

Tip 2 Diyabet Tedavisinde DPP 4 İnhibitörlerinin Etkinliği

Ömer HAZMAN¹, Serkan ŞEN², Sefa ÇELİK³

¹ Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Afyonkarahisar

² Afyon Kocatepe Üniversitesi, Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Afyonkarahisar

³ Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

Ö Z E T

Tip 2 diyabet, hem hastalar hem de toplum için önemli sonuçları olan ve dünyada hızla yayılan temel bir sağlık sorunudur. Tip 2 diyabette kullanılan bazı tedaviler kilo artışı, hipoglisemi, gastrointestinal rahatsızlıklar gibi yan etkilere neden olmaktadır. Sözkonusu tedavilerin uzun dönem kullanımlarında, etkinlik ile tolerabiliteilerinin düşmesi ve doğası gereği hastalığın ilerlemesi, glukoz kontrolünün yeterince sağlanamamasına sebep olmaktadır. Bu yüzden tip 2 diyabet tedavisi için dipeptidil peptidaz 4 (DPP 4) inhibitörleri adı verilen ve oral yolla alınabilen yeni bir antidiyabetik ajan geliştirilmiştir. Tip 2 diyabet tedavisi için kliniklerde monoterapi veya kombine terapi şeklinde kullanılmak üzere, DPP 4 inhibitörlerinden vildagliptin, sitagliptin, alogliptin Amerika ve Avrupa'da onaylanmıştır. Diyabet tedavisinde etkili ve iyi tolere edilebilir olan bu inhibitörler, hem monoterapi hem de tiazolidinedion, sulfonilyüre, metformin ve insülinle birlikte kullanıldığında güvenli bir antidiyabetik ilaç profili çizmektedir. Bu derlemede, yapılan en son araştırmalar incelenerek vildagliptin, alogliptin ve saksagliptinin tip 2 diyabet hastalarında glisemik kontrolü sağlamadaki etkinliği tartışılacaktır.

ANAHTAR KELİMELELER: Alogliptin, DPP 4 İnhibitörleri, Saksagliptin, Tip 2 Diyabet, Vildagliptin

•••

Efficacy of DPP 4 Inhibitors for Treatment of Type 2 Diabetes

S U M M A R Y

Type 2 diabetes mellitus is a major health problem that is growing rapidly in the world wide and causes significant consequences for patients and also society. Some conventional therapies for type 2 diabetes mellitus have side effects such as weight gain, hypoglycemia, and gastrointestinal distres. Also, in long term usage efficacy and tolerability of the conventional therapies decreases because of the progressive nature of the disease leading to inadequate glycemic control. So, for a new antidiabetic agent called dipeptidyl peptidase-4 (DPP 4) inhibitors has been developed and is orally administered for treatment of type 2 diabetes. DPP 4 inhibitors such as sitagliptin, vildagliptin, alogliptin were approved in US and Europe for use in clinics as monotherapy or in combination regimens for the treatment of type 2 diabetes mellitus. These inhibitors are effective and well tolerated as a treatment for type 2 diabetes, either for monotherapy or in combination with thiazolidinediones, sulfonilyureas, metformin and insulin, with an excellent safety antidiabetic drug profile. In this review, the efficacy of vildagliptin, alogliptin and saxagliptin on evidence relating to type 2 diabetes patients' glycaemic control will be discussed by reviewing the current studies.

KEY WORDS: Alogliptin, DPP4 Inhibitors, Saxagliptin, Type 2 Diabetes, Vildagliptin

GİRİŞ

Diyabetik popülasyonun %90'ını oluşturan tip 2 diyabet (T2DM), özellikle de obezite ile ilişkili olan diyabet (diyabete) sıklığı tüm dünyada hızla artmaktadır. Özellikle yetişkinlerde görülen ve obezite ile insidansı artan tip 2 diyabetin asıl nedeni, insülin salgısındaki yetersizlikten çok periferik dokuların insüline karşı oluşturdukları insülin direncidir. Bu nedenle Tip 2 diyabete insüline bağımlı olmayan diyabette denilmektedir (Kavak 2008, Ükinç ve ark 2007, Başkal 2007).

1990 yılı sonrası yapılan araştırmalar, biyolojik olarak aktif hormonlar grubunda yer alan ve glukagon geninin ekspresyonu ile oluşan bir hormon kompleksini açığa çıkarmıştır. Bu yeni keşiflerin ışığında, diyabet patogenezinde pro-glukagon kaynaklı peptitlerin biyolojik fonksiyon ve önemi üzerinde duran tamamen yeni bir bakış açısı ortaya çıkmıştır. Pro-glukagonun postranslasyonel yollardan işlenmesi ile pankreatik α hücrelerinden glukagon hormonu, bağırsaktaki L hücrelerinden de glukagon benzeri peptidler (GLP-1 ve GIP) üretilmektedir. İncretin hormonları adı verilen peptit yapıları bu hormonlar, özellikle gıda alımından sonra siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşumunu artırarak β hücrelerinden glukoz bağımlı insülin salınımını artırmakta, glukagon salınımını inhibe ederek sağlıklı kişilerin glukoz homeostazında önemli rol oynamaktadırlar (McIntosh ve ark 2005, Deacon 2007).

Fakat T2DM hastalarında karbonhidrat alımı sonrası GLP-1'in etkisi ile pankreatik insülin salınımı yeterli düzeyde gerçekleşememekte, peptit yapıdaki incretin hormonlarının insülinotropik etkisi T2DM hastalarında azalarak hiperglisemi oluşmaktadır. Çünkü her iki incretin de, bir serin proteaz olan ve aktivitesi T2DM hastalarında artan DPP 4 enzimi ile dakikalar içinde yıkılmaktadır (Mannucci ve ark 2005, Ryskjaer ve ark 2006). DPP 4 enziminin plazma, böbrekler, ince bağırsak, damar endoteliumları gibi birçok doku ve organda bulunduğu belirtilmektedir (Meester ve ark 2000, Mentlein 1999).

DPP 4 enzimini inhibe eden ajanlara DPP

4 inhibitörleri adı verilmektedir. DPP 4 inhibitörleri ince barsaklardan salınan incretin hormonlarını parçalayarak inaktif hale getiren DPP 4 adlı enzimi inhibe ederek GLP-1 ve GIP seviyelerinin yükselmesine neden olmakta ve hastalarda glukoz seviyelerini ve sonuçta HbA_{1c} seviyelerini düşürerek, antidiyabetik ajan olarak etki etmektedir (Ahren 2007, Ahren ve ark 2000, Halimi 2008, Yu ve Wang 2008). Nitekim yapılan klinik çalışmalar sağlıklı bireylere göre T2DM hastalarında GLP-1 ve GIP seviyelerinin azaldığını (Vilsbol ve ark 2001, McKennon ve Campbell 2007), bu hastalara DPP 4 inhibitörü uygulandığında ise incretin seviyelerinin yükselerek, β hücrelerinden glukoz bağımlı insülin salınımına aracılık ettiği ve böylelikle glukoz seviyelerini düşürdüğü belirtilmektedir (Ahren 2007, Halimi 2008, Garber 2008, Kikuchi ve ark 2009).

