

Mahesh Virayya Padsalge¹, Mahesh Vasant Abhyankar², Suraj Atmaram Ghag²

¹Diabecare Speciality Diabetes Centre, Nerul, Navi Mumbai, Maharashtra, Indie

²IPCA Laboratories Ltd. Near Associated Capsules Ltd, Kandivali Industrial Estate, Charkop, Kandivali west, Mumbai, Maharashtra, Indie

Oszczędzające insulinę działanie hydroksychlorochiny w źle wyrównanej cukrzycy typu 2

Insulin sparing effect of hydroxychloroquine in uncontrolled diabetes mellitus

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Padsalge MV, Abhyankar MV, Ghag SA. Insulin sparing effect of hydroxychloroquine in uncontrolled diabetes mellitus. Clin Diabet 2016; 5, 4: 138–140.

DOI: 10.5603/DK.2016.0024.

Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

Hydroksychlorochina (HCQ) ma korzystny wpływ na poziom glikemii, co może stanowić podstawę dla jej zastosowania w cukrzycy. Obniżenie poziomu glikemii ma prawdopodobnie związek ze zwiększoną wrażliwością na insulinę oraz zmniejszoną jej degradacją. W niniejszej pracy przedstawiamy przypadek obrazujący korzystny wpływ HCQ na wyrównanie glikemii w przebiegu cukrzycy.

Pacjentka w wieku 69 lat, chorująca na cukrzycę typu 2, zgłosiła się na rutynową wizytę kontrolną. Dotychczas leczona była glimepirydem w dawce 4 mg/dobę oraz lekiem zawierającym połączenie metforminy i sitagliptyny (1000/50 mg) 2 razy dziennie. Przyjmowała również insulinę — 94 jednostek/dobę. Poziomy glikemii na czczo (FBG) oraz glikemii poposiłkowej (PPG) wynosiły odpowiednio 183 oraz 222 mg/dl, a stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) — 8,4%. W celu osiągnięcia założonego poziomu kontroli glikemii do leczenia włączono 400 mg HCQ raz dziennie. Stężenie HbA_{1c} obniżyło się do 6,9% po 4 miesiącach terapii i do 6,8% po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia HCQ. Poziom FBG zmniejszył się do 110 mg/dl po 6 miesiącach i wynosił 114 mg/dl po 8 miesiącach

leczenia. Glikemia poposiłkowa po pół roku obniżyła się do 178 mg/dl, a po 8 miesiącach — do 130 mg/dl. Tak więc poziom FBG zmniejszył się o 69 mg/dl, a PPG — o 92 mg/dl w stosunku do wartości wyjściowych. W związku z postępującą w czasie pozytywną odpowiedzią na leki dawkę insuliny zmniejszono do 56, 42 i 28 jednostek/dobę odpowiednio po 4, 6 i 8 miesiącach. Przedstawiony przypadek przedstawia potencjalną możliwość obniżenia poziomu HbA_{1c} i zmniejszenia zapotrzebowania na insulinę u pacjenta ze źle wyrównaną cukrzycą po zastosowaniu HCQ.

Słowa kluczowe: hydroksychlorochina, cukrzyca, insulina, hiperglikemia, HbA_{1c}

ABSTRACT

Hydroxychloroquine (HCQ) has a favorable glycemic effect that provides a rationale for its use in diabetes mellitus. Decreased insulin degradation and increased insulin sensitivity is suggested to contribute to the reduction in serum glucose levels. Herein, we present a case on the beneficial impact of HCQ on glycemic control in diabetes mellitus.

