

U.P. Singh¹, Arjun Baidya², Manikant Singla³, Swapnil Jain⁴, Sharad Kumar⁵,
Ravi Kant Sarogi⁶, Amit Gupta⁷, Rishad Ahmed⁸, Abhay Srivastav⁹,
D.K. Chauhan¹⁰, Nishesh Jain¹¹

¹MAU Banaras Hindu University, Varanasi, Uttar Pradesh, Indie

²Department of Endocrinology, Nil Ratan Sircar Medical College & Hospital, Kolkata, West Bengal, Indie

³Dayanand Medical College and Hospital, Ludhiana, Punjab, Indie

⁴Columbia Asia Hospital, Ghaziabad, Uttar Pradesh, Indie

⁵Hormone Clinic, Lucknow, Uttar Pradesh, Indie

⁶Calcutta Medical Research & Institute, Kolkata, Indie

⁷G D Diabetes Institute, Kolkata, West Bengal, Indie

⁸Department of medicine, KPC Medical College, Kolkata, West Bengal, Indie

⁹Sahara Hospital, Lucknow, Uttar Pradesh, Indie

¹⁰Chauhan Diabetes and Research Centre, New Delhi, Indie

¹¹GTB Hospital, New Delhi, Indie

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania hydroksychlorochiny zamiast teneligliptyny u chorych z niedostatecznie wyrównaną cukrzycą typu 2 mimo stosowania terapii skojarzonej teneligliptyną, metforminą i glimepirydem z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub bez nich: badanie TENE-HYQ SHIFT

Efficacy and safety of substituting teneligliptin with hydroxychloroquine in inadequately controlled type 2 diabetes subjects with combination therapy of teneligliptin, metformin and glimepiride with or without other antidiabetic therapy: The TENE-HYQ SHIFT Study

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Singh UP, Baidya A, Singla M et al. Efficacy and safety of substituting teneligliptin with hydroxychloroquine in inadequately controlled type 2 diabetes subjects with combination therapy of teneligliptin, metformin and glimepiride with or without other antidiabetic therapy:

The TENE-HYQ SHIFT Study. Clin Diabetol 2018; 7, 5: 209–214. DOI: 10.5603/DK.2018.0025.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Arjun Baidya

Assistant Professor, Department of Endocrinology

Nil Ratan Sircar Medical College and Hospital

138, AJC Bose Road, Kolkata

West Bengal 700014, India

e-mail: arjun.baidya@gmail.com

Tłumaczenie: lek. Małgorzata Kamińska

Nadesłano: 07.07.2018

Przyjęto do druku: 10.09.2018

STRESZCZENIE

Wstęp. Badanie przeprowadzono w celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania hydroksychlorochiny w miejsce teneligliptyny u chorych z niedostateczną kontrolą cukrzycy typu 2 mimo leczenia teneligliptyną, metforminą i glimepirydem wraz z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub bez nich.

Materiał i metody. Było to wielośrodkowe, retrospektywne, trwające 24 tygodnie badanie obserwacyjne,

w którym uczestniczyli chorzy na cukrzycę typu 2 z niedostateczną kontrolą glikemii (odsetek hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} w zakresie 7,5–9,5%). Uczestnicy badania przyjmowali teneligliptynę w dawce 20 mg w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem z dodatkiem lub bez innych leków przeciwcukrzycowych. Teneligliptynę w dawce 20 mg zastąpiono hydroksychlorochiną w dawce 400 mg. Główne punkty końcowe badania stanowiły oceniane po 24 tygodniach zmiany wartości glikemii na czczo (FBG), glikemii poposiłkowej (PPBG) i odsetka HbA_{1c} w stosunku do wartości wyjściowych. Drugorzędowymi punktami końcowymi badania były odsetek chorych, u których uzyskano dobrą kontrolę glikemii (HbA_{1c} < 7%), i zmiana współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) oraz stężeń mocznika we krwi, kreatyniny w surowicy i lipidów w okresie badania. Dane uzyskano z dokumentacji medycznej pacjentów szpitali i prywatnych ośrodków medycznych. Wyniki. Przeanalizowano dane 500 chorych i po 24-tygodniowej obserwacji stwierdzono w tej grupie istotne zmniejszenie wartości HbA_{1c} ($-1,1 \pm 0,17\%$; $p = 0,000$), FBG ($-29,87 \pm 8,9$ mg/dl) oraz PPBG ($-56,89 \pm 9,2$ mg/dl). U 52% chorych udało się do momentu zakończenia badania obniżyć odsetek HbA_{1c} do wartości < 7%, co potwierdza większą skuteczność hydroksychlorochiny w stosunku do teneligliptyny. Zaobserwowano również, że zastąpienie teneligliptyny hydroksychlorochiną nie spowodowało zmiany stężenia kreatyniny w surowicy ani wartości współczynnika eGFR, zaowocowało natomiast istotnym statystycznie zmniejszeniem stężeń cholesterolu całkowitego, triglicerydów i cholesterolu frakcji LDL oraz nieznacznym zwiększeniem stężenia cholesterolu frakcji HDL.

