

Přínos blokády IL-6 pro snížení glykemie a inzulinové rezistence u pacientů s revmatoidní artritidou

doc. MUDr. Jakub Závada, Ph.D. Revmatologický ústav, Praha

Souhrn: V poslední době přibývá důkazů svědčících pro významnou roli zánětu a prozánětlivých cytokinů v patogenezi diabetes mellitus 2. typu (DM2T) jak v obecné populaci, tak u pacientů s revmatoidní artritidou. Účinná protizánětlivá léčba může teoreticky vést ke snížení rizika vzniku DM2T nebo ke zlepšení kompenzace již existujícího DM2T u pacientů s revmatoidní artritidou. Inhibice interleukinu 6 má pozitivní vliv na snížení inzulinové rezistence, a může tak být vhodnou volbou u pacientů s revmatoidní artritidou a DM2T nebo rizikovým metabolickým profilem.

Klíčová slova: revmatoidní artritida, zánět, interleukin 6, diabetes mellitus 2. typu

V posledních letech bylo dosaženo významného pokroku v pochopení mechanismů, které se podílejí na patogenezi vzniku diabetu 2. typu (DM2T). Snížení inzulinem stimulovaného příjmu glukózy (inzulinová rezistence) je spojeno s obezitou, stárnutím a nedostatkem fyzické aktivity. Pankreatické ostrůvky reagují na inzulinovou rezistenci zvětšením své hmoty a zvýšením sekrece inzulinu. Pokud však funkční expanze buněk β ostrůvků nedokáže kompenzovat stupeň inzulinové rezistence, dochází ke vzniku DM2T a následně i jeho dlouhodobých makro- a mikrovaskulárních komplikací. Inzulinová rezistence je obvykle přítomna po celou dobu progresu od prediabetu až po pozdější stadia zjevného DM2T.

Mezi hlavní možné mechanismy vysvětlující inzulinovou rezistenci a dysfunkci β buněk u DM2T se obvykle řadí oxidativní stres, stres endoplazmatického retikula, ukládání amyloidu v pankreatu, ektopické ukládání lipidů ve svalch, játrech a pankreatu a lipotoxicita a glukotoxicita – většinou v kontextu nadměrné výživy nebo obezity. Je ale pozoruhodné, že každý z těchto buněčných stresorů také buď vyvolává zánětlivou reakci, nebo je zánětem zhoršován či s ním spojován [1, 2].

Souvislost mezi zánětem, hladinou IL-6 a rizikem vzniku diabetes mellitus 2. typu v obecné populaci a v experimentálních modelech

Předpokládá se, že chronický zánět, který je částečně zprostředkovan cestou interleukinu 6 (IL-6), hraje v patofyziologii DM2T velmi významnou roli. Experimenty na zvířecích modelech i epidemiologická data ukazují na spojitost mezi chronickým zánětem a rizikovými faktory metabolických onemocnění včetně dyslipidemie, hypertenze a poruchy sekrece inzulinu.

V metaanalýze 15 prospektivních studií byly vyšší hladiny IL-6 významně asociovány s vyšším rizikem incidence DM2T a rozsáhlé genetické mendelovské randomizační studie v rámci obecné populace prokázaly, že zánět zprostředkovaný IL-6 se přímo podílí na etiologii DM2T (i když kvantitativní vliv této konkrétní dráhy na riziko onemocnění v obecné populaci je zřejmě relativně malý).

IL-6 může signalizovat prostřednictvím membránově vázaných (cis-signalizace) i rozpustných (trans-signalizace) receptorů IL-6

(IL-6R), a má proto pleiotropní účinky nejen na imunitní buňky, ale i jiné tkáně, jako jsou β buňky slinivky břišní, kosterní sval, tuková tkáň a játra. Chronicky zvýšené hladiny systémového IL-6 jsou asociovány s dysfunkčním metabolismem a homeostázou glukózy a s indukci inzulinové rezistence v játrech a tukové tkáni. IL-6 sám nebo v kombinaci s IL-1 β inhibuje funkci β buněk. Podobně se vliv na metabolismus glukózy, inzulinovou rezistenci, funkci β buněk pankreatu a riziko diabetu přisuzuje zvýšení TNF a IL-1 β , zatímco antagonismus IL-1 β snižuje hyperglykémii a zlepšuje funkci β buněk pankreatu u pacientů s DM2T [3, 4].

Diabetes mellitus 2. typu u pacientů s revmatoidní artritidou

Výskyt DM2T je u pacientů s RA vyšší (17–20 %) než v běžné populaci (8 %), a to nezávisle na užívání glukokortikoidů. Pacienti s RA mají také zvýšenou inzulinovou rezistenci ve srovnání s jedinci bez RA. Průběh revmatického onemocnění bývá u pacientů s RA a diabetem závažnější a tyto pacienti mají také vyšší riziko kardiovaskulárních onemocnění ve srovnání s pacienty, kteří mají buď pouze RA, nebo jen DM2T.

