

DOBÓR TERAPII PRZECIWCUKRZYCOWEJ U PACJENTÓW Z CHOROBIAMI PŁUC

Opracowanie:

dr n.med. Barbara Katra

Szpital Uniwersytecki w Krakowie,

Oddział Kliniczny Chorób Metabolicznych i Diabetologii

MERCK

DiabNewsletter

Zmiany w układzie oddechowym w następstwie hiperglikemii.

Rozważając przewlekłe powikłania narządowe w cukrzycy rzadko opisuje się objawy ze strony układu oddechowego, wynika to zapewne z istnienia dużej rezerwy fizjologicznej tego organu. Wiadomo, jednak, że hiperglikemia powoduje włóknienie śródmiąższowe oraz mikroangiopatię naczyń pęcherzyków płucnych. Stwierdzono związek między zwiększonym poziomem glikemii, a zmniejszeniem FEV1, FVC i DLCO (zdolność dyfuzyjna płuc). Zaobserwowano również, u chorych na cukrzycę nadprodukcję wydzieliny oskrzelowej (Jasmin Khateeb 2019).

Zaobserwowano, że u pacjentów z cukrzycą i POChP leczonych metforminą spowolnienie zmniejszenia się pojemności dyfuzyjnej płuc (KCO, TLCO), która jest wskaźnikiem rozedmy płuc i jest związana z przedwczesnym starzeniem (Kathrin Kahnert 2022). W związku ze zmianami w układzie oddechowym wynikającymi z hiperglikemii znamienne częściej u chorych na cukrzycę występuje duszność oraz produktywny kaszel w porównaniu do osób bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej (F De Santi 2017). Częściej też w grupie chorych na cukrzycę występują schorzenia układu oddechowego takie jak POChP, astma, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc (Samantha F Ehrlich 2010). Przed dokładną analizą związku między cukrzycą typu 2 (DM2), astmą i POChP należy wziąć pod uwagę fakt, że te trzy choroby mają wspólną cechę – systemowy stan zapalny związany z produkcją cytokin prozapalnych.

Astma, a cukrzyca typu 2

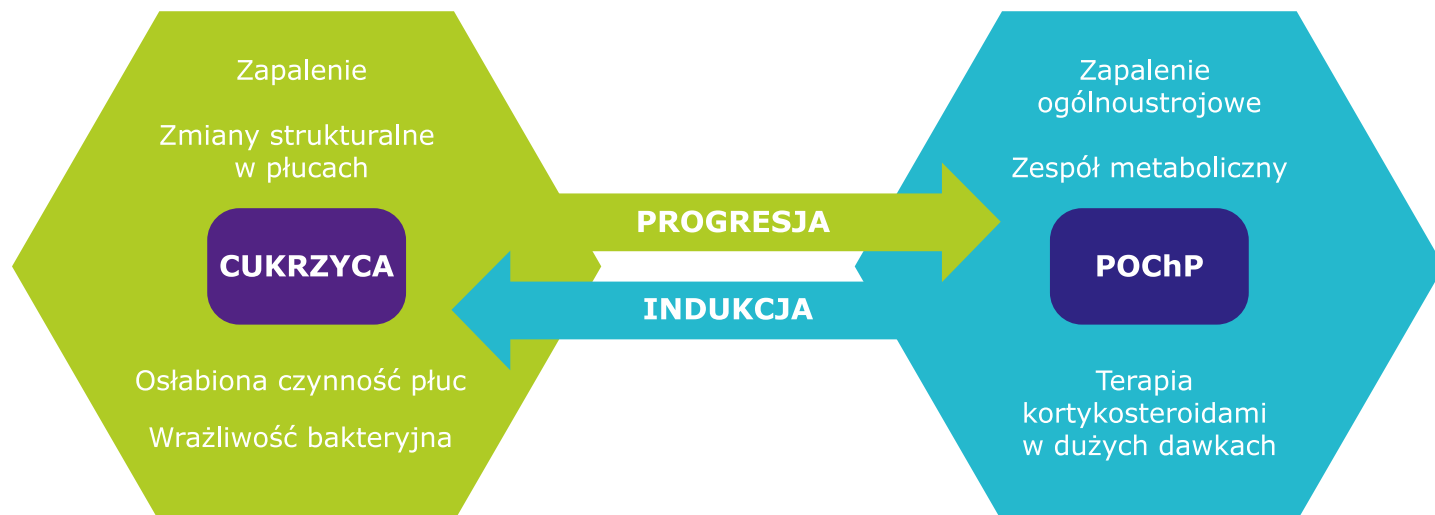
Na podstawie danych z badań obserwacyjnych częstość występowania cukrzycy typu 2 u chorych z astmą oskrzelową szacuje się na 21-37% (Raimeyre Marques Torres 2021). Ten znaczny odsetek wynika właśnie z systemowego stanu zapalnego oraz konieczności stosowania glikokortykoidów (GKS). Diabetogenny wpływ glikokortykosteroidów jest znany od dawna, stosowanie tej grupy leków może powodować powstanie cukrzycy de novo- postery-

