

Subash Chandra Satpathy¹, Indranil Purkait², Avinash Talware²

¹Konsultant w dziedzinie diabetologii, Kolkata, Indie

²Medical Affairs, IPCA Laboratories Limited, Mumbai, Indie

Efekt stosowania hydroksychlorochiny w cukrzycy typu 2 odpornej na leczenie skojarzone więcej niż dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi: opis przypadku

Improvement of type 2 diabetes mellitus control with hydroxychloroquine added to triple oral antidiabetic drugs: a case report

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Satpathy SC, Purkait I, Talware A. Improvement of type 2 diabetes mellitus control with hydroxychloroquine added to triple oral antidiabetic drugs: a case report. Clin Diabetol 2017; 6, 6: 211–214. DOI: 10.5603/DK.2017.0034.

Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

Wykazano, że przeciwmalaryczny lek hydroksychlorochina ma również działanie przeciwcukrzycowe. Lek ten inaktywuje enzymy rozkładające insulinę oraz opóźnia dysocjację wiązania insuliny z receptorem insulinowym, w konsekwencji zmniejszając insulinoporność i zwiększając wrażliwość tkanek na insulinę. Poniżej przedstawiono przypadek chorego z niewyrównaną cukrzycą typu 2, u którego uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie po dołączeniu hydroksychlorochiny do dotychczas stosowanej terapii.

Chory przyjmował przez ostatnie 2 lata metforminę, glimepiryd i akarbozę, jednak cukrzyca była źle kontrolowana — stężenie hemoglobiny glikowanej wynosiło 9,6%. Podczas omawiania możliwości dalszego leczenia chory wyraził obawy przed wstrzykiwaniem insuliny. W związku z tym przepisano mu hydroksychlorochinę w dawce 400 mg. Po dołączeniu tego leku stwierdzono

odpowiedź na leczenie, a późniejsza obserwacja chorego wykazała prawidłową kontrolę glikemii.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, hydroksychlorochina, dodatkowy lek

ABSTRACT

Hydroxychloroquine, an antimalarial drug has also been found to possess antidiabetic action. It inactivates insulin degradation enzymes and also delays the dissociation of insulin from the insulin receptor thus also lowering the insulin resistance and increasing insulin sensitivity. Here we report a case of a male patient with uncontrolled type 2 diabetes mellitus (T2DM) who obtained a better glycaemic control when hydroxychloroquine was added to the existing pharmacotherapy. The patient has been taking metformin, glimepiride and acarbose for the last 2 years but his diabetes was poorly controlled with glycated haemoglobin (HbA_{1c}) of 9.6%. Patient was proposed to intensify the treatment with insulin however he refused it. He was subsequently prescribed hydroxychloroquine 400 mg. Patient responded well to the therapy of hydroxychloroquine and subsequent follow-ups showed good glycaemic control.

Key words: type 2 diabetes mellitus, hydroxychloroquine, oral hypoglycaemic agents

Adres do korespondencji:

Dr Indranil Purkait

IPCA Laboratories Limited, Plot No. 125

Kandivali Industrial Estate

Kandivali (West) Mumbai 400067, Indie

Tel.: +91 22 62105770/+91 9819593065

Faks: +91 22 28686613

e-mail: indranil.purkait@ipca.com

Tłumaczenie: lek. Małgorzata Kamińska

Nadesłano: 25.09.2017

Przyjęto do druku: 21.12.2017

Wstęp

Mianem cukrzycy typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes mellitus*) określa się grupę chorób charakteryzujących się przewlekłą hiperglikemią spowodowaną przez zwiększenie insulinooporności i zaburzenie wydzielania insuliny. Częstość T2DM stale wzrasta zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się. Cukrzyca typu 2 i jej powikłania są poważnym problemem zdrowia publicznego na całym świecie, ponieważ wiążą się ze znaczną chorobowością i śmiertelnością [1].

W zapobieganiu powikłaniom mikro- i makronaczyniowym w cukrzycy typu 2 najważniejsze znaczenie ma odpowiednia kontrola glikemii [2]. Dobre wyrównanie glikemii osiąga się zwykle przez stosowanie doustnych leków hipoglikemizujących (OHA, *oral hypoglycemic agents*) lub analogów insuliny w połączeniu z aktywnością fizyczną oraz dietą. W leczeniu T2DM zazwyczaj zaleca się metforminę jako terapię pierwszej linii, a kiedy monoterapia metforminą przestaje być skuteczna, dołącza się kolejne OHA, przy czym preferowanymi lekami drugiej linii są pochodne sulfonilomocznika. W przypadku wielu chorych po pewnym czasie obserwuje się utratę skuteczności terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika, co wiąże się z koniecznością dołączenia trzeciego leku.