Prospektivní kohortová studie provedená mezi 1 866 pacienty s RA bez DM2T ukázala, že vyšší aktivita RA byla spojena s vyšším rizikem vzniku nového DM2T. Cirkulující hladiny cytokinů a chemokinů byly (na sobě nezávisle) spojeny s rozvojem DM2T. Chronický systémový zánět se tedy podílí jak na patogenezi RA, tak i diabetu. Prozánětlivé cytokiny – IL-6, TNF a IL-1 β – hrají klíčovou roli v patogenezi RA, podílejí se na zánětu synoviální tkáně a na následném poškození kloubů a mají také systémové účinky.

Souvislost mezi protizánětlivou léčbou a parametry glukózového metabolismu u revmatoidní artritidy

Léčbu DM2T a RA může ovlivnit potenciální vliv léčby RA na hladinu glukózy. Perorální glukokortikoidy zvyšují riziko vzniku diabetu u pacientů s RA z důvodu nežádoucích metabolických účinků těchto léků, přičemž vyšší dávky a delší trvání léčby toto riziko zvyšují.

Hydroxychlorochin ale naopak snižuje riziko vzniku diabetu u pacientů s RA a je spojen s příznivým vlivem na glykémii i u pacientů s RA v nepřítomnosti diabetu. Tyto účinky nemusejí nutně souviset s přímým efektem na inzulinovou rezistenci nebo funkci

β buněk pankreatu, ale spíše se snížením zánětu nízkého stupně inhibicí inflamazomu. Metotrexát rovněž snižuje hladinu glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) a riziko vzniku diabetu u pacientů s RA, pravděpodobně nezávisle na inzulinové senzitivitě.

Některé studie prokázaly, že podávání inhibitorů tumor nekrotizujícího faktoru (TNFi), jako je infliximab, etanercept a adalimumab, zlepšuje inzulinovou rezistenci u pacientů s revmatickým onemocněním, zatímco jiné ukázaly rozporuplné výsledky. V menší multicentrické, otevřené, randomizované, kontrolované studii bylo 39 pacientů s RA a DM2T randomizováno k léčbě inhibitorem IL-1 anakinrou nebo TNFi s cílem zhodnotit účinnost těchto léků při kontrole metabolických změn u DM2T. Anakinra prokázala významné zlepšení metabolických změn (snížení procenta glykovaného hemoglobinu, HbA_{1c} %) po 3 měsících i po 6 měsících léčby (hrubý rozdíl 0,93 HbA_{1c} % mezi skupinami), zatímco TNFi nevykázalo významné zlepšení těchto vlastností. Nebyly pozorovány závažné nežádoucí příhody, hypoglykemické epizody ani úmrtí. Recentní metaanalýza asi 2 900 pacientů s DM2T léčených blokátory IL-1 prokázala významné celkové snížení HbA_{1c} o 0,32 %; její součástí byla i studie pacientů s RA a DM2T, která prokázala snížení HbA_{1c} o > 0,8 % [4–6].

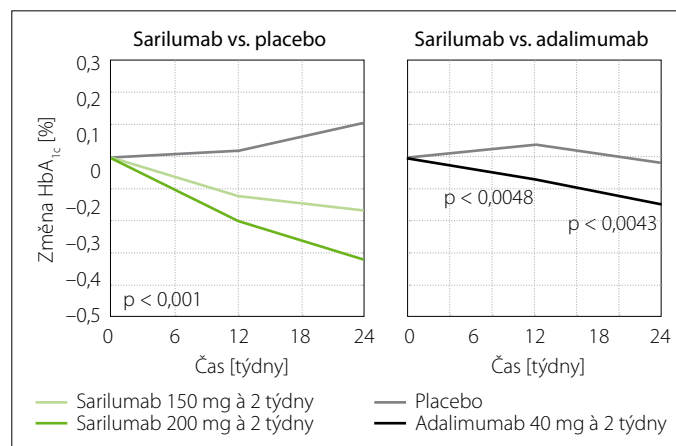
Vliv terapeutické inhibice IL-6 na hladinu HbA_{1c}

Tocilizumab – protilátka proti receptoru IL-6 – zlepšila inzulinovou senzitivitu v malé studii u pacientů bez DM ($n = 11$) během léčby RA. V jiné menší observační studii s tocilizumabem bylo pozorováno zlepšení HbA_{1c} po 6 měsících léčby RA jak u diabetiků ($n = 10$), tak u pacientů bez diabetu ($n = 29$).

