# Intenzifikácia inzulínovej liečby diabetu 2. typu u nespolupracujúcej pacientky fixnou kombináciou lixisenatidu a glargínu 100 U/ml

***MUDr. Kamila Babjaková***
*Diabetologická ambulancia Nemocnica AGEL, Košice-Šaca*

**Abstrakt**

Kazuistika opisuje prípad 63-ročnej pacientky s diabetes mellitus (DM) 2. typu nedostatočne kompenzovanej na trojkombinačnej antidiabetickej liečbe metformínom, sulfonyl-ureou a gliptínom. Napriek gastrointestinálnej intolerancii GLP-1 agonistu dulaglutidu pridanie kombinovaného preparátu lixisenatid/glargín viedlo k zlepšeniu postprandiálnych glykémií a metabolickej kompenzácie aj u nespolupracujúcej pacientky bez výskytu nežiaducich gastrointestinálnych účinkov.



## Úvod

Diabetes mellitus je chronické metabolické ochorenie. Predstavuje závažný zdravotnícky a ekonomický problém. Postihuje ľudí vo všetkých vekových kategóriách bez ohľadu na pohlavie. Je spojený s rizikom vzniku mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií. Snahou pri liečbe DM je dosiahnutie individuálnych cieľových hodnôt glykémií s čo najnižším rizikom hypoglykémií v snahe predísť rozvoju chronických komplikácií diabetu. Diabetológia sa v posledných rokoch dynamicky rozvíja. Do praxe sa zavádzajú nové liekové skupiny a technológie. Od nových liekov sa očakáva minimálne riziko hypoglykémie, priaznivý vplyv na telesnú hmotnosť a kardiovaskulárna bezpečnosť. Bezpečná personalizovaná liečba je dnes kľúčový faktor pri výbere antidiabetík. Diabetes mellitus 2. typu je progresívne ochorenie, ktoré u väčšiny pacientov vrátane chorých s dobrou compliance vyžaduje postupnú intenzifikáciu liečby.[1] Diabetes 2. typu je dôsledkom viacerých metabolických porúch: inzulínovej rezistencie, poruchy funkcie β-buniek, zvýšeného výdaja glukózy z pečene, neadekvátnej sekrécie glukagónu a porušeného inkretínového učinku.[2] Medzi najmodernejšie lieky pre liečbu diabetu 2. typu patria lieky založené na účinku inkretínov a tiež inzulínové analógy. Veľkou výhodou pre pacienta je možnosť aplikovať inkretíny s bazálnym inzulínom v jednom podaní.

Liečbu bazálnym inzulínom je možné použiť v rôznych štádiách DM 2. typu, pomocou bazálneho inzulínu účinne ovplyvníme glykémiu nalačno (FPG). Mechanizmus účinku GLP-1 agonistov je komplementárny k bazálnemu inzulínu, ich glukózo-dependentné pôsobenie zvyšuje inzulínovú sekréciu, znižuje sekréciu

glukagónu, spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka a zvyšuje pocit sýtosti. Krátko pôsobiace GLP-1 agonisty (exenatid, lixisenatid) primárne znižujú postprandiálnu glykémiu (PPG) a relatívne menej FPG. Oproti tomu dlhodobo pôsobiace GLP-1 agonisty (albiglutid, dulaglutid, exenatid XR a liraglutid) znižujú výraznejšie FPG a relatívne menej PPG.[3] Lixisenatid má z dostupných GLP-1 agonistov zrejme najsilnejší účinok na postprandiálnu glykémiu.[4] Kardiovaskulárna bezpečnosť lixisenatidu bola sledovaná v štúdii ELIXA, v ktorej bol dokázaný neutrálny vplyv liečby lixisenatidom na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu v porovnaní s placebom, u pacientov na štandardnej liečbe a s anamnézou nedávnej kardiovaskulárnej príhody.[5]

**Kazuistika**

63-ročná pacientka mala diagnostikovaný DM 2. typu v roku 2014. Do 08/2019 bola sledovaná v inej diabetologickej ambulancii. V 08/2019 prišla pacientka do našej ambulancie na trojkombinačnej liečbe: metformín 1 000 mg 1-0-1, gliklazid MR 60 mg 1-0-0, linagliptín 5 mg 1-0-0.

Telesná hmotnosť pacientky pri prvom vyšetrení bola 88 kg, telesnú výšku má 158 cm (BMI 35,3 kg/m²). Vstupné laboratórne parametre boli nasledovné: GP 13,0-6,9 mmol/l, glykovaný hemoglobín ($HbA_{1c}$) 8,3% (DCCT), TCH 3,7 mmol/l, HDL 1,16 mmol/l, LDL 2,3 mmol/l, TAG 1,5 mmol/l.

Pacientka sa lieči na artériovú hypertenziu, hepatopatiu s miernou biochemickou aktivitou pri steatóze pečene a hyperurikémiu.