W niniejszej pracy opisano przypadek chorego na T2DM z niedostateczną odpowiedzią na leczenie metforminą, pochodną sulfonilomocznika i akarbozą, u którego po dołączeniu hydroksychlorochiny uzyskano pożądaną efekt terapeutyczny w postaci obniżenia stężenia glukozy we krwi i zmniejszenia spowodowanych hiperglikemią objawów.

Opis przypadku

Charakterystyka pacjenta i rozpoznanie

Mężczyzna w wieku 51 lat zgłosił się do kliniki autorów z powodu źle wyrównanej T2DM. Badania przeprowadzone w 2008 roku wykazały nieprawidłową tolerancję glukozy. Choremu zalecono wówczas modyfikację stylu życia, jednak nie spowodowało to żadnych istotnych zmian.

Cztery lata później, w lutym 2012 roku, u chorego rozpoznano T2DM i przepisano mu OHA w celu uzyskania kontroli stężenia glukozy we krwi. Początkowo chory stosował monoterapię chlorowodorkiem metforminy, jednak po 3 latach takie leczenie przestało być skuteczne nawet mimo zwiększenia dawki. Dlatego wprowadzono dodatkowe OHA. Terapia skojarzona obejmowała następujące OHA: chlorowodorek metforminy w dawce 1000 mg/d., glimepiryd w dawce 4 mg/d., akarboza w dawce 300 mg/d. W tym czasie zaproponowano choremu wdrożenie insulinoterapii w celu osiągnięcia wyrównania glikemii i zapobieżenia

powikłaniom cukrzycy, jednak chory nie wyraził na to zgody.

Chory zgłosił się do kliniki autorów w lutym 2017 roku, mając nadzieję, że otrzyma doustny lek, który obniży stężenie glukozy we krwi. W badaniu przeprowadzonym tego dnia wykazano stężenie glukozy na czczo (FBG, *fasting blood glucose*) wynoszące 345 mg/dl, a odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) — 9,6%. Chory nie skarżył się jednak na żadne objawy związane z zaawansowaną cukrzycą i przestrzegał zaleceń dotyczących diety i aktywności fizycznej.

Przeprowadzono badanie fizykalne i uzyskano następujące wyniki: masa ciała: 80 kg (178 funtów), wzrost: 157 cm (5 stóp 2 cale), wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*): 32,6 kg/m². Ciśnienie tętnicze: w pozycji leżącej, na prawym ramieniu 154/96 mm Hg, w pozycji siedzącej, na prawym ramieniu 140/90 mm Hg. Tętno: 88 ud./min, częstość oddechów: 20/min. Badanie oczu: chory używał szkieł kontaktowych, reakcja źrenic na światło była jednakowa. W badaniu okulistycznym stwierdzono prawidłowe dno oko, nie zaobserwowano uciskania przez tętniczki naczyń żylnych siatkówki ani cech retinopatii. Tarczyca była niewyczuwalna w badaniu palpacyjnym, a płuca były osłuchowo czyste.

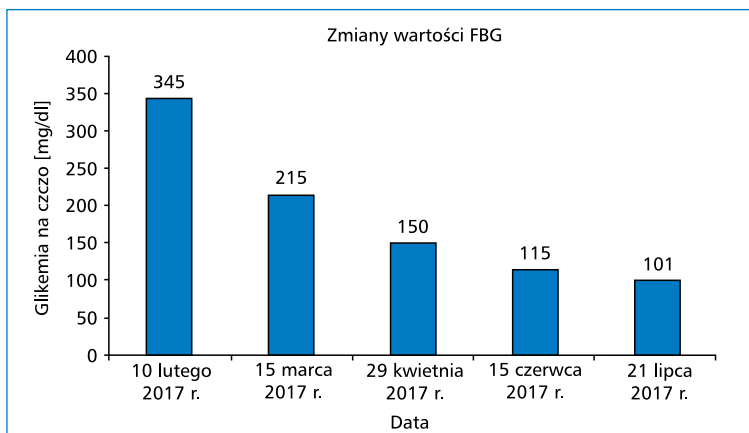
Rytm serca był miarowy, nie stwierdzono szmerów ani rytmu galopującego. Ocena układu naczyniowego wykazała brak szmeru naczyniowego nad tętnicą szyjną oraz prawidłowo wyczuwalne tętno na obu kończynach nad tętnicami udową, podkolanową i grzbietową stopy. W badaniu neurologicznym stwierdzono osłabienie czucia wibracji w okolicy przodostopia, brak odruchu skokowego, a dotyk monofilamentem (Semmes-Weinstein 5.07) był przez pacjenta odczuwany dopiero powyżej kostki.