dowej- wtórnej lub u osób z wcześniej rozpoznaną cukrzycą spowodować znaczną hiperglikemię. Mechanizm diabetogennego wpływu sterydów polega na upośledzonym zużyciu glukozy w tkankach obwodowych, zwiększeniu glukoneogenezy wątrobowej poprzez wzrost syntezy glukagonu i substancji do jego resyntezy, zmniejszeniu powinowactwa insuliny do receptora. Do czynników ryzyka cukrzycy posterydowej należą wiek pacjentów, otyłość, rodzinny wywiad w kierunku cukrzycy typu 2, GDM w wywiadzie. Ryzyko cukrzycy posterydowej zwiększa się wraz z długością terapii sterydowej oraz rośnie wprost proporcjonalnie do dawki sterydu (prednizolon > 20 mg, deksametazon > 4 mg). Hiperglikemia we krwi ściśle koreluje z czasem działania stosowanego glikokortykosteroidu. GKS wziewne należą do najskuteczniejszych leków kontrolujących przebieg astmy, nie powodują zwiększenia glikemii. GKS doustne i dożylne stosowane są w przypadku zaostrzeń astmy oraz w przypadku astmy niekontrolowanej, wywołują zwykle znaczną hiperglikemię. W takich stanach, którym towarzyszy niedotlenienie organizmu należy odstawić metforminę oraz zastosować insulinę w celu opanowania hiperglikemii posterydowej.

POChP, a cukrzyca typu 2

POChP występuje u ok. 10% chorych na cukrzycę typu 2, a cukrzyca typu 2 występuje u 1,6-16% osób chorych na POChP. 29,4-37% hospitalizowanych pacjentów z POChP choruje na cukrzycę. Związek między POChP, a cukrzycą jest dwustronny. Wystąpienie zaburzeń gospodarki węglowodanowej u chorych na POChP przyspiesza progresję i pogarsza rokowanie w wyniku niekorzystnego wpływu hiperglikemii na układ oddechowy oraz większą skłonność do infekcji bakteryjnych. Z kolei POChP zwiększa ryzyko rozwoju DM2 na skutek przewlekłego systemowego stanu zapalnego oraz w wyniku steroidoterapii (Ryc.1.) (Sven Gläser). Współistnienie cukrzycy typu 2 i POChP jest związane z 1,62 razy większym ryzykiem śmiertelności (obserwacja 2-letnia) w stosunku do chorych na POChP bez cukrzycy. (Ho TW et al., Respirology 2019, Mannino DM 2008).

Ryc. 1. Proponowane mechanizmy interakcji między cukrzycą a POChP.



Zastosowanie leków przeciwcukrzycowych u chorych na cukrzycę typu 2 z chorobami układu oddechowego.

W badaniu retrospektywnym wykazano zwiększone ryzyko występowania astmy w grupie chorych leczonych insuliną (OR=2,23; 95% CI:1,52-3,58) podczas gdy częstość występowania astmy była mniejsza u pacjentów leczonych metforminą (OR=0,75; 95% CI:0,6-0,95). Niekorzystny efekt insulinoterapii związany jest zapewne ze skurczem mięśni gładkich oraz zwiększoną nadreaktywnością dróg oddechowych (Chiung-Zuei Chen 2017). Stwierdzono również mniejszą częstość hospitalizacji (OR=0,21; 95% CI:0,07-0,63) i zaostrzeń u chorych na cukrzycę typu 2 z towarzyszącą astmą w grupie stosującej metforminę (OR=0,39; 95% CI:0,19-0,79) (Chun-Yi Li 2016). Również w analizie retrospektywnej zaobserwowano, że zastosowanie agonistów receptora GLP-1 w leczeniu cukrzycy typu 2 skutkuje mniejszą częstością zaostrzeń astmy jest to efektem działania przeciwzapalnego i zmniejszenia reaktywności oskrzeli (Foehr Dinar 2021). Korzyści redukcji występowania astmy zaobserwowano również w grupie chorych leczonych inhibitorami SGLT-2 (RR=0,57; 95% CI:0,33-0,995) Mei QIU 2021).

