

KAZUISTIKY V DIABETOLOGII

české a slovenské vydání

Číslo e2

Ročník 18

2020



Alice Stará Sýkorová

Výhody inzulínu Fiasp při zahájení inzulinoaterapie

Markéta Kubíčková

Netrpělivý sportovec

**ELEKTRONICKÉ VYDÁNÍ
27. 05. 2020**

Výhody inzulínu Fiasp při zahájení inzulínoterapie

Alice Stará Sýkorová

Diabetologické centrum, Interní oddělení, Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem

Souhrn

V uvedené kazuistice se jedná o pacientku, která byla do mé ambulance odeslána od praktického lékaře, kde byla čtyři roky neúspěšně léčena metforminem a deriváty sulfonylurey (SU). Uváděla velkou únavu, nauzeu a nevykonnost. Průkaz protilátek i hodnoty C-peptidu potvrdily diagnózu diabetes mellitus typu LADA. Bylo tedy nutné zahájit inzulínoterapii, což pacientka v prvním okamžiku naprosto odmítala, neboť měla velmi špatnou zkušenost s hypoglykemií u své kamarádky diabetičky. Po vysvětlení výhod inzulínu Fiasp, který může aplikovat v čase jídla, nakonec souhlasila. Nejprve v kombinaci s inzulínem detemir (Levemir), který byl posléze zaměněn za inzulín degludek (Tresiba) pro výhodu flexibilního podání vzhledem k profesi pacientky, při které je obtížné dodržovat pravidelný režim. Její glykemická kompenzace se z původně 78 mmol/mol HbA_{1c} v krátké době zlepšila na 50 mmol/mol. V současné době je pacientka bez únavy, cítí se dobře a je schopna aktivního života.

Summary

Benefits of insulin Fiasp at the initiation of insulin therapy

The case report presents a patient that was referred to my office by her general practitioner after 4 years of unsuccessful treatment with metformin and sulphonylurea derivatives. She reported advanced fatigue, nausea and impaired functioning. Positive antibodies and C-peptide levels confirmed LADA diabetes mellitus. Therefore, insulin therapy had to be initiated. It was initially refused by the patient due to her experience with hypoglycaemic episodes in her friend who also suffered from diabetes. Following the education about benefits of insulin Fiasp that can be taken at the time of meal she finally accepted it. Initially, it was combined with insulin detemir (Levemir) that was later switched to insulin degludec (Tresiba). The reason was the advantage of flexible dosing as the patient's profession prevented her from adhering to a regular regimen. Her glucose control shortly improved from baseline HbA_{1c} level of 78 mmol/mol to 50 mmol/mol. Nowadays, the patient has no fatigue, she feels good and she is capable of active living.

Klíčová slova

- diabetes mellitus
- LADA
- inzulínoterapie
- hypoglykemie

Keywords

- diabetes mellitus
- latent autoimmune diabetes in adults
- insulinotherapy
- hypoglycaemia

Úvod

Ve skupině diabetiků 2. typu se často skrývají diabetici typu LADA (latent autoimmune diabetes in adults). U tohoto typu diabetu, který patří z hlediska klasifikace do skupiny diabetes mellitus (DM) 1. typu, dochází k autoimunitně podmíněné destrukci beta-buněk a postupnému rozvoji deficitu inzulínové sekrece. Tento podtyp diabetu má však obvykle pozvolný a mírný průběh, chybí u něj typické příznaky plně rozvinutého diabetu, a proto je často klasifikován jako DM 2. typu a léčen zpočátku perorálními antidiabetiky. Tento typ diabetu je charakterizován přítomností protilátek (anti-GAD, tj. proti glutamátdekarboxyláze), jejichž pozitivita potvrzuje diagnózu onemocnění. Po

různě dlouhé době dochází u těchto pacientů k progresi deficitu inzulínové sekrece a k nutnosti zahájení léčby inzulínem, což je u některých pacientů stále spojeno s mnoha problémy.