A 69-year old female suffering from type 2 diabetes mellitus presented to the clinic for routine follow up. For management of diabetes she was taking glimepiride 4 mg once daily, combination of metformin and sitagliptin (1000/50 mg) twice daily and 94 units of insulin/day. Baseline fasting plasma glucose (FPG) and postprandial plasma glucose (PPG) levels were 183 and 222 mg/dL respectively and glycosylated hemoglobin A (HbA_{1c}) level was 8.4%. To achieve glycemic control

Adres do korespondencji:

Dr Suraj Atmaram Ghag

IPCA Laboratories Limited, Plot no. 125, Near Associated Capsules Ltd, Kandivali Industrial Estate, Charkop, Kandivali west, Mumbai — 400067, Maharashtra, India

Tel.: +91 9821223364, 02262105767

e-mail: suraj.ghag@ipca.com

Tłumaczenie: dr hab. n. med. Anna Korzon-Burakowska

Nadesłano: 20.06.2016

Przyjęto do druku: 08.07.2016

HCQ 400 mg once daily was initiated as an add on antidiabetic drug.

HbA_{1c} level decreased to 6.9% at four months and to 6.8% at 8 months after HCQ was utilized. FPG level decreased to 110 mg/dL at 6 months and to 114 mg/dL at 8 months. PPG level decreased to 178 mg/dL at 6 months and 130 mg/dL at 8 months. Thus the FPG level decreased by 69 mg/dL and PPG level decreased by 92 mg/dL respectively from baseline. Acknowledging the progressive positive response to antidiabetic agents, the insulin dose was decreased to 56 units/day at 4 months, 42 units/day at 6 months and 28 units/day at 8 months.

The case highlights the potential ability of HCQ to lower HbA_{1c} and decrease insulin requirement in uncontrolled diabetic patients.

Key words: hydroxychloroquine, diabetes mellitus, insulin, hyperglycemia, HbA_{1c}

Wstęp

W badaniu przeprowadzonym w licznych krajach azjatyckich stwierdzono, że u około 50% Hindusów wyrównanie glikemii jest niezadowalające [1]. Zła kontrola glikemii ma niekorzystny wpływ na naczynia i jest źródłem zwiększonej chorobowości i śmiertelności chorych na cukrzycę typu 2. W przypadku większości pacjentów konieczne jest stosowanie jednego lub kilku leków doustnych, takich jak metformina, pochodne sulfonilomocznika, tiazolidinediony oraz inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4). Wielu pacjentów ostatecznie wymaga podawania insuliny. W przypadku pacjentów z suboptymalną kontrolą glikemii, zwłaszcza tych wymagających wzrastających dawek insuliny, dodatkowe zastosowanie nowych leków przeciw cukrzycowych może okazać się przydatne dla poprawy kontroli glikemii i zmniejszenia zapotrzebowania na insulinę.

Hydroksychlorochina — nowy lek przeciw cukrzycowy

W porównaniu z innymi lekami przeciw cukrzycowymi hydroksychlorochina (HCQ, *hydroxychloroquine*) charakteryzuje się unikalnym sposobem działania. Powoduje zahamowanie degradacji insuliny w komórkach i w ten sposób poprawia metaboliczne działanie hormonu. Wykazano, że HCQ poprawia wrażliwość na insulinę u nieotyłych osób chorujących na cukrzycę [2].

Badanie epidemiologiczne wykazało 77-procentową redukcję przypadków rozwoju cukrzycy u pacjentów chorujących na reumatoidalne zapalenie stawów, którzy stosowali HCQ przez ponad 4 lata w porównaniu z osobami, które nigdy tego leku nie przyjmowały. Wia-

domo, że HCQ zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz toczeniem [3]. Uważa się, że uwolnienie różnych mediatorów reakcji zapalnych odgrywa zasadniczą rolę w powstawaniu insulinooporności, dyslipidemii oraz miażdżycy. Warto podkreślić przeciwwzpalne działanie HCQ — mechanizmy patogenetyczne odgrywają rolę w progresji do cukrzycy typu 2 [2]. Lek ten jest dopuszczony w Indiach jako dodatkowy preparat poprawiający wyrównanie glikemii u chorych na cukrzycę typu 2 stosujących leczenie skojarzone metforminą i sulfonilomocznikiem.

