

# Inzulinová rezistence a ateroskleróza: jak zvýšit inzulinovou senzitivitu

## Insulin resistance and atherosclerosis: implications for insulin-sensitizing agents

Jan Škrha jr

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

✉ MUDr. Jan Škrha jr, Ph.D. | jan.skrha2@lf1.cuni.cz | www.vfn.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 6. 1. 2020

Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 20. 1. 2020

### Komentář k | Editorial on:

Di Pino A, DeFronzo RA. Insulin Resistance and Atherosclerosis. *Endocrine Reviews* 2019; 40(6): 1447–1467.

### Abstrakt

Pacienti s diabetem 2. typu (DM2T) mají vysoké riziko makrovaskulárních komplikací, které představují hlavní příčinu jejich úmrtí. I při účinné léčbě tradičních kardiovaskulárních (KV) rizikových faktorů zůstává část KV-rizika nevysvětlena. Syndrom inzulínové rezistence (IRS) představuje soubor kardiometabolických faktorů souvisejících s inzulínovou rezistencí (IR), který pravděpodobně přispívá k vysvětlení zbývajícího KV-rizika. Pioglitazon snižující inzulínovou rezistenci redukuje KV-riziko u komplikovaných pacientů s DM2T. Tato práce ukazuje úlohu IR a IRS v rozvoji aterosklerotických KV-komplikací a zdůrazňuje vliv různých antidiabetik na tyto komplikace.

**Klíčová slova:** diabetes mellitus 2. typu – inzulínová rezistence – kardiovaskulární riziko – makrovaskulární komplikace – pioglitazon

### Abstract

Patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) are at high risk for macrovascular complications, which represent the major cause of mortality. Despite effective treatment of established cardiovascular (CV) risk factors, there remains a significant amount of unexplained CV risk. Insulin resistance is associated with a cluster of cardiometabolic risk factors known collectively as the insulin resistance syndrome (IRS). Considerable evidence suggests that insulin resistance and the IRS contribute to this unexplained CV risk. CV outcome trials with pioglitazone have demonstrated that this insulin-sensitizing thiazolidinedione reduces CV events in high-risk patients with T2DM. In this review the roles of insulin resistance and the IRS in the development of atherosclerotic CV disease and the impact of antihyperglycemic medications on CV outcomes are discussed.

**Key words:** cardiovascular risk – insulin resistance – macrovascular complications – pioglitazone – type 2 diabetes mellitus

### Úvod

Inzulínová rezistence je silným prediktorem aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění (KVO) [1]. Za tímto efektem stojí 3 hlavní mechanismy: základní molekulární etiologie inzulínové rezistence, dále kompenzační hyperinzulinemie rozvíjející se jako následek inzulínové rezistence a v neposlední řadě také souvislost mezi inzulínovou rezistencí a souborem kardiometabolických abnormalit v rámci tzv. syndromu inzulínové rezistence (IRS).

### Molekulární etiologie inzulínové rezistence

Účinek inzulínu v periferní tkáni je zajištěn jeho vazbou na membránový receptor, fosforylací tyrozinu na IRS1 a IRS2, následnou aktivací fosfatidylinozitol 3-kinázy (PI3K) vedoucí k transportu glukózy do buněk. Inzulín však hraje významnou roli i v aktivaci oxidu dusnatého jako významné vazodilatační a antiaterogenní molekuly. Porušená inzulínová signalizace pak negativně ovlivňuje nejen glukózový metabolismus, ale přispívá i k arteriální hypertenzi a ateroskleroze. Inzulín je

obzvláště ve vyšší dávce potentní růstový faktor, neboť aktivací MAP kinázové dráhy akceleruje růst a diferenciaci hladkých svalových buněk, aktivuje prozánětlivé cytokiny a dále prohlubuje inzulinovou rezistenci.

### Hyperinzulinemie a ateroskleróza

Inzulin ve vyšších koncentracích urychluje aterosklerózu několika mechanismy: stimuluje lipogenezi vedoucí k vyšší syntéze/sekreci VLDL, ovlivňuje růst a proliferaci hladkých svalových buněk v cévách, aktivuje geny účastnící se zánětlivé odpovědi a stimuluje syntézu kolagenu. V neposlední řadě hyperinzulinemie způsobuje retenci sodíku, arteriální hypertenzi, resp. nárůst tělesné hmotnosti.

