

INTENZÍV INZULINKEZELÉS KORAI DEESZKALÁLÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI – ESETTANULMÁNY ÉS IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Dr. Fejes Roland*, Dr. Kovács-Huber Róbert*, Dr. Góg Csaba, Dr. Kádár Csilla

Hódmezővásárhelyi–Makói Egészségügyi Ellátó Központ, Belgyógyászati Osztály

* A megjelölt szerzők egyenlő mértékben járultak hozzá a közlemény megszületéséhez.

ÖSSZEFOGLALÁS: *A katabolikus tünetekkel járó, frissen felfedezett 2-es típusú cukorbetegség bevezető terápiáját a rapidan felépített inzulinkezelés képezi. A magyar jogszabályok a glukagonszerű peptid-1 receptor agonistákra történő korai, 3 hónapos előkezelés nélküli átállást nem támogatják, a nemzetközi ajánlások mégis egyértelműen ezt javasolják. Az intenzív inzulinterápia deeszkalálása egy olyan eszköz a gyakorló diabetológus kezében, amelyről abban az esetben sem szabad elfeledkezni, ha a beteg a korábbi terápia mellett kielégítő glikémiás kontrollt mutat. A betegség kezelésében a HbA_{1c} céltartomány elérésén túl a rizikófaktorok megfelelő felmérése és a modern, betegségmódosító készítmények mihamarabbi bevezetése alapvető fontosságú, mivel ezzel nemcsak a beteg életminőségében, de életkilátásaiban is lényeges javulás érhető el. Ebben a tanulmányban a korai deeszkalálás lehetőségének kérdéseit mutatják be a szerzők egy olyan eset alapján, ahol metabolikus instabilitással fedezték fel a cukorbetegséget, és a gliukotoxicitás áttörését követően korai deeszkalációra nyílt lehetőségük.*

Kulcsszavak: *deeszkaláció, intenzív inzulinterápia, terápiaoptimalizálás, GLP1-analóg, betegségmódosító terápia*

Fejes R et al.: EXPLORING OPPORTUNITIES OF EARLY DE-ESCALATION OF INTENSIVE INSULINE THERAPY – CASE REPORT AND REVIEW

SUMMARY: *The initial therapy for newly diagnosed type 2 diabetes mellitus with catabolic symptoms is rapid-onset insulin therapy. Early switch to glucagon-like peptide-1 receptor agonists is not supported by Hungarian legislation but is clearly recommended by international professional associations. The de-escalation of intensive insulin therapy is a tool in the hands of practising diabetologists that should not be forgotten even if the patient has achieved satisfactory glycaemic control with previous therapy. In addition to achieving the therapeutic HbA_{1c} target range, proper assessment of risk factors and the early introduction of modern disease-modifying drugs are essential in the management of the disease, as they can lead to a substantial improvement not only in the patient's quality of life but also in his/her life expectancy. In the present study, the authors aim to explore the possibility of early de-escalation in the light of a case where diabetes was discovered with metabolic instability and early de-escalation was possible after a breakthrough in glucotoxicity.*

Keywords: *de-escalation, intensified insulin therapy, therapy optimization, GLP1-analogue, disease-modifying therapy*

Magy Belorv Arch 2024; 77: 45–48.

Levelező szerző: Dr. Fejes Roland
Belgyógyászati Osztály, Hódmezővásárhelyi–Makói Egészségügyi Ellátó Központ
6900, Makó, Kórház utca 2.
Tel.: +(36-62) 511-151; Fax: +(36-62) 242-786
E-mail: roland.fejes97@gmail.com

DOI: 10.59063/mba.2024.77.1.5

Bevezetés

A 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) kezelésében az inzulin mind a mai napig megkerülhetetlen, mivel szá-

mos olyan kórállapot ismert, amikor még a tablettás készítményt alkalmazó betegek esetében is pusztán így tudjuk biztosítani az euglikémiát (pl. politrauma, műtét és a perioperatív időszak, súlyos infekciók). Hangsú-