Wnioski. U chorych na cukrzycę typu 2, u których choroba jest niedostatecznie kontrolowana za pomocą terapii teneligliptyną w dawce 20 mg w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem wraz z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub bez nich, zamiana teneligliptyny na hydroksychlorochinę w dawce 400 mg może być prostą, lecz skuteczną metodą pozwalającą uzyskać korzystne efekty kliniczne wykraczające poza poprawę wyrównania glikemii przy zachowaniu bezpieczeństwa terapii.

Słowa kluczowe: hydroksychlorochina, teneligliptyna, cukrzyca typu 2, HbA_{1c}

ABSTRACT

Introduction. To confirm the efficacy and safety of substituting teneligliptin with hydroxychloroquine in inadequately control type 2 diabetes patients (T2DM) despite treatment with teneligliptin, metformin and

glimepiride with or without other antidiabetic therapy. **Material and methods.** This is a multicentre observational, retrospective, 24 week clinical study performed in type 2 diabetes patients with HbA_{1c} in the range of 7.5% to 9.5%. This patients were on teneligliptin 20 mg in addition of metformin and glimepiride with or without other antidiabetic therapy. Teneligliptin 20 mg treatment was replaced by hydroxychloroquine 400 mg. The primary endpoint was change in fasting blood glucose (FBG), postprandial blood glucose (PPBG) and HbA_{1c} from baseline to week 24. The secondary outcome of the study was the proportion of patients who achieved good glycaemic control (HbA_{1c} < 7%) and change in estimated glomerular filtration rate (eGFR), blood urea, serum creatinine and lipid profile levels by the end of the study. Data was taken from patients medical records of the Hospital and Private clinic. **Results.** Total of 500 patients' data was analysed and after 24 week of follow up these patients presented with significant decrease in HbA_{1c} ($-1.1 \pm 0.17\%$; $p = 0.000$); FBG (-29.87 ± 8.9 mg/dl), PPBG (-56.89 ± 9.2 mg/dl) with 52% of patients had achieved HbA_{1c} levels < 7% at the end of the study which confirmed superiority of switching to hydroxychloroquine from teneligliptin. It has also been observed that after the switch from teneligliptin to hydroxychloroquine there was no change in serum creatinine and eGFR and further statistically significant change in total cholesterol, triglycerides and LDL levels with marginal increase in HDL level.

Conclusions. In T2DM patients inadequately controlled on teneligliptin 20 mg along with combination of metformin and glimepiride with or without other antidiabetic therapy, substitute with hydroxychloroquine 400 mg may be a simple yet effective therapeutic option with clinical benefit beyond strict glycemic control without compromising patient's safety.

Key words: hydroxychloroquine, teneligliptin, type 2 diabetes, HbA_{1c}

Wstęp

Cukrzyca typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes mellitus*) to progresywna choroba charakteryzująca się insulinoopornością i zmniejszonym wydzielaniem insuliny [1]. Do podstawowych celów leczenia T2DM należą osiągnięcie odpowiedniego wyrównania glikemii (HbA_{1c} ≤ 7%) i zapobieżenie odległym powikłaniom cukrzycy, przy jednoczesnym uniknięciu hipoglikemii [2]. Jak podają wytyczne *American Diabetes Association* (ADA) z 2016 roku [3], obniżenie odsetka hemoglobiny glikowanej A_{1c}

(HbA_{1c}) do wartości 7% lub niższych powoduje zmniejszenie ryzyka powikłań mikro- i makronaczyniowych (o ile nastąpi to krótko po postawieniu diagnozy).

W przypadku, gdy cele leczenia nie zostaną osiągnięte mimo zmiany stylu życia i ścisłego przestrzegania diety, zaleca się wdrożenie leczenia farmakologicznego. Dostępnych jest wiele leków przeciwcukrzycowych umożliwiających dobranie optymalnej terapii u chorych na T2DM.

