

Andrzej Juryk¹, Patrycja Król-Leszczynska¹, Maria Mroczka², Agnieszka Czernecka²,
Marcin Siwek³, Dominika Dudek¹, Rafał R. Jaeschke³

Otrzymano: 20.01.2025

Zaakceptowano: 07.02.2025

Opublikowano: 19.03.2026

Zmniejszenie stężenia litu w surowicy po wprowadzeniu dapagliflozyny u pacjenta z cukrzycą typu 1 i zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym – opis przypadku

Decreased lithium levels associated with dapagliflozin in a patient with type 1 diabetes and bipolar disorder – a case report

¹ Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

² Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

³ Zakład Psychiatrii Biologicznej i Środowiskowej, Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Rafał R. Jaeschke, Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Kopernika 21a, 31-501 Kraków, e-mail: rafal.jaeschke@gmail.com

 <https://doi.org/10.15557/PiPK.2025.0044>

ORCID iDs

1. Andrzej Juryk  <https://orcid.org/0000-0002-6709-5978>

2. Patrycja Król-Leszczynska  <https://orcid.org/0009-0008-7033-4360>

3. Maria Mroczka  <https://orcid.org/0009-0005-8326-6991>

4. Agnieszka Czernecka  <https://orcid.org/0009-0002-5075-3433>

5. Marcin Siwek  <https://orcid.org/0000-0002-3109-1895>

6. Dominika Dudek  <https://orcid.org/0000-0001-6120-0506>

7. Rafał R. Jaeschke  <https://orcid.org/0000-0001-5949-850X>

Streszczenie

Opis przypadku pacjenta z cukrzycą typu 1 i zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, u którego po rozpoczęciu stosowania dapagliflozyny zaobserwowano zmniejszenie stężenia litu w surowicy, skutkujące pogorszeniem stanu psychicznego. Trzydziestoletni mężczyzna, leczony litem z powodu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, po włączeniu dapagliflozyny (5 mg/dobę) z powodu suboptymalnej kontroli glikemii doświadczył spadku stężenia litu i pogorszenia stanu psychicznego (objawiającego się drażliwością, niestabilnością emocjonalną i obniżeniem nastroju). Zwiększenie dawki litu przywróciło jego stężenie terapeutyczne i poprawiło stan pacjenta. Hamowanie wychwytu zwrotnego sodu w kanalikule proksymalnym przez dapagliflozynę może prowadzić do współistniejącego zmniejszenia absorpcji litu. Dochodzi także do nasilenia diurezy osmotycznej. Te dwa mechanizmy mogą potencjalnie zwiększać wydalanie litu z organizmu. Przypadek ten podkreśla konieczność monitorowania stężenia litu u pacjentów rozpoczynających leczenie dapagliflozyną oraz znaczenie interdyscyplinarnej współpracy w opiece nad pacjentami z chorobami współistniejącymi, takimi jak cukrzyca typu 1 i zaburzenie afektywne dwubiegunowe.

Słowa kluczowe: dapagliflozyna, lit, interakcje lekowe, zaburzenie afektywne dwubiegunowe, cukrzyca typu 1

Abstract

This case report describes a patient with type 1 diabetes and bipolar disorder who experienced decreased serum lithium concentration after the introduction of dapagliflozin, resulting in a worsened mental state. A 31-year-old male treated with lithium for bipolar disorder developed reduced lithium levels and a worsened mental state (manifested by irritability, emotional instability, and depressed mood) after dapagliflozin (5 mg/d) was added for suboptimal glycaemic control. Increasing the lithium dose restored therapeutic concentrations and improved the patient's condition. Dapagliflozin inhibits sodium reabsorption in the proximal tubule, potentially decreasing lithium absorption. Increased osmotic diuresis is another potential mechanism. These mechanisms may enhance lithium excretion. This case highlights the need for lithium monitoring in patients starting dapagliflozin and underscores the importance of interdisciplinary collaboration in managing coexisting type 1 diabetes and bipolar disorder.

Keywords: dapagliflozin, lithium, drug interactions, bipolar disorder, type 1 diabetes mellitus

WPROWADZENIE

Cukrzyca (*diabetes mellitus*, DM) i zaburzenie afektywne dwubiegunowe typu I (*bipolar disorder type I*, BD-I) to przewlekłe choroby, które często współwystępują. Badania wskazują, że cukrzyca występuje u pacjentów z BD-I około dwa razy częściej niż w populacji ogólnej (Vancampfort *et al.*, 2016, 2015). To współwystępowanie znacząco zwiększa poziom niepełnosprawności i komplikuje leczenie. Zaburzenia afektywne u osób z DM dodatkowo utrudniają kontrolę glikemii i zwiększają ryzyko powikłań (De Hert *et al.*, 2011).

