

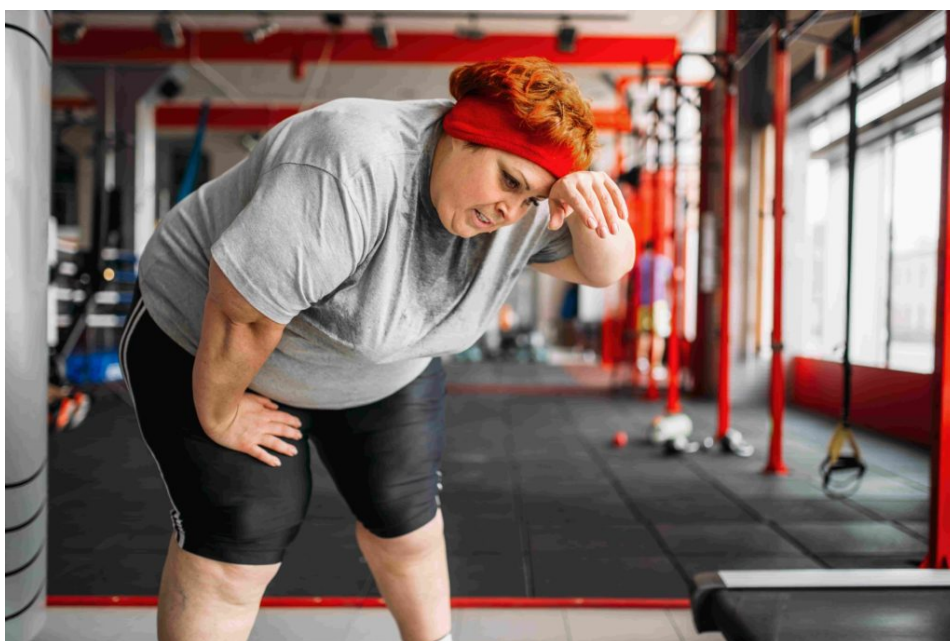
Vplyv fixnej kombinácie glargín 100 U/ml a lixisenatid (iGlarLixi) na metabolickú kompenzáciu u extrémne obéznej diabetičky 2. typu

MUDr. Gabriela Lacková

Diabetologická ambulancia DIA-MAX s. r. o., Levice

Abstrakt

Kazuistika opisuje 55-ročnú pacientku s niekoľko rokov trvajúcim diabetes mellitus 2. typu (DM2) a metabolickým syndrómom vrátane kombinovanej dyslipoproteinémie s prevahou zvýšenia triglyceridov, obezity III. stupňa a artériovou hypertenziou, u ktorej sa liečbou fixnou kombináciou iGlarLixi podarilo zoptimalizovať glykemickú kompenzáciu.



Úvod

Kombinácia GLP-1 receptorových agonistov (GLP-1 RA) s bazálnym inzulínom má aditívny účinok na zníženie glykemických parametrov (bazálny inzulín ovplyvňuje hlavne glykémiu nalačno a GLP-1 RA postprandiálne glykémiu) pri nižšej dávke inzulínu bez zvýšeného rizika hypoglykémie. Minimalizovaný je tiež vzostup hmotnosti pri tejto kombinácii. Táto kombinácia je odporúčaná aj v najnovšej konsenzuálnej správe EASD/ADA z roku 2018. Už niekoľko rokov môžeme používať na Slovensku fixnú kombináciu inzulínu degludek s liraglutidom a od júla 2019 aj fixnú kombináciu inzulínu glargín 100 U/ml s lixisenatidom (iGlarLixi). Program klinických štúdií s fixnou kombináciou inzulínu glargín 100 U/ml s lixisenatidom (iGlarLixi) prebehol pod názvom LixiLan. Tento program podrobne hodnotil účinnosť a bezpečnosť liečby pomocou tejto fixnej kombinácie u diabetikov 2. typu nedostatočne kompenzovaných perorálnymi antidiabetikami (PAD) a tiež inzulínom.