Do uzyskania celów terapeutycznych często konieczne jest stosowanie skojarzenia kilku leków przeciwcukrzycowych, a u osób z niedostateczną kontrolą glikemii należy dołączyć również insulinę. Obecnie uważa się, że w przypadku chorych stosujących terapię skojarzoną metforminą i pochodną sulfonilomocznika, u których konieczne jest dołączenie kolejnego leku, najlepszym wyborem spośród doustnych leków przeciwcukrzycowych jest inhibitor dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4, *dipeptidyl peptidase-4*). Tenugliptyna ma unikalną strukturę i wiąże się z miejscami aktywnymi S1, S2 i S2 enzymu DPP-4 [4]. Lek ten przyjmuje się raz na dobę. Metabolity tenugliptyny są wydalane zarówno z kałem, jak i z moczem [5]. W wielu badaniach z inhibitorami DPP-4 wykazano, że leki te umożliwiają uzyskanie lepszej kontroli glikemii u chorych na cukrzycę typu 2 i że ich stosowanie pozwala zminimalizować ryzyko hipoglikemii oraz przyrostu masy ciała [6].

Hydroksychlorochina zmniejsza klirens insuliny. Jest to prawdopodobnie wynikiem stabilizującego działania na lizosomy i opóźnienia dysocjacji wiązania insuliny z receptorem insulinowym, co skutkuje hamowaniem cytozolowego enzymu metabolizującego insulinę [7]. W 2014 roku instytucja kontrolna *Drug Controller General of India* (DCGI) zatwierdziła stosowanie hydroksychlorochiny jako kolejnego leku u chorych, u których leczenie metforminą i pochodną sulfonilomocznika nie wystarcza do uzyskania odpowiedniego wyrównania glikemii.

W badaniu z randomizacją i grupą kontrolną [8] wykazano, że hydroksychlorochina cechuje się dużą skutecznością w obniżaniu odsetka HbA_{1c} w porównaniu z tenugliptyną u chorych z niedostatecznie wyrównaną cukrzycą typu 2 stosujących metforminę w skojarzeniu z glimepirydem. Ponadto u 61% chorych stosujących terapię opartą na hydroksychlorochinie uzyskano odsetek HbA_{1c} < 7%, natomiast w grupie osób przyjmujących tenugliptynę odsetek osób z podobnymi wartościami tego parametru wynosił 42%. Także w dwóch przeprowadzonych ostatnio badaniach [9, 10] u osób przyjmujących hydroksychlorochinę stwierdzono statystycznie istotnie niższe wartości HbA_{1c} w porównaniu z grupami leczonymi sitagliptyną i wildagliptyną, przy czym wpływ na inne parametry wyrównania glikemii

był podobny. W streszczeniu zaprezentowanym przez dr. Shashanka Joshiego [11] podczas zjazdu *American Association of Clinical Endocrinologists* (ACCE) w 2017 roku potwierdzono silny wpływ hydroksychlorochiny na zmniejszenie wartości HbA_{1c} u chorych z niewyrównaną cukrzycą: po 12 tygodniach terapii odsetek HbA_{1c} zmniejszył się z 8,9% do 8,1%.

Na podstawie powyższych danych można postawić hipotezę, że u chorych z niedostateczną kontrolą glikemii stosujących terapię skojarzoną zastąpienie tenugliptyny hydroksychlorochiną umożliwi poprawę parametrów wyrównania glikemii w postaci obniżenia wartości HbA_{1c}, glikemii na czczo (FBG, *fasting blood glucose*) i glikemii poposiłkowej (PPBG, *post prandial blood glucose*), przy zachowaniu innych korzystnych efektów kardio- i renoprotekcyjnych pozostałych leków.

Głównym celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania hydroksychlorochiny wprowadzonej w miejsce tenugliptyny u chorych z niedostatecznym wyrównaniem cukrzycy mimo stosowania terapii skojarzonej tenugliptyną, metforminą i glimepirydem wraz z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub bez nich.

Materiał i metody

Badanie prowadzono w wielu szpitalach i prywatnych ośrodkach klinicznych w Indiach. Było to wieloośrodkowa retrospektywna analiza obserwacyjna z 24-tygodniowym okresem obserwacji, trwająca od sierpnia 2017 do marca 2018 roku. Potrzebne dane uzyskano z dokumentacji medycznej pacjentów (historie choroby, karty zleceń z adnotacjami o przepisanych lekach i procedurach medycznych, wyniki badań laboratoryjnych) oraz w wyniku rozmów z chorymi. Dane demograficzne pacjentów (wiek, płeć, choroba główna, choroby współistniejące) pochodziły z dokumentacji dotyczącej przepisanych leków. Zebrano dane na temat przyjmowanych leków przeciwcukrzycowych oraz innych stosowanych jednocześnie preparatów. Zgromadzone dane anonimizowano. Zebrano też informacje na temat parametrów wyrównania glikemii oraz innych parametrów biochemicznych, takich jak stężenie mocznika we krwi, stężenie kreatyniny w surowicy i profil lipidowy. Wartości parametrów zmierzone przed zastąpieniem tenugliptyny hydroksychlorochiną odnotowano jako wartości wyjściowe.

