
Dulaglutid jako alternativa prandiálního inzulínu v léčbě diabetu 2. typu

Barbora Doležalová^{1,2}

¹Fakulta zdravotnických studií, Univerzita Pardubice

²INTENDIA klinika s.r.o., Chrudim

Souhrn

Případová studie popisuje průběh léčby u pacienta s přechodným souběhem diabetes mellitus 2. typu se sekundárním diabetem při léčbě kortikoidy. Pokles renální funkce vedl k nutnosti přechodu na intenzifikovanou inzulínovou terapii. Po stabilizaci nefropatie byla provedena úspěšná změna léčebného režimu na kombinaci bazálního inzulínu s agonistou GLP-1 receptorů dulaglutidem. Mezi hlavní benefity nové léčebné kombinace patří především zlepšení kompenzace diabetu, současně však i zjednodušení léčby, menší nároky na selfmonitoring glykemií, nižší riziko hypoglykemie a z dlouhodobého hlediska snížení rizika kardiovaskulárních komplikací.

Summary

Dulaglutide as an alternative for short-acting insulin in type 2 diabetes treatment

The case study refers to a patient with both type 2 diabetes mellitus and secondary diabetes due to corticosteroid treatment. The decline of renal function lead to intensified insulin therapy. After stabilization of nephropathy, a successful switch to the combination of basal insulin with GLP-1 receptor agonist dulaglutide was accomplished. The benefits of the new therapeutic combination include improved glycaemic control, simplification of the treatment, decreased demand for blood glucose self-monitoring, lower risk of hypoglycaemia, and lower risk of cardiovascular events in the long-term perspective.

Klíčová slova

- diabetes mellitus
- dulaglutid

Keywords

- diabetes mellitus
- dulaglutide

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu je chronické metabolické onemocnění, které většinou není možné zcela vyléčit. Léčebná strategie je zaměřena zejména na prevenci chronických komplikací a udržení kvality života.¹ K tomuto cíli směřujeme prostřednictvím dosažení cílové kompenzace glykemií při využití takového léčebného režimu, který je pro pacienta proveditelný a akceptovatelný a zahrnuje léčiva s prokázanou kardiovaskulární proektivitou.

Diabetes mellitus 2. typu tedy pacienta doprovází zpravidla mnoho let a v dosažené kompenzaci se odráží nejen postupná progrese různých patofyziologických procesů, ale také další onemocnění, která s diabetem primárně nesouvisí. Někdy si doprovodná onemocnění vyžadají intenzifikaci léčby diabetu.

Historicky byla intenzifikovaná inzulínová terapie vnímána jako neúčinnější léčba diabetes mellitus 2. typu a dřívější doporučené postupy nepočítaly s možností deintenzifikace.² S příchodem moderních inzulínových preparátů a léků ze skupiny agonistů GLP-1 receptorů se však situace změnila. Kazuistika

popisuje situaci, kdy deintenzifikace léčby zlepšila kompenzaci diabetes mellitus a pacientem je přijímána příznivěji než předchozí léčebný režim.

Kazuistika

Pacient (*1952) se pro diabetes mellitus 2. typu léčil od roku 2005, ale hyperglykémii měl již několik let předtím, než byla nasazena farmakoterapie. Sledování praktickým lékařem bylo nesystematické. Do specializované ambulance byl pacient odeslán v květnu 2013 s hodnotou glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) 89 mmol/mol, tato hodnota byla ale zjištěna již v říjnu 2012 a nové vyšetření od té doby nebylo provedeno. Důvodem k odeslání bylo celkové zhoršení zdravotního stavu, zvýšený krevní tlak a otoky dolních končetin. Současně byl pacient odeslán i na nefrologii. Praktickým lékařem byl předepisován gli-mepirid 3 mg 1× denně a metformin 850 mg 3× denně, ten však pacient neužíval z důvodu gastrointestinální intolerance.

Při prvním vyšetření na diabetologii byly k dispozici hodnoty glykemie 9,94 mmol/l nalačno a 6,1 mmol/l postprandiálně, což nekorelovalo s poslední hodnotou HbA_{1c} před sedmi

měsíci. Kvůli otokům dolních končetin byl vyšetřen kreatinin (85 $\mu\text{mol/l}$), byla vysoká sedimentace 62/106 a středně závažná proteinurie, krevní tlak (TK) 152/87 mmHg, hmotnost 98 kg (BMI 29,6 kg/m^2). V léčbě jsme ponechali glimepirid 3 mg a s pacientem jsme se domluvili na titraci dávky metforminu podle tolerance.