W badaniach retrospektywnych wykazano, że częstość występowania astmy była mniejsza u pacjentów leczonych metforminą (OR=0,75; 95% CI:0,60-0,95 w porównaniu do grupy stosującej insulinę OR=2,23; 95% CI:1,52-3,58) (Chiung-Zuei Chen 2017). Zaobserwowano również mniejszą częstość hospitalizacji i zaostrzeń u chorych na cukrzycę typu 2 z towarzyszącą astmą leczonych metforminą (OR=0,39; 95% CI:0,19-0,79) (Chun-Yi Li 2016).

W badaniu retrospektywnym u chorych na cukrzycę typu 2 z POChP stabilną i zaostrzoną stosujących metforminę

wykazano znamienne zmniejszenie śmiertelności całkowitej (HR=0,89, p=0,002) oraz zgonu z przyczyn sercowych (HR=0,70, p=0,01 (Fu-Shun Yen 2018).

Kolejna obserwacja 2- letnia wykazała zmniejszenie ryzyka zgonu u chorych na cukrzycę typu 2 z towarzyszącą POChP, którzy byli leczeni metforminą (HR=0,46; 95% CI, 0,23-0,92). Na podstawie tego badania wykazano też, że osoby z cukrzycą typu 2 i POChP leczone metforminą mają taką samą przeżywalność jak osoby z POChP bez DM2. Reasumując cukrzyca typu 2 zwiększa ryzyko zgonu u osób z POChP, a w grupie chorych na cukrzycę typu 2 z POChP leczonych metforminą nie wykazano zwiększenia tego ryzyka (Te-Wei Ho Respiratory Research 2019). Analizując zaostrzenia u chorych ze świeżo rozpoznaną POChP i zaostrzoną cukrzycą typu 2 stosujących podwójną lub potrójną terapię przeciwcukrzycową: pochodna sulfonilomocznika (SU), tiazolidynediony (TZDs), metformina zaobserwowano mniej zaostrzeń POChP w grupie SU+TZD w stosunku do grupy SU+MET, oraz mniej zaostrzeń przy terapii potrójnej SU+TZD+metformina w stosunku do leczenia SU+TZD+akarboza. Jest to tłumaczone efektem przeciwzapalnym TZDs. Kuan-Yuan Chen 2021. W kolejnej analizie badań (retrospektywne, prospektywne, RCT) opublikowanej w 2020 roku Fu-Shun Yen wykazał u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych metforminą zwiększone ryzyko bakteryjnego zapalenia płuc (HR=1,17 (1,11-1,23), hospitalizacji z powodu POChP (HR=1,34 (1,26-1,43), inwazyjnej wentylacji mechanicznej (HR=1,10 (1,03-1,17) w stosunku do pacjentów nie leczonych biguanidem. Autorzy badania wskazują na glikokortykoidy stosowane systemowo w tej grupie chorych z ciężkim zaostrzeniem POChP jako możliwą przyczynę zwiększenia częstości infekcji bakteryjnej.

W innym badaniu obserwacyjnym wykazano, że zastosowanie metforminy u chorych z DM2 i POChP (szczególnie

mniej zaawansowaną) zmniejsza częstość hospitalizacji i wizyt w izbie przyjęć (Raju Bishwakarma 2018). Reasumując stosowanie metforminy w leczeniu cukrzycy typu 2 u chorych ze współwystępującą POChP należy indywidualnie rozważyć biorąc pod uwagę przebieg POChP i związane z tym ryzyko niedotlenienia.

Metformina, a ryzyko kwasicy mleczanowej w chorobach układu oddechowego.

Ze względu na ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej metformina jest przeciwwskazana w ostrych stanach chorobowych wiążących się z ryzykiem zaburzeń czynności nerek, takie jak odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs. Choroby mogące być przyczyną niedotlenienia tkanek (szczególnie choroby o ostrym przebiegu lub zaostrzenie chorób przewlekłych), takie jak niewyrównana niewydolność serca, niewydolność oddechowa, niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego, wstrząs.

