

二肽基肽酶-4抑制剂对成人隐匿性自身免疫糖尿病早期患者的治疗价值及药学评估与监护

陈红利^{1,2}, 邓昂^{2*}

(1. 新乡市中心医院药学部, 河南 453000; 2. 卫生部中日医院药学部, 北京 100029)

【摘要】 目的: 探讨二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂对于LADA早期患者的治疗价值及药学评估与监护。**方法:** 对1例LADA早期患者的病例进行分析, 该患者糖尿病诊断8个月, 此次为调整血糖, 优化用药方案入院。**结果:** 经过药学评估, 分析该患者使用DPP-4抑制剂的风险与获益, 该患者无DPP-4抑制剂使用的禁忌, 给予磷酸西格列片100 mg 每日1次经口服治疗后, 患者血糖平稳达标出院。**结论:** 对于早期LADA患者用药前进行药学评估及用药教育, 用药后加强对患者的药学监护, 可以提高患者用药依从性, 降低用药风险。

【关键词】 成人隐匿性自身免疫糖尿病; 二肽基肽酶-4抑制剂; 药学评估; 临床药师

【中图分类号】 R974;R944

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)04-0043-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.04.008

Therapeutic value, pharmaceutical assessment and monitoring of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in early latent autoimmune diabetes adult patients

CHEN Hong-li^{1,2}, DENG Ang^{2*}

(1. Department of pharmacy, Xin xiang Central Hospital, Henan 453000, China; 2. Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

【Abstract】 Objective: To explore the value of Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in early-stage LADA patients as well as its pharmaceutical assessment and monitoring. **Methods:** As it is showed in one case, the early-stage LADA patient was diagnosed with diabetes for eight months. We chose to optimize the medication scheme to help regulate blood sugar. By analyzing risks and profits of the usage of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, the patient didn't have any potential contraindications. We gave prescription and advice as follows: Oral take, 100 mg Sitagliptin Phosphate Tablets each time, once a day. The patient was discharged from hospital maintaining stable blood sugar level. **Results and Conclusion:** Before the usage of medication on early-stage LADA patients, we must take pharmaceutical assessment and medical education into consideration. After the usage of medication on early-stage LADA patients, we should pay attention to the pharmaceutical supervision of patients in order to raise their awareness and lower the risk of the usage of medication.

【Key words】 latent autoimmune diabetes of adults; dipeptidyl peptidase-4; pharmaceutical assessment; clinical pharmacists

成人隐匿性自身免疫糖尿病(latent autoimmune diabetes of adults, LADA), 是一类自身免疫性疾病, LADA与1型糖尿病的自身免疫发病机制相似, 其胰岛β细胞的功能衰退呈缓慢性进展与2型糖尿病临床表现上又存在相似之处。其最早由Tuomi等提出, 至1999年世界卫生组织(World Health

Organization, WHO)在对于糖尿病分型的新建议中提出, LADA属于1型糖尿病的亚型。2005年国际糖尿病免疫学会(IDS)的LADA诊断标准为: 糖尿病患者发病年龄≥30岁; 至少1种胰岛自身抗体阳性, 即GADA、胰岛细胞抗体(ICAs)、蛋白酪氨酸磷酸酶抗体(IA-2A)和胰岛素自身抗体

〔收稿日期〕2016-03-24

〔基金项目〕青年科学基金项目(81402942)

〔作者简介〕陈红利, 女, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (0373)2048924; E-mail: 403407254@qq.com

〔通讯作者〕* 邓昂, 男, 主管药师; 研究方向: 医院药学、临床药学、内分泌药物治疗及疼痛药物治疗管理; Tel: (010)84206032; E-mail: djgly@sina.com

(IAA)4种任意之一;诊断糖尿病后至少6个月内不需要胰岛素治疗。虽然LADA的临床表现及临床特点更接近2型糖尿病,但LADA的胰岛功能衰退速度明显快于2型糖尿病,需要早期使用胰岛素来保护胰岛功能,以减少胰岛 β 细胞的损伤^[1]。

1 临床资料

患者女,54岁,主因“血糖升高8个月,消瘦、多尿3个月。”收入院。该患者2014年10月体检发现血糖升高,当时空腹血糖为6.5 mmol/L。2015年3月劳累后出现消瘦、多尿等症状,体重3个月内由59 kg下降至55 kg,夜尿3次/日,无明显多食、多饮等症状,随机血糖为15.0 mmol/L左右,糖化血红蛋白12.5%,未予诊治;2015年6月15日诊断为“糖尿病”,予格列齐特缓释片1次30 mg早餐前口服,二甲双胍片1次0.5 mg 1日3次 po ,间断测随机血糖为13.0 mmol/L左右。高血压病史5年,自述血压控制在120/70 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)左右。无输血史及外伤史,青霉素过敏,无食物过敏史。个人史,婚育史无特殊,49岁绝经。父母患有高血压。弟弟患有糖尿病。入院诊断:①2型糖尿病伴血糖控制不佳,②高血压3级。

