

Raiz Ahmad Misgar, Javaid Ahmad Bhat, Arshad Iqbal Wani, Mir Iftikhar Bashir

Department of Endocrinology, Sher-i-Kashmir Institute of Medical Sciences, Srinagar, Kashmir, India

Zawały śledziony spowodowane stosowaniem sitagliptyny

Sitagliptin induced splenic infarcts

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Raiz Ahmad Misgar, Javaid Ahmad Bhat, Arshad Iqbal Wani, Mir Iftikhar Bashir. Sitagliptin induced splenic infarcts. Clin Diabetol 2017; 6, 6: 215–217. DOI: 10.5603/DK.2017.0035.

Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

Sitagliptyna należy do klasy inhibitorów dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4). Inhibitory DPP-4 są bardzo dobrze tolerowanymi doustnymi lekami przeciwhiperqlikemicznymi, a ich profil działań niepożądanych jest podobny jak przy stosowaniu placebo. Działań niepożądanych nie obserwowano nawet w przypadkach przedawkowania sitagliptyny w celu popełnienia samobójstwa. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 35-letniej kobiety z cukrzycą typu 2 i ciężkim zaburzeniem depresyjnym, u której stwierdzono liczne zawały śledziony po zażyciu — w celu popełnienia samobójstwa — 700 mg sitagliptyny i 14 mg metforminy. Według najlepszej wiedzy autorów dotychczas nie publikowano żadnych doniesień na temat zawałów śledziony jako działania niepożądanego sitagliptyny.

Słowa kluczowe: inhibitory dipeptydylopeptydazy-4, sitagliptyna, zawały śledziony

ABSTRACT

Sitagliptin belongs to the class of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors. DPP-4 inhibitors are remark-

ably well tolerated oral antihyperglycemic drugs with an adverse effect profile similar to that of placebo. No adverse effects have been reported even with overdose of sitagliptin in suicide attempts. We present here case summary of a 35-year-old female with type 2 diabetes mellitus and major depressive disorder who presented with multiple splenic infarcts after ingestion of sitagliptin 700 mg and metformin 14 g with suicidal intent. To the best of our knowledge, there are no published reports of splenic infarcts as an adverse event of sitagliptin.

Key words: dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, sitagliptin, splenic infarcts

Wstęp

Sitagliptyna należy do klasy inhibitorów dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4, *dipeptidyl peptidase-4*). Inhibitory DPP-4 są bardzo dobrze tolerowanymi doustnymi lekami przeciwhiperqlikemicznymi, a ich profil działań niepożądanych jest podobny jak przy stosowaniu placebo [1]. Do innych zalet tej klasy leków należą brak wpływu na masę ciała i małe ryzyko hipoglikemii [1]. Mimo że dostępne obecnie inhibitory DPP-4 są uważane za leki wysoce selektywne, konieczny jest ciągły i długi nadzór farmakologiczny w celu wykrycia ewentualnych nieoczekiwanych działań niepożądanych. Mnogość substratów i fragmentów peptydów, na które oddziałują inhibitory DPP-4, odpowiada złożoności biologicznego działania tej grupy leków [2].

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 35-letniej kobiety z cukrzycą typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes*

Adres do korespondencji:

Dr. Raiz Ahmad Misgar

Department of Endocrinology

Sher-i-Kashmir Institute of Medical Sciences

Srinagar, Kashmir, India

Tel.: 09419090026

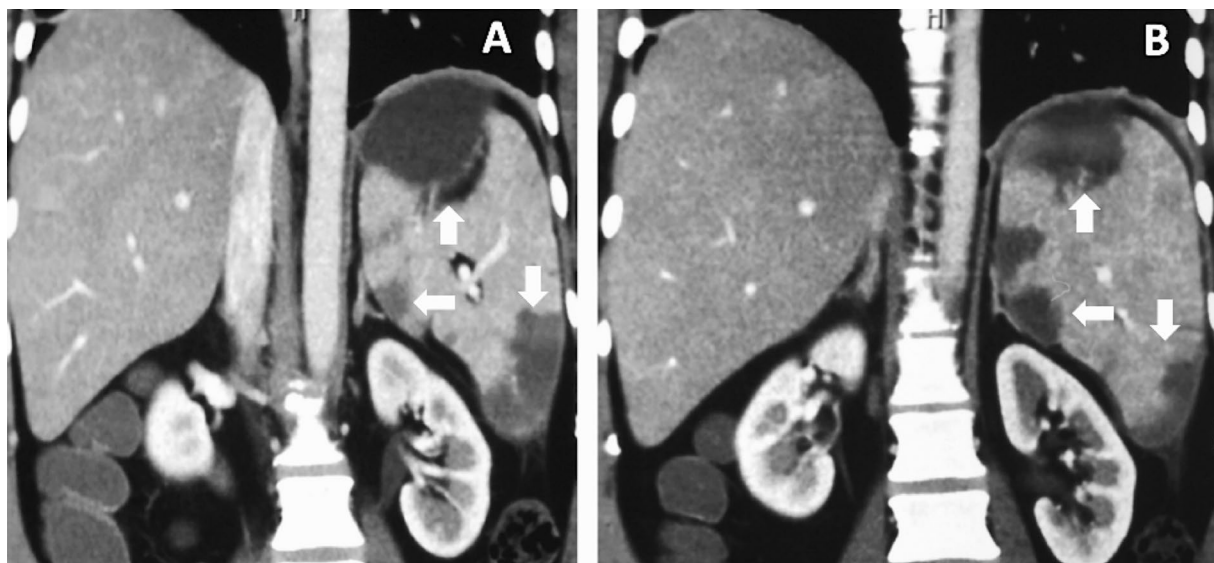
Faks: +91 19 4240 3470

e-mail: drreyaz07@rediffmail.com

Tłumaczenie: lek. Małgorzata Kamińska

Nadesłano: 11.11.2017

Przyjęto do druku: 08.01.2018



Rycina 1A, B. Obrazy tomografii komputerowej z użyciem środka kontrastowego z widocznymi licznymi zawałami śledziony (strzałki)

mellitus) i ciężkim zaburzeniem depresyjnym, u której stwierdzono liczne zawały śledziony po zażyciu — w celu popełnienia samobójstwa — 700 mg sitagliptyny i 14 g metforminy (dawka sitagliptyny 7-krotnie większa niż maksymalna dawka dobową i dawka metforminy 5-krotnie większa niż maksymalna dawka dobową). Według najlepszej wiedzy autorów dotychczas nie publikowano żadnych doniesień na temat zawałów śledziony jako działania niepożądanego sitagliptyny.

Opis przypadku

Pacjentka w wieku 35 lat z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, rozpoznana 11 lat wcześniej cukrzycą typu 2 i ciężkim zaburzeniem depresyjnym zgłosiła się do kliniki autorów z utrzymującym się od kilku dni silnym bólem w lewym górnym kwadrancie jamy brzusznej, któremu towarzyszył ból opłucnowy w klatce piersiowej oraz ból w lewym barku. Z objawami bólowymi współwystępowały nudności i wymioty. Chora była przytomna i w pełni świadoma. Ciśnienie tętnicze wynosiło 140/80 mm Hg. W badaniu jamy brzusznej stwierdzono tkiwość w lewym górnym kwadrancie. Pacjentka przyjmowała następujące leki: 2 dawki mieszanki insulinowej, preparat złożony zawierający 50 mg sitagliptyny i 1000 mg metforminy, lewotyroksynę w dawce 50 µg i escitalopram w dawce 20 mg. Chora stosowała sitagliptynę przez ostatnie 2 lata, a insulinę — od 8 miesięcy. Stwierdzono złą kontrolę glikemii — odsetek HbA_{1c} wynosił 8,5%, glikemia na czczo wynosiła 200 mg/dl, a glikemia poposiłkowa — 320 mg/dl. Wyniki badań laboratoryjnych obejmujących morfologię krwi, hematokryt, wskaźnik opadania erytrocytów,

ocenę czynności nerek i wątroby nie wykazywały istotnych odchyień od normy; liczba płytek krwi wynosiła 220 000/mm³. Aktywność amylazy w surowicy była w normie. W badaniu ultrasonograficznym uzyskano prawidłowy obraz jamy brzusznej. Chorej podano leki przeciwbólowe i zalecono, by zgłosiła się ponownie w razie utrzymywania się lub nasilenia objawów. Kobieta pojawiła się ponownie dwa dni później z powodu nasilenia się bólu. W trakcie szczegółowego wywiadu chorobowego pacjentka wyjawiała, że dzień przed wystąpieniem objawów zażyła w celu popełnienia samobójstwa 14 tabletek preparatu złożonego zawierającego sitagliptynę w dawce 50 mg i metforminę w dawce 1000 mg, czyli łącznie 700 mg sitagliptyny i 14 g metforminy.

