

## CUKRZYCA

Katarzyna Wysocka

# Nie należy się bać intensyfikacji terapii

Cukrzyca typu 2 zwiększa ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19. Bardzo ważne jest więc, by w okresie pandemii, kiedy wizyty osobiste często zastępowane są teleporadą, zintensyfikować jej leczenie. Takie działanie pomoże nie tylko lepiej kontrolować chorobę podstawową, ale również ograniczyć ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia koronawirusem, jeżeli do niego dojdzie.

Z obserwacji klinicznych wynika, że u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 częściej występują choroby współistniejące, takie jak nadciśnienie tętnicze, choroby układu krążenia, choroby autoimmunologiczne oraz cukrzyca. Wśród osób, które zmarły z powodu COVID-19, w zależności od populacji niemal 25–30 proc. chorowało również na cukrzycę.

– Cukrzyca typu 2 nie zwiększa ryzyka zakażenia SARS-CoV-2, ale pacjenci z tą chorobą są narażeni na cięższy przebieg COVID-19 – mówi dr hab. n. med. Marianna Bąk, ordynator Oddziału Chorób Wewnętrznych Szpitala Czerniakowskiego w Warszawie. – Na początku pandemii często zadawaliśmy sobie pytanie, czy cięższy przebieg COVID-19 u tych osób wynika z samego faktu chorowania na cukrzycę czy z tego, że jest ona źle kontrolowana. Już wtedy wydawało się oczywiste, że przy niewyrównanej cukrzycy trudno będzie uzyskać dobre leczenie COVID-19 – dodaje ekspertka.

## Otyłość jednym z czynników pogarszających rokowanie

– Gdy pojawiły się pierwsze dane dotyczące leczenia COVID-19 u osób chorych na cukrzycę typu 2 i okazało się, że przebieg tej infekcji może być u nich dużo cięższy, wielu pacjentów zaczęło się bać. Wdzieliliśmy to w poradniach, gdyż pojawiali się oni dużo rzadziej. Znaczenie ma również fakt, że chorzy w okresie pandemii rezygnowali z aktywności fizycznej, co z kolei wpływało na zwiększenie masy ciała. Tymczasem z niedawno opublikowanych danych wynika, że u osób z otyłością notuje się cięższy przebieg COVID-19, a samo leczenie tej infekcji jest trudniejsze – mówi dr hab. Marianna Bąk.