入院后行馒头餐实验提示空腹到2 h血糖分别为:7.50 mmol/L,12.08 mmol/L,18.05 mmol/L,21.98 mmol/L,空腹到2 h胰岛素分别为:1.94 μ IU/mL,10.57 μ IU/mL,12.45 μ IU/mL,20.88 μ IU/mL,空腹到2 h C肽分别为0.85 ng/mL,1.69 ng/mL,2.18 ng/mL,4.23 ng/mL,空腹到2 h胰高血糖素为:106.91 pg/mL,98 pg/mL,120.44 pg/mL,108.24 pg/mL。糖化血红蛋白12.5%。GADA > 250 IU/mL;考虑既往病史,诊断“成人隐匿性自身免疫糖尿病”,予甘精胰岛素注射液联合二甲双胍控制血糖。目前患者主要治疗问题为是否加用DPP-4类药物。

2 药理学分析

2.1 DPP-4抑制剂的药理作用^[2]

DPP-4抑制剂是主要通过活化GLP-1途径实现降脂降糖作用。Widenmaier等^[3]学者认为,DPP-4抑制剂的 β 细胞保护作用可能途径之一是抑胃肽途径。Shall等^[4]研究发现,在高糖高脂或过氧化氢氧化毒性损伤的胰岛溶液中,添加DPP-4抑制剂

(利拉利汀),监测到氧化应激标志物(硝基酪氨酸)浓度降低,这表示DPP-4抑制剂(利拉利汀)可作用于胰岛 β 细胞,恢复受损的胰岛细胞功能。

有非临床研究的数据表明,DPP-4抑制剂对胰腺 β 细胞功能存在有益作用。在动物模型中观察到,DPP-4抑制剂可以改善 β 细胞对葡萄糖的反应性、增加 β 细胞的再生并减少 β 细胞死亡。在2型糖尿病小鼠模型中使用与西格列汀结构相似的选择性DPP-4抑制剂的研究发现,DPP-4抑制剂可以使 β 细胞再生,并且提高产胰岛素的 β 细胞与产生胰高血糖素的 α 细胞的比值。^[5-6]

通过研究^[7-8]发现,GLP-1或DPP-4抑制剂能够以葡萄糖依赖的方式增加胰岛素的释放,同时抑制胰腺 α 细胞分泌胰高血糖素,胰高血糖素浓度的降低和胰岛素水平的升高可以降低肝葡萄糖的生产,从而降低血糖水平。当血糖浓度较低时,DPP-4抑制剂不会促进胰岛素释放,也不会抑制胰高糖素分泌。当葡萄糖水平高于正常浓度时,GLP-1和GIP促进胰岛素释放的作用增强。此外,GLP-1不会损伤机体对低血糖的正常胰高糖素释放反应。

DPP-4抑制剂可升高体内GLP-1的水平及其稳定性,发挥心血管保护作用。除此之外,DPP-4抑制剂还可稳定GLP-2、抑胃肽、脑钠肽、神经肽Y、多肽YY和P物质、基质细胞衍生因子1 α 等的活性,发挥不依赖于GLP-1途径对心脏的保护作用。DPP-4还可以直接表达于血管内皮细胞,但是存在缺氧、高糖、炎性因子会影响DPP-4的活性和表达,目前有体外试验表明DPP-4抑制剂可促进炎症环境下内皮细胞的生长。DPP-4抑制剂还可以通过对酪氨酸激酶Src-蛋白激酶 β 内皮一氧化氮合酶途径的调节引起一氧化氮释放,调节血管的紧张性,诱导血管扩张同时改善内皮功能^[9-10]。

肝脏细胞对DPP-4存在高表达,同时与各类慢性肝病的发展进程密切相关。DPP-4抑制剂通过抑制CD8⁺T细胞、M1巨噬细胞同时减少纤溶酶原激活物抑制因子的相关表达来阻止脂肪组织的渗透,进而对抗饮食诱导的脂肪组织炎症,起到胰外保护作用。DPP-4抑制剂防止野生型和Gck^(+/-)小鼠脂肪肝形成,减少肝内蛋白1C以及硬脂酰辅酶A脱氢酶1的表达,从而减少脂肪酸的合成,增加过氧化物酶体增殖物活化受体 α 含量,从而对小鼠肝