Recentně byly publikovány výsledky *post hoc* analýzy tří randomizovaných klinických studií fáze III se sarilumabem, což je lidská monoklonální protilátka blokující podjednotku receptoru specifického pro IL-6 (IL-6R α). Cílem těchto analýz bylo posoudit vliv sarilumabu v monoterapii nebo v kombinaci s konvenčními syntetickými chorobu modifikujícími antirevmatiky (csDMARD) na hladinu HbA_{1c} ve srovnání s placebem (+ metotrexát/csDMARD) nebo monoterapií adalimumabem. Hodnocena byla také bezpečnost a účinnost sarilumabu u pacientů s RA s diabetem nebo bez něj. Tyto *post hoc* analýzy tří klinických studií fáze III u pacientů s RA ukázaly, že sarilumab v monoterapii či v kombinaci s metotrexátem/csDMARD vede k většímu snížení HbA_{1c} než monoterapie adalimumabem nebo placebem (+ metotrexát/csDMARD; obr. 1), a to zejména u pacientů s diabetem. Snížení HbA_{1c} bylo výraznější u pacientů léčených sarilumabem ve srovnání s metotrexátem/csDMARD nebo adalimumabem u pacientů, jejichž výchozí HbA_{1c} byl ≥ 7 %, což je hodnota, která přesahuje cílovou hodnotu $HbA_{1c} < 7$ % doporučenou Americkou diabetologickou asociací (American Diabetes Association), což podporuje možnost zlepšení i udržení homeostázy glukózy.

Je důležité poznamenat, že účinky sarilumabu na HbA_{1c} nebyly ovlivněny současnou léčbou glukokortikoidy. Pozorované snížení HbA_{1c} nebylo možné vysvětlit ani zvýšením hemoglobinu asociovaným s blokádu IL-6R. Nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v bezpečnostním profilu sarilumabu u pacientů s RA v závislosti na (ne)přítomnosti diabetu, ačkoli pacienti s nekontrolovaným

Obrázek 1 Účinky inhibice IL-6R vs. inhibice TNF na glykosylovaný hemoglobin u pacientů s revmatoidní artritidou. Upraveno podle [7].



diabetem, a tedy potenciálně větším rizikem, byli z těchto studií vyloučeni. Tato zjištění jsou uklidňující vzhledem k možným rizikům spojeným s diabetem (např. pacienti se špatnou kontrolou glykemie jsou náchylnější k rozvoji infekcí, zejména pokud jsou starší nebo s větší pravděpodobností užívají perorální glukokortikoidy).

V této analýze byla míra závažných infekcí, oportunních infekcí a infekcí vedoucích k přerušení léčby podobná u pacientů s diabetem i bez něj, a to i přes numericky vyšší míru snížení absolutního počtu neutrofilů (ANC) u pacientů s diabetem. Pacienti s léčeným diabetem jsou ohroženi hypoglykemií, zejména ti, jejichž léčba zahrnuje inzulin nebo inzulinová sekretagoga. V žádné ze studií nebyla hlášena symptomatická nebo biochemická hypoglykemie, přestože přibližně 17 % pacientů s diabetem užívalo ≥ 2 neinzulinové léky snižující hladinu glukózy v krvi a přibližně 8 % užívalo inzulin nebo inzulinové sekretagogum. Modelování k posouzení vlivu současného užívání hydroxychlorochinu, o němž je známo, že vyvolává symptomatickou hypoglykemie, podle stavu diabetika neprokázalo žádnou významnou interakci. Změny lipidového spektra byly srovnatelné mezi pacienty s diabetem či bez něj a nebyla pozorována žádná interakce mezi diabetem a přírůstkem hmotnosti [7].

Závěr

V *post hoc* analýze tří studií byla inhibice IL-6R sarilumabem spojena se snížením HbA_{1c} u pacientů s RA s diabetem i bez něj, které bylo větší než u pacientů léčených placebem nebo adalimumabem a které nebylo možné přičíst pouze změnám CRP, aktivity onemocnění nebo hemoglobinu. K definitivnímu vyhodnocení účinků inhibice IL-6 na glykemické ukazatele, inzulinovou rezistenci a funkci pankreatických β buněk u pacientů s RA a diabetem ale bude zapotřebí prospektivních randomizovaných klinických studií. Bude nutné zhodnotit klinický význam těchto účinků, posoudit rozdíl v inhibici IL-6R, IL-1 β a TNF atd. Žádný bDMARD dosud nebyl doporučen ani schválen pro léčbu diabetu. Lepší pochopení potenciálních rozdílů v účinku blokady IL-6R oproti antagonismu IL-1 β /TNF α na komorbidity u RA by mohlo vést k informovanější individualizované volbě léčby RA.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

- 1 **Akbari, M., et al.**: IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes. *Inflammopharmacology*, 2018, 26, s. 685–698.
- 2 **Pradhan, A. D., et al.**: C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 2001, 286, s. 327–334.
- 3 **Bowker, N., et al.**: Meta-analysis investigating the role of interleukin-6 mediated inflammation in type 2 diabetes. *EBio Medicine*, 2020, 61, s. 103062.
- 4 **Cupido, A. J., et al.**: Dissecting the IL-6 pathway in cardiometabolic disease: A Mendelian randomization study on both IL6 and IL6R. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88, s. 2875–2884.
- 5 **Solomon, D. H., et al.**: Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA*, 2011, 305, s. 2525–2531.
- 6 **Baker, J. F., et al.**: Disease activity, cytokines, chemokines and the risk of incident diabetes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80, s. 566–572.
- 7 **Genovese, M. C., et al.**: Interleukin-6 receptor blockade or TNF α inhibition for reducing glycaemia in patients with RA and diabetes: post hoc analyses of three randomised, controlled trials. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22, s. 206.