Dapagliflozyna, inhibitor kotransporterów sodowo-glukozowych typu 2 (*sodium-glucose cotransporter type 2*, SGLT2), działa niezależnie od insuliny, co umożliwia jej stosowanie zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, w tym insuliną. Zwiększając wrażliwość tkanek na insulinę i poprawiając czynność komórek β wysp trzustkowych, dapagliflozyna wspiera skuteczną kontrolę glikemii (Bolinder *et al.*, 2014; Merovci *et al.*, 2014). Lit, będący „prototypowym” lekiem normotymicznym (LNT), pozostaje podstawowym farmaceutykiem w leczeniu pacjentów z BD-I (Malhi *et al.*, 2012; Rybakowski, 2018). Liczne badania dowodzą skuteczności preparatu w zapobieganiu nawrotom (szczególnie manii), co znajduje odzwierciedlenie w aktualnych standardach leczenia (Yatham *et al.*, 2018). Ponadto lit wykazuje działanie neuroprotekcyjne i zmniejsza ryzyko popełnienia samobójstwa przez osoby z BD, co wyróżnia go spośród innych LNT (Rybakowski, 2018).

Lit charakteryzuje się wąskim oknem terapeutycznym. Nawet niewielkie zmiany jego stężenia mogą prowadzić do nieskuteczności leczenia lub powodować działania niepożądane. Niedobór litu zwiększa ryzyko nawrotu objawów, a jego nadmiar może powodować zaburzenia żołądkowo-jelitowe, drżenia, niedoczynność tarczycy i inne powikłania (Malhi *et al.*, 2016; McKnight *et al.*, 2012).

Dotychczas nie opisywano interakcji między dapagliflozyną a litem. Mechanizm działania dapagliflozyny, obejmujący wzrost diurezy, może jednak wpływać na farmakokinetykę litu. W niniejszym artykule opisano przypadek pacjenta z DM typu 1 (DM-1) i BD-I, u którego po rozpoczęciu stosowania dapagliflozyny odnotowano zmniejszenie stężenia litu. Ze względu na wąski zakres terapeutyczny litu w takich przypadkach niezbędne jest regularne monitorowanie jego stężenia, aby uniknąć nieskuteczności leczenia lub działań niepożądanych.

OPIS PRZYPADKU

Informacje o pacjencie

Pacjent to 31-letni mężczyzna, inżynier mechatronik. Obecnie nie pozostaje w związku. W wywiadzie rodzinnym odnotowano obciążenia psychiatryczne: matka pacjenta choruje na BD (uzależnienie od alkoholu

w przeszłości, abstynencja od 14 lat), a kuzyn – na schizofrenię. Pacjent ma dwoje młodszego rodzeństwa. Obecnie pali około sześciu papierosów dziennie, wcześniej przez 10 lat palił paczkę dziennie. Spożycie alkoholu ogranicza do 2–4 piw miesięcznie, w przeszłości nadużywał alkoholu podczas epizodów hipomanii.

Dane z wywiadu

- DM-1: rozpoznana, gdy pacjent miał 11 lat, i leczona intensywną insulinoterapią.
- BD-I: rozpoznane, gdy pacjent miał 21 lat, po epizodzie manii w wieku 20 lat i trzyletnim epizodzie depresji.
- Epizod depresyjny: trzymiesięczny epizod depresyjny, który wystąpił po dwóch latach remisji podczas leczenia skojarzonego litem i lamotryginą. Depresja zbiegła się w czasie z rozpoczęciem stosowania dapagliflozyny i obniżeniem stężenia litu.
- Drżenie samoistne: diagnoza postawiona przed rozpoznaniem BD; lit nie wpływał na nasilenie drżenia.
- Historia neurologiczna: uraz głowy z krótkotrwałą utratą przytomności w dzieciństwie (bez zmian w tomografii komputerowej) i porażenie nerwu twarzonego w wieku młodzieńczym.
- Inne dane: brak zgłaszanych alergii na leki, pacjent poinformował o uczuleniu na pyłki.

Stan kliniczny pacjenta podczas pierwszej konsultacji

Pacjent od dwóch lat pozostawał w remisji BD. Zgłaszał obniżony nastrój, nie spełniając jednak kryteriów epizodu dużej depresji. Był prawidłowo zorientowany auto- i allopsychicznie, afekt zgodny z nastrojem. Nie odnotowano objawów psychotycznych ani myśli samobójczych.

Interwencje terapeutyczne

Farmakoterapia przed wprowadzeniem dapagliflozyny:

- lit: 2 razy 250 mg rano i 3 razy 250 mg wieczorem (stężenie $\sim 0,7$ mmol/l);
- lamotrygina: 100 mg rano i 200 mg wieczorem (profilaktyka depresji dwubiegunowej);
- mirtazapina: 15 mg wieczorem (z powodu bezsenności).