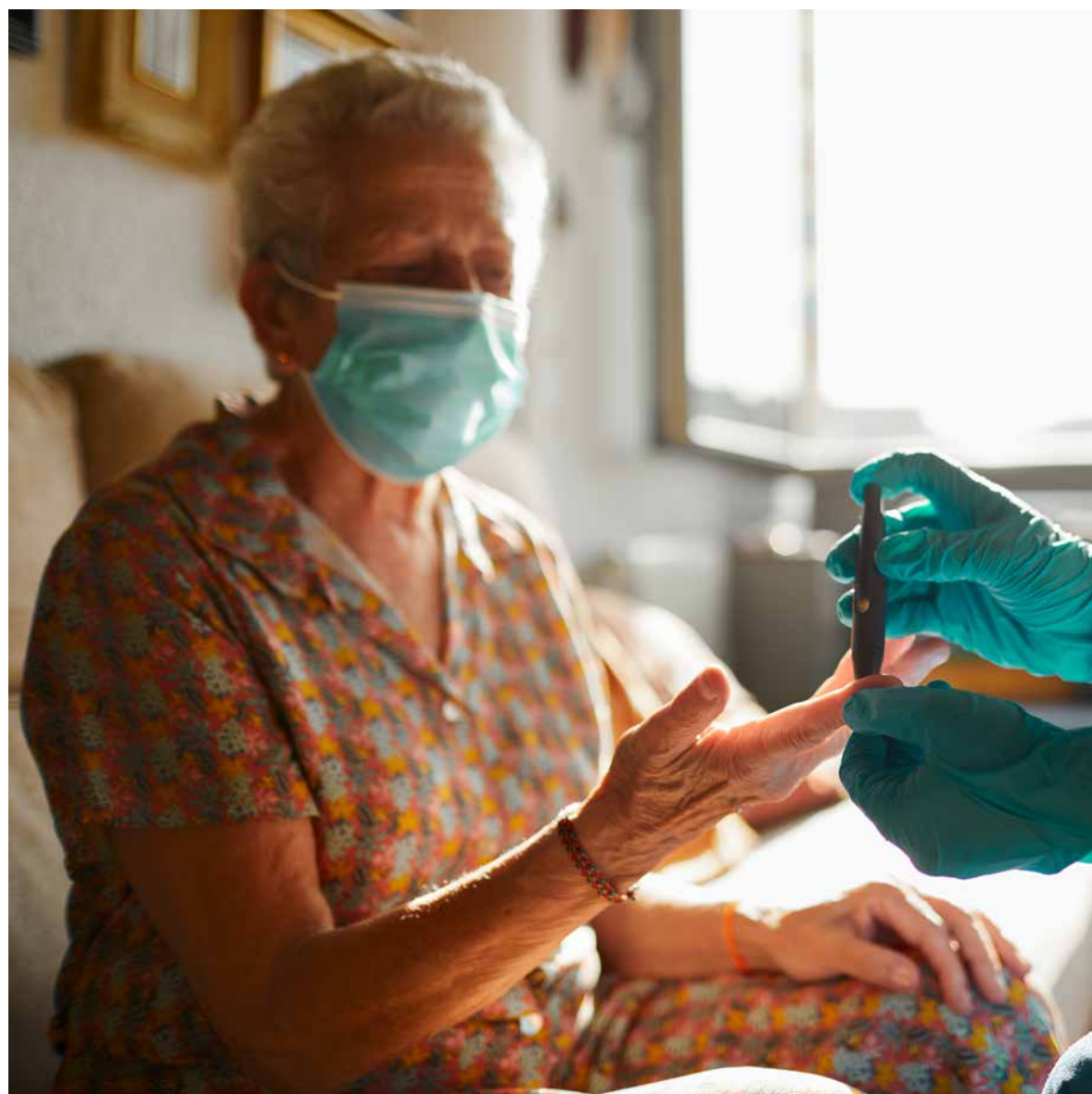
Mechanizmy, za sprawą których u osób otyłych COVID-19 przebiega ciężiej i może wywoływać wiele powikłań, zostały już dość dobrze poznane. Tkanka tłuszczowa odpowiada za insulinooporność, ale jak mówi dr hab. Marianna Bąk, bardzo istotny jest też fakt, że znajdują się w niej receptory ACE2, poprzez które koronawirus SARS-CoV-2 wnika do komórek. U osób z otyłością tych receptorów jest więc znacznie więcej niż u osób

”

Rokowania w przebiegu COVID-19 pogarsza także źle kontrolowana cukrzyca. U diabetyków zakażonych SARS-CoV-2, u których cukrzyca jest dobrze kontrolowana, ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 i zgonu z powodu tej choroby jest podobne jak u chorych, którzy nie mają cukrzycy. Większe ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 i zgonu z jego powodu dotyczy osób, u których cukrzyca jest źle wyrównana, a więc glikemia wynosi powyżej 180 mg/dl

z prawidłową masą ciała, co otwiera wirusowi szeroką bramę w głąb organizmu. Znaczenie ma również przewlekły stan zapalny, który występuje u każdej osoby z otyłością i sprzyja tzw. burzy cytokinowej, odpowiadającej za najcięższe przypadki COVID-19.

Rokowania w przebiegu COVID-19 pogarsza także źle kontrolowana cukrzyca. U diabetyków zakażonych SARS-CoV-2, u których cukrzyca jest dobrze kontrolowana, ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 i zgonu z powodu tej choroby jest podobne jak u chorych, którzy nie mają



cukrzycy. Większe ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 i zgonu z jego powodu dotyczy osób, u których cukrzyca jest źle wyrównana, a więc glikemia wynosi powyżej 180 mg/dl. Jak wykazano w badaniach (Zhu i wsp., Cell Metabolism 2020; 31: 1068-1077), z powodu COVID-19 umiera aż 11 proc. chorych z glikemią utrzymującą się powyżej 180 mg/dl i tylko 1,1 proc. chorych, u których glikemia nie przekracza 180 mg/dl.

