

Sitagliptin: Tip 2 Diyabet Tedavisi için Yeni Oral Antidiyabetik Ajan

Ömer HAZMAN

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü

Geliş Tarihi:26 Ekim 2011; Kabul Tarihi:27 Aralık 2011

Özet

Tip 2 Diyabet (T2DM) dünya genelinde yaygın ve hastalar hatta toplum için önemli sonuçları olan bir epidemik bir hastalıktır. T2DM için mevcut tedavi yöntemlerinin doza bağlı sınırlamaları ve yan etkileri (kilo artışı, hipoglisemi ve sindirim sistemi problemleri gibi) olduğu için, yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yüzden sitagliptin gibi dipeptidil peptidaz-4 (DPP 4) inhibitörleri olarak adlandırılan yeni bir yaklaşım geliştirilmiştir. Sitagliptinle DPP 4 inhibisyonu, glukagon-like peptid-1 (GLP-1)'in aktivasyonunu engelleyerek insülin sekresyonunu artırır, glukagon sekresyonunu azaltır ve böylelikle kan glukoz seviyeleri dengelenir. Yapılan birçok çalışma göstermektedir ki sitagliptin hastaların kilo almalarını önleyerek ve hipoglisemi riskini azaltarak, güvenilir, tolare edilebilir bir ilaç profili çizmektedir. Bununla birlikte in vitro çalışmalarda sitagliptinin pankreatik beta hücre kütlelerini artırdığı ve beta hücre fonksiyonlarını koruduğu gösterilmiştir. Tip 2 diyabet tedavisinde sitagliptin tek başına veya diğer oral antidiyabetiklerle combine tedavi şeklinde kullanılabilir. Bu makalede, yapılan en son araştırmalar incelenerek sitagliptinin T2DM hastalarında glisemik kontrolü sağlamadaki etkinliği ve diyabetik komplikasyonlara etkisi tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler

Sitagliptin; DPP 4 inhibitörleri; tip 2 diyabet; diyabetik komplikasyonlar.

Sitagliptin: New Oral Antidiabetic Agent for Tip 2 Diabetes Mellitus

Abstract

Type 2 diabetes (T2DM), has become a world wide epidemic disorder and it has significant consequences for patients and also society. There are a lot of therapy protocols but because of having side effects (weight gain, hypoglycemia and gastrointestinal effects) and contraindications of existing treatments, new therapy protocols are necessary. So, a new approach called dipeptidyl peptidase-4 (DPP 4) inhibitors has been emerged called as sitagliptin. DPP 4 inhibition with sitagliptin reduces glucagon secretion and increases insulin secretion by preventing inactivation of glucagon-like peptide-1 (GLP-1), resulting in a balancing of blood glucose levels. Sitagliptin is safe and tolerable because of having a low risk of hypoglycemia. Many recent studies show that sitagliptin limits patients' weight gain. Also in vitro studies sitagliptin increases beta cell mass and preserves pancreatic beta cell function. Sitagliptin can be used as monotherapy or combination therapy with other oral antidiabetic agents in tip 2 diabetes. In this study, the efficacy of sitagliptin on glycaemic control and effect of diabetic complications at T2DM patients, by reviewing the current studies.

Key words

Sitagliptin; DPP4 inhibitors; type 2 diabetes; diabetic complications.

© Afyon Kocatepe Üniversitesi

1. Giriş

Diabetes mellitus (DM) toplumun bütün kesimlerini ilgilendiren sonuçları olan, indiansı ve privilansı çok hızlı bir şekilde artan global bir hastalıktır. Yapılan projeksiyonlara göre 2030 yılında dünya üzerinde bu hastalıktan etkilenmiş yaklaşık 366 milyon kişi olacaktır (Başkal, 2007). Diyabetin oluşma nedenlerine bağlı olarak birçok türü olmasına rağmen, diyabet epidemisi aslında Tip 2 epidemisidir. Çünkü diyabetik popülasyonun

yaklaşık %90'ını tip 2 diyabet hastaları oluşturmaktadır (Ükinç vd, 2007; Başkal, 2007).

Pankreatik beta hücrelerinden bozulmuş insülin sekresyonu veya periferik dokularda insülin etkisine direnç veya her iki durumun bir arada bulunması sonucu ortaya çıkabilen hiperglisemiyle karakterize bir metabolik hastalık olan tip 2 diyabetin tanısı çoğunlukla, kan glukoz konsantrasyonunun 126 mg/dl'nin üzerinde

olması ile konmaktadır. (Delibaş ve Kılınc, 2003; Ulukaya, 2007).