Wprowadzenie dapagliflozyny

Z powodu suboptymalnej kontroli glikemii (hemoglobina glikowana – HbA_{1c}: 8,5%) do insulinoterapii dołączono dapagliflozynę w dawce 5 mg na dobę.

Przebieg i efekty leczenia

Po miesiącu od wprowadzenia dapagliflozyny pacjent zgłosił pogorszenie nastroju, drażliwość i niestabilność afektywną. Stężenie litu zmniejszyło się do 0,49 mmol/l

(terapeutyczne: 0,6–0,8 mmol/l). W odpowiedzi zwiększono dawkę litu do 6 razy 250 mg na dobę i zaplanowano badania kontrolne za dwa tygodnie. Po tym czasie pacjent zgłaszał poprawę nastroju, a stężenie litu wzrosło do 0,85 mmol/l. Ze względu na działania niepożądane lamotryginy (diplopia) dawkę zmniejszono do 100 mg dwa razy na dobę. Leczenie dapagliflozyną (5 mg na dobę) kontynuowano z dobrą kontrolą glikemii.

Wyniki badań laboratoryjnych

- Stężenie litu:
 - przed rozpoczęciem stosowania dapagliflozyny: ~0,7 mmol/l;
 - po wprowadzeniu dapagliflozyny: 0,49 mmol/l;
 - po zwiększeniu dawki litu: 0,85 mmol/l.
- HbA_{1c}: 8,5% [docelowo ≤6,5% dla DM-1 (Araszkiewicz *et al.*, 2023)].
- Tyreotropina (TSH): 1,510 μIU/ml (norma: 0,4–4,0 μIU/ml).
- Kreatynina: 107 μmol/l (norma: 45–140 μmol/l).

OMÓWIENIE

Główne ustalenia

Wnioski z historii choroby pacjenta wskazują na możliwość interakcji farmakokinetycznych między dapagliflozyną a litem, prowadzących do zmniejszenia stężenia litu w surowicy. Jak dotąd w literaturze nie opisano podobnych przypadków, co czyni to doniesienie istotnym uzupełnieniem wiedzy klinicznej. Szybka identyfikacja problemu, odpowiednie dostosowanie dawki litu oraz skuteczna współpraca interdyscyplinarna między psychiatrą a diabetologiem umożliwiły kontynuację leczenia dapagliflozyną, co przełożyło się na zwiększenie bezpieczeństwa i skuteczności farmakoterapii.

Uzupełnienie aktualnego stanu wiedzy

Effekt diuretyczny dapagliflozyny może być jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za zmniejszenie stężenia litu. Lit, wydany głównie przez nerki, ulega reabsorpcji w kanalikule proksymalnym, gdzie znajdują się również kotransportery SGLT2 (Malhi *et al.*, 2016). Hamowanie reabsorpcji sodu w kanalikule proksymalnym przez dapagliflozynę może zatem powodować zmniejszenie reabsorpcji litu. Długotrwałe stosowanie litu może prowadzić do zaburzeń czynności nerek, w tym do zmniejszenia zdolności zagęszczania moczu i, rzadziej, do śródmiąższowego zapalenia nerek. Ryzyko tych powikłań jest większe u pacjentów leczonych nim przez wiele lat oraz u tych, u których utrzymują się podwyższone stężenia litu. Dlatego u osób długotrwałe przyjmujących ten lek niezbędne jest regularne monitorowanie czynności nerek. Oba mechanizmy – diureza osmotyczna i zmniejszenie reabsorpcji w kanalikule proksymalnym – potencjalnie zwiększają jego wydalanie z moczem.

Opisany przypadek sugeruje możliwość wystąpienia takiej interakcji, co podkreśla konieczność dalszych badań (Rybakowski, 2018).

Chociaż dotychczas nie opisywano interakcji między dapagliflozyną a litem, istnieje teoretyczna możliwość, że hamowanie wychwytu zwrotnego sodu w kanalikule proksymalnym przez dapagliflozynę może skutkować zmniejszeniem absorpcji także litu. Kwestie te, jak również wpływ długotrwałego leczenia litem na czynność nerek, zostały szerzej omówione przez Rybakowskiego (2018). Wspomniane zjawisko nie zostało jednak dotychczas potwierdzone w badaniach klinicznych. Jako inhibitor SGLT2 dapagliflozyna zwiększa wydalanie glukozy, nasilając diurezę osmotyczną, co początkowo wiąże się także ze zwiększonym wydalaniem sodu (Chao i Henry, 2010; Tahrani i Barnett, 2010). Opisane działania dapagliflozyny w zakresie diurezy i natriurezy sugerują potencjalny mechanizm, przez który lek ten mógłby zwiększać wydalanie litu, jednak wymaga to dalszych badań (Tahrani i Barnett, 2010).