Yapılan araştırma ve geliştirme programları sonucunda vildagliptin, saxagliptin, alogliptin, denagliptin, sitagliptin, ASP8497 başta olmak üzere birçok DPP 4 inhibitörü geliştirilmiş olup, diğer çok sayıda bileşiğin klinik geliştirme çalışmalarını takiben yakın bir gelecekte ilaç piyasasında yer alacağı beklenilmektedir (Garber 2008, Doupis 2008). Sunulan bu derlemede DPP 4 inhibitörlerinden vildagliptin, alogliptin, saxagliptinin farmokolojik ve farmokinetik özellikleri ve antidiyabetik etkinliğini belirlemeye yönelik klinik ve laboratuvarlarda yapılan çalışmalara yer verilmiştir.

1. Vildagliptin

T2DM hastaları için Avrupa'da geliştirilen, DPP 4 aktivitesini büyük oranda inhibe ederek (>95%), GLP-1 seviyelerini 2-3 kat artıran ve bu sayede hastalarda glukoz seviyelerinin kontrolünü sağlayan vildagliptinin (Galvus, LAF237), DPP 4 enzimi için seçici ve etkili bir oral inhibitörü olduğu belirtilmektedir (Doupis 2008, Hu ve ark 2009). Sağlıklı gönüllülerle ve diyabet hastalarıyla yapılan farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalarda; vildagliptin için biyoyararlanım oranının %85'e kadar ulaştığı, 1.5-2 saat içinde absorbe edilen ilacın eliminasyon oranının absorpsiyon oranından daha yavaş gerçekleştiği, plazmayı ömrünün yaklaşık 2 saat olduğu, yirmi dört saat içinde %21-33 oranlarında değişmeden idrar ve feçes yolları ile vücut dışına atılabildiği

rapor edilmektedir (He ve ark 2007a, He ve ark 2007b, He ve ark 2007c, He ve ark 2009).

50 mg vildagliptin dozunun etkili bir şekilde DPP 4 enzimini inhibe ettiği belirtilmekte olup, bu inhibisyonun ilaç uygulanmasından 45 dakika sonra başlayarak 1-2 saat içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaştığı ve bu etkinliğinin 4 saatten fazla sürdüğü yapılan deneylerle ortaya konmakta, sağlıklı kişilerde glukoz ve insülin düzeylerini etkilemediği ama T2DM hastalarında yüksek glukoz ve glukagon düzeylerini düşürdüğü ifade edilmektedir (Doupis 2008, Hu ve ark 2009, He ve ark 2007c).

İlk yapılan doz çalışmaları arasında olan Ristic ve ark (2005) tarafından yapılan bir araştırmada (Tablo 1), 50mg ve 100mg olan günlük tek dozların, diğer dozlara göre daha etkili olduğu belirtilmektedir. 50 mg/gün ve 100mg/gün dozlarının HbA_{1c} düzeylerini pleseboya göre sırasıyla 0.43% ve 0.40% oranlarında düşürürken, plazma insülin seviyelerini ve beta hücrelerindeki kitle ile fonksiyon artışı markırı olan Homeostasis Model Assesment Beta Hücre Fonksiyonu (HOMA-β) indeksini önemli miktarlarda artırdığı, hastalarda önemli sayılabilecek bir ağırlık değişimi oluşturmadığı saptanmıştır.

Tablo 1. Vildagliptin ile yapılan klinik çalışmalar

Uygulanan Tedavi ve Doz (mg/gün)	Tedavi Süresi (Hafta)	Hasta Sayısı (N)	Başlangıç HbA _{1c} Düzeyleri (%)	HbA _{1c} Değişim Miktarı (%)	Ağırlık Değişimi (kg)	Kaynak
Vildagliptin 25 Vildagliptin 25 x 2 (günde iki doz) Vildagliptin 50 Vildagliptin 100 Plesebo	12	279	~7.7	-0.14 -0.18 -0.43 -0.40 ----	-0.55 +0.06 +0.04 -0.07 -0.73	Ristic ve ark (2005)
Vildagliptin 50 Vildagliptin 50 x 2 (günde iki doz) Vildagliptin 100 Plesebo	24	354	8.4	-0.5 -0.7 -0.9 ----	-0.4 0.0 -0.4 -1.4	Pi-Sunyer ve ark 2007
Vildagliptin 50 plesebo	52	306	6.7	-0.3 ----	-0.5 -0.2	Scherbum ve ark 2008
Vildagliptin 10 x 2 (günde iki doz) Vildagliptin 25 x 2 (günde iki doz) Vildagliptin 50 x 2 (günde iki doz) Plesebo	12	291	7.4	-0.8 -1.0 -1.2 ----	-0.2 +0.2 +0.5 -0.5	Kikuchi ve ark 2009
Vildagliptin 100 Metformin 1500	24	335	7.7	-0.64 -0.75	-0.45 -1.25	Schweizer ve ark 2009
Vildagliptin 50 x 2 Metformin 1000 x 2 Vildagliptin 50 x 2 + metformin 500 x 2 Vildagliptin 50 x 2 + metformin 1000 x2	24	1179	~8.65	-1.1 -1.4 -1.6 -1.8	-0.59 -1.62 -1.17 -1.19	Bosi ve ark 2009
Vildagliptin 50 + glimepirid 4 Vildagliptin 50 x 2 + glimepirid 4 Plesebo + glimepirid 4	24	515	8.5	-0.64 -0.70 ----	-0.1 +1.3 -0.4	Garber ve ark 2008
Vildagliptin 50x2 + metformin ≥ 1500 Glimepirid ≤ 6 + metformin ≥ 1500	52	2190	7.3	-0.44 -0.53	-0.23 +1.56	Ferranini ve ark 2009
Vildagliptin 50 x 2 (günde iki doz) Roziglitazon8	24	786	8.7	-1.1 -1.3	-0.3 +1.6	Rosenstock ve ark 2007
Vildagliptin 50 x 2 + Metformin ≥ 1500 Piaglitazon 30 + Metformin ≥ 1500	52	576	8.4	-0.6 -0.6	+0.2 +2.6	Bolli ve ark 2009