Zavedení nové generace inzulínových analogů do léčby diabetu tyto situace významně ulehčuje. Farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti bazálního inzulínového analogu degludek (Tresiba) se projevují velmi dlouhou dobou účinku a významným snížením rizika především nočních hypoglykemií současně s dosažením nižší glykemie nalačno. Tím je efektivní a velmi bezpečný u diabetiků 1. i 2. typu. Významná je i možnost tzv. flexibilního dávkování, která zvyšuje komfort inzulínové léčby. Mnoho diabetiků nemá rigidní režim a z praxe víme, že nečekají s konzumací jídla podle našich do-

poručení 15 až 20 minut. Časová disharmonie mezi aplikací inzulínového bolusu a jídla též patří mezi problémy inzulíno-terapie. Statistické studie ukazují, že asi dvě třetiny diabetiků 1. typu tento interval nedodrží. Krátkodobý inzulínový analog Fiasp, který má velmi rychlý nástup účinku a dvakrát větší expozici inzulínu během prvních 30 minut, aplikaci těsněji k jídlu umožňuje.

Kazuistika

Pacientce je 49 let, rodinná anamnéza je stran diabetu negativní, od mládí je obézní (měří 164 cm, její hmotnost je 96 kg). Pacientka je po apendektomii v roce 1992, t.č. bez jiných komorbidit. Má tři děti, dcery 19 a 16 let, syn 12 let. Při třetím těhotenství v 37 letech byl zjištěn gestační diabetes (léčen dietou). Je vdaná, žije s manželem, pracuje jako dispečerka. Diabetes 2. typu byl náhodně diagnostikován při preventivní prohlídce v roce 2014. Čtyři roky byla léčena v ambulanci praktického lékaře, devět měsíců pouze dietou, následně postupně zvyšujícími se dávkami derivátu sulfonylurey a metforminu.

Do mé ordinace přišla v červnu 2018.

Byla léčena metforminem v dávce 1 000 mg 3× denně a glimepiridem 4 mg. Uváděla velkou únavu, nevykonnost, nauzeu, při opoždění jídla pak „vlčí hlad“ (hypoglykemie).

Při prvním vyšetření byly zjištěny hodnoty HbA_{1c} 76 mmol/mol (dle žádanky), FPG 12 mmol/l, pozitivní glykosurie, ketolátky v moči negativní, TK 140/90 mmHg. Byla naplánována brzká kontrola s jídelníčkem a glykemickým profilem, re-educací, stanovením C-peptidu a titru protilátek.

V červenci 2018 byl aktuální HbA_{1c} 78 mmol/mol, glykemický profil: ráno 11,9 – před obědem 8,7 – po obědě 14,4 – před večeří 12,8 – večer 7,1 – v noci 5,6 mmol/l. Výsledky potvrdily DM typu LADA: anti-GAD byly pozitivní, C-peptid 236 pmol/l, krevní obraz a základní biochemie v normě, byla zjištěna mírná hyperlipidemie. **Převod na léčbu inzulínem v režimu IIT jsme pokládali za nezbytný.**

Pacientce jsem důsledně vysvětlila nutnost zvolené terapie a diabetologickou sestrou byla provedena názorná edukace inzulínoterapie včetně rozebrání rizik terapie i denního režimu pacientky. Bohužel přes veškerou snahu nás obou jsme v tomto případě neuspěli. Injekční terapii pacientka jednoznačně odmítla. Popsaná situace není nikterak výjimečná. Mnohdy se stává, že pacient i přes veškeré naše úsilí navrhovanou léčbu (zejména tu injekční) odmítne a pravé důvody, proč tomu tak učinil, nám zůstávají utajeny. V těchto situacích jsme bohužel bezmocní a nezbyvá nic jiného, než celý proces opakovat znovu a znovu.

Po třech měsících (říjen 2018) přišla s ještě horší kompenzací: HbA_{1c} 84 mmol/mol. Glykemie si neměřila, udávala na- prostou vyčerpanost.

Navzdory novému přesvědčování o nutnosti IIT byla k navrhované léčbě opět velmi nedůvěřivá. Tak moc se bála injekce i samotného inzulínu! Po detailním rozebrání jsme se dobraly ke skutečné příčině – bariérou byla obava z hypoglykemie. Nepříjemnou situaci prodělala její kamarádka – diabetička. Jednou ji pomáhala v hrozně situaci, kdy k ní kamarádka s vnučkou

přišly na návštěvu. Aplikovala si inzulín vždy nějakou dobu před jídlem a pak obě zcela zapoměly na jídlo a věnovaly se dětským aktivitám. To, co následovalo, bylo pro ni děsivé. Přivolaná RZP sice stav kamarádky rychle zvládla, ale nikdy by to již nechtěla zažít.

