

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20181435

二肽基肽酶Ⅳ抑制剂在 2 型糖尿病合并肾功能不全老年患者中的使用情况

曹 蕾¹, 许 青^{2*}

1. 复旦大学附属中山医院医务处, 上海 200032

2. 复旦大学附属中山医院药剂科, 上海 200032

[摘要] **目的:** 分析二肽基肽酶Ⅳ(DPP-4)抑制剂在 2 型糖尿病合并肾功能不全老年患者中的使用情况。**方法:** 选择 2014 年 1 月至 2018 年 11 月于复旦大学附属中山医院就诊的 2 型糖尿病合并肾功能不全的 65 岁以上患者 700 例, 均使用 DPP-4 抑制剂(维格列汀、沙格列汀、阿格列汀、西格列汀或利格列汀)。分析 DPP-4 抑制剂在不同年龄段、不同程度肾功能不全、不同糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平患者中的应用情况。**结果:** 700 例老年患者中, 中、重度肾功能不全者共 278 例(39.71%)。5 种 DPP-4 抑制剂的年龄分布差异无统计学意义。使用利格列汀的 315 例患者中, 有 123 例(39.05%)合并中度肾功能不全, 53 例(16.83%)合并重度肾功能不全; 利格列汀在中、重度肾功能不全患者中使用的占比最高(176 例, 63.31%), 多于其他 4 种药品($P<0.01$)。血糖控制欠佳合并中、重度肾功能不全的患者主要应用利格列汀(100 例, 65.36%)和西格列汀(39 例, 25.49%)。**结论:** 在 DPP-4 抑制剂中, 2 型糖尿病合并中、重度肾功能不全的 65 岁以上患者主要应用利格列汀, 其中血糖控制不佳者多应用利格列汀和西格列汀, 符合目前指南推荐。

[关键词] DPP-4 抑制剂; 2 型糖尿病; 老年; 肾功能不全

[中图分类号] R 587.1 **[文献标志码]** A

Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes mellitus complicated with renal insufficiency

CAO Lei¹, XU Qing^{2*}

1. Department of Medical Service, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Department of Pharmacy, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To analyze the use of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with renal insufficiency. **Methods:** From January 2014 to November 2018, 700 T2DM patients aged over 65 years and complicated with renal insufficiency, who were treated with DPP-4 inhibitors (including vildagliptin, saxagliptin, alogliptin, sitagliptin, and linagliptin) in Zhongshan Hospital, Fudan University were retrospectively enrolled in this study. The application of DPP-4 inhibitor in patients with different age groups, different degrees of renal insufficiency, and different glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) levels were analyzed. **Results:** Among the 700 patients, a total of 278 cases (39.71%) had moderate or severe renal insufficiency. There was no significant difference in the distribution of DPP-4 inhibitors among different ages. Among the 315 patients treated with linagliptin, 123 cases (39.05%) had moderate renal insufficiency, and 53 cases (16.83%) had severe renal insufficiency. The proportion of linagliptin was highest in patients with moderate to severe renal insufficiency (176 cases, 63.31%), more than the other 4 drugs ($P<0.01$). Among the poor glycemic control patients with moderate to severe renal insufficiency, linagliptin (100 cases, 65.36%) and sitagliptin (39 cases, 25.49%) were mainly used. **Conclusions:** Among the DPP-4 inhibitors, linagliptin is most frequently used in the patients aged over 65 years with moderate to severe renal insufficiency, and linagliptin and sitagliptin are most frequently used in the poor glycemic control patients, which is in compliance with the guidelines.