lyosan igaz ez azokra az esetekre, amikor metabolikus instabilitással fedezik fel a betegséget. Az amerikai és európai szakmai társaságok (ADA/EASD) konszenzus ajánlása értelmében ebben a betegcsoportban az inzulinkezelés korai bevezetése szükséges, mivel így az életminőség és a várható élettartam javulása várható a szervezetre nehezedő glükotoxicitás csökkenése által.¹⁻³ Ennek hátterében feltehetően a metabolikus memória áll, amelynek alapját a glikációs végtermékek okozta módosult mitokondriális DNS-transzkripció adja, ami fokozva az oxidatív stresszt, további DNS-károsodáshoz és a légzési lánc funkcionális károsodáshoz vezet.⁴ Az intenzív inzulinkezelés (ICT) markánsan képes csökkenteni a glikációs végtermékek szintjét, javítva a hosszú távú klinikai kimenetelt.^{5,6} A 2-es típusú nátrium-glükóz kotranszporter-gátlók (SGLT2i) és a glukagonszerű peptid-1 receptoragonisták (GLP1Ra) áttörést hoztak a T2DM kezelésében, mivel míg korábban a terápia fő célját pusztán a HbA_{1c} céltartomány elérése jelentette, napjainkban a T2DM-asszociált rizikóállapotok csökkentése is ugyanilyen hangsúlyossá váltak.⁷ A korábban ICT-vel kezelt betegek szempontjából kiemelendők a GLP1Ra szerek, amelyek részben az inkretin tengelyre hatva fokozzák az endogén inzulinválasztást, így a legfrissebb nemzetközi ajánlásban az injekciós készítményt igénylő betegek GLP1Ra kezelését javasolják az inzulin megkezdése előtt.¹ Ennek értelmében az ICT-vel elért stabil anyagcsere-állapot ellenére sem lehet elfeledkezni az antidiabetikus terápia deeszkalációjának lehetőségéről, ami a beteg számára egyszerűbb, kevesebb kellemetlenséggel járó terápiás rezsimen túl növeli a kezelés biztonságosságát, és számos további kardiorenális-metabolikus előnyt biztosít a számára.⁸

A tanulmányban célunk a korai, lehetőleg 3 hónapon belüli, ICT mihamarabbi deeszkalációs lehetőségeinek és előnyeinek áttekintése a rendelkezésre álló szakirodalmi háttér feldolgozásával, egy konkrét eset bemutatásán keresztül.

Esetbemutató

Egy 40 éves férfibeteget belgyógyászati osztályunkra kórházunk sürgősségi ambulanciájáról vettünk fel, ahová kezeletlen magasvérnyomás miatt érkezett. A beteg által panaszolt állandó szájszárazság, szomjúságérzés és az elmúlt időben tapasztalt nagymérvű testmegvesztés miatt szérumvizsgálatot terveztek, azonban a kifejezetten lipémiás mintából (teljes koleszterin 26,0 mmol/l; triglicerid 72,3 mmol/l) laboratóriumi méréseket végezni nem tudtak, az ujjbegyes posztprandiális vércukorértéke 16,3 mmol/l volt. Előzményében cukorbetegség nem volt ismert, gyógyszeresen valzartán-hidroklorotiazid kombinációt alkalmazott.

Osztályunkon antihipertenzív terápiáját optimalizáltuk, emelt dóziszú antihiperlipémiás kezelést alkalmaztunk, valamint ketotikus tünetekkel járó cukorbetegség miatt ICT-t állítottunk be (3 × 6 egység reguláris inzulin, 1 × 12 egység NPH), metformin felépítése

mellett. Hasi ultrahangvizsgálatán nem alkoholos zsírmájra jellegzetes képet láttunk egyéb eltérés nélkül. Az echokardiográfia során jelentős morfológiai, funkcionális zavar nem látszott, szívelégtelenség klinikumát nem tapasztaltuk. Az osztályos kezelése során elvégzett laborvizsgálati eredményeiben megtartott szervfunkciós értékek mellett 10,0%-os HbA_{1c} értéket mérünk. Panaszmentessé válását követően a beteget otthonába bocsájtottuk, ahol a beállított ICT inzulinkezelést folytatta. A kéthónapos kontrollviziten vérnyomása már céltartományon belül volt, lipidértékei javultak (teljes koleszterin 4,3 mmol/l; triglicerid 4,7 mmol/l). C-peptid szint meghatározása intakt endogén inzulin-szintézisre utalt (6,2 ng/ml), vércukorértékei naplója alapján 4,5–10,0 mmol/l között mozogtak. Az emelkedett testtömegindexre (27,2 kg/m²), megtartott vese-funkciójára, a magas kardiiovaszkuláris rizikóra és az alacsony inzulinigényre (0,4 egység/ttkg/nap) tekintettel korai deeszkaláció mellett döntöttünk, melyet az ICT teljes leállításával és este 1 × 14 egység IDegLira bevezetésével valósítottunk meg. Három- és hat hónapos kontrolljain 5,7, illetve 5,2%-os HbA_{1c} szintje volt, így az inzulinkomponens teljes kiiktatásával a deeszkalációt komplettáltuk. Jelenleg a beteg napi 2 × 1000 mg metformin és heti 1 × 1 mg szemaglutid terápiával kielégítő glikémiás kontroll mellett panaszmentes, aktív életet él.