Badania laboratoryjne

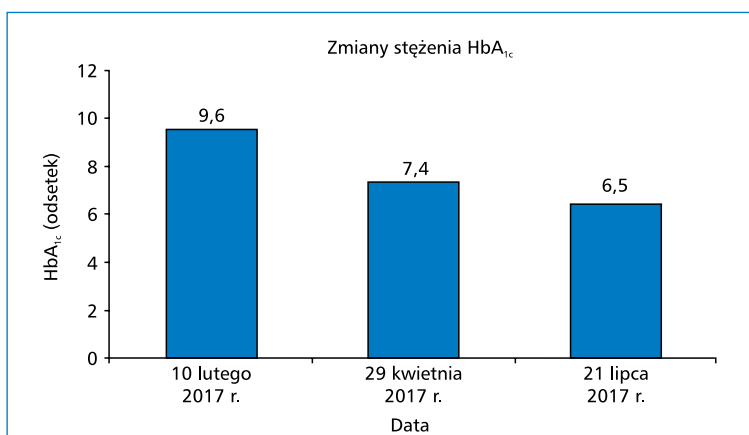
W badaniach laboratoryjnych przeprowadzonych 10 lutego 2017 roku uzyskano następujące wyniki: FBG: 345 mg/dl, HbA_{1c}: 9,6%, kreatynina: 1,0 mg/dl, azot mocznika (BUN, *blood urea nitrogen*): 18 mg/dl, sód: 141 mg/dl, potas: 4,3 mg/dl, cholesterol całkowity: 162 mg/dl, cholesterol frakcji HDL: 43 mg/dl, cholesterol frakcji LDL (stężenie wyliczone): 84 mg/dl, triglicerydy: 442,48 mg/dl, współczynnik cholesterol całkowity/cholesterol frakcji HDL: 3,8; mikroalbuminuria: 45 mg (norma: < 30 mg).

Zmiana schematu leczenia

W badaniu fizykalnym chorego stwierdzono cechy neuropatii obwodowej, natomiast badania laboratoryjne wykazały złą kontrolę glikemii. Chory wymagał pilnej interwencji w celu osiągnięcia odpowiedniej kontroli glikemii, najlepiej wdrożenia insulinoterapii. Jednak



Rycina 1. Zmiany wartości glikemii na czczo (FBG)



Rycina 2. Zmiany stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c})

z uwagi na lęk chorego przed stosowaniem insuliny w iniekcjach dołączono do dotychczasowej terapii hydroksychlorochinę w dawce 400 mg/d.

Wyniki leczenia

Chory stosował zmodyfikowany schemat farmakoterapii, ćwiczenia i odpowiednią dietę od 10 lutego 2017 roku przez okres około 24 tygodni. W tym czasie wykonywano regularne badania w celu monitorowania glikemii. Początkowe wartości FBG i HbA_{1c} wynosiły odpowiednio 345 mg/dl i 9,6%. W ciągu 24 tygodni FBG i HbA_{1c} zmniejszyły się odpowiednio o 70,72% i 32,29% w stosunku do wartości początkowych. W powtórzonym badaniu okulistycznym nie stwierdzono objawów retinopatii. Tak więc dołączenie hydroksychlorochiny w dawce 400 mg/d. pozwoliło osiągnąć docelowe stężenie HbA_{1c}, a terapia była dobrze tolerowana przez chorego.

Wyniki obserwacji przedstawiono na rycinach 1 i 2.

Dyskusja

Hydroksychlorochina jest hydroksylową pochodną chlorochiny. Lek ten jest stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego (SLE, *systemic lupus erythematosus*), reumatoidalnego zapalenia stawów (RA, *rheumatoid arthritis*) i innych chorób autoimmunologicznych [3].

Stwierdzono, że hydroksychlorochina ma również działanie przeciwcukrzycowe. Inaktywuje ona enzymy rozkładające insulinę oraz opóźnia dysocjację wiązania insuliny z receptorem insulinowym [4, 5]. Ponadto lek ten zmniejsza insulinooporność, poprawia czynność komórek β i zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę [6, 7]. W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym przez Wasko i wsp. długotrwałe stosowanie hydroksychlorochiny wiązało się ze zmniejszeniem o 77% ryzyka rozwoju cukrzycy *de novo* [8]. Opublikowano również kilka opisów przypadków wskazujących, że lek ten ma działanie hipoglikemizujące.