Na první kontrolu v srpnu 2013 pacient přišel s řadou zpráv z nefrologie. V regionální nefrologické ambulanci byl konstatován nefrotický syndrom a pacient byl referován na univerzitní pracoviště, kde byla v červenci 2013 provedena biopsie ledviny s nálezem membranózní nefropatie. V průběhu dvou měsíců byla nastavena komplexní farmakoterapie, která zahrnovala imunosupresi (prednison 20 mg denně, cyklosporin A), léčbu hypertenze (ramipril, rilmenidin, furosemid, hydrochlorothiazid/amilorid), fluvastatin, inhibitor protonové pumpy a nízkomolekulární heparin. Léčba diabetes mellitus nebyla měněna, stále užíval glimepirid 3 mg denně a s pomocí titrace dávky dobře toleroval metformin 2×850 mg denně. HbA_{1c} byl 59 mmol/mol, C-peptid 5,23 $\mu\text{g/l}$, glykemie 5,18 a 9,1 mmol/l, kreatinin 91 $\mu\text{mol/l}$. I přes nastavenou farmakoterapii měl TK 155/79 mmHg, hmotnost se snížila o 3 kg na 95 kg. Léčbu jsme ponechali, pacient byl edukován o vlivu kortikoterapie na glykémii a naučili jsme jej selfmonitoringu glykemie.

V dalších měsících byla léčba vedena především nefrology, dávka prednisonu byla mezi 5–20 mg denně, kolísala i glomerulární filtrace mezi 0,4–0,8 ml/s. V květnu 2014 jsme se proto při HbA_{1c} 85 mmol/mol rozhodli ukončit léčbu metforminem i glimepiridem a přistoupili jsme k léčbě intenzifikovaným inzulínovým režimem (lispro 4–4–4 U s.c. před jídly, glargin 10 U s.c. na noc). S pomocí selfmonitoringu glykemických profilů, profesionální týdenní kontinuální monitorace pomocí real-time CGM a častých e-mailových komunikací jsme dávku rychle navýšili na celkově cca 40 jednotek prandiálního a 30 jednotek bazálního inzulínu denně. S kolísající dávkou prednisonu se často měnila i dávka inzulínu. Problémem byla vysoká variabilita glykemií mezi jednotlivými dny, kdy období vysokých glykemií bylo vystřídáno náhlým zlepšením na několik dní. Hypoglykemie pacient nezaznamenal, avšak byly ojediněle patrné v CGM. I přes intenzivní úsilí jak pacienta, tak lékaře se HbA_{1c} udržoval na hodnotách mezi 80–100 mmol/mol. V květnu 2015 jsme však při týdenní CGM zjistili průměrnou glykémii 7,55 mmol/l (s průměrnou odchylkou 2,53 mmol/l), což odpovídá HbA_{1c} 46 mmol/mol.³

Další komplikace se objevila počátkem roku 2015, kdy si pacient stěžoval na tlaky v prsou a zvětšení prsních žláz, bez výtoků z prsních bradavek. Byla zjištěna zvýšená hodnota prolaktinu 23,3 $\mu\text{g/l}$. Byla zavedena léčba kabergolinem 0,5 mg jednu týdně, po níž se hodnota prolaktinu normalizovala a potíže odezněly. Magnetická rezonance hypofýzy neprokázala adenom, proto jsme se přiklonili k hypotéze, že ke zvýšení prolaktinu došlo následkem polyfarmakoterapie zahrnující mimo jiné kortikoidy a verapamil.⁴ Nefrolog provedl záměnu verapamilu za amlodipin, pro otoky dolních končetin bylo ale nutno se k verapamilu vrátit a prednison nebylo vůbec možné vysadit. Léčba kabergolinem proto pokračuje dosud v dávce 0,25 mg týdně a pacient je asymptomatický.

V roce 2016 trvala neuspokojivá kompenzace diabetu s HbA_{1c} 65–80 mmol/mol. Původní inzulínové preparáty byly postupně nahrazeny kombinací humánního inzulínu typu regular před jídly a inzulínového analoga glargin 300 U/ml. Dávka se pohybovala kolem 40 jednotek prandiálního inzulínu denně a 50 jednotek glarginu 300 U/ml denně, přetrvávala velká variabilita hodnot glykemií mezi jednotlivými dny.

V roce 2017 se stabilizovala nefropatie a byla ukončena imunosuprese kortikoidy, byla ponechána malá dávka cyklosporinu A. Od té doby se glykemie stabilizovaly, HbA_{1c} se pohyboval mezi 60–70 mmol/mol. Mohli jsme postupně snížit inzulín na souhrnné denní dávky kolem 30 jednotek prandiálního a 38 jednotek bazálního inzulínu s.c.

Při kontrole v říjnu 2019 byla ranní glykemie 6,5 mmol/l, HbA_{1c} 70 mmol/mol, kreatinin 135 $\mu\text{mol/l}$, hmotnost 100 kg (BMI 30,19 kg/m^2). S ohledem na zvýšení HbA_{1c} v porovnání s předchozími hodnotami byla pacientovi navržena úprava léčby: ponechání bazálního inzulínu glargin 300 U/ml v dávce 38 jednotek před spaním s.c. a nahrazení prandiálního inzulínu dulaglutidem $1 \times$ týdně 1,5 mg s.c. V den první aplikace dulaglutidu si naposledy aplikoval inzulín HM-R (poslední dávka byla 12–10–8 IU s.c.).