Kikuchi ve ark (2009), yaptıkları çalışmada diyabet hastalarına 10-25-50 mg vildagliptin dozlarını günde iki kez uygulamış ve HbA_{1c} düzeylerinde sırasıyla 0.8%, 1.0% ve 1.2% oranlarında düşüşler elde etmişlerdir. İlaça ait yan etkilerin ve hipoglisemi oluşumunun çok az gözleendiği bu çalışmada, en ideal sonuçların günde iki doz uygulanan 50 mg vildagliptin terapisi ile elde edildiği belirtilmektedir. Doz uygulamalarındaki etkinliği araştırmak amacıyla yapılan başka bir çalışmada ise, günde tek doz (100mg) ve çift doz (50mg) vildagliptin uygulanması sonucunda sırasıyla HbA_{1c} seviyeleri 0.9% ve 0.7% oranlarında, plazma açlık glukozu ise 10.9 mmol/L ve 10.0 mmol/L düştüğü ifade edilmektedir (Pi-Sunyer ve ark 2007). Belirtilen verilerden anlaşılacağı üzere, aynı miktardaki vildagliptinin tek doz halinde veya bölünerek çift doz halinde verilmesi benzer klinik faydalar sağlamaktadır.

Orta derecede hiperglisemi (HbA_{1c}; 6.7%) hastalarında 50 mg'lık günlük tek dozla yapılan çalışmada HbA_{1c} düzeylerinin 0.3% oranında düştüğü ifade edilmektedir. Scherbaum ve ark (2008) yaptığı bu çalışmada glukolize hemoglobin düzeylerindeki düşüş miktarının az olmasının nedeni, Tablo 1'deki verilerden anlaşılacağı üzere vildagliptin monoterapisindeki veya kombinasyon terapisindeki HbA_{1c} düzeyleri düşük hastalarda düşüşün az, yüksek hastalarda ise düşüşün daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır (Bosi ve ark 2009).

Yaşlı hastalarda vildagliptin ile başka bir oral antidiyabetik olan metforminin kıyaslandığı bir çalışmada her iki ilacında HbA_{1c} düzeylerini birbirine yakın oranlarda düşürdüğü (vildagliptin; 0.64%, metformin; 0.75%) ama metformin uygulanan hastalarda gastrointestinal yan etkilerin (24.8%), vildagliptin monoterapisi uygulanan hastalara (15.0%) oranla daha fazla ortaya çıktığı rapor edilmektedir (Schweizer ve ark 2009). Vildagliptin ile metforminin kombine edildiği tedavilerde ise metforminden kaynaklanabilecek hipoglisemi ve gastrointestinal gibi yan etkilerin azalabileceğini ve bunun glukoz kontrolünü sağlayan en ideal uygulamalardan biri olabileceğini belirten çalışmalarda 50 mg vildagliptin dozuyla düşük ve yüksek metformin dozları kombine edilerek tedavide kullanılmıştır (Tablo 1). Metformin ve

vildagliptin monoterapilerine oranla, düşük ve yüksek dozda metforminle kombinasyon halinde uygulanan vildagliptin tedavilerinde, HbA_{1c} düzeylerinde 1.8% ve 1.6% gibi önemli oranlarda düşüş olduğu saptandığı, tedaviye başlangıçta HbA_{1c} değerleri çok yüksek (HbA_{1c} ≥10%) olan hastalardaki düşüşlerin ise daha da artarak, yüksek doz metformin kombinasyonunda 3.6%, düşük doz kombinasyonunda ise 2.7% olarak ölçüldüğü ifade edilmektedir (Bosi ve ark 2009).

Sülfonilüre (SU) grubu antidiyabetiklerle glukoz kontrolü sağlanamayan hastalarda vildagliptinin etkilerini araştırmak amacıyla yapılan çok uluslu bir çalışmada hastalardan 3 grup oluşturulmuş, devam eden SU (4mg/gün glimepirid) tedavisine günde bir ve iki kez olmak üzere 50mg vildagliptin tedavisi eklenerek HbA_{1c} düzeyleri araştırılması amaçlanmıştır. Sadece glimepirid tedavisi uygulanan plesebogrubunda HbA_{1c} düzeyleri çok az bir yükseliş gösterirken, vildagliptin tedavisi eklenen gruplarda HbA_{1c} düzeyleri yaklaşık 0.7% oranında düşme gösterdiği belirtilmekte olup, özellikle yaşlılarda SU monoterapisi tek başına yeterli olmadığında, vildagliptin ile uygulanacak ek bir tedavinin glukoz kontrolünü sağlamak için ideal olabileceği ifade edilmektedir (Garber ve ark 2008). Metforminle yeterince glukoz kontrolü sağlanamadığında ek tedavi olarak vildagliptin ile glimepiridin etkinliğini araştıran Ferrannini ve ark (2009) yaptığı çalışmada ise vildagliptin ile glimepiridin birbirine yakın oranlarda HbA_{1c} düzeylerini düşürdüğü belirtilmektedir. Bu çalışmada glimepirid verilen grupta vildagliptin ek terapisi uygulanan gruba göre yan etkilerin, özellikle hipoglisemi görülme sıklığının 10 kat, kardiyovasküler yan etkilerin ise yaklaşık 2 kat daha fazla görüldüğü ifade edilmektedir. Metformin-glimepirid ile metformin-vildagliptin kombinasyon tedavilerini karşılaştırmak amacıyla yapılan başka çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş, ayrıca vildagliptin kullanılan kombine tedavinin kilo kontrolünü sağlaması, beta hücre fonksiyonunda artışlara neden olması sebebiyle daha avantajlı olduğu belirtilmiştir (Matthews ve ark 2010, Jeon ve Oh 2011).

Vildagliptin ile roziglitazon (TZDs) arasında bir kıyaslama yapmak amacıyla oluşturulan iki hasta grubundan birine vildagliptin monoterapisi, diğerine roziglitazon tedavisi uygulanmış,

vildagliptinin rozigitazon kadar etkili bir şekilde glukoz kontrolü sağlayabildiği, hem de bu etkisini ağırlık artışına neden olmadan oluşturduğu, bu yüzdende rozigitazondan daha avantajlı olabileceği rapor edilmektedir (Rosenstock ve ark 2007). Kombinasyon tedavilerinde TZD grubu ilaçlardan biri olan piaglitazon ile vildagliptini kıyaslamak amacıyla yapılan benzer bir çalışmada, metformin tedavisine ek olarak bir gruba piaglitazon terapisi, diğer gruba ise vildagliptin terapisi uygulanmış ve kombinasyon tedavilerinde vildagliptinin piaglitazon kadar etkili olduğu, hatta ağırlık artışı oluşturmadığı için daha avantajlı olduğu ifade edilmiştir (Tablo 1). Tedavi gruplarında yan etki görülme yüzdelerine bakıldığında ise vildagliptin eklenen gruba göre (4.1%), piaglitazonla tedavi edilen grupta (8.9%) yaklaşık 2 kat daha fazla yan etki gözlemlendiği belirtilmektedir (Bolli ve ark 2009).