Megbeszélés

Az ICT-ről bázis inzulin-GLP1Ra fix kombinációra (FRC) való átállást a nemzetközi szakirodalom szimplifikálás vagy deintenzifikálás néven is említi, a magyar gyakorlatban mégis a deeszkaláció megnevezés terjedt el. A fő oka, hogy bizonyos betegek túlzottan intenzív antidiabetikus terápiában részesülnek, hogy a „túlkezelt” és „jól kezelt” cukorbetegség nehezen elkülöníthetőek.⁹ Ha krónikus egészségügyi problémákkal nem rendelkező betegnél metabolikus instabilitást mutató cukorbetegséget fedeznek fel, és a korán elkezdett ICT-vel a kiszabott glikémiás célokat gyorsan eléri, a beteg elnyeri a „jól kezelt” jelzőt. A betegség-karrier előrehaladásával azonban szövődmények lépnek fel, amelyek a T2DM progresszív jellegéből és az öregedés természetes folyamatából adódnak. Sok szempontból a T2DM képezi a beteg aktív problémáinak alapját, mégis a „jól kezeltségből” adódóan nem kap kellő figyelmet a „túlkezelt” volta. E terápiás inercia ellen szól a legfrissebb ADA/EASD konszenzus is, ti. a személyre szabott terápiás döntéseket a beteggel kapcsolatos számos egyéb tényező ismeretében kell meghozni, ellentétben a pusztán HbA_{1c} célértékekre támaszkodó stratégiával. Az optimális diabeteskezelés eléréséhez – beleértve adott esetben a gyógyszeres kezelés intenzitásának csökkentését is – az antidiabetikus terápia céljainak szélesebb körű átfogalmazása szükséges, mely szemlélet magába foglalja és tükrözi a betegség dinamikus természetét. A deeszkalációs stratégia jelentőségét pedig ez a felfogás adja. Hazánkban a

deeszkalációs kezelés különleges helyet foglal el a diabetológiában, mivel az ezzel kapcsolatos kutatások nemzetközi szinten is jegyeztek.¹⁰ A hazai gyakorlatban a már ICT-vel előkezelt, alacsony napi inzulinigénnyel rendelkező és a terápiás tartományt elérő, vagy ahhoz közelítő betegek kapcsán valósul meg a deeszkaláció.^{11, 12} A nemzetközi ajánlás a GLP1Ra készítmények bevezetését nem köti sem HbA_{1c} célértékhez, sem a napi inzulinigény mértékéhez. A 9% vagy magasabb HbA_{1c}-vel rendelkező betegek esetében az egyedüli bázis inzulin és egyedüli GLP1Ra kezelés inferiornak bizonyult az FRC-hez képest¹³, hasonló eredményt közöltek magyar kutatók is.¹⁴

Az általunk bemutatott eset viszont a deeszkalálás egy korai, 3 hónapon belüli megvalósulását mutatja be, melyet lehetővé tett a gyorsan rendezett anyagcsere-kisiklás, majd kevesebb inzulinigény és a megtartott inzulinszekréció. Hazai viszonylatban ez azonban unikálisnak számít, mivel a magyar jogszabály által előírt 3 hónapos HbA_{1c} kontroll előtti terápiamódosítást jelentette. Amennyiben korai deeszkaláció mellett születik döntés – és nem áll fenn szívelégtelenség –, a GLP1Ra előnyösebb az SGLT2i szerekkel szemben, mivel gyorsabban érhető el vele a kívánt glikémiás kontroll.¹⁵ Az FRC készítmény azonnali megadása a GLP1Ra késleltetett elindításával szemben a glikémiás célérték gyorsabb elérését eredményezi¹⁶, ami újfent a korai deeszkaláció mellett szól. Amerikai egészségügyi adatbázisok feldolgozását követően észlelték, hogy azokban az esetekben, ahol a glikémiás célokat nem sikerült elérni az első 6–9 hónap alatt vagy korábban, ennek esélye a későbbiekben minimális volt. Hat hónap után a < 7%-os HbA_{1c}-szintet a betegek negyede, a < 8%-os vagy annál alacsonyabb HbA_{1c}-szintet a fele érte el. A betegek felénél volt megfigyelhető legalább 2%-os és háromnegyedénél legalább 1%-os HbA_{1c} csökkenés. Ahol a két készítmény elindítása között legalább 3 hónapot vártak, a korai deeszkalálás által elért eredményeket pusztán 12 hónap elteltével közelítették meg. Közleményükben megfogalmazzák, hogy az egyedüli ICT hatékonyságának megvárása helyett előnyösebb terápiás stratégiának tűnik még a súlyosan kontrollálatlan cukorbetegség számára is, ha a bázis inzulint és a GLP1Ra-t időben közel indítják el.¹⁷

Az FRC készítmény bevezetését megelőzően úgy véljük az anyagcsere-státusz gyors rendezése ICT által követendő gyakorlat, mégis ezt követően a betegek lehető leghamarabbi, adott esetben 3 hónapon belül történő deeszkalálása olyan irányzat, amelyet nem lehet figyelmen kívül hagyni az egyedüli ICT-vel szemben várható jelentős terápiás előnyök miatt. Ennek hazai elterjedését előmozdíthatnák olyan célzott klinikai vizsgálatok, amelyek a magyar népességben is bizonyíthatnák a korai deeszkaláció létjogosultságát, és alapját képeznék a jelenlegi megszorító jogszabályi háttér módosításának.