Kontrola glikemii za pomocą HCQ

Hydroksychlorochina wykazuje korzystny wpływ na wyrównanie glikemii u chorych na cukrzycę i może być stosowany jako preparat poprawiający leczenie cukrzycy. Quatraro i wsp. [4] zauważyli obniżenie glikemii (−11,7 mmol/l vs. −0,9 mmol/l) oraz stężenia HbA_{1c} (−3,3% vs. −0,3%) u chorych leczonych insuliną i HCQ w dawce 400 mg w porównaniu z pacjentami leczonymi insuliną i placebo. Dobowa dawka insuliny u pacjentów w grupie otrzymującej HCQ również uległa zmniejszeniu — średnio o 30% [4]. Pareek i wsp. [2] wykazali, że HCQ w dawce 400 mg, dodany jako trzeci lek u chorych na cukrzycę typu 2 ze źle wyrównaną glikemią mimo stosowania glimepirydu lub gliklazydu łącznie z metforminą, wywiera porównywalny wpływ hipoglikemizujący do pioglitazonu w dawce 15 mg.

Opis przypadku

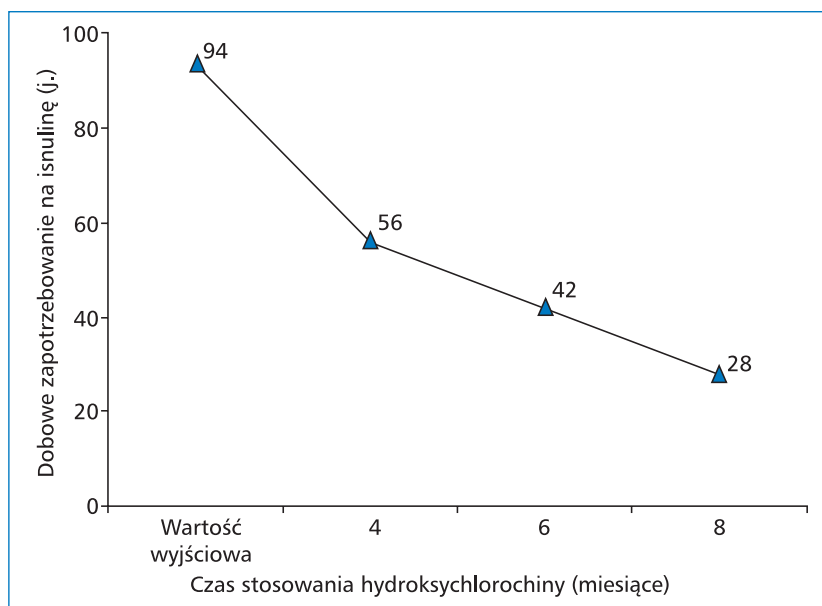
Kobieta w wieku 69 lat, chorująca od 9 lat i 1 miesiąca na cukrzycę typu 2, zgłosiła się do poradni w celu odbycia rutynowej wizyty kontrolnej. Poza cukrzycą u pacjentki rozpoznawano nadciśnienie tętnicze i chorobę niedokrwienną serca. Ciśnienie tętnicze krwi (BP, *blood pressure*) wynosiło 100/70 mm Hg. Pacjentka ważyła 90,7 kg, a wskaźnik masy ciała wynosił 33,7 kg/m². W badaniu fizykalnym nie stwierdzono odchyień od normy. Pacjentka była dotychczas leczona glimepirydem w dawce 4 mg/dobę oraz lekiem zawierającym połączeniem metforminy i sitagliptyny (1000/50 mg) 2 razy dziennie. Przyjmowała również dwufazową mieszaną insulinową zawierającą 25% insuliny rozpuszczalnej oraz 75% krystalicznej insuliny protaminowej — 44 jednostki rano i 50 jednostek wieczorem. Ponadto chora otrzymywała 150 mg kwasu acetylosalicylowego, 10 mg atorwastatyny, 40 mg telmisartanu i wielowitaminowe suplementy zawierające minerały.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono, że poziom glikemii na czczo (FBG, *fast blood glycaemia*) wynosił 183 mg/dl, poziom glikemii poposiłkowej (PPG, *postprandial plasma glucos*) — 222 mg/dl,