Po rozebrání této situace jsme nakonec pacientku v ambulanci přesvědčily a odcházela na IIT režimu: Fiasp v dávce 4–6–6 U a detemir (Levemir) 0–0–0–10 U ve 22 hodin v předplněných aplikátorech.

Glimepirid byl vysazen, metformin zatím ponechán v dávce 1 000 mg 2× denně.

Dávky inzulínu Fiasp a Levemir byly postupně upravovány dle glykemického profilu při týdenních telefonických konzultacích.

Při kontrole v březnu byl bolusový i bazální inzulín vyti- trován na hodnoty: **Fiasp 6–10–8 U a Levemir 20 U.**

Pacientka upravila stravování, začala pravidelně chodit na procházky. Dle rozboru jídelníčku byla zaznamenána výrazná redukce porcí hlavně ve večerních hodinách, vynechala svačiny. Snížila hmotnost na 92 kg (BMI 34,2 kg/m²). Je bez únavy, cítí se dobře a po dlouhé době je schopna aktivního života. Jedinou stížností byla nutnost pravidelné aplikace nočního inzulínu ve 22 hodin, což se neslučovalo s doháněním zanedbaných společenských aktivit. Proto jsem se rozhodla zaměnit inzulín detemir (Levemir) za inzulín degludek (Tresiba), jehož předností je nejen eliminace nočních hypoglykemií, ale také možnost flexibilního podávání.

V současné době (duben 2020) je léčena inzulínem **Fiasp v dávkách 9–11–6 U ± 2 U a inzulín Tresiba 0–0–0–26 U.** Dávka metforminu byl redukována na 850 mg 1× denně (a metformin zatím ponechán v léčbě). Kontrolní HbA_{1c} je 50 mmol/mol a dle glykemického profilu jsou ranní glykemie do 6,2 mmol/l, během dne v průměru do 7,8 mmol/l a někdy s vyšší variabilitou postprandiálních glykemií (potiže s odhadem sacharidů v jídlech v běžném stravování).

Plán: Pacientka se smířila s doživotní aplikací inzulínu, glykemie monitoruje důsledně, ale pro dosažení ještě lepšího pochopení a zvládnutí této nemoci zvažují nasazení FGM (flash glucose monitoring), který v kombinaci s prandiálním inzulínem Fiasp umožní téměř úplný self-management diabetu.

Diskuse

Uvedená kazuistika nepřináší nikterak výjimečné výsledky stran glykemické kompenzace – pacientka sice v relativně krátké době dosáhla plánovaných cílových hodnot, to se ostatně vzhledem k prokázané diagnóze DM typu LADA dalo předpokládat – přesto jsem si dovolila ji sepsat, neboť mě tato situace vedla k následujícímu zamyšlení:

1. Všichni víme, že dosažení doporučených cílových hodnot kompenzace diabetu od začátku onemocnění je důležité pro snížení výskytu a zpomalení progresu chronických komplikací diabetu. Hodnoty kompenzace diabetu této mladé ženy se po dobu čtyř let doporučeným hodnotám rozhodně nepřibližovaly, navíc se zbytečně trápila, a jak sama uvádí: „po dlouhé době jsem opět schopna aktivního života“.

-
-
2. Zpočátku jsem přes mou velkou snahu nedokázala včas „rozklíčovat“, v čem vlastně spočívá její obava z léčby inzulinem – a sice, že negativní zkušenost, např. s inzulinem, může být jen přenesená (hypoglykemie u jiné osoby).
 3. Přestože výhody inzulinových analog 2. generace všichni známe a v praxi si denně potvrzujeme, znovu si uvědomuji obrovský vývoj v oboru diabetologie a říkám si, jak jsem ráda, že mohu ve své praxi tyto bezpečnější inzulíny využívat a umožnit pacientům využití jejich flexibility pro zlepšení kvality života.