V 08/2019 bol z liečby vynechaný linagliptín a do liečby pridaný GLP-1 agonista dulaglutid. Avšak pacientka netolerovala liečbu dulaglutidom pre tráviace ťažkosti.

Preto bol v 09/2019 dulaglutid vynechaný a do liečby bol pridaný empagliflozín. Avšak pacientka netolerovala ani empagliflozín, udávala pri liečbe empagliflozínom bolesti hlavy a tráviace ťažkosti.

Pacientka odmietala v 10/2019 dennú aplikáciu inzulínu. Preto bola od 10/2019 zvýšená dávka gliklazidu MR na 120 mg denne a do liečby bol vrátený linagliptín.

Ďalšia kontrola bola realizovaná v 01/2020. Laboratórne došlo k zhoršeniu glykemickej kompenzácie, vzostupu $HbA_{1c}$ na 9,2 %. Hmotnosť pacientky ostala bez zmeny. Pre neuspokojivú metabolickú kompenzáciu bolo indikované pridanie bazálneho inzulínu glargín 300 U/ml. Pacientka bola edukovaná o titrácii inzulínu, na plánovanú kontrolu s výsledkami selfmonitoringu v 02/2020 sa nedostavila.

V 05/2020 bola realizovaná telefonická konzultácia pre postprandiálne hyperglykémie po raňajkách, bazálny inzulín vytitrovala do dávky 28 jednotiek s. c..

V 05/2020 bol k liečbe bazálnym inzulínom prechodne pridaný inzulínový prandiálny analóg glulizín k raňajkám ako prechodné riešenie do času plánovanej kontroly.

Ďalšia kontrola bola realizovaná v 06/2020, pri nej bola dokumentovaná neuspokojivá metabolická kompenzácia: $HbA_{1c}$ 9,5 % (DCCT), glykémia nalačno 9,19 mmol/l, postprandiálne glykémie pri selfmonitoringu sa pohybovali od 10 do 20 mmol/l. Najvyššie hodnoty glykémií boli po raňajkách, hmotnostný prírastok bol +1 kg. Bazálny inzulín pacientka v priebehu mesiaca vytitrovala na 36 jednotiek, glulizín zvýšila postupne na 18 jednotiek k raňajkám, napriek tomu pretrvávali hyperglykémie po raňajkách.

V 06/2020 bol z liečby vynechaný glargín 300 U/ml, glulizín a linagliptín. Do liečby bol pridaný kombinovaný preparát lixisenatid/glargín 100 U/ml (iGlarLixi) a rýchlo vytitrovaný z úvodnej dávky 30 jednotiek na 35 jednotiek. Pacientka bola poučená o titrácii lieku. Na kontrolu s výsledkami selfmonitoringu po mesiaci sa nedostavila.

Na ďalšiu plánovanú kontrolu prišla v 10/2020. Bolo dokumentované zlepšenie metabolickej kompenzácie, došlo k poklesu $HbA_{1c}$ na 8,7 % (DCCT), glykémia nalačno bola 7,6 mmol/l. Došlo aj k zlepšeniu postprandiálnych glykémií pri selfmonitoringu. Pacientka napriek poučeniu o potrebe titrácie netitrovala inzulín podľa odporúčania a ostala na 35 jednotkách iGlarLixi. Počas liečby kombinovaným preparátom iGlarLixi došlo u pacientky k poklesu telesnej hmotnosti o 1 kg, liečbu tolerovala bez nežiaducich gastrointestinálnych účinkov, ocenila aplikáciu inzulínu 1 x denne.

## Diskusia

Dlhodobý priebeh DM 2. typu je sprevádzaný poklesom endogénnej sekrécie inzulínu. V čase, keď je DM 2. typu plne rozvinutý, množstvo β-buniek je znížené o 40 – 65 % a tento pokles pokračuje s dĺžkou trvania ochorenia.[6] Liečba inzulínom je tak nevyhnutná pri dlhotrvajúcom diabete s poklesom endogénnej inzulínovej sekrécie. Postupná progresia diabetu vyžaduje postupnú intenzifikáciu liečby.