### Syndrom inzulinové rezistence

Syndrom inzulinové rezistence (někdy též nazývaný metabolický syndrom) představuje soubor kardiovaskulárních, resp. metabolických abnormalit, z nichž je každá nezávisle na druhé rizikovým faktorem aterosklerotického KV-onemocnění (tab). IRS zahrnuje **arteriální hypertenzi**, která je hlavním rizikovým faktorem aterosklerotického KVO. Další významnou a častou součástí bývá **diabetická dyslipidemie**, charakterizovaná sníženou hladinou HDL-cholesterolu, zvýšenou hladinou triacylglycerolů a malými denzními LDL-částicemi. Přítomna bývá i porucha krevní srážlivosti se zvýšenou koncentrací PAI-1 a fibrinogenu. Zásadní součástí IRS bývá **obezita**, obzvláště abdominálního typu, která přispívá zvýšenými koncentracemi volných mastných kyselin (free fatty acid – FFA) k efektu lipotoxicity. **Lipotoxicita** vede k dalšímu ukládání tukových depozit do tkání a cévní stěny, aktivuje prozánětlivé dráhy a dále indukuje inzulinovou rezistenci. **Nealkoholická steatóza jater** (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD) je přítomna u 50–60 % osob s DM2T a je dalším významným KV-rizikovým faktorem. Zatím však není jasno, zda NAFLD přispívá k rozvoji inzulinové rezistence, nebo je jejím následkem. S inzulinovou rezistencí souvisí i intramyokardiální, perikardiální a epikardiální depozita tuku. **Chronický zánět**, charakterizovaný například zvýšenou koncentrací hsCRP, je další součástí IRS a představuje nezávislý rizikový faktor KV-příhod. Významnou souvislost mezi počtem KV-rizikových faktorů a mírou inzulinové rezistence prokázala studie RISC (Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular disease) [2].

### Kvantitativní měření inzulinové rezistence

Inzulinová rezistence se vyjadřuje zpravidla inzulinovou senzitivitou, k jejímuž stanovení se nejčastěji využívá euglykemický inzulinový clamp. Mnohé studie prokázaly, že inzulinová citlivost je oproti zdravým kontrolám podobně snížena u štíhlých osob s DM2T, obézních bez DM2T, osob bez DM2T s arteriální hypertenzí, osob bez DM2T s hypertriacylglycerolemii i osob bez DM2T s ischemickou chorobou srdeční. Snížená inzulinová senzitivita pak postihuje obzvláště neoxidativní dráhu glukózového metabolismu (syntézu glykogenu). Právě díky clampovým studiím se podařilo prokázat,

že osoby bez diabetu, avšak se syndromem inzulinové rezistence, mají stejně vysoké riziko KV-příhody jako osoby s diabetem [3], a tudíž by měly být léčeny specifikou terapií zvyšující inzulinovou senzitivitu.

### Inzulinová rezistence a aterosklerotické KVO: nevysvětlitelné KV-riziko

Část KV-rizika osob s DM2T není vysvětlitelná klasickými rizikovými faktory. Metanalýza 6 velkých prospektivních KV-epidemiologických studií [4] ukázala, že i s využitím Framingham Cardiovascular Risk Engine lze predikovat jen zhruba 69 % KV-příhod. Podobně ve studii ARIS, která posuzovala vztah karotické IMT a známých KV-rizikových faktorů, jen asi 70 % nárůstu IMT bylo možné přiřadit klasickým KV-rizikovým faktorům.

Antihypertenzivní medikace, statiny i protidiabetické léky významně snižují incidenci KV-komplikací, přesto však zůstává reziduální riziko, které pokrýt nedokážou. Dokládají to i data Národního švédského registru [5], podle nichž mezi lety 1998 a 2014 u osob s DM2T významně poklesla KV-mortalita, přesto však zůstala výrazně vyšší než u osob bez diabetu. A je pravděpodobné, že právě nedostatečné ovlivnění inzulinové rezistence se alespoň částečně podílelo na tomto výsledku.