W ramach dalszej diagnostyki w celu wyjaśnienia przyczyny objawów występujących u chorej zlecono badanie tomograficzne z kontrastem (CECT, *contrast enhanced computed tomography*) jamy brzusznej. Badanie to uwidoczniało liczne, dość dobrze odgraniczone ogniska hipodensyjne w śledzionie, niewykazujące wzmocnienia kontrastowego, które wskazywały na zawały śledziony, a także nieznacznie obustronną niedodmę podstawną (ryc. 1A, B). Badanie CECT ujawniło również minimalną ilość płynu i pasma tkanki tłuszczowej położone w kierunku tylno-dolnym w stosunku do śledziony. Wartość pH surowicy oraz stężenie mleczanów w surowicy były prawidłowe. Przeprowadzono szczegółowe badania kliniczne oraz przeanalizowano dane z wywiadu, aby wyjaśnić etiologię zawałów śledziony. W badaniu klinicznym nie stwierdzono żadnych wskazówek mogących sugerować obecność choroby

hematologicznej, zaburzeń zakrzepowo-zatorowych lub zmian naczyniowych spowodowanych kolagenozą. Chora nigdy nie przyjmowała estrogenów. Echokardiografia nie wykazała żadnych cech chorób zastawkowych ani zapalenia wsierdza. Stężenie D-dimerów było w zakresie wartości prawidłowych, a w badaniu w kierunku obecności przeciwciał przeciwjądrowych uzyskano wynik ujemny. Koagulogram był prawidłowy. Prawidłowe były również stężenia w surowicy białka C, białka S i homocysteiny. Badania serologiczne w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu C dały wynik ujemny. Wykluczono także zespół antyfosfolipidowy [antykoagulant toczniowy, przeciwciała antyfosfolipidowe IgG i IgM, czas krzepnięcia w obecności jadu żmii Russell'a (RVVT, *Russell's viper venom time*)].

Wyraźna zależność czasowa między zażyciem „wysokiej dawki” sitagliptyny a rozwojem zawałów śledziony w połączeniu z brakiem jakichkolwiek nieprawidłowości w wynikach badań, które mogłyby wskazywać na inną etiologię zmian w śledzionie, silnie wskazuje na sitagliptynę jako przyczynę zawałów śledziony u opisywanej pacjentki. Chorej zalecono odstawienie sitagliptyny i kontynuację stosowania pozostałych leków. Leczenie pacjentki obejmowało nawadnianie, podawanie leków przeciwbólowych oraz częste badania kontrolne. Po kilku dniach zaobserwowano złagodzenie objawów, a po tygodniu objawy ustąpiły całkowicie. Ponowne badanie CECT jamy brzusznej nie zostało wykonane ze względu na odmowę chorej.

Dyskusja

Profil działań niepożądanych inhibitorów DPP-4 jest podobny jak przy stosowaniu placebo; nie zgłaszano żadnych działań niepożądanych nawet po przedawkowaniu tych leków [3, 4]. Furukawa i wsp. opisali przypadek 86-letniej kobiety chorej na cukrzycę typu 2 i depresję, u której po zażyciu 1700 mg sitagliptyny (dawka przekraczająca 17-krotnie maksymalną dawkę dobową) w celach samobójczych nie wystąpiły żadne działania niepożądane [3]. W innym opisywanym przypadku przyjęcie 3500 mg sitagliptyny (35 razy więcej, niż wynosi maksymalna dawka dobową) również nie wywołało żadnych działań niepożądanych [4]. Jest to najwyższa dawka spośród znanych przypadków przedawkowania sitagliptyny. Dwa wspomniane powyżej opisy przypadków pokazują, że „wysokie dawki” sitagliptyny nie powodują żadnych działań niepożądanych. U chorej opisananej w niniejszej pracy zawały śledziony rozwinęły się po zażyciu 700 mg sitagliptyny, co może odzwierciedlać indywidualną podatność na działanie niepożądane tego leku.

Według informacji dostępnych w bazie danych eHealthMe i zaktualizowanych przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drugs Administration*) w dniu 25 lipca 2017 roku zawały śledziony stwierdzono u 13 (0,03%) spośród 41 491 osób, u których wystąpiły działania niepożądane w związku z przyjmowaniem sitagliptyny [5]. Zawały śledziony występowały zwłaszcza u mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, przyjmujących sitagliptynę w połączeniu z eksenatydem przez okres 2–5 lat. Wszyscy chorzy opisywani w tej pracy byli w wieku 60 lat lub starsi [5].