Znaczenie kliniczne

Potencjalne interakcje między lekami przeciwcukrzycowymi a psychotropowymi mogą znacząco wpływać na bezpieczeństwo i skuteczność leczenia. W opisywanym przypadku rozpoczęcie stosowania dapagliflozyny wiązało się z wyraźnym zmniejszeniem stężenia litu w surowicy, co zbiegło się z pogorszeniem nastroju pacjenta i niestabilnością afektywną. Biorąc pod uwagę, że lit działa neuroprotektoryjnie i zmniejsza ryzyko samobójstwa (Rybakowski, 2018), utrzymanie jego optymalnego stężenia ma zasadnicze znaczenie w długoterminowej stabilizacji przebiegu BD. To spostrzeżenie podkreśla konieczność uwzględnienia interakcji farmakokinetycznych, zwłaszcza u pacjentów z DM-1 i BD, którzy wymagają kompleksowego i zindywidualizowanego podejścia terapeutycznego. Ze względu na szerokie zastosowanie zarówno inhibitorów SGLT2, jak i litu w ich odpowiednich wskazaniach możliwość takich interakcji wymaga większej uwagi klinicznej. Niezbędne są regularne monitorowanie stężenia litu w surowicy, ocena czynności nerek i wczesne rozpoznawanie objawów sugerujących subterapeutyczne stężenie litu, takich jak niestabilność nastroju czy drżenia. Kluczowa jest współpraca interdyscyplinarna z udziałem psychiatrów, diabetologów i lekarzy pierwszego kontaktu, aby zapewnić skuteczne leczenie w złożonych przypadkach.

WNIOSKI

Przedstawiony przypadek uwiadamia o konieczności ścisłego monitorowania stężenia litu u chorych z DM-1 i BD, rozpoczynających przyjmowanie dapagliflozyny. U opisanego pacjenta dodanie dapagliflozyny w dawce 5 mg/dobę spowodowało znaczny spadek stężenia litu, co objawiło się pogorszeniem nastroju, drażliwością i niestabilnością emocjonalną. Szybkie rozpoznanie problemu i zwiększenie

dawki litu pozwoliło przywrócić jego stężenie terapeutyczne i uzyskać stabilizację stanu psychicznego, umożliwiając dalsze stosowanie dapagliflozyny. Opisany przypadek wskazuje na zasadnicze znaczenie współpracy interdyscyplinarnej w opiece nad pacjentami z chorobami współistniejącymi. Postępowanie powinno być zindywidualizowane, z uwzględnieniem potencjalnych interakcji lekowych. Istotna jest również edukacja pacjentów w zakresie objawów mogących sugerować zmiany stężenia litu (np. wahania nastroju, drażliwość), co pozwoli na szybką reakcję i zwiększy bezpieczeństwo farmakoterapii.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie do niej prawo.

Wkład autorów

Koncepcja i projekt badania: AJ, MS, DD. Gromadzenie i/lub zestawianie danych: AJ, PK, MM, AC. Analiza i interpretacja danych: MS, DD, RRJ. Napisanie artykułu: RRJ. Krytyczne zrecenzowanie artykułu: MS, DD. Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu: AJ, PK, MM, AC, MS, DD, RRJ.

Piśmiennictwo

- Araszkiewicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Borys S et al.: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą 2023 – stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Curr Top Diabetes* 2023; 3: 1–147.
- Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L et al.: Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 159–169.
- Chao EC, Henry RR: SGLT2 inhibition – a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 551–559.
- De Hert M, Cohen D, Bobes J et al.: Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry* 2011; 10: 138–151.
- Malhi GS, Gershon S, Outhred T: Lithiummeter: version 2.0. *Bipolar Disord* 2016; 18: 631–641.
- Malhi GS, Tanious M, Das P et al.: The science and practice of lithium therapy. *Aust N Z J Psychiatry* 2012; 46: 192–211.
- McKnight RF, Adida M, Budge K et al.: Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 721–728.
- Merovci A, Solís-Herrera C, Daniele G et al.: Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest* 2014; 124: 509–514.
- Rybakowski JK: Challenging the negative perception of lithium and optimizing its long-term administration. *Front Mol Neurosci* 2018; 11: 349.
- Tahrani AA, Barnett AH: Dapagliflozin: a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor in development for type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2010; 1: 45–56.
- Vancampfort D, Correll CU, Galling B et al.: Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry* 2016; 15: 166–174.
- Vancampfort D, Mitchell AJ, De Hert M et al.: Prevalence and predictors of type 2 diabetes mellitus in people with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 1490.
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV et al.: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2018; 20: 97–170.