U obéznej pacientky nedostatočne kompenzovanej na trojkombinačnej antidiabetickej liečbe metformínom, sulfonylureou a gliptínom bola v prvom kroku zvolená zmena gliptínu na GLP-1 agonistu dulaglutid v snahe redukovať telesnú hmotnosť a zlepšiť metabolickú kompenzáciu diabetu. Avšak pre intoleranciu zo strany gastrointestinálneho traktu sa liečba po 3 týždňoch musela ukončiť. GLP-1 agonista bol nahradený SGLT2 inhibítorom – empagliflozínom. Avšak pacientka netolerovala ani liečbu empagliflozínom. Pre nesúhlas s dennou aplikáciou inzulínu bola dávka gliklazidu navýšená do maximálnej povolenej dennej dávky do najbližšej kontroly. Táto úprava liečby však neviedla k zlepšeniu metabolickej kompenzácie. Pre zhoršenie metabolickej kompenzácie bol k antidiabetickej liečbe pridaný bazálny inzulín. Optimálne by bolo v tomto kroku pridanie kombinovaného preparátu iGlarLixi, avšak na Slovensku je vzhľadom na platné indikačné obmedzenia možné pridať u pacienta nedostatočne kompenzovaného na antidiabetickej liečbe v prvom kroku len samotný bazálny inzulín, nie je možné použiť kombinovaný preparát bazálny inzulín/GLP-1 agonista. Dáta z klinických štúdií nám ukazujú, že ak porovnávame fixnú kombináciu bazálneho inzulínu a GLP-1 agonistu s liečbou samotným bazálnym inzulínom, kombinovaná liečba je superiórna v znižovaní $HbA_{1c}$ a jej ďalšími prínosmi sú zabránenie prírastku hmotnosti, znížené riziko hypoglykémií a nižšia potrebná celková denná dávka inzulínu.[7] Prechodne bol pre postprandiálne hyperglykémie po raňajkách pridaný k raňajkám glulizín. Riešenie bolo núdzové v čase pandémie COVID-19, nakoľko v tom čase pre prekročenú kapacitu ambulancie nebolo možné ihneď realizovať odbery a kontrolu. Pre nedosiahnutie optimálnej glykemickej kompenzácie na orálnej antidiabetickej liečbe a bazál plus režime bol indikovaný prechod na kombinovaný preparát iGlarLixi. Pre nespoluprácu pacientka netitrovala inzulín podľa odporúčania. Napriek tomu, že nebol iGlarLixi titrovaný, došlo k zlepšeniu postprandiálnych glykémií a zlepšeniu glykovaného hemoglobínu. Pacientka bola aj pri poslednej kontrole opakovane poučená o potrebe titrácie inzulínu za účelom ďalšieho zlepšenia metabolickej kompenzácie. iGlarLixi vo fixnej kombinácii je výbornou možnosťou, ako pacientovi s DM 2. typu intenzifikovať liečbu bez navyšovania počtu aplikovaných injekcií a bez výraznejšieho rizika hypoglykémie. Je to veľmi dôležité a pozitívne pre compliance pacienta k dlhodobej liečbe. Ďalšou výhodou fixnej kombinácie je zníženie gastrointestinálnych nežiaducich účinkov, ktoré sa objavujú pri aplikácii GLP-1 agonistov samostatne. Vďaka pomalšej titrácii lixisenatidu nedošlo k výskytu gastrointestinálnych nežiaducich účinkov. K liečbe GLP-1 agonistom má význam vrátiť sa aj u pacientov, ktorí netolerovali podávanie GLP-1 agonistu samostatne. Počas celej doby liečby kombinovaným preparátom sa nevyskytla hypoglykémia.

## Záver

Fixná kombinácia iGlarLixi je možnosťou, ako aj nespolupracujúcemu pacientovi s DM 2. typu na bazálnom inzulíne intenzifikovať liečbu bez navýšenia počtu aplikovaných injekcií za účelom zlepšenia metabolickej kompenzácie. Liečba minimalizuje riziko vzniku hypoglykémie. Postupná titrácia GLP-1 agonistu lixisenatidu znižuje riziko nežiaducich gastrointestinálnych účinkov. Lixisenatid potláča vzostup telesnej

hmotnosti, ktorý je pozorovaný pri podávaní samotného bazálneho inzulínu. Zjednodušenie liečebného režimu (aplikácia 1 x denne, menej náročné zlaďovanie
s príjmom potravy) vedie k lepšej adherencii k liečbe, a tým aj k zlepšeniu metabolickej kompenzácie.

*Literatúra*


1. *Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the AmericanDiabetes Association and the European Association for theStudy of Diabetes. Diabetes Care 2015;38:140–9.*
2. *DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care 2013;36(Suppl 2):S127–38.*
3. *Anderson SL, Trujillo JM. Basal insulin use with GLP-1 receptor agonists. Diabetes Spectr 2016;29:152–60.*
4. *Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Mery A, et al. Contrasting effects of lixisenatide and liraglutide on postprandial glycemic control, gastric emptying, and safety parameters in patients with type 2 diabetes on optimized insulin glargine with or without metformin: a randomized, open-label trial. Diabetes Care2015;38:1263–73.*
5. *Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med2015;373:2247–57.*
6. *Saisho Y. β-cell dysfunction: Its critical role in prevention and management of type 2 diabetes. World J Diabetes 2015;6:109–24.*
7. *Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the LixiLan-O randomized trial. Diabetes Care 2016;39:2026–35.*


*Kazuistika je prípadom z reálnej klinickej praxe. Odpoveď na liečbu sa môže u konkrétneho pacienta líšiť.*