[Key Words] dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; type 2 diabetes mellitus; elderly; renal insufficiency

随着我国老年人数逐年增加, 老年糖尿病患病率也逐年升高。我国 60 岁以上老年人糖尿病患

[收稿日期] 2018-12-19

[接受日期] 2019-01-14

[作者简介] 曹 蕾, 主管药师. E-mail: eileen8023@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990; E-mail: xu.qing@zs-hospital.sh.cn

病率在2000年为10%,2006年增至13%,2013年为20%以上^[1]。二肽基肽酶IV(DPP-4)抑制剂作为新一代降糖药,通过抑制体内DPP-4的活性,降低胰高糖素样肽-1(GLP-1)的分解,进而促进胰岛素的合成与分泌、抑制胰高糖素分泌、增加 β 细胞数量,并能抑制食欲,促进肝脏、肌肉、脂肪组织糖原合成^[1]。此外,DPP-4抑制剂还有不增加体质量、低血糖风险小、不良反应少^[2]等安全性优势,更适合老年患者应用。但是,老年患者糖尿病病程长、并发症多,常合并中重度肾功能不全^[3],需要根据肾功能调整DPP-4抑制剂的剂量或更换糖尿病治疗方案。本研究旨在分析DPP-4抑制剂在复旦大学附属中山医院2型糖尿病合并慢性肾功能不全的老年患者中的使用情况,为临床合理用药提供资料。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年1月至2018年11月在复旦大学附属中山医院使用DPP-4抑制剂的2型糖尿病合并肾功能不全且年龄大于65岁的患者700例,其中,男性411例,女性289例。DPP-4抑制剂包括维格列汀、沙格列汀、阿格列汀、西格列汀(含西格列汀二甲双胍复合制剂)及利格列汀。

1.2 2型糖尿病合并肾功能不全的诊断标准 糖尿病诊断标准:正在使用降糖药物或胰岛素的糖尿病患者^[1]。肾功能不全标准:根据CKD-EPI公式计算,估算肾小球滤过率($eGFR$) $<30\text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{ m}^2)$ 为重度肾功能不全, $30\sim60\text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{ m}^2)$ 为中度肾功能不全, $60\sim90\text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{ m}^2)$ 为轻度肾功能不全。老年患者血糖控制标准:糖化血红蛋白(HbA_{1c}) $>8.0\%$ 为血糖控制欠佳,需调整糖尿病治疗方案^[1]。

1.3 统计学处理 采用Graphpad Prism 7.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用卡方检验。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 5种DPP-4抑制剂的使用情况 700例患者中,使用利格列汀治疗315例(45.0%),使用西格列汀治疗270例(38.6%),使用沙格列汀治疗57例(8.1%),使用阿格列汀治疗30例(4.3%),使用维格列汀治疗28例(4.0%)。

2.2 DPP-4抑制剂在不同年龄段老年患者中的应用分布 将患者分为66~75岁、76~85岁、 >86

岁3组。结果(图1)显示:5种DPP-4抑制剂中,不同年龄段患者均主要应用利格列汀和西格列汀;5种DPP-4抑制剂的年龄段分布差异无统计学意义。

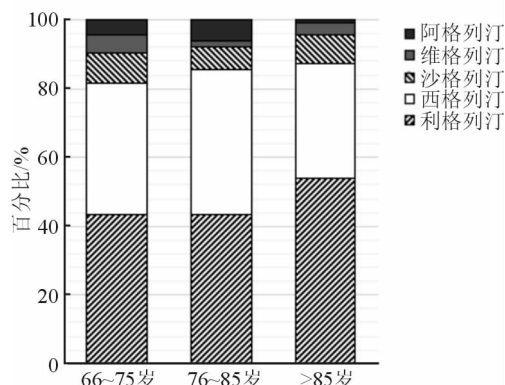


图1 5种DPP-4抑制剂在不同年龄段老年患者中的应用分布

2.3 DPP-4抑制剂在不同程度肾功能不全患者中的应用分布 700例患者中,2型糖尿病合并中、重度肾功能不全患者有278例(39.71%)。结果(图2)显示:使用维格列汀的28例患者中,合并中度肾功能不全7例(25%);使用沙格列汀的57例患者中,合并中度肾功能不全15例(26.32%);使用阿格列汀的30例患者中,合并中度肾功能不全7例(23.33%),合并重度肾功能不全1例(3.33%);使用西格列汀的270例患者中,合并中度肾功能不全63例(23.33%),合并重度肾功能不全9例(3.33%);使用利格列汀的315例患者中,合并中度肾功能不全123例(39.05%),合并重度肾功能不全53例(16.83%)。利格列汀在中、重度肾功能不全患者中的占比最高。5种DPP-4抑制剂的肾功能不全分布有统计学意义($P<0.01$)。