Závěr

Jednou z předností inzulinu Fiasp je rychlejší nástup účinku, což je u většiny pacientů významná výhoda s dopadem na jejich kompenzaci. S tím se samozřejmě váže i lepší well-being. Velká část diabetiků nedodrží vždy doporučený interval mezi aplikací inzulinu a jídlem, což často vede k postprandiálním hyperglykemiím, nebo naopak hypoglykemiím. Fiasp je přesně ten inzulín, který má riziko obou krajních poloh glykemií snižovat. V případě naší pacientky pomohla nabídnutá aplikace inzulinu v čase jídla odbourat strach z inzulinu, který zpočátku razantně odmítala právě z obavy z hypoglykemie.

Literatura

1. Haluzik, M. et al. Praktická léčba diabetu. Praha: Mladá fronta, 2013.
2. Flekač, M. Rychlejší aspart (Faster Insulin Aspart) – nový prandiální inzulinový analog. Vnitř Lék 63, 10: 697–702, 2017.
3. Šmahelová, A. Inzulinová analoga druhé generace. Acta medicinae 8, 2–3: 76–79, 2019.
4. Datye, K. A., Boyle, C. T., Simmons, J. et al.; T1D Exchange. Timing of meal insulin and its relation to adherence to therapy in type 1 diabetes. J Diabetes Sci Technol 12, 2: 349–355, 2018.
5. Fiasp 100 jednotek/ml. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu)
6. Tresiba 100 jednotek/ml. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu)
7. Česká diabetologická společnost. Standardy a doporučení. (online: www.diab.cz/standardy)

MUDR. ALICE STARÁ SÝKOROVÁ
Diabetologické centrum, Interní oddělení,
Masarykova nemocnice
Sociální péče 3316/12A
401 13 Ústí nad Labem
e-mail: alice.sykora@seznam.cz

Netrpělivý sportovec

Markéta Kubíčková

3. interní gerontometabolická klinika, FN Hradec Králové

Souhrn

Článek popisuje případ mladého fyzicky aktivního pacienta s diabetes mellitus 1. typu, velmi silně motivovaného k dobré kompenzaci, jemuž vysoké pracovní a sportovní nasazení bránilo správně načasovat podání prandiálního inzulínu aspart. Změnou inzulínu na Fiasp (faster aspart) se podařilo docílit téměř normoglykemie. Kompenzace diabetu posuzovaná hladinou glykovaného hemoglobinu zůstala nezměněná, ale glykemická variabilita se snížila a s ní i zvýšené kardiovaskulární riziko.

Summary

An impatient athlete

The case report describes a case of a young physically active patient with type 1 diabetes mellitus, who was very motivated to achieve satisfactory compensation, but with work and sport activities preventing him from timing the administration of prandial insulin aspart correctly. Transition to therapy with faster insulin aspart Fiasp has led nearly to normoglycaemia. Compensation of diabetes as assessed by glycated haemoglobin levels has remained unchanged, but glycaemic variability as well as the increased cardiovascular risk has decreased.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 1. typu
- sport
- glykemická variabilita
- kardiovaskulární riziko
- inzulín faster aspart

Keywords

- type 1 diabetes mellitus
- sport
- glycaemic variability
- cardiovascular risk
- insulin faster aspart

Úvod

Diabetes mellitus 1. typu je onemocnění, které je často provázeno zvýšeným kolísáním glykemií. Tato glykemická variabilita představuje rizikový faktor pro vznik kardiovaskulárních chorob. Zejména postprandiální hyperglykemie je nezávislý rizikový faktor makrovaskulárního postižení, navíc zvyšuje riziko vzniku retinopatie a zhoršuje kognitivní funkce u starších nemocných.¹⁻³ Vhodnou volbou inzulínového režimu lze postprandiální hyperglykemii zabránit. Je to nejen otázka správné dávky inzulínu, ale i jeho načasování vzhledem k rychlosti účinku. V tomto ohledu mají výhodu inzulínová analoga 2. generace, zejména Fiasp (faster aspart). Jeho dvakrát rychlejší průnik do krve ve srovnání s inzulínem aspart umožňuje účinnější korekci postprandiální hyperglykemie. Inzulín Fiasp tak lépe napodobuje fyziologický bolus a je možné ho aplikovat těsně před jídlem. To ocení zejména aktivní lidé s nepravidelným režimem.