### Leczenie cukrzycy w okresie aktywnej infekcji SARS-CoV-2

Osoby chorujące na COVID-19 na początku infekcji oprócz gorączki i suchego kaszlu odczuwają również niechęć do jedzenia i nudności. – Pacjenci z cukrzycą typu 2 bardzo często wtedy albo odstawiają leki, albo zmniejszają ich dawki. Miałam pacjenta, który nie miał apetytu i przez cztery dni nie brał insuliny ani innych leków, bo uważał, że nie powinien ich przyjmować, skoro nie je. W efekcie trafił na oddział z kwasicą ketonową – mówi dr hab. Marianna Bąk.

Eksperti podkreślają, że chory na cukrzycę typu 2 musi przestrzegać diety również w trakcie infekcji. Trzeba też dbać o prawidłowy bilans płynów. W okresie ostrego zakażenia SARS-CoV-2 chorzy na cukrzycę typu 2 mogą wymagać leczenia insuliną. – W ostrym stanie zapalnym włączamy typowe leczenie jak w cukrzycy posterydowej, przy



Fot. Archiwum

” dr hab. Marianna Bąk: *Gdy pojawiły się pierwsze dane dotyczące leczenia COVID-19 u osób chorych na cukrzycę typu 2 i okazało się, że przebieg tej infekcji może być u nich dużo cięższy, wielu pacjentów zaczęło się bać. Widzieliśmy to w poradniach, gdyż pojawiali się oni dużo rzadziej. Znaczenie ma również fakt, że chorzy w okresie pandemii rezygnowali z aktywności fizycznej, co z kolei wpływało na zwiększenie masy ciała. Tymczasem z niedawno opublikowanych danych wynika, że u osób z otyłością notuje się cięższy przebieg COVID-19, a samo leczenie tej infekcji jest trudniejsze*



Fot. iStockphoto

czym zwracamy uwagę na wysokość dawki insuliny ze względu na możliwe przeinsulinowanie – wyjaśnia dr hab. Marianna Bąk.

### Intensyfikacja leczenia cukrzycy typu 2 w okresie pandemii

W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2021 r. algorytm leczenia cukrzycy typu 2 przedstawiono na dwóch rycinach. Na jednej z nich opisano schemat terapii osób z cukrzycą typu 2 uprzednio nieleczonych farmakologicznie, na drugiej – uprzednio leczonych metforminą.

Jak wyjaśnia dr hab. Marianna Bąk, farmakologiczne leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, którzy do tej pory nie byli leczeni z powodu tej choroby, rozpoczyna się od metforminy. Drugi lek doustny należy wdrożyć wówczas, gdy metformina (w dawkach maksymalnych zalecanych lub dobrze tolerowanych) nie wystarcza do osiągnięcia lub utrzymania docelowego poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>). Zgodnie z polskimi zaleceniami intensyfikację leczenia należy zastosować maksymalnie po pół roku niezyskiwania zamierzonego poziomu HbA<sub>1c</sub>. Docent Bąk dodaje, że w algorytmie postępowania zapisano różne leki, które można podać pacjentom zależnie od stanu ich zdrowia i chorób współistniejących. Są wśród nich agoniści GLP-1, inhibitory DPP-4, inhibitory SGLT2, a także leki starsze, takie jak akarboza lub pochodne sulfonilomocznika. Podkreśla też, że w niektórych zaleceniach bardzo wyraźnie zwraca się uwagę na to, które leki z tej ostatniej grupy można bezpiecznie zastosować.