脏脂肪变性起保护作用。近年有相关临床试验提示,西格列汀可显著减少肝细胞气球样变,减少非酒精性脂肪肝炎,同时肝酶天冬氨酸氨基转移酶和丙氨酸氨基转移酶亦发现显著减少^[11-13]。

2.2 DPP-4 抑制剂的安全性^[13]

DPP-4 抑制剂常见不良反应有上呼吸道感染、鼻咽炎、头痛、恶心、腹痛、腹泻等,少数可能出现血管性水肿、荨麻疹、皮肤血管炎等过敏反应,偶尔有肝酶升高、尿路感染、咳嗽、呼吸困难、乏力以及胰腺炎等相关报道。

有部分学者担心长期使用 GLP-1 类药物可能导致急性慢性胰腺炎,甚者导致胰腺癌。有研究发现, GLP-1 受体激动剂能够调节胰腺炎相关的基因表达,但未增加实验小鼠的胰腺炎的易感性。但是西格列汀是否真的会导致胰腺癌,目前无统一意见,临床研究仍有分歧。

2.3 患者评估

英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)^[14]结果提示 LADA 患者年龄、BMI 与 β 细胞功能衰竭速度呈负相关关系,即年长 LADA 患者较年轻患者 β 细胞功能衰竭明显减慢。Kobayashi 等^[15]外国学者研究发现 LADA 患者胰岛功能衰退的一个主要危险因素为男性,考虑可能与性激素、易感基因位点以及结合蛋白等存在相关性。Pozzilli 等^[16]学者研究提示 LADA 患者的胰岛 β 细胞功能在早期相对稳定,尽早干预治疗可以延缓胰岛功能的衰退速度。不同的治疗方案的选择对 LADA 患者 β 细胞功能减退的速度将会产生不同影响。

患者女性,发病年龄 54 岁,病程仅 8 个月,入院后馒头餐结果显示胰岛功能尚可且不除外高糖抑制对实验结果的不利影响,目前处于 LADA 病程早期,有研究提示,LADA 患者胰岛 β 细胞功能在早期相对稳定,与男性和(或)年轻 LADA 患者相比,此患者胰岛功能衰退相对较慢,此时干预治疗对延缓患者 β 胰岛功能衰退及提高远期生活质量具有较大意义。入院馒头餐结果同时提示患者存在胰高血糖素分泌异常,明确诊断后已停用对胰岛功能无益的促泌剂,肝肾功能无异常,超声示脂肪肝,胆固醇,甘油三酯无异常,予甘精胰岛素注射液联合二甲双胍控制血糖,空腹控制在 3.9~9.3 mmol/L,餐后控制在 4.4~13.4 mmol/L 血糖波动较

大,在除外饮食、运动及相关治疗情况影响后,考虑与患者胰高血糖素分泌异常相关性较高。

3 治疗建议

患者 LADA 诊断明确,目前无 DPP-4 类药物用药禁忌,但超出 DPP-4 类药物适应证。LADA 与普通 1 型糖尿病相比胰岛功能衰退较慢,有外国学者^[17]认为是 LADA 从 2 型糖尿病患者中筛选出来的 1 型糖尿病。目前患者为胰岛功能尚未完全丧失而 DPP-4 类药物有一定的胰岛保护作用,联合胰岛素使用,低血糖风险小,可最大限度的延缓胰岛功能衰退,且不除外有增加 β 细胞的再生并减少 β 细胞死亡的可能,可延缓因胰岛功能完全丧失后脆性血糖的发生时间。还可以根据血糖抑制该患者胰高血糖素不适宜的旺盛分泌,以更好的控制血糖平稳,减少血糖波动。且有实验证明 DPP-4 类药物对脂肪肝存在有益作用,西格列汀可显著减少肝细胞气球样变等好的作用以及 DPP-4 类药物对心血管方面值得期待的有益作用^[18-19]。但 DPP-4 类药物使用前提是患者胰岛功能尚未完全丧失,如使用需定期监测胰岛功能,生活方式及饮食治疗无改变情况下,空腹血糖可以一定程度上反应糖尿病人内生胰岛 β 细胞功能,应嘱患者重视血糖自我监测,特别是空腹血糖,如空腹血糖出现变异及时就医调整用药方案。目前院内供应的 DPP-4 类药物西格列汀不在医保报销目录内,如需使用需要患者自费负担。综上所述,临床药师建议:①可以考虑与患者充分沟通,阐明用药获益与风险及经济因素后,谨慎使用 DPP-4 抑制剂,如本院有供应的西格列汀,每日 1 次,每次 100 mg。②常规监测甘油三酯水平及糖化血红蛋白。③糖尿病饮食,避免高脂饮食。④监测血糖,住院调整用药方案期间,强化监测但血糖达标后可以简化血糖监测模式如早餐前+睡前+必要时,每周数天每天监测 3~4 次血糖比每周 7 d 每天监测 1 次血糖可以提供更多的血糖控制信息;出现低血糖症状、任何突发身体不适、剧烈运动前后、饮食显著变化应及时监测血糖。⑤每日监测血压。⑥适当规律运动,如餐后 1.5 h,每天至少 1 次,每次运动时间 30~60 min,进行轻-中等或稍强度的有氧运动。