Kazuistika

Náš pacient byl poprvé vyšetřen na pohotovosti Fakultní nemocnice v Hradci Králové ve svých 27 letech, v červenci roku 2018. Přišel pro stupňující se únavu, zhoršování zraku, žížeň a časté močení. Vzhledem k tomu, že jeho otec je diabetik 1. typu, napadlo ho změřit si doma glykemie na glukometru a diagnózu si stanovil sám. První naměřená glykemie byla 26 mmol/l. Na pohotovosti nemocnice byla potvrzena hyper-

glykemie s již počínající ketoacidózou, proto byl pacient hospitalizován. Po vstupní parenterální rehydrataci, korekci mineralogramu a nasazení inzulínu se jeho stav poměrně záhy stabilizoval a bylo možné zahájit edukaci. Vzhledem k tomu, že se jednalo o bystrého a dobře motivovaného mladého muže, vše probíhalo od počátku hladce. Hlavní jeho touhou byl časný návrat k aktivnímu sportu. Pacient byl totiž všestranný sportovec, pravidelně posiloval, běhal a rád se účastnil cyklistických závodů v náročných terénech. První závod, na který byl přihlášen, se měl konat pouhý týden po zahájení inzulínoterapie. Nebylo jednoduché docílit toho, aby alespoň tento závod vynechal. Hlavním naším argumentem byla zejména nutnost naučit se pracovat s inzulínem a sacharidy. Edukace tedy proběhla v intenzivní a na pacientovo naléhání zrychlené a koncentrované formě. Pohl silně po informacích a všechen čas při hospitalizaci využil ke studiu. Byla radost s ním pracovat.

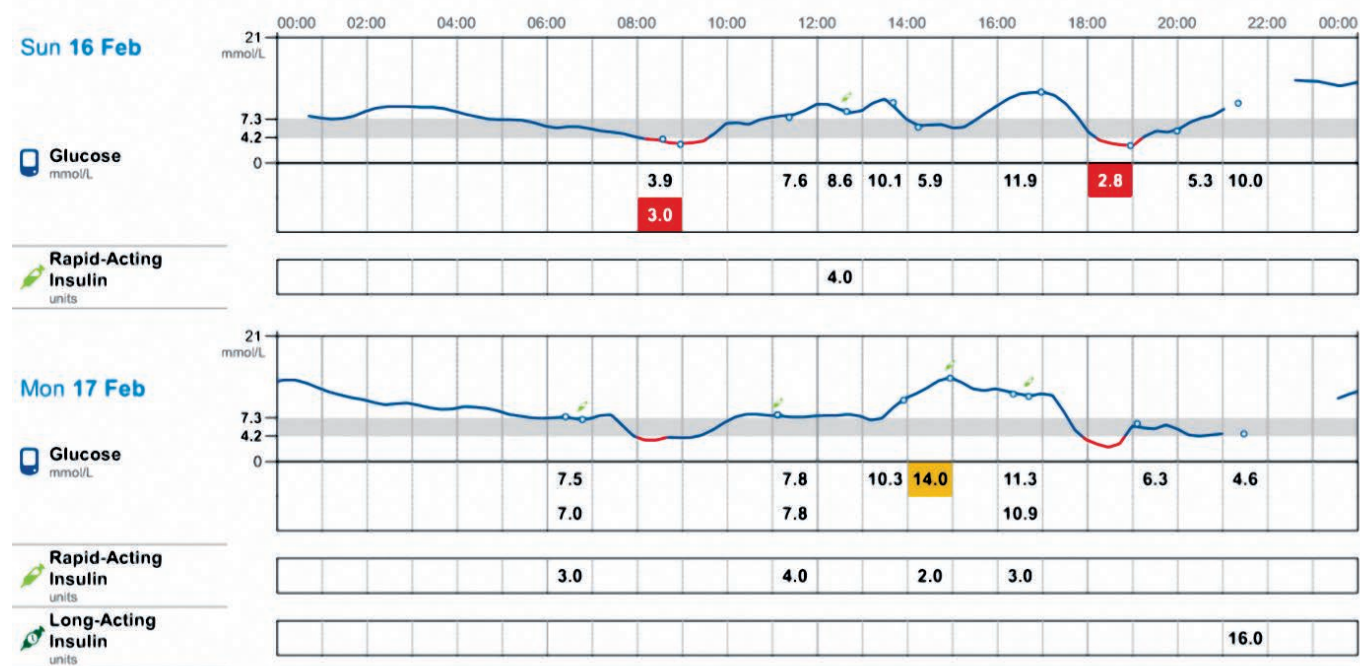
Hospitalizace trvala celkem pět dnů. Provedená laboratorní vyšetření prokázala přítomnost autoantitěl proti strukturám Langerhansových ostrůvků, konkrétně pozitivitu protilátek proti GAD65, IA2 a proti inzulínu, nízký C-peptid nalačno (87 pmol/l), glykovaný hemoglobin 76 mmol/mol. Nově též byla diagnostikována subklinická hypotyreóza s TSH 6,5 mIU/l, fT4 18 pmol/l a pozitivita protilátek proti tyreoglobulinu a tyreoperoxidáze. Jinak byl pacientův laboratorní nález zcela v normě. Screening mikrovaskulárních komplikací byl negativní.