### Inzulinová rezistence, DM2T a KVO

DM2T je kardiometabolické onemocnění charakterizované komplikacemi mikrovaskulárními (retinopatie, nefropatie, neuropatie) i makrovaskulárními (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, ischemická choroba dolních končetin). Mikrovaskulární komplikace významně závisejí na tíži hyperglykemie (vyjádřené například glykovaným hemoglobinem) a trvání hyperglykemie. Naproti tomu makrovaskulární komplikace závisejí na glykemii jen málo, přitom však zodpovídají za 75 % úmrtí osob s diabetem [6]. Intenzivní léčba diabetu ve studiích ACCORD, ADVANCE či VADT nevedla k význam-

Tab | Syndrom inzulinové rezistence (IRS).  
Upraveno podle [14]

obezita (především viscerální)
porucha glukózového metabolismu (prediabetes, DM2T)
arteriální hypertenze
dyslipidemie (vysoké TAG, nízký HDL-cholesterol, malé denzní LDL-částice)
endotelová dysfunkce
protrombogenní stav
NAFLD/NASH (nealkoholická steatohepatitida)
lipotoxicita
chronický zánět
aterosklerotické KVO
hyperinzulinemie
inzulinová rezistence

nému snížení KV-komplikací. Navíc hlavním antidiabetikem k intenzifikaci léčby byl v těchto studiích inzulin, který dále zvyšoval inzulinovou rezistenci.

## Inzulinová rezistence u KVO a terapeutické intervence

### Životní styl

Sedavý způsob života a obezita zvyšují KV-mortalitu. Většina intervenčních studií s fyzickou aktivitou a dietami sice prokázala krátkodobé pozitivní výsledky, ale v dlouhodobém horizontu se většinou nepodařilo nižší tělesnou hmotnost a pravidelnou fyzickou aktivitu udržet [7,8]. Slibnější efekt má pravděpodobně středomořská dieta, která zlepšuje složky IRS a zároveň je udržitelná [9].

### Antidiabetika zlepšující inzulinovou senzitivitu: tiazolidindiony

Jediná antidiabetika reálně snižující inzulinovou rezistenci představují tiazolidindiony, z nichž je jediným dostupným pioglitazon. Dvě velké prospektivní studie prokázaly pokles KV-příhod a regresi aterosklerotických plátů při terapii pioglitazonem. Ve studii PROactive [10] byl jako sekundární cíl soubor hlavních kardiovaskulárních příhod (3bodový MACE: KV-mortalita, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda) významně snížen o 16 % (HR 0,84;  $p < 0,027$ ), ačkoliv primární cíl (3bodový MACE, revaskularizace koronárního řečiště a tepen dolních končetin) nedosáhl statistické významnosti (HR 0,9;  $p = 0,09$ ). Řada dalších studií pak prokázala, že pioglitazon snižuje riziko KV-příhody v souvislosti se zlepšením inzulinové senzitivity. Je popsáno několik mechanismů účinku pioglitazonu na pokles KV-komplikací. Jedná se jednak o ovlivnění samotného molekulárního mechanismu inzulinové rezistence stimulací dráhy IRS1 a inhibicí MAP kinázové dráhy, potlačení prozápnětlivých a prooxidačních dějů, zlepšení diabetické dyslipidemie, snížení koncentrace FFA v plazmě a jejich mobilizaci z tkání, zlepšení endotelové dysfunkce a zvýšení produkce oxidu dusnatého a adiponektinu, resp. i stimulaci PPAR $\gamma$  receptoru s následným zlepšením mitochondriální energetiky.

Využití pioglitazonu je částečně omezeno obavami ze srdečního selhání, které bylo ve studii PROactive častěji pozorováno, na druhou stranu však u pacientů se známkami srdečního selhání nebyla v této studii zaznamenána vyšší KV-mortalita. V minulosti se rovněž spekulovalo o možném vlivu pioglitazonu na rozvoj karcinomu močového měchýře, avšak ani 10leté sledování téměř 200 000 pacientů tuto souvislost nepotvrdilo [11].

### Metformin

Metformin je někdy považován za lék snižující inzulinovou rezistenci, avšak clampové studie u pacientů, kteří při léčbě metforminem nesnížili svoji tělesnou hmotnost, tento efekt neprokázaly. Hlavním mechanismem účinku metforminu je potlačení jaterní glukoneogeneze. Neurčitý je KV-pří-

nos metforminu, neboť jeho KV-benefit potvrzený ve studii UKPDS byl pozorován jen na malém počtu osob (342) a rozsáhlá metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií s metforminem prokázala KV-přínos jako statisticky nevýznamný [12].