Tabela 1. Poziomy glikemii na czczo i glikemii poposiłkowej — wyjściowe (na początku obserwacji) oraz po 6 i 8 miesiącach leczenia hydroksychlorochiną

Poziom glikemii [mg/dl]	Wyjściowy	Po 6 miesiącach	Po 8 miesiącach	Obniżenie w stosunku do poziomu wyjściowego
FPG	183	110	114	-69
PPG	222	178	130	-92

FPG (*fast blood glycaemia*) — glikemia na czczo; PPG (*postprandial plasma glucos*) — glikemia poposiłkowa



Rycina 1. Dobowe zapotrzebowanie na insulinę w zależności od czasu stosowania hydroksychlorochiny

a stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) było równe 8,4%. Ponieważ poziomy glikemii były niezadowalające i nie osiągnięto założonego stężenia HbA_{1c} , pacjentce zalecono przyjmowanie 400 mg HCQ i zaplanowano wizytę kontrolną za 3 miesiące. Przed włączeniem leku wykonano badanie okulistyczne, w którym nie stwierdzono odchyień od normy.

Wyniki i dalsza obserwacja

Kolejna wizyta kontrolna odbyła się po 4 miesiącach. Stwierdzono wówczas, że stężenie HbA_{1c} obniżyło się do 6,9%, glikemia przygodna wynosiła 167,3 mg/dl, a BP podczas tej wizyty miało wartość 140/90 mm Hg. Ponieważ glikemia była dobrze kontrolowana i osiągnięto założony poziom HbA_{1c} , dawkę insuliny zredukowano do 26 jednostek rano i 30 jednostek wieczorem. Pozostałe leki kontynuowano bez zmian.

Poziomy FBG i PPG podczas wizyty po 6 miesiącach obniżyły się odpowiednio do 110 i 178 mg/dl, a BP wynosiło 140/70 mm Hg. Z uwagi na dobry efekt HCQ po raz kolejny zmniejszono dawkę insuliny

do 22 jednostek rano i 20 jednostek wieczorem. Po 8 miesiącach terapii obserwowano dalsze obniżenie poziomu HbA_{1c} do 6,8%, któremu towarzyszyło obniżenie poziomu FBG i PPG odpowiednio do 114 mg/dl i 130 mg/dl (tab. 1). Glikemia przygodna również zmniejszyła się do 86,6 mg/dl. Ciśnienie tętnicze krwi wynosiło 143/72 mm Hg. Pacjentka ważyła 89,4 kg; wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) miał wartość 33,2 kg/m². Dawkę insuliny zredukowano do 12 jednostek rano i 16 jednostek wieczorem. Leczenie było dobrze tolerowane, a pacjentka nie zgłaszała żadnych skarg.

Dyskusja

Zmiana sposobu życia oraz zmiany środowiskowe, do których doszło na przestrzeni ostatniego stulecia, spowodowały dramatyczny wzrost zapadalności na cukrzycę w Indiach. Zapobieganie cukrzycy oraz jej przewlekłym powikłaniom pod postacią mikro- i makroangiopatii będą wymagały zintegrowanego podejścia, którego celem jest istotna redukcja ogromnej przedwczesnej chorobowości i śmiertelności.