### Różnice w grupie pochodnych sulfonilomocznika

Pochodne sulfonilomocznika to grupa leków zalecanych pacjentom z cukrzycą typu 2, u których zachowana została czynność wydzielnicza komórek beta trzustki i którzy nie mogą stosować metforminy lub nie uzyskują spodziewanych i zadowalających efektów obniżenia stężenia glukozy we krwi. Leki te są znane i stosowane od 70 lat. W tym okresie pojawiły się trzy generacje substancji zaliczanych do pochodnych sulfonilomocznika. Generacja I nie jest obecnie stosowana, w lecznictwie mają natomiast zastosowanie leki z generacji II i III. W Polsce wśród leków z tej grupy najczęściej wykorzystywany jest gliklazyd, będący – jak mówi dr hab. Marianna Bąk – najskuteczniejszą i najbezpieczniejszą z pochodnych sulfonilomocznika. Docent Bąk wyjaśnia, że lek ten skutecznie obniża poziom HbA<sub>1c</sub> – zazwyczaj o 1,5–2 proc. W wielu badaniach udowodniono, że w porównaniu z innymi lekami, w tym z innymi pochodnymi sulfonilomocznika, również glimepirydem, jego stosowanie wiąże się z niskim ryzykiem wystąpienia epizodów objawowej hipoglikemii.

– Wszystkie pochodne sulfonilomocznika wpływają na kanały potasowe w błonach komórkowych komórek beta, czego efektem jest depolaryzacja tej błony i uwalnianie insuliny. Efekty tych oddziaływań nie są jednak takie same. Gliklazyd nie działa destrukcyjnie na komórki beta, w dodatku jest to jedyna pochodna sulfonilomocznika, która pobudza komórki beta do uwalniania insuliny tylko wtedy, kiedy podnosi się glikemia, czyli kiedy pacjent je posiłek. To ważne zwłaszcza przy infekcji ▶