Domů byl propuštěn s inzulínovým režimem aspart (Novo-Rapid) 6–4–4 jednotek, glargin 100 U/ml (Lantus) 0–0–0–14 jednotek, levothyroxin (Euthyrox) 50 µg na den.

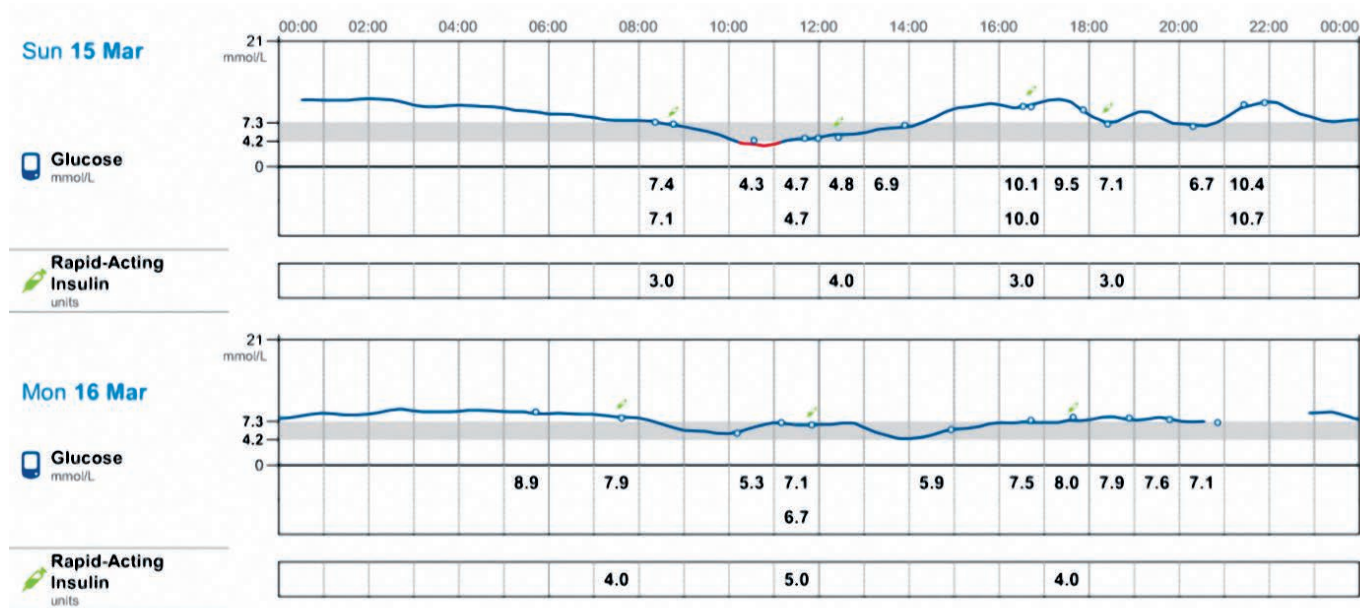
Krátce po propuštění z nemocnice začal trénovat na další cyklistický závod, kterého se koncem srpna zúčastnil (měsíc po hospitalizaci). Ujel 70 km na kole v náročném terénu a zvětlil (medaili přinesl s sebou na ambulantní kontrolu). Na podzim se jeho potřeba inzulínu snížila, začaly se objevovat hypoglykemie. Dávku inzulínu NovoRapid redukoval až na 2 jednotky před hlavními jídly a ve dnech s aktivním sportem pře-