Kryteria uczestnictwa w badaniu

W badaniu mogły wziąć udział osoby chore na T2DM w wieku ponad 18 lat (mężczyźni i kobiety), u których mimo stosowania terapii skojarzonej opartej na tenugliptynie nie osiągnięto odpowiedniej kontroli glikemii (HbA_{1c} 7,5–9,5%, FBG ≥ 126 mg/dl,

PPBG \geq 200 mg/dl) i których masa ciała wynosiła \geq 60 kg. Kryteria wykluczenia z badania obejmowały retinopatię, nieskorygowaną wadę wzroku $<$ 20/100, nieprawidłowe pole widzenia, trudności w ocenie tarczy nerwu wzrokowego lub cechy zwyrodnienia barwnikowego siatkówki oraz ryzyko obrzęku płamki lub obrzęk płamki w wywiadzie. Z badania wykluczono również osoby, u których w przeszłości wystąpiła cukrzycowa kwasica ketonowa, oraz chorych z niedoborem G6PD, a także kobiety w ciąży lub w okresie laktacji. Badanie okulistyczne przeprowadzono na początku badania oraz po 24 tygodniach.

Zmienne oceniane w badaniu

Pomiary stężenia glukozy we krwi na czczo i po posiłku oraz stężeń mocznika we krwi, kreatyniny w surowicy i lipidów wykonano przy użyciu analizatora automatycznego w pracowni biochemicznej. Uwzględniano tylko te wyniki badań laboratoryjnych, które pochodziły z pracowni w Indiach posiadających akredytację *National Accreditation Board for Testing and Calibration* (NABL), potwierdzającą jakość przeprowadzanych analiz (informacje dostępne na oficjalnych stronach hinduskiego rządu). Odsetek HbA_{1c} określono za pomocą analizatora automatycznego *Allere Affinion*. Uważa się, że współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) jest najlepszym wskaźnikiem czynności nerek. Wartość eGFR obliczono za pomocą odpowiedniego wzoru predykcyjnego uwzględniającego stężenie kreatyniny w surowicy oraz niektóre lub wszystkie inne parametry: wiek, płeć, rasa i rozmiar ciała. *National Kidney Foundation India* zaleca stosowanie wzoru MDRD (*Modified Diet in Renal Disease*).

Analiza statystyczna

Wykonano statystyki opisowe danych demograficznych. Do analizy zmiennych ilościowych, takich jak wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), FBG, PPBG, HbA_{1c}, stężenie kreatyniny w surowicy, eGFR, stężenia cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu frakcji LDL (*low density lipoprotein*) i HDL (*high density lipoprotein*) w okresie od początku badania do 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia hydroksychlorochiną, użyto dwustronnego, sparowanego testu *t* w przypadku danych o rozkładzie normalnym i nieparametrycznego testu kolejności par Wilcoxa w przypadku zmiennych o rozkładzie niespełniającym warunku normalności. Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą oprogramowania *Graph Pad Prism5* (wersja 5.01). Wyniki testu uznawano za istotne statystycznie, jeśli wartość *p* wynosiła $<$ 0,05 przy 95-procentowym przedziale ufności. Zebrano dane

Tabela 1. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna uczestników badania

Zmienne	Liczba chorych, n (%)
Średnia wieku (SD), lata	58,96 \pm 5,4
< 60	378 (76%)
\geq 60	122 (24%)
Mężczyźni	265 (53%)
Kobiety	235 (47%)
Dodatni wywiad rodzinny dotyczący cukrzycy	348 (70%)
Czas trwania cukrzycy > 5 lat	345 (69%)
Wyjściowy rozkład wartości HbA _{1c}	
od > 7,5 do < 8%	297 (59%)
\geq 8%	203 (41%)
Choroby współistniejące	
Nadciśnienie tętnicze	306 (61%)
Dyslipidemia	204 (41%)
Przyjmowane leki przeciwcukrzycowe	
Teneligliptyna + metformina + SU	200 (40%)
Teneligliptyna + metformina + SU + AGI	64 (13%)
Teneligliptyna + metformina + SU + SGLT2i	79 (16%)
Teneligliptyna + metformina + SU + TZD	65 (13%)
Teneligliptyna + metformina + SU + insulina	92 (18%)
Inne leki	
Lek(i) przeciwnadciśnieniowy(e)	306 (61%)
Lek hipolipemizujący	204 (41%)
Lek przeciwplatekcyjny	159 (32%)
Lek przeciwnadciśnieniowy + statyna + lek przeciwplatekcyjny	139 (28%)

SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; HbA_{1c} (*glycated hemoglobin*) — hemoglobina glikowana; SU (*sulfonylurea*) — pochodna sulfonilomocznika; AGI (*α -glucosidase inhibitor*) — inhibitor α -glukozydazy; SGLT2i (*sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor*) — inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2; TZD (*thiazolidinedione*) — pochodna tiazolidynodionu

odnotowane wcześniej w dokumentacji szpitalnej przez lekarzy uczestniczących w badaniu i przeprowadzono retrospektywną ocenę skuteczności leczenia w warunkach rzeczywistych.

Wyniki

Do analizy włączono dane 500 chorych. W tabeli 1 przedstawiono wyjściową charakterystykę demograficzną i kliniczną uczestników badania. Średnia wieku chorych wynosiła 58,96 \pm 5,4 roku, a 24% chorych było wieku 60 lat lub starszych. W badanej populacji, której 53% stanowili mężczyźni, u prawie 69% osób występowały choroby współistniejące, spośród których

Tabela 2. Zmiany wartości parametrów fizjologicznych i biochemicznych

Parametr	Przed leczeniem (średnia ± SE)	Po leczeniu (średnia ± SE)	p
BMI [kg/m ²]	25,76 ± 0,66	25,18 ± 0,67	0,049
Glikemia na czczo [mg/dl]	146,24 ± 9,44	116,37 ± 5,59	0,000
Glikemia poposiłkowa [mg/dl]	223,40 ± 12,23	166,51 ± 8,38	0,000
HbA _{1c} (%)	7,91 ± 0,33	6,81 ± 0,22	0,000
Mocznik [mg/dl]	28,54 ± 0,60	28,37 ± 0,61	0,749
Kreatynina [mg/dl]	0,97 ± 0,03	0,97 ± 0,01	0,967
eGFR	71,13 ± 3,49	70,46 ± 2,61	0,838
Cholesterol całkowity [mg/dl]	181,28 ± 5,60	161,68 ± 4,44	0,023
Triglicerydy [mg/dl]	152,64 ± 18,15	113,34 ± 12,71	0,043
LDL [mg/dl]	132,84 ± 9,35	120,14 ± 5,89	0,011
HDL [mg/dl]	38,98 ± 1,17	39,38 ± 1,32	0,000

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; HbA_{1c} (*glycated hemoglobin*) — hemoglobina glikowana; eGFR (*glomerular filtration rate*) — filtracja kłębuszkowa; LDL (*low density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości; HDL (*high density lipoprotein*) — lipoproteiny o dużej gęstości

najczęstsze były nadciśnienie tętnicze (61%) i dyslipidemia (41%). Leki przeciwnadciśnieniowe i statyny były najczęściej przepisywanymi lekami stosowanymi jednocześnie z terapią przeciwcukrzycową. Najczęściej stosowanym w badanej populacji leczeniem przeciwcukrzycowym (40% uczestników) było połączenie teneligliptyny + metformina + pochodna sulfonylomocznika. Oprócz tych trzech leków stosowano również inne klasy leków, w tym inhibitory α -glukozydazy, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2i, *sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors*), pochodne tiazolidynodionu i insulinę.

Zmiana wartości HbA_{1c} (%) po 24 tygodniach

W tabeli 2 przedstawiono wartości HbA_{1c} na początku badania i po 24 tygodniach, ukazując zmiany w stosunku do wartości wyjściowych. Zastąpienie teneligliptyny hydroksychlorochiną spowodowało dalszą redukcję wartości HbA_{1c} z 7,91 ± 0,33% do 6,81 ± 0,22%.

Zmiana wartości glikemii na czczo i glikemii poposiłkowej po 24 tygodniach

Po 24 tygodniach od zastąpienia teneligliptyny w dawce 20 mg hydroksychlorochiną w dawce 400 mg stwierdzono poprawę parametrów wyrównania glikemii — FBG i PPBG — w stosunku do wartości wyjściowych. Wartość FBG zmniejszyła się ze 146,24 ± 9,44 mg/dl do 116,37 ± 5,59, a PPBG ze 223,40 ± 12,23 mg/dl do 166,51 ± 8,38 mg/dl.

Odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowe wartości HbA_{1c} (%)

Odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowe wartości HbA_{1c} < 7% po 24 tygodniach stosowania hydroksychlorochiny w dawce 400 mg, wyniósł 62,59%.

Zmiany stężeń mocznika we krwi, kreatyniny w surowicy oraz eGFR

Zmiana stężenia mocznika we krwi (z 28,54 ± 0,60 mg/dl do 28,37 ± 0,61 mg/dl) nie była istotna statystycznie. Stwierdzono ponadto, że zastąpienie teneligliptyny hydroksychlorochiną nie spowodowało zmiany stężenia kreatyniny w surowicy ani eGFR.

Zmiany stężeń cholesterolu całkowitego, triglicerydów oraz cholesterolu frakcji LDL i HDL

Po zamianie teneligliptyny w dawce 20 mg na hydroksychlorochinę w dawce 400 mg stwierdzono zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*), triglicerydów (TG) i cholesterolu frakcji LDL oraz zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL. Stężenie cholesterolu całkowitego zmniejszyło się ze 181,28 ± 5,60 mg/dl do 161,68 ± 4,44 g/dl, stężenie triglicerydów ze 152,64 ± 18,15 mg/dl do 113,34 ± 12,71 mg/dl, a stężenie LDL ze 132,84 ± 9,35 mg/dl do 120,14 ± 5,89 mg/dl.

Skuteczność hydroksychlorochiny analizowano w różnych podgrupach uczestników badania przyjmujących różne rodzaje leków przeciwcukrzycowych, wymienionych w tabeli 3.

W celu oceny ostrości wzroku i mocy szkieł korekcyjnych przeprowadzono badanie okulistyczne. U wszystkich chorych (n = 500) stwierdzono równe źrenice, prawidłowo reagujące na światło i prawidłową akomodację. W badaniu dna oka nie stwierdzono nieprawidłowości, objawu Gunna ani cech retinopatii.

Dyskusja

W krajach takich jak Indie, gdzie odsetek chorych ze źle kontrolowaną cukrzycą typu 2 jest bardzo wysoki, badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki

Tabela 3. Średnia redukcja ocenianych parametrów w stosunku do wartości wyjściowych

Kategoria	Po zmianie leczenia z teneligliptyny 20 mg na hydroksychlorochinę 400 mg			
	Glikemia na czczo [mg/dl]	Glikemia poposiłkowa [mg/dl]	HbA _{1c} (%)	Odsetek chorych, którzy osiągnęli docelową wartość HbA _{1c} < 7%
Ogółem (n = 500)	-29,87 ± 8,9	-56,89 ± 9,2	-1,1 ± 0,17	62,59
Teneli + Met + SU (n = 200)	-31,21 ± 7,6	-56,29 ± 8,5	-1,1 ± 0,12	62,89
Teneli + Met + SU + AGI (n = 64)	-28,81 ± 8,4	-59,76 ± 7,9	-1,0 ± 0,16	60,39
Teneli + Met + SU + SGLT2i (n = 79)	-30,57 ± 9,5	-55,96 ± 9,6	-1,2 ± 0,14	68,85
Teneli + Met + SU + TZD (n = 65)	-29,17 ± 8,6	-55,98 ± 8,9	-1,0 ± 0,16	56,27
Teneli + Met + SU + insulina (n = 92)	-29,59 ± 9,4	-56,46 ± 9,7	-1,2 ± 0,17	65,64

Teneli — teneligliptyna; Met — metformina; SU (sulfonylurea) — pochodna sulfonylomocznika; AGI (*α-glucosidase inhibitor*) — inhibitor *α*-glukozydazy; SGLT2i (*sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor*) — inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2; TZD (*thiazolidinedione*) — pochodna tiazolidynodionu

klinicznej są bardzo ważne i cenne [12]. Analizy kliniczne potwierdzają, że większość hinduskich chorych nie osiąga celów leczenia dotyczących obniżenia glikemii [13, 14], a średnie wartości HbA_{1c} są dużo wyższe od zalecanych [15]. W wytycznych zaleca się stosowanie terapii skojarzonej z użyciem różnych doustnych leków przeciwcukrzycowych (OAD, *oral antidiabetic drugs*) o odmiennych mechanizmach działania, co zapewnia skuteczny efekt przeciwhiperglykemiczny. Zalecenie to wynika z progresywnego charakteru T2DM i niepowodzenia monoterapii [14].