Görüldüğü üzere tek başına bir antidiyabetik ilaçla glukoz kontrolü sağlanamadığı durumlarda, özellikle en çok tercih edilen oral antidiyabetik ilaçlardan olan metformin ile glukoz kontrolü sağlanamayan hastalarda, ek tedavi olarak TZD grubu ilaçlara ve sülfanilüre grubu antidiyabetiklere oranla vildagliptinin daha avantajlı olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (Garber ve ark 2008, Ferranninin ve ark 2009, Blonde ve ark 2009). Ayrıca vildagliptinle yapılan (hem monoterapi hem de kombine terapi) birçok çalışmada vildagliptinin, optimal glukoz kontrolünün sağlanmasının yanında hipoglisemi risklerini de minimize eden (Dejager ve Schweizer 2011), plazma GLP-1 seviyelerini yaklaşık olarak 3 kat artırarak kardiyak fonksiyonları olumlu etkileyen (Yin ve ark 2011) bir tedavi seçeneği olduğu vurgulanmaktadır.

2. Alogliptin

T2DM hastaları için araştırma ve geliştirme çalışmaları halen devam eden DPP 4 inhibitörlerinden biri olan alogliptin, diğer serin proteazlara (DPP 2, DPP 8 ve DPP 9) göre 10000 kattan daha fazla seçici olmasıyla öne çıkmaktadır (Lee ve ark 2008). Günlük 25-400 mg arasındaki dozların bir günlük periyotta DPP 4 aktivitesini %82 - %97 arasında değişen

oranlarda inhibe ettiği, oral doz uygulamasını takiben hızla absorbe edilerek yaklaşık bir saat içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaştığı, plazma yarı ömrünün yaklaşık 12-21 saat olduğu ve metabolitlerinin çoğunun (%60-64) renal yolla vücuttan uzaklaştırıldığı yapılan çalışmalarda belirtilmektedir (Covington ve ark 2008). Ratlarla yapılan çalışmalarda alogliptinin, beslenme sonrasında GLP-1 düzeylerini 2-3 kat, erken insülin sekresyonunu 1.5-2.6 kat artırdığı plazma glukoz düzeylerini ise %31-67 oranında düşürdüğü rapor edilmektedir (Lee ve ark 2008).

Tablo 2'deki verilerden de görüldüğü gibi, 12.5 mg ve 25 mg günlük alogliptin dozlarının glisemik kontrol için yeterli olduğunu anlaşılmaktadır. Başlangıç HbA_{1c} seviyeleri ortalama 7.9% olan T2DM hastalarında plasebo kontrollü olarak gerçekleştirilen bir çalışmada, 12.5 mg/gün alogliptin dozunun HbA_{1c} düzeylerini 0.56, 25mg/gün dozunun ise 0.59% oranında düşürdüğü, hipoglisemi görülme sıklığının ise %1.5-3 olduğu ifade edilmektedir (DeFronzo ve ark 2008). Yapılan başka bir doz çalışmasında ise uygulanan 25, 100 ve 400 mg'lık günlük uygulamaların HbA_{1c} düzeylerini sırasıyla 0.22%, 0.40 ve 0.28 oranlarında, postprandial glukoz seviyelerini ise 32.5 mg/dL, 37.2 mg/dL ve 65.6 mg/dL oranında düşürdüğü belirtilmektedir (Covington ve ark 2008).

Metformin monoterapiyle glukoz kontrolü sağlanamayan hastalarda ek tedavi olarak alogliptin uygulandığında, alogliptinin glukolize hemoglobin düzeylerini 0.60% oranında düşürdüğü ve oluşan az miktardaki yan etkilerin plasebo grubuyla aynı düzeyde gözlemlendiği (Nauck ve ark 2009), metforminle alogliptinin etkileşime girmedeği, bu nedenle metforminle kombine edilebileceği belirtilmektedir. Yapılan buna benzer çalışmalar ile alogliptinin piaglitazon ve gliburid gibi antidiyabetik ajanlarla da etkileşime girmedeği, dolayısıyla da glisemik kontrolün sağlanmasında tek bir ilaç yeterli olmadığında alogliptinin ek tedavi olarak uygulanabileceği ifade edilmektedir (Karim ve ark 2009).

Tablo 2. Alogliptin ile yapılan klinik çalışmalar

Uygulanan Tedavi ve Doz (mg/gün)	Tedavi Süresi (Hafta)	Hasta Sayısı (N)	Başlangıç HbA _{1c} Düzeyleri (%)	HbA _{1c} Değişim Miktarı (%)	Ağırlık Değişimi (kg)	Kaynak
Alogliptin 25 Alogliptin 100 Alogliptin 400 Plesebo	2	56	~7.9	-0.22 -0.40 -0.28 +0.05	--- --- --- ---	Covington ve ark 2008
Alogliptin 12.5 Alogliptin 25 Plesebo	26	329	7.9	-0.56 -0.59 -0.2	--- --- ---	DeFronzo ve ark 2008
Alogliptin 12.5 + metformin ≥1500 Alogliptin 25 + metformin ≥ 1500 Plesebo + metformin ≥ 1500	26	527	~7.95	-0.6 -0.6 -0.1	0.0 -0.3 0.0	Nauck ve ark 2009
Alogliptin 12.5 + gliburid ≥ 10 Alogliptin 25 + gliburid ≥ 10 Plesebo + gliburid ≥ 10	26	500	8.1	-0.38 -0.53 +0.01	+0.60 +0.68 -0.20	Pratley ve ark 2009a
Alogliptin 12.5 + piaglitazon Alogliptin 25 + piaglitazon Plesebo + piaglitazon	26	493	7-10 arası	-0.66 -0.80 -0.19	--- --- ---	Pratley ve ark 2009b
Alogliptin 12.5 + insülin Alogliptin 25 + insülin Plesebo + insülin	26	390	9.3	-0.63 -0.71 -0.13	+0.6 +0.7 +0.6	Rosenstock ve ark 2009
Alogliptin 25 Piaglitazon 30 Alogliptin 12.5 + pioglitazon 30 Alogliptin 25 + piaglitazon 30	26	655	8.8	-0.56 -1.15 -1.56 -1.71	-0.29 +2.19 +2.51 +3.14	Rosenstock ve ark 2010