chodně nepotřeboval prandiální inzulín vůbec. Nastalo období přechodné remise, které trvalo půl roku. Pacientovy glykemické profily byly velmi dobré, glykovaný hemoglobin 44 mmol/mol. Potřeba inzulínu začala stoupat až počátkem roku 2019, kdy se glykemie zhoršily, zejména po jídle. Musel se vrátit k podávání inzulínu NovoRapid před každým jídlem, dávku inzulínu Lantus také zvýšil.

Obr. 1: Záznam monitoringu glykemie za léčby NovoRapid + Lantus



Obr. 2: Záznam monitoringu glykemie za léčby Fiasp + Tresiba



Pacient kromě sportovních aktivit také dost pracoval (jako logistik velké firmy) a jeho režim byl nepravidelný. Opakovaně se mu v pracovní dny stávalo, že si inzulín nestihl aplikovat s žádoucím patnáctiminutovým předstihem, ale až těsně před jídlem. Dokud prováděl selfmonitoring pouze glukometrem, tak ho postprandiální hyperglykemie příliš netrápily. Na podzim roku 2019 ale začal používat okamžitý monitoring glykemií pomocí FreeStyle Libre. Díky němu zjistil, že při aplikaci inzulínu NovoRapid těsně před jídlem mívá po jídle hyperglykemie. A tak inzulín dopichoval a navyšoval jeho dávku. To se však projevilo častými hypoglykemiemi po jídle. Začal přibírat na hmotnosti a snížila se mu sportovní kondice. S tím nebyl spokojen.

Proto jsme se rozhodli pro změnu inzulínu. NovoRapid jsme nahradili inzulínem faster aspart (Fiasp), jakožto inzulínem s rychlejším nástupem účinku, s možností aplikace krátce před jídlem, a Lantus rovněž vyměnili za analog 2. generace, inzulín degludek (Tresiba), s nižším rizikem hypoglykemií. Celková dávka inzulínu se snížila. Kompenzace diabetu zůstala výborná, glykovaný hemoglobin v rozmezí 44–46 mmol/mol, ale již bez výskytu hypoglykemií. Obrázek 2 ukazuje glykemickou variabilitu výrazně nižší a s ní i nižší kardiovaskulární riziko. Pacient velmi ocenil možnost aplikace inzulínu těsně před jídlem a celkové zlepšení kondice po vymizení hypoglykemií.

Diskuse

Současná nabídka kvalitních inzulínových analog je široká a díky ní můžeme vybrat pacientovi vhodný režim na míru. Ze svých zkušeností si troufám tvrdit, že vzorní a motivovaní pa-

cienti dokážou udržet dobrou kompenzaci diabetu za použití jakéhokoliv dostupného inzulínu. Ale nezřídka to bývá za cenu vyšší glykemické variability, přítomnosti postprandiálních hyperglykemií a vyššího výskytu hypoglykemií. To nejen zvyšuje kardiovaskulární riziko, ale také snižuje kvalitu života. Použití inzulínových analog 2. generace, rychle působícího analogu Fiasp, v kombinaci s inzulínem Tresiba, umožní snáze dosáhnout normoglykemie, která je tolik žádoucí v prevenci cévních komplikací.

Literatura

1. Nusca, A., Tuccinardi, D., Albano, M. et al. Glycemic variability in the development of cardiovascular complications in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 34, 8: e3047, 2018.
2. Siegellar, S. E., Holleman, F., Hoekstra, J. B. L., DeVries, J. H. Glucose variability, does it matter? *Endocr Rev* 31, 2: 171–182, 2010.
3. Picconi, F., Di Flaviani, A., Malandrucco, I. et al. Impact of glycemic variability on cardiovascular outcomes beyond glycated hemoglobin. Evidence and clinical perspectives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 22, 9: 691–696, 2012.

Ostatní literatura u autorů

MUDR. MARKÉTA KUBÍČKOVÁ
FN Hradec Králové
3. interní gerontometabolická klinika
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: marketa.kubickova@fnhk.cz