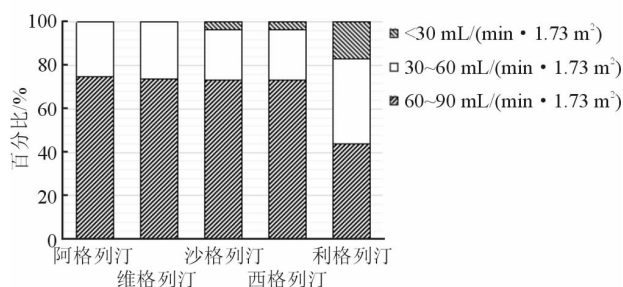


图2 5种DPP-4抑制剂在不同程度肾功能不全患者中的应用分布

2.4 DPP-4抑制剂在不同血糖控制患者中的应用分布 结果(表1)显示:血糖控制欠佳合并中、重度肾功能不全的患者共153例(21.86%)。其中,合并

重度肾功能不全的患者均未应用维格列汀、沙格列汀及阿格列汀,应用西格列汀 5 例(3.27%),应用利格列汀 24 例(15.69%);合并中度肾功能不全者中,应用维格列汀 1 例(0.65%),应用沙格列汀 9 例(5.88%),应用阿格列汀 4 例(2.61%),应用西格列汀 34 例(22.22%),应用利格列汀 76 例(49.67%)。

表 1 HbA_{1c}指标在应用 DPP-4 抑制剂合并肾功能不全患者中的分布

DPP-4 抑制剂	eGFR mL/(min · 1.73 m ²)	HbA _{1c} < 8.0% n	HbA _{1c} > 8.0% n
维格列汀*	60~90	14	6
	30~60	3	1
	<30	0	0
沙格列汀*	60~90	24	18
	30~60	5	9
	<30	0	0
阿格列汀#	60~90	12	14
	30~60	4	4
	<30	1	0
西格列汀#	60~90	135	81
	30~60	40	34
	<30	8	5
利格列汀#	60~90	100	66
	30~60	91	76
	<30	45	24

* 应用维格列汀和沙格列汀者在治疗期间失访或未测定 HbA_{1c}; # 同一患者在不同肾功能阶段或 HbA_{1c} 水平时使用不同 DPP-4 抑制剂,分别统计 1 次。eGFR:估算肾小球滤过率;HbA_{1c}:糖化血红蛋白

3 讨 论

3.1 老年 2 型糖尿病合并肾功能不全患者 DPP-4 抑制剂的选择 DPP-4 抑制剂中,我院老年 2 型糖尿病合并肾功能不全患者多选择利格列汀。利格列汀口服后主要经粪便排泄,仅约 5%经尿液排泄,是目前肾脏排泄率最低的 DPP-4 抑制剂上市药物。在患者不同肾功能阶段,包括正常肾功能至肾功能衰竭,都可应用,并且无论患者肾功能在何种状态都无需调整用药剂量^[4-5]。利格列汀应用于有心脏和(或)肾脏疾病高风险的成人 2 型糖尿病患者的心血管与肾脏安全性结局试验(CARMELINA®)也证实了利格列汀的心肾安全性^[6]。