Bir sülfonilüre türevi olan gliburid ile yeterince glukoz kontrolü sağlanamayan hastalarda, ek olarak 12.5 ve 25 mg/gün dozlarında alogliptin tedavisi uygulandığında hipoglisemi riski artmadan HbA_{1c} düzeylerinin sırasıyla 0.38% ve 0.53% oranlarında düşürdüğü ama bu kombinasyon tedavisinin az da olsa kilo aldırıcı etkisinin olabileceği belirtilmektedir (Pratley ve ark 2009a). Pioglitazonla glisemik kontrol sağlanamayan, Pratley ve ark (2009b) yaptıkları çalışmada da, benzer şekilde 12.5 ve 25 mg/lık alogliptin dozları ek terapi olarak uygulanmış ve HbA_{1c} düzeylerinin sırasıyla 0.66%, 0.80% oranlarında (Tablo 2), açlık plazma glukoz düzeylerinin ise yaklaşık 19.7 mg/dL oranında düştüğü saptanmıştır. Gözlenen genel yan etkiler ve hipoglisemi sıklığı açısından kontrol grubuyla tedavi grupları arasında önemli bir fark gözlenmez iken, kardiyak yan etkilerin tedavi gruplarında daha çok ortaya çıktığı belirtilmektedir.

Bununla beraber alogliptin-pioglitazon kombinasyonunun ratlarda denendiği bir çalışmada, tedavinin insülin ve PDX 1'in gen

ekspresyonunu artırarak pankreas ve β hücrelerini koruduğunu, böylelikle tedavi başlangıcından 3-4 hafta sonra insülin seviyelerinin 3.8 kat, GLP 1 plazma aktivitesini ise 4.4-

4.9 kat artırdığı saptanmıştır. Aynı çalışmada plazma glukagon düzeyinin %41, plazma glukozunun %52, trigliserit seviyelerinin %77 ve HbA_{1c}'nin ise 2.2% oranında azaldığı ifade edilmektedir (Moritoh ve ark 2009). Başlangıç tedavisi olarak alogliptin ve pioglitazon (30 mg/gün) mono ve kombine tedavilerinin uygulandığı başka bir çalışmada ise HbA_{1c} seviyelerini en çok combine tedavilerin düşürdüğü fakat pioglitazon uygulanan bütün tedavi protokollerinde hastalarda kilo artışları olduğu rapor edilmektedir (Rosenstock ve ark 2010).

Rosenstock ve ark (2009), insülin veya insülin metformin kombinasyonu ile yeterince kontrol sağlayamadıkları T2DM hastalarında, insülin tedavisine ek olarak uyguladıkları alogliptin tedavisinin, tek başına uygulanan insülin tedavisine oranla daha güvenli bir profil sergilediğini belirtmektedirler. Hastalara uygun

dozlarda verilen insüline ek olarak alogliptin (12.5 ve 25 gr/gün) tedavisi uygulandığında, HbA_{1c} seviyelerinin 0.63% ve 0.71% oranlarında düştüğü belirtilmekte olup, alogliptinin bu etkisini ağırlık ve hipoglisemi indiansında bir artış oluşturmadan meydana getirdiği rapor edilmektedir.

Yapılan 3. faz klinik çalışmalarda alogliptinin iyi tolere edildiği, etkili bir şekilde glukoz kontrolünü sağladığı, uygulanan dozlarda herhangi bir toksitesinin gözlenmediği, diğer antidiyabetiklerle etkileşime girmediği ifade edilmektedir. Bununla birlikte genel yan etkileri olarak, kafa ağrısı, baş dönmesi, kabızlık ve az da olsa orta dereceli hipoglisemi gelişimi gözlemlendiği belirtilmektedir (Lee ve ark 2008, Covington ve ark 2008). Diet ve egzersiz ek olarak uygulanan monoterapilerde ve diğer antidiyabetiklerle oluşturulan kombinasyon terapilerinde, glukolize hemoglobin seviyelerini düşürmesi, beta hücrelerinde proliferasyonu artırması, kronik böbrek hastalığına olumlu katkı sağlaması gibi nedenlerle (Bosi ve ark 2011, Zhang ve ark 2011, Chaykovska ve ark 2011),

aynı zamanda bu etkilerini hastada ağırlık artışı meydana getirmeden gerçekleştirmesi sebebiyle alogliptinin, T2DM hastalarının tedavisinde önemli bir alternatif olabileceği araştırmacılar tarafından belirtilmektedir.

3. Saxagliptin

Tip 2 diyabet hastaları için geliştirilen başka bir DPP 4 inhibitörü olan saxagliptinin farmakokinetik profili günlük tek doz kullanıma uygun olduğu belirtilmektedir. Oral yolla alınımından hemen sonra hızla absorbe edilen saxagliptinin, primer olarak böbrekler aracılığı ile %12-29'u değişmeden, %21-52'si ise metabolitleri halinde metabolize edildiği, doza bağımlı olarak yaklaşık %80-95 oranında DPP 4 aktivitesini inhibe ettiği rapor edilmektedir. Yapılan çalışmalar 150 mg/gün ve üstü dozların DPP 4 aktivitesini maksimum düzeyde inhibe ettiğini, tedavide en çok kullanılan dozlardan biri olan 2.5 mg/gün dozunun ise %50 enzim inhibisyonu gerçekleştirdiğini göstermektedir (Boulton ve Geraldde 2007, Deacon ve Holst 2009).

Tablo 3. Saxagliptin ile yapılan bazı klinik çalışmalar

Uygulanan Tedavi ve Doz (mg/gün)	Tedavi Süresi (Hafta)	Hasta Sayısı (N)	Başlangıç HbA _{1c} Düzeyleri (%)	HbA _{1c} Değişim Miktarı (%)	Ağırlık Değişimi (kg)	Kaynak
Saxagliptin 2,5 Saxagliptin 5 Saxagliptin 10 Saxagliptin 20 Saxagliptin 40 Plesebo	12	338	7.9	-0.45 -0.63 -0.54 -0.47 -0.53 ----	-0.94 -0.23 -1.28 -0.11 +0.51 -1.03	Rosenstock ve ark 2008
Saxagliptin 5 + metformin 500 Saxagliptin 10 + Metformin 500 Saxagliptin 10 + plesebo Metformin 500 + plesebo	24	1306	~9.5	-2.5 -2.5 -1.7 -2.0	-1.8 -1.4 -1.1-1.6	Jadzinsky ve ark 2009
Saxagliptin2.5+ metformin≥ 1500 Saxagliptin5 + metformin ≥ 1500 Saxagliptin10 + metformin≥ 1500 Metformin ≥ 1500 + plesebo	24	743	7-10 arası	-0.59 -0.69 -0.58 +0.13	---- ---- ---- ----	De Fronzo ve ark 2009
Saxagliptin 2.5 + gliburid (7.5-10) Saxagliptin 5 + gliburid (7.5-10) Plesebo + gliburid ≤15	24	768	8.4	-0.54 -0.64 +0.08	+0.8 +0.8 +0.7	Chacra ve ark 2009
Saxagliptin 2.5 + TZD Saxagliptin 5 + TZD Plesebo + TZD	24	565	8.3	-0.66 -0.94 ----	+1.3 +1.4 +0.9	Hollender ve ark 2009
Saxagliptin5 + Metformin≥ 1500 Sitagliptin100+Metformin≥ 1500	18	801	7.7	-0.52 -0.62	-0.4 -0.4	Scheen ve ark 2010
Saxagliptin5+ Metformin≥ 1500 Plesebo + Metformin≥ 1500	24	570	7.9	-0.78 -0.37	---- ----	Yang ve ark 2011