Tip-2 diyabet, hücre zarındaki insülin reseptörlerinin çeşitli nedenlere bağlı olarak açılmaması sebebiyle glikozun hücreye alınamaması durumunda oluşur. Diğer bir ifadeyle insülinin yetersizliğine ve/veya insülinin etkilediği reseptörlerin bozukluğuna bağlı gelişmektedir. Özellikle yetişkinlerde görülen tip 2 diyabetin asıl nedeni insülin salgısındaki yetersizlikten çok periferik dokuların insüline karşı oluşturdukları insülin direncidir (Kavak, 2008). Kontrol edilemeyen hepatik glukoz üretimi, kas ve yağ dokusu tarafından azalmış glukoz alımıyla karakterize insülin direnci; karaciğer, yağ dokusu ve kaslar gibi hedef dokuların normal dolaşımdaki insülin konsantrasyonuna yanıt verme yeteneğinin azalmasıdır (Ulukaya, 2007). Bu nedenle Tip 2 diyabete insüline bağımlı olmayan diyabette denilmektedir.

Tip-2 diyabet mellitus (T2DM) hastalarında kan glukoz seviyelerinin uzun süre yüksek kalması sonucunda, koroner kalp hastalıkları, hipertansiyon, endotelial inflamasyon, miyokardial enfarksiyon gibi birçok hastalığın (Baxter, 2008) ve nefropati, retinopati, prematür ateroskleroz gibi kronik komplikasyonların oluşma riski önemli derecede armaktadır (Ulukaya, 2007). Bu nedenle T2DM hastalarında kan glukoz ve 3-6 ayda bir glukolize hemoglobin (HbA_{1c}) seviyelerinin belirlenmesi ile hastalığın seyrine uygun bir tedavi şeması oluşturulması gerekmektedir (Nathan vd, 2008). Son yıllarda T2DM tanısı konduktan sonra sülfonilüre türevleri, non-sülfonilüre sekretogları, biguanidler (metformin), thiazolidinedionlar (TZDs veya glitazonlar) ve α -gukozidaz inhibitörleri olmak üzere 5 tür oral antidiyabetik ilaç kullanılmaktadır. Bu ajanlar insülin üretimini artırarak veya glukoz üretimini azaltarak ya da ilgili dokulardaki hücre reseptörlerinde meydana gelen insülin direncini minimuma indirerek, farklı mekanizmalarla etki etmekte ve bozulmuş olan glukoz homeostasisini dengede tutmaya yardımcı olmaktadır (Baxter, 2008).

2. T2DM Tedavisi için Geliştirilen Yeni Nesil Antidiyabetikler

Diyabet tedavisinde uygulanan tedavi şekilleri, diabetteki hiperglisemiye düzenler fakat metabolizmayı tamamen normale döndüremez. Bu nedenle diyabetin karakteristik özellikleri olan bifazik insülin cevabının bozulması, yemeklere yavaş insülin cevabı, hiperglukagonemi, pankreas β -hücrelerinin insülin içeriklerinin azalması, endoplazmik retikulum stresi oluşması ve anormal apoptoz gibi faktörleri hedef alan daha fizyolojik ve daha değişik mekanizmalar ile etki gösteren ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu ihtiyaç ve hedeften dolayı son yıllarda diyabet tedavisinde yeni ilaç grupları bulunmuştur. Bunlar; inkretin hormonlarının analogları (GLP-1 agonistleri), inkretinleri yıkıma uğratan dipeptidil peptidaz 4 enziminin inhibisyonu (DPP-4 inhibitörleri), böbrek sodyum-glukoz co-transporter 2 enzimini selektif olarak inhibe eden dapagliflozin (DGZ), endojen amylin molekülünün agonisti (pramlintide) gibi değişik mekanizmalar ile diyabette glisemik regülasyonu düzelten ilaçlardır (Ükinç vd, 2007; Jabbour ve Goldstein, 2008; Doupis, 2008). Bu derlemede, son yıllarda diyabet tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ajanlardan dipeptidilpeptidaz 4 inhibitörlerinin (DPP 4) etki mekanizmalarına ve kullanımına kliniklerde ilk olarak 2006 yılında başlanan DPP 4 inhibitörü sitagliptinle ilgili günümüze kadar yapılan bazı çalışmalara yer verilmiştir.

2.1. DPP 4 İnhibitörleri

Sağlıklı bireylerde oral glukoz uygulamasından hemen sonra normalde pankreatik beta hücrelerinde daha önceden salgılanmış olan depo insülin (1. faz insülin salınımı) sekrete edilir. Sonrasında ise β hücrelerinde üretilen insülin (2. faz insülin salınımı) kullanılır. Oral glukoz alımından sonra oluşan hiperglisemiye karşı, insülin yanıtının artması, inkretin etki olarak adlandırılmaktadır (Creutzfeldt, 2005; Başkal, 2007). Barsak hormonları olan glukagon-like-peptid 1 (GLP-1) ve gastrik inhibitör polipeptid

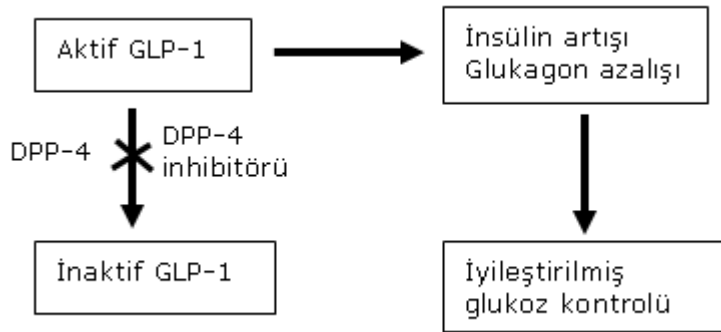
(GIP) isimli inkretin hormonları yemek sonrasında, pankreastan insülin salınmasını uyarıp glukagon salınmasını inhibe ederek sağlıklı kişilerin glukoz homeostazında önemli rol oynamaktadırlar (McIntosh vd, 2005; Deacon, 2007).