### Inhibitory SGLT2

Inhibice zpětné reabsorpce glukózy v ledvinách empagliflozinem, kanagliflozinem či dapagliflozinem zlepšuje kompenzaci diabetu a zároveň přináší KV-benefit, což v posledních letech doložily studie se všemi dostupnými glifloziny. Pokles KV-příhod byl v těchto studiích pozorovaný již několik týdnů po zahájení, a je tedy nepravděpodobné, že by za tento kardioprotektivní efekt byl zodpovědný antiaterogenní účinek gliflozinu. Větší roli pravděpodobně hrají změny hemodynamické. Mírné zlepšení inzulinové senzitivity je přičítáno snížené glukotoxicitě při zlepšené kompenzaci diabetu.

### Agonisté GLP1a inhibitory DPP4

Na rozdíl od gliflozinů je KV-benefit GLP1 receptorových agonistů (GLP1 RA) pozorovaný v intervenčních studiích více spojen s jejich antiaterogenním efektem. Je to jistě dáno tím, že ovlivňují celou řadu složek IRS (arteriální hypertenzi, dyslipidemii, množství viscerálního/jaterního tuku aj). Další KV-účinky jistě souvisejí i s tím, že GLP1 receptory jsou exprimovány přímo v srdci i cévách. GLP1 RA nezvyšují primárně inzulinovou senzitivitu, ale poklesem tělesné hmotnosti přispívají k mírnému snížení inzulinové rezistence.

Inhibitory DPP4 (gliptiny) nemají přímý vliv na inzulinovou senzitivitu. Jejich hlavním mechanismem účinku je potlačení sekrece glukagonu, v menší míře i zvýšení sekrece inzulínu. Kardiovaskulární intervenční studie s gliptiny prokázaly jejich bezpečnost, avšak KV-přínos nemají.

### Závěr

Makrovaskulární komplikace představují hlavní příčinu úmrtí osob se syndromem inzulinové rezistence, a to jak u obézních osob bez diabetu, s prediabetem i diabetem. Zvýšené KV-riziko nelze přičítat jen klasickým rizikovým faktorům, neboť inzulinová rezistence se jistě na celkovém riziku podílí také. Díky KV-intervenčním studiím známe tři skupiny antidiabetik schopných snižovat 3bodový MACE: tiazolidindiony (pioglitazon), GLP1 RA (liraglutid, semaglutid, dulaglutid) a inhibitory SGLT2 (empagliflozin, kanagliflozin). Současný přístup k léčbě diabetu se stále zaměřuje obzvláště na snižování hyperglykemie, zatímco úprava metabolických abnormalit vedoucích k hyperglykémii a kardiovaskulárním komplikacím bývá přehlížena. Měli bychom proto více preferovat léčbu snižující nejen glykémii, ale i KV-riziko. Z dostupných preparátů jen pioglitazon významně snižuje inzulinovou rezistenci. Nabízí se tak možnost kombinace pioglitazonu s GLP1 RA nebo inhibitorem SGLT2, která by mohla přinést rizikovým pacientům aditivní snížení KV-komplikací [13].

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN 64165.

## Literatura

1. Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T et al. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7(12): e52036. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0052036>>.
2. Ferrannini E, Balkau B, Coppock SW et al. Insulin resistance, insulin response, and obesity as indicators of metabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8): 2885–2892. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-0334>>.
3. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339(4): 229–234. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199807233390404>>.
4. D'Agostino RB sr, Grundy S, Sullivan LM et al. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; 286(2): 180–187. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.286.2.180>>.
5. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 376(15): 1407–1418. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1608664>>.
6. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011; 364(9): 829–841. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1008862>>.
7. Dansinger ML, Tattioni A, Wong JB et al. Meta-analysis: the effect of dietary counseling for weight loss. *Ann Intern Med* 2007; 147(1): 41–50. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-147-1-200707030-00007>>.
8. Anderson JW, Konz EC, Frederich RC et al. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr* 2001; 74(5): p. 579–584. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/74.5.579>>.
9. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(11): 1299–1313. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.073>>.
10. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. 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; 366(9493): 1279–1289. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67528-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9)>.
11. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP et al. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. *JAMA* 2015; 314(3): 265–277. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.7996>>.
12. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017; 60(9): 1620–1629. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4337-9>>.
13. DeFronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(10): 1353–1362. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12982>>.
14. Di Pino A, DeFronzo RA. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocr Rev* 2019; 40(6):1447–1467. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/er.2018-00141>>.