Irodalom

1. **Davies MJ, Aroda VR, Collins BS és mtsai:** Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022; **45**: 2753-2786. doi: 10.2337/dci22-0034
2. 2020. EüK. 12. szám EMMI irányelv 4.
3. **Stratton IM, Adler AI, Neil HA és mtsai:** Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; **321**: 405-412. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405.
4. **Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE:** Clinical review 2: The „metabolic memory”: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**: 410-415. doi.org/10.1210/jc.2008-1824.
5. **Genuth S, Sun W, Cleary P és mtsai; DCCT Skin Collagen Ancillary Study Group:** Glycation and carboxymethyllysine levels in skin collagen predict the risk of future 10-year progression of diabetic retinopathy and nephropathy in the diabetes control and complications trial and epidemiology of diabetes interventions and complications participants with type 1 diabetes. *Diabetes* 2005; **54**: 3103-3111. doi: 10.2337/diabetes.54.11.3103.
6. **Owens DR:** Clinical evidence for the earlier initiation of insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2013; **15**: 776-785. doi: 10.1089/dia.2013.0081.
7. **Mosenzon O, Del Prato S, Schechter M és mtsai:** From glucose lowering agents to disease/diabetes modifying drugs: a „SIMPLE” approach for the treatment of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2021; **20**: 92. doi: 10.1186/s12933-021-01281-y.
8. **Maciejewski ML, Mi X, Sussman J és mtsai:** Overtreatment and Deintensification of Diabetic Therapy among Medicare Beneficiaries. *J Gen Intern Med* 2018; **33**: 34-41. doi: 10.1007/s11606-017-4167-y.
9. **Hart HE, Ditzel K, Rutten GE és mtsai:** De-Intensification Of Blood Glucose Lowering Medication In People Identified As Being Over-Treated: A Mixed Methods Study. *Patient Prefer Adherence* 2019; **13**: 1775-1783. doi: 10.2147/PPA.S208947.
10. **Haluzik M, Flekač M, Lengyel C és mtsai:** Expert Opinion on the Therapeutic Use of the Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine 100 U/mL and Lixisenatide: a Central/Eastern European Perspective. *Diabetes Ther* 2020; **11**: 1029-1043. doi: 10.1007/s13300-020-00777-2.
11. **Taybani Z, Bótyik B, Katkó M és mtsai:** Komplex inzulinkezelési rezsimek deeszkalációja a jó glikémiás kontroll megőrzésével 2-es típusú diabetes mellitusban. *Diabetologia Hungarica* 2020; **28**: 33-42.
12. **Taybani Z, Bótyik B, Katkó M és mtsai:** Simplifying Complex Insulin Regimens While Preserving Good Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 2019; **10**: 1869-1878. doi: 10.1007/s13300-019-0673-8.
13. **Peng X, Blonde L, Shepherd L:** A real-world retrospective study evaluating glycaemic control with glucagon-like peptide-1 receptor agonists or basal insulin in type 2 diabetes in the UK. *Diabetologia* 2019; **62**: 420-421.
14. **Visolyi GÁ, Domján BA, Svébis MM és mtsai:** Comparison of Efficacy and Safety of Commercially Available Fixed-Ratio

- Combinations of Insulin Degludec/Liraglutide and Insulin Glargine/Lixisenatide: A Network Meta-analysis. *Can J Diabetes* 2023; **47(4)**: 368-377. doi: 10.1016/j.jcjd.2023.03.002.
15. **Blonde L, Meneghini L, Peng X**: Probability of achieving glycemic control with basal insulin in patients with type 2 diabetes in real-world practice in the USA. *Diabetes Ther* 2018; **9**: 1347-1358. doi: 10.1007/s13300-018-0413-5.
16. **Peng XV, Ayyagari R, Lubwama R és mtsai**: Impact of Simultaneous Versus Sequential Initiation of Basal Insulin and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on HbA_{1c} in Type 2 Diabetes: A Retrospective Observational Study. *Diabetes Ther* 2020; **11(4)**: 995-1005. doi: 10.1007/s13300-020-00783-4.
17. **Rosenstock J, Ampudia-Blasco FJ, Lubwama R**: Real-world evidence of the effectiveness on glycaemic control of early simultaneous versus later sequential initiation of basal insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab* 2020; **22**: 2295-2304. doi: 10.1111/dom.14154.