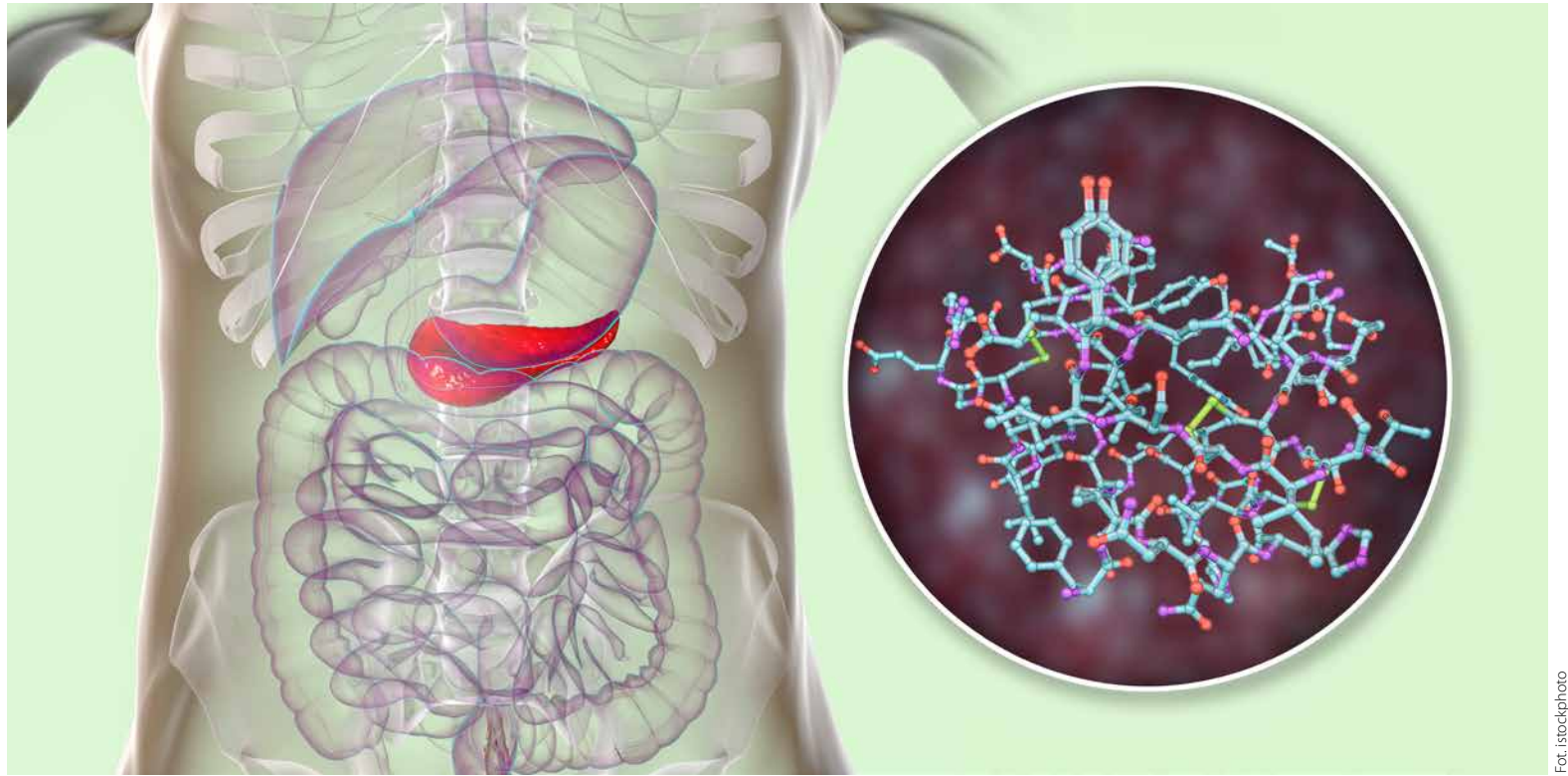


Fot. iStockphoto

# CUKRZYCA

”

Stosowanie gliklazydu w trakcie pandemii i w okresie aktywnego zakażenia COVID-19 może korzystnie działać na pacjenta jeszcze z innego powodu – lek ten hamuje agregację płytek indukowaną serotoniną i ADP, a w efekcie może osłabiać charakterystyczną dla COVID-19 nadkrzepliwość



Fot. istockphoto

► COVID-19. Chorzy w pierwszych dniach infekcji nie mają apetytu. Jeśli nie jedzą, ale przyjmują gliklazyd, nie dochodzi do uwalniania insuliny. Jeśli natomiast jedzą, po przyjęciu leku insulina jest uwalniana, a następnie, jak u każdego zdrowego człowieka, jej stężenie się obniża – wyjaśnia dr hab. Marianna Bąk.

Korzystne i bezpieczne działanie gliklazydu udowodniono w licznych badaniach. Doktor hab. Marianna Bąk przytacza jedno z nich – analizę porównawczą skuteczności gliklazydu MR i sitagliptyny (inhibitora DPP-4) jako leczenia drugiego rzutu po monoterapii metforminą u pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 na podstawie bazy danych UK Clinical Practice Research. Jej celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa gliklazydu z sitagliptyną w leczeniu drugiego rzutu w warunkach *real-world*. Badanie objęło prawie 1000 chorych, których średni wiek wynosił 63 lata, 60 proc. miało podwyższone ciśnienie, część stosowała leczenie hipotensyjne. – Już po 2–3 miesiącach leczenia krzywe porównujące efekty działania obu leków się rozdzieliły. Chorzy, którzy otrzymywali gliklazyd, znacznie szybciej osiągnęli poziom HbA<sub>1c</sub> poniżej 7 proc. – podkreśla ekspertka. Drugim celem opisanym w badaniu było osiągnięcie poziomu HbA<sub>1c</sub> poniżej 6,5 proc. W tym przypadku również znacznie lepszy efekt dało leczenie gliklazydem. – Z badania wynika, że 51 proc. pacjentów ma większe szanse osiągnięcia docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub> poniżej 6,5 proc. po zastosowaniu gliklazydu niż po zastosowaniu sitagliptyny – mówi dr hab. Marianna Bąk.

## Korzystne działanie gliklazydu na serce i nerki

Gliklazyd w porównaniu z innymi pochodnymi sulfonylomocznika wykazuje korzystne działanie na serce, zmniejszając ryzyko śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Z metaanalizy

”

Chory na cukrzycę typu 2 musi przestrzegać diety również w trakcie infekcji SARS-CoV-2

18 badań klinicznych wynika, że w przypadku gliklazydu ryzyko to wynosi 4 proc., podczas gdy w przypadku glimepirydu sięga 11 proc., glipizydu – 15 proc., glibenklamidu – 17 proc., a chlorpropamidu – 23 proc.