Działanie HCQ opiera się na nowatorskim mechanizmie i dlatego może być ona przydatna jako dodatkowa terapia u chorych na cukrzycę typu 2 [2]. W przedstawianym przypadku jej zastosowanie jako kolejnego leku przeciwcukrzycowego spowodowało poprawę i umożliwiło osiągnięcie założonego poziomu HbA_{1c} oraz poprawę glikemii. Stężenie HbA_{1c} obniżyło się o 1,6%, poziom FBG zmniejszył się o 69 mg/dl, a PPG — o 92 mg/dl w stosunku do wartości wyjściowych po dodaniu HCQ do leczenia. W związku z poprawą wyrównania glikemii możliwe było zredukowanie dawki insuliny o 66 jednostek — jej dobową dawkę zmniejszono o 70%.

Przeprowadzone ostatnio retrospektywne badanie kohortowe wykazało, że zastosowanie HCQ wiązało się z 72-procentową redukcją ryzyka wystąpienia schorzeń układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stanów. Hazard względny (HR, *hazard ratio*) wynosił 0,28 ($p = 0,002$) dla zdarzeń sercowo-naczyniowych i 0,30 ($p = 0,004$) dla choroby wieńcowej, udaru mózgu i przemijających napadów niedokrwienych w przypadku osób stosujących HCQ w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi tego leku [5]. Ryzyko sercowo-naczyniowe przy stosowaniu HCQ może być mniejsze również w związku z jej działaniem hipolipemizującym, przeciwplatekocytowym i przeciwzakrzepowym [6].

Uważa się, że HCQ jest lekiem bardzo bezpiecznym. Jej długotrwałe stosowanie wiąże się jedynie z ryzykiem rozwoju retinopatii, które zgodnie z opinią *American Academy of Ophthalmology* można jednak zminimalizować, stosując HCQ w dawce nieprzekraczającej 6,5 mg/kg/dobę [7].

Wnioski

Należy rozważyć zastosowanie HCQ jako opcję terapeutyczną u pacjentów słabo odpowiadających

na leczenie, ponieważ wyrównanie glikemii za pomocą tego leku jest osiągnięte poprzez zmniejszenie degradacji insuliny oraz poprawę wrażliwości na jej działanie. Przedstawiony przypadek wskazuje, że warto pamiętać o przeciwcukrzycowym działaniu HCQ. Przeciwzapalne, obniżające stężenie cholesterolu i trójglicerydów, jak również przeciwplatekowe i przeciwzakrzepowe działanie HCQ może obniżyć ryzyko sercowo-naczyniowe. Tak szerokiej odpowiedzi na podawanie HCQ nie należy się jednak spodziewać u wszystkich pacjentów.

Oświadczenie o konflikcie interesów

Dr Mahesh Virayya Abhyankar i dr Suraj Atmaram Ghag są zatrudnieni w IPCA Laboratories Limited w Bombaju.

PIŚMIENNICTWO

1. Raheja B.S., Kapur A., Bhoraskar A. i wsp. DiabCare Asia-India Study: Diabetes care in India — current status. *J. Assoc. Physicians India* 2001; 49: 717–722.
2. Pareek A., Chandurkar N., Thomas N. i wsp. Efficacy and safety of hydroxychloroquine in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a double blind, randomized comparison with pioglitazone. *Curr. Med. Res. Opin.* 2014; 30: 1257–1266.
3. Wasko M.C., Hubert H.B., Lingala V.B. i wsp. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* 2007; 298: 187–193.
4. Quatraro A., Consoli G., Magno M. i wsp. Hydroxychloroquine in decompensated, treatment-refractory noninsulin-dependent diabetes mellitus. A new job for an old drug? *Ann. Intern. Med.* 1990; 112: 678–681.
5. Sharma T.S., Wasko M.C., Tang X. i wsp. Hydroxychloroquine use is associated with decreased incident cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5: e002867.
6. Olsen N.J., Schleich M.A., Karp D.R. Multifaceted effects of hydroxychloroquine in human disease. *Semin. Arthritis Rheum.* 2013; 43: 264–272.
7. Marmor M.F., Kellner U., Lai T.Y., Lyons J.S., Mieler W.F. American Academy of Ophthalmology. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011; 118: 415–422.