W badaniu retrospektywnym Shun Yen, w którym wykazano zmniejszenie śmiertelności całkowitej i zgonu z przyczyn sercowych u chorych na cukrzycę typu 2 ze stabilną i zaostrzoną POChP leczonych metforminą nie stwierdzono zwiększonego ryzyka kwasicy mleczanowej. W badaniu retrospektywnym oceniano u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych metforminą przyjmowanych do szpitala z powodu zaostrzenia POChP poziom mleczanów oraz przeżywalność. Wśród pacjentów z zaostrzeniem POChP i cukrzycą stwierdzano hipoksemię, niewydolność oddechową oraz kwasicę oddechową. U chorych odnotowano niewielkie zwiększenie poziomu mleczanów w stosunku do osób nieleczonych metforminą, jednakże w granicach normy laboratoryjnej. Stwierdzono znamienne poprawę przeżywalności w grupie leczonej metforminą średnie przeżycie 5,2 lata (95% CI:4,5-5,8) w porównaniu do 1,9 lat (1,1-2,6), (HR=0,57; 95% CI:0,35-0,94). (Hitchings 2015).

Na podstawie przytoczonych publikacji można stwierdzić korzyści wynikające z pleiotropowego działania metforminy u pacjentów chorych na cukrzycę z towarzyszącymi chorobami układu oddechowego takimi jak astma i POChP. Należy oczywiście przestrzegać zaleceń związanych z przeciwwskazaniami do stosowaniu leku – niewydolność oddechowa. Kolejne badania zwłaszcza randomizowane pozwolą na dokładniejsze poznanie roli metforminy.

Bibliografia

1. Jasmin Khateeb et al. Diabetes and Lung Disease: An Underestimated Relationship Diabetic Studies vol 15, 2019.
2. Kathrin Kahnert Reduced decline of lung diffusing capacity in COPD patients with diabetes and metformin treatment www.nature.com/scientificreports (2022) 12:1435.

3. F De Santi et al. Type 2 diabetes is associated with an increased prevalence of respiratory symptoms as compared to the general population BMC Pulm Med. 2017 Jul 17; 17(1):101.
4. Samantha F Ehrlich et al. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer Diabetes Care 2010 Jan; 33(1):55-60.
5. Raimeyre Marques Torres et al. Association between Asthma and Type 2 Diabetes Mellitus: Mechanisms and Impact on Asthma Control – A Literature Review Canadian Respiratory Journal Volume 2021.
6. Sven Gläser et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Diabetes Mellitus: A Systematic Review of the Literature. Respiration 2015; 89:253-264.
7. Te-Wei Ho et al. Metformin use mitigates the adverse prognostic effect of diabetes mellitus in chronic obstructive pulmonary disease Respiratory Research volume 20, Article number: 69 (2019).
8. Mannino DM et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. Eur Respir J. 2008; 32(4):962-969. doi:10.1183/09031 936.00012408.
9. Chiung-Zuei Chen et al. Insulin use increases risk of asthma but metformin use reduces the risk in patients with diabetes in a Taiwanese population cohort. Journal of asthma 2017, 54(10):1019-1025.
10. Chun-Yi Li et al. Metformin use and asthma outcomes among patients with concurrent asthma and diabetes. Respirology 2016 Oct; 21(7):1210-8.
11. Dinah Foer et al., Asthma Exacerbations in Patients with Type 2 Diabetes and Asthma on Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. Am J Respir Crit Care Med. 2021 Apr 1; 203(7):831-840.
12. Mei Qiu et al. Use of SGLT2 inhibitors and occurrence of noninfectious respiratory disorders: a meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors Endocrine. 2021 Jul; 73(1):31-36.
13. Fu-Shun Yen et al. Effects of metformin use on total mortality in patients with type 2 diabetes and chronic obstructive pulmonary disease: A matched-subject design PLOS ONE October 4; 13 (10) 2018.
14. Kuan-Yun Chen et al. Combination therapies with thiazolidinediones are associated with a lower risk of acute exacerbations in new-onset COPD patients with advanced diabetic mellitus: a cohort-based case-control study. BMC Pulm Med. 2021 Apr 29; 21(1):141.
15. Fu-Shun Yen et al. Respiratory outcomes of metformin use in patients with type 2 diabetes and chronic obstructive pulmonary disease www.nature.com/scientificreports (2020) 10:10298.
16. Raju Bishwakarma et.al Metformin use and health care utilization in patients with coexisting chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus, Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018 Mar 5; 13:793-800.
17. Hitchings AW, Archer JRH, Srivastava SA, et al. Safety of metformin in patients with chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes mellitus. COPD 2015; 12:126-31.
18. Graham Rena et al. The mechanism of action of metformin Diabetologia 2017, 60:1577-1585.
19. Hitchings AW, Lai D, Jones PW, Baker EH; Metformin in COPD Trial Team. Metformin in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Thorax. 2016; 71:587-593.