pioglitazon spadá až do skupiny léků, které jsou doporučeny v případech, kdy je hlavní ekonomická otázka. Ovšem vzhledem k jeho KV protektivnímu účinku prokázanému ve studii PROactive by si zasloužil doporučení u pacientů s aterosklerotickými KV komplikacemi a po CMP. Porovnání snížení relativního rizika MACE u pioglitazonu a GLP-1 RA a SGLT2i ukazuje srovnatelný KV přínos, Tab. 2 (Zinman 2015; Neal 2017; Wiviott 2019; Marso SP 2016; Gerstein 2019; Marso 2016; Hussain 2019; Dormandy 2005).

Tab. 2. Porovnání snížení KV rizika u antidiabetik s prokázaným KV přínosem (Zinman 2015; Neal 2017; Wiviott 2019; Marso SP 2016; Gerstein 2019; Marso 2016; Hussain 2019; Dormandy 2005)

Studie	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS	DECLARE TIMI 58	LEADER	REWIND	SUSTAIN-6	PROACTIVE
Molekula	empagliflozin	canagliflozin	dapagliflozin	liraglutid	dulaglutid	semaglutid	pioglitazon
Počet pacientů	7020	10 142	17 160	9340	9901	3297	5238
KV onemocnění	100 %	66 %	40 %	72 %	32 %	83 %	100 %
MACE	0,86 (0,74–0,99)	0,86 (0,75–0,97)	0,93 (0,84–1,03)	0,87 (0,78–0,97)	0,88 (0,79–0,99)	0,74 (0,58–0,95)	0,84 (0,72–0,98)
Nefatální IM	0,87 (0,70–1,09)	0,85 (0,69–1,05)	0,89 (0,77–1,01)	0,88 (0,75–1,03)	0,96 (0,79–1,16)	0,74 (0,51–1,08)	0,83 (0,65–1,06)
Nefatální CMP	1,24 (0,92–1,67)	0,90 (0,71–1,15)	1,01 (0,84–1,21)	0,89 (0,72–1,11)	0,76 (0,61–0,95)	0,61 (0,38–0,99)	0,81 (0,61–1,07)
Celková mortalita	0,68 (0,57–0,82)	0,87 (0,74–1,01)	0,93 (0,82–1,04)	0,85 (0,74–0,97)	0,90 (0,80–1,01)	1,05 (0,74–1,50)	0,96 (0,78–1,18)

Podle klinických důkazů bychom měli rozlišovat antidiabetika na:

- KV protektivní: canagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin, liraglutid, semaglutid, dulaglutid, albiglutid, pioglitazon,
- KV neutrální: ostatní inkretinová léčba, ertugliflozin, novější inzuliny,
- KV nejistá – starší deriváty SU, starší inzuliny.

Moderní deriváty SU (gliclazid, glimepirid) mají v přiměřených (co nejmenších) dávkách zřejmě akceptovatelný KV profil a představují rozumnou volbu z hlediska nákladů.

Závěr

Inzulinová rezistence je důležitým patofyziologickým mechanismem podílejícím se na etiopatogenezi diabetu 2. typu i metabolického syndromu. Její přítomnost zvyšuje riziko KV morbidity i mortality, a proto by léčba IR by měla být jednoznačnou součástí terapie diabetiků 2. typu. Nejúčinnějším lékem ke snížení inzulinové rezistence je pioglitazon. Tento lék má navíc velmi příznivá KV data a měl by být používán více (při respektování kontraindikací), zejména u pacientů s IR a ideálně v kombinaci s léky, které potlačují jeho možné nežádoucí účinky, a to již v časných stádiích diabetu.

Přípravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20; 120(16): 1640–1645.
2. Di Pino A, DeFronzo RA. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocr Rev*. 2019 Dec 1; 40(6): 1447–1467.
3. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Oct 8; 366(9493): 1279–1289.
4. Ferrannini E, DeFronzo RA. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur Heart J*. 2015 Sep 7; 36(34): 2288–2296.
5. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanás F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogoso-va N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jul 13; 394(10193): 121–130.
6. Gustafson B, Hedjazifar S, Gogg S, Hammarstedt A, Smith U. Insulin resistance and impaired adipogenesis. *Trends Endocrinol Metab*. 2015 Apr; 26(4): 193–200.
7. Jacobs MJ, Kleisli T, Pio JR, Malik S, L'Italien GJ, Chen RS, Wong ND. Prevalence and control of dyslipidemia among persons with diabetes in the United States. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005 Dec; 70(3): 263–269.
8. Kendall DM, Bergenstal RM. Comprehensive management of patients with type 2 diabetes: establishing priorities of care. *Am J Manag Care*. 2001 Aug; 7(10 Suppl): S327–S343.
9. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, Guarino PD, Lovejoy

- AM, Peduzzi PN, Conwit R, Brass LM, Schwartz GG, Adams HP Jr, Berger L, Carolei A, Clark W, Coull B, Ford GA, Kleindorfer D, O'Leary JR, Parsons MW, Ringleb P, Sen S, Spence JD, Tanne D, Wang D, Winder TR; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016 Apr 7; 374(14): 1321–1331.
10. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013 Jun 12; 4: 71.
11. Lemieux I, Poirier P, Bergeron J, Alméras N, Lamarche B, Cantin B, Dagenais GR, Després JP. Hypertriglyceridemic waist: a useful screening phenotype in preventive cardiology? *Can J Cardiol*. 2007 Oct; 23 Suppl B(Suppl B): 23 B–31B.
12. Libby P, Plutzky J. Diabetic macrovascular disease: the glucose paradox? *Circulation*. 2002 Nov 26; 106(22): 2760–2763.
13. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10; 375(19): 1834–1844.
14. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28; 375(4): 311–322.
15. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondun N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17; 377(7): 644–657.
16. Van Gaal L, Scheen A. Weight management in type 2 diabetes: current and emerging approaches to treatment. *Diabetes Care*. 2015 Jun; 38(6): 1161–1172.
17. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24; 380(4): 347–357.
18. Xu J, Rajaratnam R. Cardiovascular safety of non-insulin pharmacotherapy for type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Feb 2; 16(1): 18.
19. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26; 373(22): 2117–2128.