Podľa európskej liekovej agentúry (EMA) je fixná kombinácia inzulínu glargín 100 U/ml s lixisenatidom (iGlarLixi) indikovaná na liečbu dospelých s nedostatočne kontrolovaným diabetes mellitus 2. typu s cieľom zlepšiť glykemickú kontrolu ako doplnok k diéte a cvičeniu, v kombinácii s metformínom a inhibítormi SGT-2 alebo bez nich. Podľa v súčasnosti platných indikačných obmedzení v Slovenskej republike sa hradená liečba môže indikovať u pacientov s nedostatočne kompenzovaným DM2T ($HbA_{1c} > 7\%$ DCCT), ktorí sú liečení akoukoľvek kombinovanou liečbou obsahujúcou bazálny inzulín. Ak po 6

mesiacoch liečby nedôjde k poklesu HbA_{1c} aspoň o 0,5 % oproti východiskovej hodnote, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou.

Popis samotného prípadu

55-ročná pacientka sa lieči na diabetes mellitus 2. typu od novembra 2010. Už pri prvom diabetologickom vyšetrení zistená obezita III. stupňa, hmotnosť pri výške 168 cm bola 130 kg, BMI 46,06 kg/m². Pacientke bola odporúčaná diéta a redukcia hmotnosti. Od apríla 2011 liečená metformínom v dávke 500 mg 1 x denne, laboratórne HbA_{1c} 7 % DCCT, C-peptid 5,85 ng/ml, BMI stúpa až na 48,89 kg/m². V roku 2012 kolíše hmotnosť od 130 do 138 kg, HbA_{1c} 7,2 %. Od decembra 2012 pridaný do liečby derivát sulfonylurey gliklazid v dávke 2 x 30 mg. Pre sklon k hypoglykémiam bolo nutné gliklazid vysadiť, preto zvýšená dávka metformínu na 2 x 850 mg a do liečby pridaný sitagliptín v dávke 100 mg/deň. V júni 2012 dochádza k úprave kompenzácie, s HbA_{1c} 6 %, v auguste 2012 je hmotnosť 136 kg, BMI 48,19 kg/m². V liečbe pacientka pokračuje fixnou kombináciou sitagliptín 50 mg/metformín 850 mg 2 x denne. V decembri 2012 je HbA_{1c} 6,6 %, hmotnosť 136 kg, BMI 48,19 kg/m², obvod pásu 130 cm. Pre hypertriglyceridémiu pridaný do liečby fenofibrát v dávke 215 mg.

V apríli 2013 je hmotnosť 138 kg, BMI 48,89 kg/m², glykémia nalačno 6,7...8,7 mmol/l, PPG 7,4...10,1 mmol/l, TG 3,62 mmol/l, objavuje sa albuminúria ako prejav diabetickej nefropatie. Pacientka sa lieči aj na arteriálnu hypertenziu, v liečbe irbesartan, po ACEI mala kašeľ.

V januári 2014 upravená dávka fixnej kombinácie sitagliptín 50 mg/metformín 1 000 mg 2 x denne. V marci 2013 pacientka absolvovala hysterektómiu pre myomatózne uterus a opakované metrorágie. HbA_{1c} 6,1 %, pokračuje v liečbe sitagliptín/metformín, zmiešaná dyslipidémia liečená atorvastatínom. V septembri 2014 klesla hmotnosť na 126 kg, BMI 44,64 kg/m², HbA_{1c} 6,5%. Pokračuje v nastavenej terapii.

V júni 2015 je HbA_{1c} 7,5 %, glykémia nalačno 7,6 mmol/l, celkový cholesterol 4,64 mmol/l, LDL 2,7 mmol/l, TG 3,62 mmol/l, pretrváva makroalbuminúria. V decembri 2017 je hmotnosť 129 kg, HbA_{1c} 6,4%, pokračuje v liečbe fixnou kombináciou sitagliptín/metformín.

V júli 2018 dochádza k zhoršeniu kompenzácie, HbA_{1c} 7,6 %, preto do liečby pridaný gliklazid 30 mg. V decembri 2018 je HbA_{1c} 7,9 %, táto hodnota je zistená aj v júli 2019, preto pacientke navrhnuté pridanie bazálneho inzulínu do liečby. Pridaný glargín 100 U/ml v dávke 16 j. večer s. c., postupná titrácia až na dávku 36 j..