Rosenstock ve ark (2008) HbA_{1c} seviyeleri 6.8-9.7% arasında olan T2DM hastaları ile yaptıkları 12 hafta süren çalışmalarında, 2.5-40 mg/gün aralığındaki dozlar kullanılmış, bütün dozlarda HbA_{1c} düzeylerinde pleseboya göre 0.45-0.63% oranlarında düşüşler gözlenmiş, en etkin dozun ise 5 mg/gün dozunun olduğu araştırmalarda ortaya konmuştur. Aynı çalışmada pankreatik beta hücre fonksiyonunun (Homa β) %17-25 oranında geliştiği, açlık plazma glukoz seviyelerinin 14-25 mg/dl, tokluk plazma glukoz seviyelerinin 24-41 mg/dl düzeyinde düştüğü, ağırlık değişiminin ve diğer yan etkilerin tüm dozlarda pleseboya göre farklılık göstermediği belirtilmektedir.

Ortalama HbA_{1c} değerleri 9.5% olan 1306 T2DM hastalarına saxagliptin ve metformin monoterapisi ve kombinasyon terapileri uygulanarak 24 hafta sürdürülen bir çalışmada, kombinasyon terapilerinde başlangıç HbA_{1c} değerleri 10% ve üstü olan hastalarda düşüşlerin 3.3% düzeylerine yaklaştığı, çalışmanın sonunda hastaların yaklaşık %60'ında HbA_{1c} seviyelerinin tedavideki hedef düzey olan 7%'nin altına düştüğü belirtilmektedir. Metformin dozlarının 500 mg/gün ile 2000 mg/gün arasında belirlendiği ve 5 ile 10 mg/gün saxagliptin dozlarının kullanıldığı kombinasyon terapilerinin, açlık plazma glukoz seviyelerini 60-62 mg/dl, tokluk plazma glukoz seviyelerini ise 138-137 mg/dl düzeyinde düşürdüğü, az gözlenen yan etkilerin ve düşük hipoglisemi indiansının monoterapi uygulanan kontrol grupları ile benzerlik gösterdiği rapor edilmektedir (Jadzinsky ve ark 2009). Saxagliptin ve metforminle uygulanan kombinasyon ve monoterapilerin HbA_{1c} düzeylerine ve ağırlık değişimine etkileri Tablo 3'te gösterilmiştir.

DeFronzo ve ark (2009), saxagliptin tedavisinin metforminle glukoz seviyeleri yeterince kontrol altına alınamayan hastalardaki etkilerini incelemek amacıyla yaptıkları bir çalışmada, ek tedavi olarak saxagliptinin 2.5, 5 ve 10 mg/gün dozlarını kullanarak hastaların %37-44'ünde glisemik kontrol sağladığını belirtmektedirler. 24 hafta süren çalışmaların sonunda, sadece metformin kullanan grupta HbA_{1c} düzeylerinde 0.13% oranında artış gözlenirken, 2.5, 5 ve 10 mg/gün saxagliptin dozları ile yapılan metformin kombinasyonunun HbA_{1c} seviyelerini sırasıyla 0.59%, 0.69% ve 0.58% oranlarında düşürdüğü,

beta hücre fonksiyonu, tokluk C-peptit ve insülin seviyelerini ise artırdığı ifade edilmektedir. Metforminle saxagliptin kombinasyonu ile ilgili daha uzun süreli yapılan 3.faz diğer çalışmalarda da glisemik kontrolün metforminle sağlanamadığı durumlarda saxagliptin kombinasyonunun çık olumlu sonuçlar verdiği belirtilmektedir (Yang ve ark 2011, Pfützner ve ark 2011).

Bir SU grubu antidiyabetik olan gliburid (≤ 15 mg/gün) monoterapisi ile kontrol altına alınamayan T2DM hastalarına saxagliptin (2.5 ve 5 mg/gün) ek tedavisi uygulayan Chacra ve ark (2009), saxagliptinin gliburide göre insülin seviyelerini artırmada, glukagon seviyelerini ise azaltmada daha etkili olduğunu, böylelikle 2.5 ve 5 mg/gün saxagliptin ek tedavisinin açlık glukoz seviyelerini 7-10 mg/dl, tokluk glukoz seviyelerini ise 31-34 mg/dl daha düşürdüğünü gözlemlemişlerdir.

TZD grubu ilaçlar olan piaglitazonun 30-45 mg/gün, rozigitazonun 4-8 mg/gün dozları ile glisemik kontrol sağlanamayan T2DM hastalarıyla, 2.5 ve 5 mg dozlarında saxagliptin uygulanarak plesebo kontrollü yapılan 12 haftalık bir çalışmada (Tablo 3), uygulanan ek saxagliptin tedavisinin açlık glukoz seviyelerini 14.3 ve 17.3 mg/dl düşürdüğü ifade edilmektedir. 2.5 ve 5 mg/gün saxagliptin ek tedavilerinin HbA_{1c} düzeylerini (Tablo 3) pleseboya göre 0.66%-0.94% oranlarında düşürerek hastaların %42.2'sinin hedef HbA_{1c} değerinin altına ulaşması sağlandığı, böylelikle tedavide başarılı olduğu belirtilmektedir (Hollender ve ark 2009).