Mechanizm powstawania zawałów śledziony w wyniku działania sitagliptyny nie jest znany. Hamowanie aktywności DPP-4 może wywoływać zakrzepicę. Enzym DPP-4, znany również jako CD26, wykryto w komórkach śródbłonna naczyniowego mikrokrażenia (w wątrobie, śledzionie, płucach i mózgu) oraz w sercach szczurów [6, 7]. Enzym ten może hamować polimeryzację fibryny i tworzenie zakrzepów [8, 9]. Dlatego DPP-4 cechuje się właściwościami przeciwzakrzepowymi i może oddziaływać na śródbłonek naczyniowy jak miejscowy antykoagulant; stwierdzono, że zmniejszenie ekspresji i aktywności DPP-4 wiąże się ze zwiększeniem ekspresji czynnika tkankowego oraz indukcją zakrzepicy *in situ* [10]. Hamowanie aktywności DPP-4 pobudza również adhezję płytek krwi, co może stanowić inny mechanizm zakrzepicy związanej z hamowaniem aktywności DPP-4 [10]. Autorzy są przekonani, że zawałów śledziony nie spowodowała metformina, z dwóch powodów. Po pierwsze, nigdy nie opisywano przypadków zawałów śledziony ani innych narządów jamy brzusznej wywołanych przyjmowaniem metforminy. Po drugie, nigdy nie stwierdzono niepożądanego wpływu metforminy na polimeryzację fibryny, krzepnięcie krwi ani czynność płytek.

Opisywana pacjentka jest osobą młodą, przyjmowała sitagliptynę od zaledwie 2 lat, miała prawidłowe ciśnienie tętnicze i nigdy nie stosowała eksenatydu. Według najlepszej wiedzy autorów jest to pierwszy opisany przypadek zawałów śledziony spowodowanych sitagliptyną. Niniejszy opis przypadku zwraca uwagę na to, że ból brzucha u osoby przyjmującej sitagliptynę może wskazywać na obecność zawałów śledziony i wymaga dokładnej diagnostyki i leczenia. Ponadto pokazuje, że zawały śledziony spowodowane stosowaniem fosforanu sitagliptyny mogą wystąpić u młodych osób bez innych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze pierwotne i jednoczesne stosowanie eksenatydu.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Deacon CF, Lebovitz HE, Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13(1): 7–18, doi: [10.1111/j.1463-1326.2010.01306.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01306.x), indexed in Pubmed: [21114598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21114598/).
2. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular actions of incretin-based therapies. *Circ Res.* 2014; 114(11): 1788–1803, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.114.301958](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.301958), indexed in Pubmed: [24855202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24855202/).
3. Furukawa S, Kumagi T, Miyake T, et al. Suicide attempt by an overdose of sitagliptin, an oral hypoglycemic agent: a case report and a review of the literature. *Endocr J.* 2012; 59(4): 329–333, doi: [10.1507/endocrj.ej11-0390](https://doi.org/10.1507/endocrj.ej11-0390), indexed in Pubmed: [22277726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22277726/).
4. Sehra S, Jaggi S, Sehra D, et al. Management of Sitagliptin and Metformin Combination Toxic Overdose. *J Assoc Physicians India.* 2016; 64(11): 80–81, indexed in Pubmed: [27805342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27805342/).
5. Januvia and Splenic infarction — from FDA reports. <http://www.ehealthme.com/ds/januvia/splenic-infarction/>; 25th July 2017 (30th July 2017).
6. Gorrell MD. Dipeptidyl peptidase IV and related enzymes in cell biology and liver disorders. *Clin Sci (Lond).* 2005; 108(4): 277–292, doi: [10.1042/CS20040302](https://doi.org/10.1042/CS20040302), indexed in Pubmed: [15584901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15584901/).
7. Koyama T, Gao M, Ueda T, et al. Different enzyme activities in coronary capillary endothelial cells. *Adv Exp Med Biol.* 1997; 411: 359–364, doi: [10.1007/978-1-4615-5865-1_45](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5865-1_45), indexed in Pubmed: [9269449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9269449/).
8. Heymann E, Mentlein R. A negative blood-clotting factor lining the vessels. *Naturwissenschaften.* 1982; 69(4): 189–191, doi: [10.1007/bf00364899](https://doi.org/10.1007/bf00364899), indexed in Pubmed: [7045702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7045702/).
9. Mentlein R, Heymann E. Dipeptidyl peptidase IV inhibits the polymerization of fibrin monomers. *Arch Biochem Biophys.* 1982; 217(2): 748–750, doi: [10.1016/0003-9861\(82\)90556-2](https://doi.org/10.1016/0003-9861(82)90556-2), indexed in Pubmed: [6753751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6753751/).
10. Krijnen PAJ, Hahn NE, Kholová I, et al. Loss of DPP4 activity is related to a prothrombogenic status of endothelial cells: implications for the coronary microvasculature of myocardial infarction patients. *Basic Res Cardiol.* 2012; 107(1): 233, doi: [10.1007/s00395-011-0233-5](https://doi.org/10.1007/s00395-011-0233-5), indexed in Pubmed: [22167343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22167343/).