Zdaniem dr hab. Marianny Bąk jest to związane między innymi z faktem, że u pacjentów stosujących gliklazyd rzadko dochodzi do hipoglikemii, która prowadzi do powikłań sercowych. – Spadki glikemii do poziomu ok. 50 mg/dl doprowadzają do zaburzeń rytmu serca, gdyż wywołują wydłużenie odcinka Q-Tc – ostrzega ekspertka.

Za to, ile insuliny są w stanie wytworzyć komórki beta – odpowiadają mitochondria. W sercu mitochondria są niezbędne do prawidłowej syntezy ATP. W cukrzycy typu 2 dochodzi do przerostu mięśnia sercowego. W czasie dużych wahań glikemii oraz hiperglikemii serce ma utrudnioną regenerację ATP. W miarę postępu cukrzycy może wystąpić kardiomiopatia cukrzycowa. Jak wyjaśnia dr hab. Marianna Bąk, wśród leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 tylko gliklazyd wyraźnie redukuje masę lewej komory serca, poprawiając jej czynność skurczową.

Gliklazyd korzystnie wpływa również na nerki, spowalniając rozwój nefropatii cukrzycowej. Jak pokazują badania Advance i Advance-ON, u chorych leczonych tym lekiem niższe jest ryzyko wystąpienia białkomoczu i aż o 46 proc. mniejsze ryzyko terminalnej niewydolności nerek.

– Z tego powodu jest to lek bezpieczny dla pacjentów, szczególnie w okresie pandemii, kiedy chętniej niż z wizyt osobistych korzystają oni z teleporad i nie zawsze przestrzegają diety oraz regularności posiłków – mówi ekspertka.

## Mechanizm pozytywnego działania gliklazydu w okresie COVID-19

Ostatnie miesiące przyniosły kolejne odkrycia dotyczące stosowania gliklazydu w okresie pandemii COVID-19. – Być może jest to lek, który nie tylko nie powoduje hipoglikemii, ale jednocześnie hamuje zakażenie koronawirusem – mówi dr hab. Marianna Bąk.

Jak to możliwe? By to zrozumieć, konieczne jest przyjrzenie się biologii wirusa. Jego „koperata” składa się z różnych białek, między innymi białka E części błony wirusa. – Wyizolowane białko E wygląda jak kanał jonowy, bardzo podobny do kanału potasowego, który znajduje się w komórkach beta. Autorzy jednej z prac wpadli na pomysł, by sprawdzić, czym można zablokować białko E i w ten sposób zahamować wnikanie SARS-CoV-2 do komórek. Przebadano 300 leków i okazało się, że tylko dwa znane leki mogą hamować zakażenie SARS-CoV-2 – gliklazyd i memantyna. Gliklazyd w dawce 50 μmol blokuje aktywność białka E, co może prowadzić do hamowania zakażenia. Przy dawce odpowiadającej mniej więcej 60 mg leku, a więc takiej, jaką stosujemy w leczeniu cukrzycy typu 2, następuje prawie 60-procentowe zahamowanie penetracji wirusa. Myślę, że w czasie pandemii, gdy chcemy intensyfikować leczenie, warto podawać pacjentom lek, który nie tylko nie wywołuje hipoglikemii, ale jednocześnie może hamować zakażenie wirusem – komentuje ekspertka. Stosowanie gliklazydu w trakcie pandemii i w okresie aktywnego zakażenia COVID-19 może korzystnie działać na pacjenta jeszcze z innego powodu – lek ten hamuje agregację płytek indukowaną serotoniną i ADP, a w efekcie, jak wyjaśnia dr hab. Marianna Bąk, może osłabiać charakterystyczną dla COVID-19 nadkrzepliwość. ■

Artykuł przygotowany przy współpracy z Servier Polska