4 小结

临床采纳药师意见,经患者同意,加用西格列汀片每日1次100 mg *po*,病人无不良反应发生,血糖平稳达标,要求出院,嘱监测各项风险指标,清淡饮食。药师在患者治疗过程中对患者的整体情况进行评估,并向患者充分告知药物治疗风险及用药注意事项,保证了患者用药安全,为临床提供合理用药建议,体现了药师的价值。

【参考文献】

- [1] 杨琳,周智广,黄干,等. LADA 患者胰岛 B 细胞功能的前瞻性研究 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19(4):263-266.
- [2] 黎健南,黄汉伟. 二肽基肽酶 IV 抑制剂在 2 型糖尿病中治疗的研究进展 [J]. 中国医学创新, 2015 (6):146-149.
- [3] Widenmaier S B, Kim S J, Yang G K, et al. A GIP receptor agonist exhibits beta-cell anti-apoptotic actions in rat models of diabetes resulting in improved beta-cell function and glycemic control [J]. PLOS One, 2010, 5(3):e9590.
- [4] Shall P, Ardestani A, DhaHnadhikari G, et al. The DPP-4 inhibitor linagliptin restores beta-cell function & survival in human isolated islets through GLP-1 stabilization[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(7):E1163-1172.
- [5] Omar B, Ahren B. Pleiotropic mechanisms for the glucose-lowering action of DPP-4 inhibitors[J]. Diabetes, 2014, 63(7): 2196-2202.
- [6] Dobrian A D, Ma Q, Lindsay J W, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor sitagliptin reduces local inflammation in adipose tissue and in pancreatic islets of obese mice[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2011, 300(2): E410-421.
- [7] Koliaki C, Doupis J. Incretin-based therapy: a powerful and promising weapon in the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Ther, 2011, 2(2):101.
- [8] Nauck M A, Klein N, Orskov C, et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients[J]. Diabetologia, 1993, 36(8):741-744.
- [9] Takasawa W, Ohnuma K, Hatano R, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase 4 regulates microvascular endometrial growth induced by inflammatory cytokines[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 401(1):7-12.
- [10] Shah Z, Pineda C, Kampfmh T, et al. Acute DPP-4 inhibition modulates vascular tone through GLP-1 independent pathways[J]. Vascu Pharmacol, 2011, 55(1/3):2-9.
- [11] Shirakawa J, Fujii H, Ohnuma K, et al. Diet-induced adipose tissue inflammation and liver steatosis are prevented by DPP-4 inhibition in diabetic mice[J]. Diabetes, 2011, 60(4):1246-1257.
- [12] Yilmaz Y, Yonal O, Deylleli O, et al. Effects of sitagliptin in diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis[J]. Acta Gastroenterol Belg, 2012, 75(2):240-244.
- [13] 尹艳华. 肠促胰岛素治疗糖尿病的研究进展 [J]. 医学综述, 2015, 21(1):99-102.
- [14] Turner R, Stratton I, Horton V, et al. UKPDS25 autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes[J]. Lancet, 1997, 350:1288-1293.
- [15] Kobayashi T, Nakanishi K, Sugimoto T, et al. Maleness as risk factor for slowly progressive IDDM[J]. Diabetes Care, 1989, 12(1):7-11.
- [16] Pozzilli P, Mario U D. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adults): definition, characterization, and potential prevention[J]. Diabetes Care, 2001, 24(24):1460-1467.
- [17] Tuomi T, Groop L C, Zimmet P Z, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease[J]. Diabetes, 1993, 42(24):359-362.
- [18] 刘莹崔, 向丽, 刘丽宏. 二肽基肽酶 -4(DPP-4) 抑制剂西格列汀在 2 型糖尿病治疗中的作用 [J]. 临床药物治疗杂志, 2014, 12(5): 54-58.
- [19] 郑涓, 陈璐璐. DPP-4 抑制剂对心血管系统的影响及在中国 2 型糖尿病患者中的应用进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(6): 6-10.