Saxagliptin ile başka bir DPP 4 inhibitörü olan sitagliptinin metforminle glukoz kontrolü yeterince sağlanamayan hastalarda, metformin-DPP 4 inhibitörü kombinasyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada glisemik kontrol sağlamada sitagliptinin biraz daha etkili olduğu belirtilmektedir (Scheen ve ark 2010). Fakat sitagliptinin oksidatif strese olası olumsuz etkileri (Hazman 2011) düşünüldüğünde saxagliptinin uzun dönemde daha faydalı olabileceği düşünülebilir. Bununla birlikte saxagliptinle yapılan tolerabilite çalışmalarında immun fonksiyonlarda, karaciğer fonksiyon testlerinde ve diğer laboratuvar testlerinde anormalliklerin gözlenmediği, yüksek dozlarda bile hipoglisemi insidansının düşük olduğu, bu

nedenle saxagliptinin hem monoterapilerde hem de kombinasyon terapilerinde güvenle kullanılabilmesi ifade edilmektedir (Rosenstock ve ark 2008).

SONUÇ

DPP 4 inhibitörleri diyabetin erken döneminde monoterapi şeklinde, metformin, tiazolidinedion, sülfonilüre ve insülin gibi diğer antidiyabetik ilaçların glisemik kontrolü sağlayamadığı durumlarda ise ek tedavi olarak kullanılması önerilmektedir. Glukoza bağımlı insülin salınımını ve sentezini uyarması sebebiyle doz problemi ve hipoglisemi riski olmaksızın kullanılabilir olması ve β hücrelerindeki proliferasyona etkisi nedeniyle, diğer antidiyabetiklere oranla çok daha avantajlı olduğu belirtilen ve 2006 yılından beri kliniklerde, tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan DPP 4 inhibitörlerinin, sekonder yetmezlik yapıcı yapıp yapmadığı, etkilerinin tedavi sürecinde ne kadar devamlılık göstereceği konularında uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Ahren B. 2007. DPP-4 inhibitors, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 21(4):517-533.
- Ahren B, Holst J, Martensson H, Balkan B. 2000. Improved glucose tolerance and insulin secretion by inhibition of dipeptidyl peptidase IV in mice, Eur J Pharmacol, 404:239-45.
- Başkal N. 2007. Diyabet Tedavisinde Yeni Açılımlar. Endokrinolojide Diyalog, 4 (Özel Sayı):215-222.
- Blonde L, Dagogo-Jack S, Banerji MA, Pratley RE, Marcellari A, Braceras R, Purkayastha D, Baron M. 2009. Comparison of vildagliptin and thiazolidinedione as add-on therapy in patients inadequately controlled with metformin: results of the GALIANT trial – a primary care, type 2 diabetes study, Diabetes, Obesity and Metabolism, 11:978–986.
- Bolli G, Dotta F, Colin L, Minic B, Goodman M. 2009. Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin, Diabetes, Obesity and Metabolism, 11: 589–595.

- Bosi E, Dotta F, Jia Y, Goodman M. 2009. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus, Diabetes, Obesity and Metabolism, 11: 506–515.
- Bosi E, Ellis GC, Wilson CA, Fleck PR. 2011. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study, Diabetes, Obesity and Metabolism, 13: 1088-1096.
- Boulton DW, Gerald M. 2007. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-daily oral doses of saxagliptin for 2 weeks in type 2 diabetic and healthy subjects, Diabetes, (Abstract), 56(suppl 1.):A161.
- Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, Ravichandran S, List J, Chen R. 2009. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial, Int J Clin Pract, 63(9):1395–1406.
- Chaykovska L, Websky KV, Rahnenführer J, Alter M, Heiden S, Fuchs H, Runge F, Klein T, Hoher B. 2011. Effects of DPP-4 Inhibitors on the Heart in a Rat Model of Uremic Cardiomyopathy, PLoS ONE, 6(11):e27861.
- Covington P, Christopher R., Davenport M., Fleck P, Mekki QA., Wann ER., Karim A. 2008. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and tolerability profiles of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study in adult patients with type 2 diabetes, Clin Ther., 30:499-512.
- Deacon CF. 2007. Dipeptidyl peptidase 4 inhibition with sitagliptin: a new therapy for type 2 diabetes, Expert Opin. Investig. Drugs, 16:533–545.
- Deacon CF, Holst JJ. 2009. Saxagliptin: a New Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes, Adv Ther, 26(5):488-499.
- DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. 2008. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, Diabetes Care, 31: 2315-7.
- DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Luiz Gross J, Yuyan Duan R, Ravichandran S, Chen RS. 2009. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately

- controlled type 2 diabetes with metformin alone, *Diabetes Care*, 32(9):1649-1655.
- Dejager S, Schweizer A. 2011. Minimizing the Risk of Hypoglycemia with Vildagliptin: Clinical Experience, Mechanistic Basis, and Importance in Type 2 Diabetes Management, *Diabetes Ther*, 2(2): 51-66.
- Doupis J (2008) DPP4 Inhibitors: a New Approach in Diabetes Treatment, *Adv. Ther*, 25 (7):627-643.
- Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahren B, Byiers S, Shao Q, Dejager S. 2009. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 11, 157-166.
- Garber AJ. 2008. Glucagon like peptide-1-based therapies: new developments and emerging data, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 10 (suppl. 3): 22-35.
- Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, Ebeling P, Gudbjörnsdottir S, Camisasca RP, Couturier A, Baron MA. 2008. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 10, 1047-1056.
- Halimi S. 2008. DPP-4 inhibitors and GLP-1 analogues: for whom? Which place for incretins in the management of type 2 diabetic patients? *Diabetes & Metabolism*, 34:91-95.
- Hazman Ö. 2011. Oral antidiyabetik ilaç Sitagliptin'in oksidan-antioksidan denge üzerine etkisinin deneysel tip 2 diyabet modeli oluşturulan ratlarda araştırılması, Doktora Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar.
- He H, Tran P, Yin H, Smith H, Batard Y, Wang L, Einolf H, Gu H, Mangold JB, Fischer V, Howard D. 2009. Absorption, metabolism, and excretion of [14C]vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, in humans, *Drug Metab Dispos*, 37(3):536-44.
- He YL, Sadler BM, Sabo R, Balez S, Wang Y, Campestrini J, Laurent A, Ligueros-Saylan M, Howard D. 2007c. The absolute oral bioavailability and population-based pharmacokinetic modelling of a novel dipeptidylpeptidase-IV inhibitor, vildagliptin, in healthy volunteers, *Clin Pharmacokinet*, 46(9):787-802.
- He YL, Serra D, Wang Y, Campestrini J, Riviere GJ, Deacon CF, Holst JJ, Schwartz S, Nielsen JC, Ligueros-Saylan M. 2007a. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus, *Clin Pharmacokinet*, 46(7):577-588.
- He YL, Wang Y, Bullock JM, Deacon CF, Holst JJ, Dunning BE, Ligueros-Saylan M, Foley JE. 2007b. Pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes during OGTT, *J Clin Pharmacol*, 47(5):633-41.
- Hollender P, Li J, Allen E, Chen R. 2009. Saxagliptin Added to a Thiazolidinedione Improves Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes and Inadequate Control on Thiazolidinedione Alone, *J Clin Endocrinol Metab*, 94(12):4810-4819.
- Hu P, Yin Q, Deckert F, Jiang J, Liu D, Kjems L, Dole WP, He YL. 2009. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin in healthy Chinese volunteers, *J Clin Pharmacol*, 49(1):39-49.
- Jadzinsky M, Pfützner A, Paz-Pacheco E, Xu Z, Allen E, Chen R. 2009. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 11:611-622.
- Jeon HJ, Oh TK. 2011. Comparison of Vildagliptin-Metformin and Glimepiride-Metformin Treatments in Type 2 Diabetic Patients, *Diabetes Metab J*, 35:529-535.
- Karim A, Laurent A, Munsaka M., Wann E, Fleck P, Mekki Q. 2009. Coadministration of pioglitazone or glyburide and alogliptin: pharmacokinetic drug interaction assessment in healthy participants, *J Clin Pharmacol*, 49(10):1210-1219.
- Kavak S. 2008. Roziglitazonun Diyabetik Sıçan Papiller Kalp Kasının Mekanik ve Elektriksel Aktiviteleri Üzerine Etkisi, Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- Kikuchi M, Abe N, Kato M, Terao S, Mimori N., Tachibana H. 2009. Vildagliptin dose-dependently improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 83:233-240.
- Lee B, Shi L, Kassel DB, Asakawa T, Takeuchi K, Christopher RJ. 2008. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and efficacy profiles of alogliptin, a novel inhibitor of dipeptidyl peptidase-4, in rats, dogs, and monkeys, *Eur J Pharmacol*, 589:306-314.
- Mannucci E, Pala L, Ciani S, Bardini G, Pezzatini A, Sposato I, Cremasco F, Ognibene A, Rotella CM. 2005. Hyperglycaemia increases dipeptidyl peptidase IV activity in diabetes mellitus,