W opisanym w niniejszym artykule retrospektywnym badaniu analizowano dane 500 chorych leczonych w wielu szpitalach i prywatnych ośrodkach diabetologicznych w Indiach. Wszystkie badania biochemiczne przeprowadzono w laboratoriach posiadających akredytację NABL, potwierdzającą wiarygodność i dokładność uzyskiwanych wyników.

Wdrożenie leczenia hydroksychlorochiną zamiast teneligliptyny spowodowało istotnie większą redukcję HbA_{1c} po 24 tygodniach u chorych na T2DM stosujących dodatkowo metforminę i glimepiryd z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub bez nich. Uzyskane wyniki podkreślają również, jak ważne jest rozróżnienie tych dwóch klas leków, ponieważ dzięki zastąpieniu teneligliptyny hydroksychlorochiną można uzyskać dalszą poprawę kontroli glikemii, której odbiciem jest obniżenie wartości HbA_{1c} (-1,1%).

Średnie stężenie mocznika przed terapią wynosiło w badanej grupie 28,54 mg/dl, a w momencie zakończenia badania — 28,37 mg/dl. Zmiana wartości tego parametru była nieistotna statystycznie. Wynik ten wskazuje, że zastosowanie hydroksychlorochiny zamiast teneligliptyny nie wpłynęło na stężenie mocznika we krwi. Ponadto stwierdzono, że po wprowadzeniu hydroksychlorochiny i wycofaniu teneligliptyny nie zmieniły się również stężenie kreatyniny w surowicy ani wielkość współczynnika eGFR. Dlatego uznano, że

intensywne leczenie za pomocą hydroksychlorochiny ma ochronny wpływ na czynność nerek.

Zaobserwowano także silny i istotny statystycznie wpływ na poprawę profilu lipidowego po 6 miesiącach leczenia hydroksychlorochiną w dawce 400 mg. Odnotowano istotne zmniejszenie stężeń TC, TG i cholesterolu frakcji LDL oraz istotne zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL. Podobne wyniki uzyskano w badaniu Pareeka i wsp. [16], w którym po 6 miesiącach od dołączenia hydroksychlorochiny w dawce 400 mg do stosowanej dotychczas terapii nastąpiło istotne zmniejszenie stężeń TC, TG i cholesterolu frakcji LDL w stosunku do wartości wyjściowych. Ta istotna redukcja stężeń lipidów również pokazuje, że stosowanie hydroksychlorochiny wiąże się, oprócz poprawy wyrównania glikemii, z dodatkowymi korzyściami w postaci zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego.

Chorobami najczęściej towarzyszącymi cukrzycy w badanej grupie były nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia, współwystępujące u większości chorych (72%). Również dwa wcześniej przeprowadzone w Indiach badania potwierdzają obecność tych dwóch schorzeń u znacznej części chorych. Dane retrospektywne pokazują, że 41% chorych zalecono leki hipolipemizujące, mimo że po dołączeniu hydroksychlorochiny obserwowano dalsze obniżenie stężeń lipidów. W ocenianej grupie chorych na cukrzycę 61% przyjmowało leki przeciwnadciśnieniowe, 32% — leki przeciwplatekcyjne, a 28% uczestników stosowało połączenie leków przeciwnadciśnieniowych, leków przeciwplatekcyjnych i statyn w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego.

Przedstawione badanie ma kilka ograniczeń. Ze względu na to, że przeprowadzono je metodą otwartej próby, lekarze dobierali leki, włącznie z teneligliptyną, według własnego uznania, co mogło spowodować nierównowagę na korzyść hydroksychlorochiny, nie wydaje się jednak, by miało to znaczący wpływ na wyniki.

Ponadto, w przeciwieństwie do badań z randomizacją i grupą kontrolną, zgłaszanie działań niepożądanych było dobrowolne, co mogło skutkować przeoczeniem takich zdarzeń lub niedoszacowaniem częstości ich występowania.

Wnioski

U chorych na T2DM niedostatecznie kontrolowaną przy użyciu terapii skojarzonej teneligliptyną w dawce 20 mg z metforminą i glimepirydem wraz z innymi lekami przeciw cukrzycowymi lub bez nich zastąpienie teneligliptyny hydroxychlorochiną w dawce 400 mg może być prostą, lecz skuteczną metodą pozwalającą uzyskać korzyści kliniczne wykraczające poza ścisłą kontrolę glikemii bez zmniejszenia bezpieczeństwa terapii.