西格列汀为首个批准上市的 DPP-4 抑制剂,降血糖效果不弱于其他 4 种 DPP-4 抑制剂,无论是单

药治疗还是与二甲双胍联用,均能显著降低空腹和餐后血糖及 HbA_{1c}水平;同时,西格列汀还能改善胰岛功能,低血糖风险低,且不增加心血管事件的风险。因此,西格列汀应用目前相对广泛^[7-8]。但西格列汀主要经肾脏排泄,因此应用于老年中、重度肾功能不全患者时应密切观察肾功能水平,及时调整剂量。相对于西格列汀,维格列汀、沙格列汀、阿格列汀在老年中、重度肾功能不全患者中的应用较少,应用时也须减量或更换其他降糖药物。

3.2 非内分泌科老年 2 型糖尿病合并肾功能不全患者糖尿病治疗方案的调整 本研究结果显示,5 种 DPP-4 抑制剂在不同程度肾功能不全患者中的应用情况不同,且在血糖控制情况较好的患者中的应用效果更佳。而且,本研究纳入的老年 2 型糖尿病合并中、重度肾功能不全且未使用利格列汀的患者中,有约 70%的患者因其他专科疾病或者合并多种基础疾病就诊或入住非内分泌科,其糖尿病治疗多未根据 eGFR 和 HbA_{1c}调整方案。因此,对于合并肾功能不全的 2 型糖尿病患者,应根据 eGFR 和 HbA_{1c}水平应用或调整 DPP-4 抑制剂方案。

临床医师在疾病诊疗过程中,对非本科室疾病的合理用药相对较少深究,需要临床药师更多地参与。对于 DPP-4 抑制剂,一方面医院可在医嘱审核系统中细化 DPP-4 抑制剂根据 eGFR 和 HbA_{1c}两项指标的应用规则;一方面非内分泌科的临床药师可以更深入地学习这类药物的使用,发现患者 eGFR 和 HbA_{1c}指标异常后,提醒相应科室请内分泌科会诊,及时调整用药方案。

综上所述,糖尿病肾病的防治是糖尿病管理中的重要部分。利格列汀在合并肝肾功能不全的人群中,有其独特的优势^[6]。本研究中,中、重度肾功能不全患者多应用利格列汀。其他 DPP-4 抑制剂,尤其是西格列汀、沙格列汀,在中、重度肾功能不全患者中应用时,应注意减半。我院 DPP-4 抑制剂在老年 2 型糖尿病合并肾功能不全患者中的应用基本符合目前相关指南^[1]。本研究的不足之处为:大部分样本缺乏随访数据;未排除肝功能不全患者。今后将通过增加样本量,同时纳入多种肝肾功能指标,进一步探讨 DPP-4 抑制剂在老年 2 型糖尿病合并肾功能不全患者中的应用。

参考文献

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年

- 版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4):292-344.
- [2] 谷伟军. 不同 DPP-4 抑制剂在特殊人群中的用药差异[J]. 药品评价, 2015, 12(23):20-23.
- [3] MAK R H. Impact of end-stage renal disease and dialysis on glycemic control[J]. Semin Dial, 2000, 13(1):4-8.
- [4] BLECH S, LUDWIG-SCHWELLINGER E, GRÄFE-MODY E U, et al. The metabolism and disposition of the oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, in humans[J]. Drug Metab Dispos, 2010, 38(4):667-678.
- [5] GRAEFE-MODY U, FRIEDRICH C, PORT A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin(*)[J]. Diabetes Obes Metab, 2011, 13(10):939-946.
- [6] ROSENSTOCK J, PERKOVIC V, ALEXANDER J H, et al.

Rationale, design, and baseline characteristics of the Cardiovascular safety and Renal Microvascular outcome study with LINAgliptin (CARMELINA®): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in patients with type 2 diabetes and high cardio-renal risk[J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1):39.

- [7] SCOTT L J. Sitagliptin: a review in type 2 diabetes[J]. Drugs, 2017, 77(2):209-224.
- [8] LING J, CHENG P, GE L, et al. The efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes: a Bayesian network meta-analysis of 58 randomized controlled trials[J]. Acta Diabetol, 2018. [Epub ahead of print]

[本文编辑] 姬静芳