V novembri 2019 je hmotnosť 129 kg, BMI 45,71 kg/m², obvod pásu 121 cm, glykémia nalačno 8,1 mmol/l, celkový cholesterol 4,21 mmol/l, TG 4,05 mmol/l, HbA_{1c} 8,3 %. Preto dochádza k úprave liečby, vysadený bazálny inzulín a iniciovaná liečba fixnou kombináciou glargín 100 U/ml a lixisenatid 33 µg (iGlarLixi) v dávke 30 j. s. c. ráno pred raňajkami. Z PAD ponechaný len metformín v dávke 2 x 1000 mg. Postupná titrácia iGlarLixi na 34 j. (december 2019), 36 j. (január 2020). Z komplikácií diabetu je prítomná aj polyneuropatia. Laboratórne parametre vo februári 2020: glykémia nalačno 9,97 mmol/l, celkový cholesterol 3,19 mmol/l, TG 2,0 mmol/l, HbA_{1c} 6,1 %. V marci 2020 bola hospitalizovaná na internom oddelení pre tromboflebitídu ľavej dolnej končatiny, liečená nízkomolekulárnym heparínom. V tom čase bola dávka iGlarLixi 39 j. s. c. pred večerou, počas hospitalizácie prechodne pridaný aj gliklazid v dávke 60 mg ráno, neskôr dávka iGlarLixi 40 – 42 j.. Hmotnosť prechodne 135 kg pri imobilizácii.

V júni 2020 kontrolný HbA_{1c} 5,1%, vysadený gliklazid, úprava dávky iGlarLixi na 38 j. s. c., ktorý je opäť podávaný ráno pred raňajkami. Hmotnosť je 131 kg, BMI 46,41 kg/m².

Počas kontroly v októbri 2020 je hmotnosť 131 kg, BMI 46,41 kg/m², glykémia nalačno 7,2 mmol/l, HbA_{1c} 4,8 %, celkový cholesterol 3,2 mmol/l, LDL 2,2 mmol/l, TG 2,8 mmol/l, urea a kreatinín v norme, bez mikroalbuminúrie. Pacientka pokračuje v liečbe iGlarLixi v dávke 42 j. s. c. a metformín 1 000 mg.

Diskusia

Fixná kombinácia iGlarLixi je efektívna a dobre tolerovaná možnosť intenzifikácie liečby DM 2 (nielen u pacientov na inzulínovej liečbe, ale aj na liečbe PAD), ako ukázali výsledky klinických štúdií LixiLan-L(1) a LixiLan-O. Vzhľadom na komplementárnosť účinku oboch liečiv v prípravku poskytuje oproti monoterapii viacero výhod:

1. je účinnejšia na glykemické parametre
2. dosahuje lepšie výsledky z hľadiska bezpečnosti, tolerance, hmotnostného prírastku.

V kazuistike tejto pacientky s DM 2. typu a metabolickým syndrómom vrátane obezity III. stupňa liečenou PAD a inzulínom pri zhoršenej metabolickej kompenzácií s HbA_{1c} 8,3 % bola inicializovaná liečba fixnou kombináciou glargín 100 U/ml a lixisenatid 33 µg (iGlarLixi). Dôvodom zhoršenia bola progresia ochorenia. Vzhľadom na hyperglykémie nalačno aj po jedle a na obezitu bola zvolená taká liečba, ktorá by bola dostatočne účinná a bez rizika ďalšieho nárastu telesnej hmotnosti. Ďalšími výhodami je jednoduchý a flexibilný režim, selfmonitoring a nízke riziko hypoglykémii.

Záver

Fixná kombinácia glargín 100 U/ml a lixisenatid 33 µg (iGlarLixi) sa ukázala ako vhodná alternatíva u 55-ročnej pacientky s DM 2. typu a metabolickým syndrómom vrátane obezity III. stupňa s BMI nad 45 kg/m². Došlo k poklesu HbA_{1c} z 8,3 % na 4,8 % v priebehu 11 mesiacov. U pacientky vymizla mikroalbuminúria, obličkové funkcie sú v norme. Zatiaľ bez priaznivého ovplyvnenia hmotnosti, keďže stav bol komplikovaný tromboflebitídou ĽDK. V budúcnosti preto bude pacientke ponúknutá alternatíva bariatrickej chirurgie.

Literatúra

1. Schroner Z. Fixná kombinácia bazálneho inzulínu glargín 100 U/ml s agonistom GLP1-receptorov lixisenatidom: klinické štúdie a ich implikácia do klinickej praxe. Diab Obez 2019; 19(38): 115–11.
2. Davies MJ, Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2018; 61(12): 2461–2498. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>.
3. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C et al. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. Diabetes Care 2016; 39(11): 1972–1980. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc16-1495>.
4. 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(11): 2026–2035. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc16-0917>.
5. Suliqua SPC. MZSR.

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