- Diabetologia, 48:1168-1172.
- Matthews DR, DeJager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, Foley JE, Zinman B. 2010. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 12:780-789.
- McIntosh C, Demuth H, Pospisilik J, Pederson R. 2005. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: how do they work as new antidiabetic agents?, *Regulatory Peptides*, 128:159-65.
- McKennon SA, Campbell RK. 2007. The Physiology of Incretin Hormones and the Basis for DPP-4 Inhibitors, *Diabetes Educator*, 33:55-66.
- Meester ID, Durinx C, Bal G, , Proost P, Struyf S, Goossens F, Augustyns K, Scharpé S. 2000. Natural substrates of dipeptidyl peptidase IV, *Adv Exp Med Biol.*, 477:67-87.
- Mentlein R. 1999. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26) – role in the inactivation of regulatory peptides, *Regul Pept*, 85:9-24.
- Moritoh Y, Takeuchi K, Asakawa T, Kataoka O, Odaka H. 2009. Combining a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, alogliptin, with pioglitazone improves glycaemic control, lipid profiles and beta-cell function in db/db mice, *Br J Pharmacol.*, 157(3):415-426.
- Nauck MA., Ellis GC, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. 2009. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study, *Int. J. Clin. Pract.*, 63(1):46-55.
- Pfützner, Paz-Pacheco E, Allen E, Frederich R, Chen R. 2011. Initial combination therapy with saxagliptin and metformin provides sustained glycaemic control and is well tolerated for up to 76 weeks, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 13:567-576.
- Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, DeJager S. 2007. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes, *Diabetes Res Clin Pract*, 76:132-8.
- Pratley RE, Kipnes MS, Fleck PR, Wilson C, Mekki Q. 2009a. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 11:167-176.
- Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. 2009b. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Curr Med Res Opin.*, 25(10):2361-2371.
- Ristic S, Byiers S, Foley J, Holmes D. 2005. Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 7:692-698.
- Rosenstock J, Baron MA, DeJager S, Mills D, Schweizer A. 2007. Comparison of Vildagliptin and Rosiglitazone Monotherapy in Patients With Type 2 Diabetes, *Diabetes Care* 30:217-223.
- Rosenstock J, Inzucchi Se, Seufert J, Fleck Pr, Wilson Ca, Mekki Q. 2010. Initial Combination Therapy With Alogliptin and Pioglitazone in Drug-Naive Patients With Type 2 Diabetes, *Diabetes Care*, 33:2406-2408.
- Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. 2009. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA1c without causing weight gain or increased hypoglycaemia, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 11(12):1145-52.
- Rosenstock J, Sankoh S, List JF. 2008. Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 10:376-386.
- Ryskjaer J, Deacon CF, Carr RD, Krarup T, Madsbad S, Holst J, Vilsboll T. 2006. Plasma dipeptidyl peptidase-IV activity in patients with type-2 diabetes mellitus correlates positively with HbA1c levels, but is not acutely affected by food intake, *Eur J Endocrinol* 155:485-493.
- Scheen AJ, Charpentier G, Östgren KJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. 2010. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus, *Diabetes Metab Res Rev*, 26: 540-549.
- Scherbaum WA, Schweizer A, Mari A, Nilsson PM, Lalanne G, Jauffret S, Foley JE. 2008. Efficacy and tolerability of vildagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 10:675-682.
- Schweizer A, DeJager S, Bosi E. 2009. Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 11:804-812.
- Ükinç K, Gürlek A, Umsan A. 2007. Yeni Antidiyabetik İlaçlar, *Hacettepe Tıp Dergisi*, 38(3):113-120.

- Viltsboll T, Krarup T, Deacon C, Madsbad S, Holst J. 2001. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagons-like peptide 1 in type 2 diabetic patients, *Diabetes*, 50:609-13.
- Yang W, Pan CY, Tou C, Zhao J, Gause-Nilsson I. 2011. Efficacy and safety of saxagliptin added to metformin in Asian people with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 94:217-224.
- Yin M, Silljé HHW, Meissner M, Gilst WHV, DeBoer RA. 2011. Early and late effects of the DPP-4 inhibitor vildagliptin in a rat model of post-myocardial infarction heart failure, *Cardiovascular Diabetology*, 10:85.
- Yu B, Wang A. 2008. Glukagon-like peptide 1 based therapy for type 2 diabetes, *World J Pediatr*, 4(1):8-13.
- Zhang X, Wang Z, Huang Y, Wang J. 2011. Effects of chronic administration of alogliptin on the development of diabetes and β -cell function in high fat diet/streptozotocin diabetic mice, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 13:337-347.