Przeciwcukrzycowe działanie hydroksychlorochiny było przedmiotem zainteresowania wielu badaczy. Gerstein i wsp. [9] obserwowali poprawę kontroli glikemii u chorych na T2DM, u których leczenie pochodnymi sulfonylomocznika było nieskuteczne. W tym badaniu dołączenie hydroksychlorochiny do pochodnej sulfonylomocznika spowodowało zmniejszenie stężenia HbA_{1c} o 1,02 punktu procentowego w porównaniu z placebo.

W 2014 roku Pareek i wsp. [10] przeprowadzili w Indiach podwójnie zaślepione badanie z randomizacją, które obejmowało 267 chorych z niewyrównaną T2DM. W badaniu tym wykazano jednoznacznie, że u chorych opornych na leczenie metforminą i pochodną sulfonylomocznika hydroksychlorochina ma podobne działanie przeciwhiperlikemiczne jak pioglitazon. Na podstawie wyników tego badania instytucje regulacyjne Indii oficjalnie zatwierdziły hydroksychlorochinę w dawce 400 mg jako lek stosowany dodatkowo w celu uzyskania poprawy kontroli glikemii u chorych na T2DM stosujących terapię skojarzoną metforminą i pochodną sulfonylomocznika w połączeniu z dietą i aktywnością fizyczną.

Przedstawiony pacjent chorował na T2DM od 5 lat. Mimo stosowania terapii skojarzonej trzema lekami doustnymi — metforminą, glimepirydem i akarbozą — nie udało się u niego uzyskać dobrego wyrównania glikemii. Kiedy chory zgłosił się do kliniki autorów w lutym 2017 roku stwierdzono złą kontrolę glikemii i zaburzenia czucia wibracji w kończynach dolnych. Konieczne było włączenie dodatkowego intensywnego leczenia. Niestety chory nie zgodził się na insulinoterapię z uwagi na lęk przed iniekcjami. W tej sytuacji, mając ograniczone możliwości wyboru leczenia, autorzy dołączyli hydroksychlorochinę w dawce 400 mg raz na dobę do stosowanej dotychczas terapii skojarzonej trzema OHA. Po 24 tygodniach leczenia chory uzyskał dobrą kontrolę glikemii. U chorych, u których terapia skojarzona metforminą i pochodną sulfonylomocznika nie jest wystarczająco skuteczna i którzy obawiają się iniekcji, należy rozważyć dołączenie hydroksychlorochiny w celu obniżenia glikemii.

Opisywano jednak działania niepożądane w związku ze stosowaniem hydroksychlorochiny obejmujące zaburzenia żołądkowo-jelitowe, rzadko występujące objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak ból głowy, objawy skórne, takie jak świąd, ostre uogólnione wysypki skórne i hiperpigmentacja [11]. Opisywano również przypadki hipoglikemii u chorych stosujących hydroksychlorochinę w połączeniu z OHA i insuliną, dlatego w takim przypadku zaleca się zmniejszenie dawek OHA i insuliny [12].

Ważnym problemem związanym ze stosowaniem hydroksychlorochiny jest jej toksyczne działanie na siat-

kówkę. W badaniu przeprowadzonym przez Mavrikakis i wsp. [13] obejmującym 400 chorych wykazano, że zapadalność na retinopatię u osób stosujących lek przez 8,7 roku wynosi 0,5%. Ryzyko retinopatii zwiększa się w przypadku stosowania większych dawek (> 5,0 mg/kg masy ciała), terapii trwającej ponad 5 lat, występującej wcześniej choroby nerek, makulopatii oraz jednoczesnego przyjmowania tamoksyfenu. W wytycznych *American Academy of Ophthalmology* (AAO) z 2016 roku [14] zaleca się przeprowadzenie badania okulistycznego przed rozpoczęciem leczenia hydroksychlorochiną. U osób, u których nie występują inne czynniki ryzyka, po 5 latach stosowania leku należy co roku wykonywać badania okulistyczne. U chorych z obecnymi czynnikami ryzyka doroczne badania okulistyczne są konieczne od początku terapii hydroksychlorochiną.

Wnioski

Uzyskanie kontroli glikemii u chorego przedstawionego w niniejszym opisie przypadku potwierdza skuteczność hydroksychlorochiny jako dodatkowego leku w terapii skojarzonej T2DM. Dołączenie hydroksychlorochiny pozwoliło uzyskać dobre wyrównanie glikemii u chorego, u którego terapia skojarzona lekami doustnymi była niewystarczająco skuteczna. Efekt leczenia w przedstawionym przez autorów przypadku wskazuje, że hydroksychlorochina może być w przyszłości uznana za ważną opcję terapeutyczną w leczeniu chorych na T2DM.