Wkład w powstanie manuskryptu

Każdy z autorów miał pełny dostęp do wszystkich danych i odpowiada za zgodność danych i dokładność analiz. Autorzy brali czynny udział w przygotowaniu manuskryptu i na każdym etapie weryfikowali tekst.

Oświadczenie o konflikcie interesów

Aktorzy deklarują brak powiązań finansowych oraz jakichkolwiek innych zależności, które mogłyby spowodować konflikt interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2003; 46(1): 3–19, doi: 10.1007/s00125-002-1009-0, indexed in Pubmed: 12637977.
- American Diabetes Association. 1. Promoting Health and Reducing Disparities in Populations. *Diabetes Care*. 2017; 40(Suppl 1): 6–10, doi: 10.2337/dc17-S004, indexed in Pubmed: 27979888.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2016. *Diabetes Care*. 2016; 39(suppl 1): S1–S106.
- Kishimoto M. Teneligliptin: a DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013; 6: 187–195, doi: 10.2147/DMSO.S35682, indexed in Pubmed: 23671395.
- Nabeno M, Akahoshi F, Kishida H, et al. A comparative study of the binding modes of recently launched dipeptidyl peptidase IV inhibitors in the active site. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013; 434(2): 191–196, doi: 10.1016/j.bbrc.2013.03.010, indexed in Pubmed: 23501107.
- Eto T, Inoue S, Kadowaki T. Effects of once-daily teneligliptin on 24-h blood glucose control and safety in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a 4-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(11): 1040–1046, doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01662.x, indexed in Pubmed: 22776014.
- Fessler BJ, Alarcón GS, McGwin G, et al. LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(5): 1473–1480, doi: 10.1002/art.21039, indexed in Pubmed: 15880829.
- Jagnani VK, Bhattacharya NR, Satpathy SC, et al. Effect of Hydroxychloroquine on Type 2 Diabetes Mellitus Unresponsive to More Than Two Oral Antidiabetic Agents. *Journal of Diabetes & Metabolism*. 2017; 8(10): 771, doi: 10.4172/2155-6156.1000771.
- Surendra PS, et al. Surendra Prasad Singh. Comparative Study to Evaluate Effect of Hydroxychloroquine Versus Sitagliptin as Add on Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Combination with Metformin and Gliclazide: A Multicentre, Observational Trial. *Sch. J. App. Med. Sci*. 2018; 6(5): 2150–2156.
- Baidya A, Kumar M, Pathak SK, et al. Study of comparative effect of hydroxychloroquine and vildagliptin on glycaemic efficacy and HbA1c in type 2 diabetes patients who were inadequately controlled with metformin and glimepiride dual therapy. *JMSCR*. 2018; 6(4): 409–415, doi: 10.18535/jmscr/v6i4.6 8.
- Shashank J, Banshi S, et al. Hydroxychloroquine in type 2 diabetes with adhesive capsulitis. *AACE 2017*; Abstract #1110.
- Raheja BS, Kapur A, Bhoraskar A, et al. DiabCare Asia — India Study: diabetes care in India — current status. *J Assoc Physicians India*. 2001; 49: 717–722, indexed in Pubmed: 11573557.
- Venugopal V, Selvaraj K, Majumdar A, et al. Opportunistic screening for diabetes mellitus among adults attending a primary health center in Puducherry. *Int J Med Sci Public Health*. 2015; 4(9): 1206–1211, doi: 10.5455/ijmsph.2015.03032015238.
- Bajaj S. RSDI clinical practice recommendations for the management of type 2 diabetes mellitus 2017. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2018; 38(Suppl 1): 1–115, doi: 10.1007/s13410-018-0604-7, indexed in Pubmed: 29527102.
- Mohan V, Deepa R, Deepa M, et al. A simplified Indian Diabetes Risk Score for screening for undiagnosed diabetic subjects. *J Assoc Physicians India*. 2005; 53: 759–763, indexed in Pubmed: 16334618.
- 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, indexed in Pubmed: 24669876.
- Yadav D, Mishra M, Tiwari A, et al. Prevalence of dyslipidemia and hypertension in Indian type 2 diabetic patients with metabolic syndrome and its clinical significance. *Osong Public Health Res Perspect*. 2014; 5(3): 169–175, doi: 10.1016/j.phrp.2014.04.009, indexed in Pubmed: 25180150.
- Ghosh S, Trivedi S, Sanyal D, et al. Teneligliptin real-world efficacy assessment of type 2 diabetes mellitus patients in India (TREAT-INDIA study). *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2016; 9: 347–353, doi: 10.2147/DMSO.S121770, indexed in Pubmed: 27877058.