Převod z prandiálního inzulínu na dulaglutid byl navržen z několika důvodů:

- snaha o zlepšení neuspokojivé kompenzace diabetu,
- zjednodušení léčebného režimu, snížení počtu podkožních aplikací léků,
- snížení nároku na selfmonitoring glykemií,
- příslib redukce hmotnosti jako vedlejšího benefitu,
- pozitivní vliv dulaglutidu na výskyt kardiovaskulárních komplikací⁵,
- úprava úhradových podmínek pro kombinaci bazálního inzulínu a GLP-1RA,
- nezávislost podávání dulaglutidu na úrovni glomerulární filtrace.

Pacient byl edukován o způsobu aplikace dulaglutidu autoinjektorem, dále o možných vedlejších účincích ve smyslu pocitu na zvracení, byla navržena úprava stravovacího režimu, zmenšení porcí.

Po 14 dnech léčby byla provedena telefonická kontrola, pacient léčbu toleroval velmi dobře, zaznamenal snížení chuti k jídlu, ale neměl trávicí obtíže. Celkově nový režim hodnotil velmi příznivě a přál si v něm pokračovat.

V lednu 2020, po třech měsících léčby, se hodnota HbA_{1c} zlepšila na 59 mmol/mol s ranní glykemií 6,4 mmol/l. Hmotnost se snížila o 6 kg na 94 kg. Renální funkce se nezměnily. Během ledna se několikrát vyskytla ranní hypoglykemie, proto byla upravena dávka bazálního inzulínu na 30 jednotek s tím, že při opakování hypoglykemie může pacient samostatně snížit po 2 jednotkách až na 20 jednotek.

Zatím poslední kontrola proběhla v květnu 2020. Pacient skutečně postupně snížil dávku glarginu 300 U/ml na 20 jednotek denně, poslední profil glykemií byl s hodnotami 5,2 až 8 mmol/l. Zlepšil se opět HbA_{1c} na 50 mmol/mol a hmotnost se stabilizovala na 93 kg (celkem za léčbu dulaglutidem -7 kg).

Pacient léčbu toleruje bez nežádoucích účinků. Po zkušenosti s intenzifikovanou inzulínovou terapií vnímá nový léčebný režim jako velký pokrok.

Závěr

Diabetes mellitus je onemocnění, v jehož kompenzaci se zrcadlí mnoho různých vlivů – od adherence nemocného k dietě a pravidelnému režimu přes schopnost upravovat si dávky inzulínu až po souběžné nemoci a další užívané léky. Případ popsán v kazuistice zachycuje situaci, kdy se kompenzace diabetes mellitus 2. typu zhoršila při souběhu s léčbou kortikoidy a vyžádala si přechod na intenzifikovaný inzulínový režim. Pokud však toto náročné léčebné schéma nevede k uspokojivé kompenzaci, je vhodné zvážit i alternativu v podobě kombinace bazálního inzulínu s agonistou GLP-1 receptoru.

Při přechodu na dulaglutid pacient ocenil podstatné snížení počtu injekčních aplikací (z 28 injekcí týdně na 8 injekcí týdně), jednoduché dávkování speciálním aplikátorem bez nutnosti titrace dávky a snížení chuti k jídlu a tělesné hmotnosti. V konkrétním případě je dále výhodná nezávislost dulaglutidu na úrovni glomerulární filtrace u pacienta s chronickou nefropatií non-diabetické etiologie. Pozitivní je i možnost snížit při zlepšené kompenzaci dávku inzulínu, čímž se snižuje riziko hypoglykemie.

Tyto faktory slibují dlouhodobou použitelnost zvolené kombinace, která může pacientovi dále zajistit přínos z hlediska výskytu mikrovaskulárních i kardiovaskulárních komplikací.⁵

Kombinace bazálního inzulínu s dulaglutidem tedy ideálně naplňuje cíle léčby diabetes mellitus 2. typu dané doporučeným postupem ADA/EASD.

Literatura

1. Davies, M. J., D'Alessio, D., Fradkin, J. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 41, 12: 2669–2701, 2018.
2. Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient – centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 38, 1: 140–149, 2015.
3. Nathan, D. M., Kuenen, J., Borg, R. et al.; A1c-Derived Average Glucose (ADAG) Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 31, 8: 1473–1478, 2008.
4. Verapamil AL. Souhrn údajů o přípravku. (online: <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC15084.pdf>)
5. Gerstein, H. C., Colhoun, H. M., Dagenais, G. R. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 394 (10193): 121–130, 2019.

MUDR. BARBORA DOLEŽALOVÁ

INTENDIA klinika s.r.o.

Palackého třída 198

537 01 Chrudim

e-mail: barbora.dolezalova@intendia.cz