Konflikt interesów

Dr Subash Chandra Satpathy nie zgłasza konfliktu interesów. Dr Indranil Purkait i Avinash Talware są pracownikami instytucji IPCA Laboratories Ltd., która uczestniczy w badaniach nad hydroksychlorochiną.

Wkład autorów

Subash Chandra Satpathy jest autorem koncepcji i projektu pracy oraz dokonał interpretacji danych. Wszyscy autorzy, w tym Indranil Purkait i Avinash Talware, uczestniczyli redagowaniu artykułu.

PIŚMIENICTWO

1. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, et al. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci*. 2014; 11(11): 1185–1200, doi: [10.7150/ijms.10001](https://doi.org/10.7150/ijms.10001), indexed in Pubmed: [25249787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25249787/).
2. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1995; 28(2): 103–117, doi: [10.1016/0168-8227\(95\)01064-k](https://doi.org/10.1016/0168-8227(95)01064-k).

3. Kaplan YC, Ozsarfati J, Nickel C, et al. Reproductive outcomes following hydroxychloroquine use for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 81(5): 835–848, doi: [10.1111/bcp.12872](https://doi.org/10.1111/bcp.12872), indexed in Pubmed: [26700396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26700396/).
4. Emami J, Gerstein HC, Pasutto FM, et al. Insulin-sparing effect of hydroxychloroquine in diabetic rats is concentration dependent. *Can J Physiol Pharmacol*. 1999; 77(2): 118–123, doi: [10.1139/y98-146](https://doi.org/10.1139/y98-146), indexed in Pubmed: [10535702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10535702/).
5. Smith G, Christensen J, Rideout J, et al. Hepatic processing of insulin. Characterization of differential inhibition by weak bases. *European Journal of Biochemistry*. 1989; 181(2): 287–294, doi: [10.1111/j.1432-1033.1989.tb14723.x](https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1989.tb14723.x).
6. Wasko MC, McClure CK, Kelsey SF, et al. Antidiabetogenic effects of hydroxychloroquine on insulin sensitivity and beta cell function: a randomised trial. *Diabetologia*. 2015; 58(10): 2336–2343, doi: [10.1007/s00125-015-3689-2](https://doi.org/10.1007/s00125-015-3689-2), indexed in Pubmed: [26197707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26197707/).
7. Mercer E, Rekedal L, Garg R, et al. Hydroxychloroquine improves insulin sensitivity in obese non-diabetic individuals. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14(3): R135, doi: [10.1186/ar3868](https://doi.org/10.1186/ar3868), indexed in Pubmed: [22676348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22676348/).
8. Wasko MC, Hubert HB, Lingala VB, et al. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA*. 2007; 298(2): 187–193, doi: [10.1001/jama.298.2.187](https://doi.org/10.1001/jama.298.2.187), indexed in Pubmed: [17622600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17622600/).
9. Gerstein HC, Thorpe KE, Taylor DW, et al. The effectiveness of hydroxychloroquine in patients with type 2 diabetes mellitus who are refractory to sulfonylureas — a randomized trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002; 55(3): 209–219, doi: [10.1016/s0168-8227\(01\)00325-4](https://doi.org/10.1016/s0168-8227(01)00325-4), indexed in Pubmed: [11850097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11850097/).
10. Pareek A, Chandurkar N, Thomas N, et al. 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(7): 1257–1266, doi: [10.1185/03007995.2014.909393](https://doi.org/10.1185/03007995.2014.909393), indexed in Pubmed: [24669876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24669876/).
11. Padsalge M, Abhyankar M, Ghag S. Insulin sparing effect of hydroxychloroquine in uncontrolled diabetes mellitus. *Clinical Diabetology*. 2016; 5(4): 138–140, doi: [10.5603/dk.2016.0024](https://doi.org/10.5603/dk.2016.0024).
12. Bennett M. Antimalarials in dermatology. *Current Problems in Dermatology*. 2000; 12(6): 257–259, doi: [10.1016/s1040-0486\(00\)90019-x](https://doi.org/10.1016/s1040-0486(00)90019-x).
13. Mavrikakis I, Sfrikakis PP, Mavrikakis E, et al. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. *Ophthalmology*. 2003; 110(7): 1321–1326, doi: [10.1016/S0161-6420\(03\)00409-3](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00409-3), indexed in Pubmed: [12867385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12867385/).
14. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, et al. American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016; 123(6): 1386–1394, doi: [10.1016/j.ophttha.2016.01.058](https://doi.org/10.1016/j.ophttha.2016.01.058), indexed in Pubmed: [26992838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26992838/).