Fakat T2DM hastalarında karbonhidrat alımı sonrası artması gereken insülin yanıtı azalmakta veya gecikmekte, glukagon salınımı artmakta ve sonuçta postprandiyal hiperglisemi oluşmaktadır. Başka bir ifade ile GLP-1'in etkisi ile pankreatik insülin salınımı yeterli düzeyde gerçekleşmemekte, peptit yapıdaki inkretin hormonlarının insülinotropik etkisi T2DM hastalarında azalmaktadır. Çünkü her iki inkretin de DPP 4 enzimi ile dakikalar içinde yıkılmaktadır.

Bir serin proteaz olan DPP 4 enziminin aktivitesi T2DM hastalarında artmaktadır (Mannucci vd, 2005; Ryskjaer vd 2006). Diyabetli hastalarda DPP 4, yemek sonrasında artan plazma glukoz seviyesine bağlı olarak sentezi artan GLP-

1'i, N terminalindeki 2. aminoasitinden parçalayarak inaktif hale getirmekte, buna bağlı olarak kan glukoz seviyelerindeki denge bozulmaktadır (Deacon, 2005). Nitekim yapılan klinik çalışmalar sağlıklı bireylere göre T2DM hastalarında GLP-1 ve GIP seviyelerinin azaldığını göstermektedir (Vilsboll vd, 2001; McKennon and Campbell, 2007).

DPP 4'ün, böbreklerde, ince bağırsakta, damar endoteliumlarında, lenfositlerde, membranlarda ve plazmada çözünür formda bulunduğu belirtilmektedir (Mentlein, 1999; Meester vd, 2000). DPP 4 inhibitörleri ise glukoz seviyelerini dengede tutmak için, ince barsaklardan salınan inkretin hormonlarını parçalayarak inaktif hale getiren DPP 4 adlı enzimi inhibe ederek GLP-1 ve GIP seviyelerinin yükselmesine neden olmakta ve hastalarda glukoz seviyelerini (Şekil 1) ve sonuçta HbA_{1c} seviyelerini düşürmektedir (Ahren vd, 2000; Miller and Onge, 2006; Ahren, 2007; Halimi, 2008; Yu ve Wang, 2008).



Şekil 1. DPP-4 inhibitörü sitagliptinin GLP-1'e etki mekanizması

Araştırma ve geliştirme programları sonucunda sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin, denagliptin, ASP8497 başta olmak üzere birçok DPP 4 inhibitörü geliştirilmiştir (Garber 2008), Sitagliptin (Januvia) ve vildagliptin (Galvus) adlı inhibitörler için, lisans alınarak kullanıma başlanmış olup, diğer çok sayıda bileşiğin klinik geliştirme çalışmalarını takiben yakın bir gelecekte ilaç piyasasında yer alacağı beklenilmektedir (Vilsbell, 2008).

2.2. Sitagliptin

T2DM hastaları için geliştirilen ilk DPP 4 inhibitörü olan sitagliptin (MK-0431), 2006'da FDA (Food and Drug Administration) onayı almıştır. Sitagliptin hastalar tarafından oral yolla alınabilen, DPP 4 enziminin geri dönüşümlü kompetitif inhibitörüdür. Diğer enzimlerle kıyaslandığında sitagliptin DPP 4 için özgül olmasa da seçici etkiye sahiptir (Miller ve Onge, 2006). Farmakokinetik olarak ise sitagliptin; iyi absorbe edilen, biyoyararlanımı %87 olan, ideal doz

uygulamasından sonra maksimum plazma seviyesine 1-4 saatte ulaşan, plazma proteinlerine düşük oranda bağlanan, %70-80'i değişmeden renal yolla atılabilen ve plazma yarı ömrü 8-14 saat olan bir DPP 4 inhibitörü olarak tanımlanmaktadır (Bergman vd, 2006; Verspohl, 2009).

2.2.1. Sitagliptinle Yapılan Monoterapi Çalışmaları

2006'da FDA tarafından lisans verilmeden önce yapılan faz çalışmalarında sitagliptin, 5 mg/gün ile 600 mg/gün arasında birçok dozda, hem sağlıklı hem de T2DM hastalarında denenmiştir (Herman vd, 2005; Scott vd, 2005; Bergman vd, 2005). Yapılan bu çalışmalar sitagliptinin yüksek dozlarda bile iyi tolare edilebilen, çeşitli yan etkileri açısından düşük indiansa sahip bir ilaç profili çizdiğini rapor etmektedirler. Yapılan faz çalışmaları T2DM hastalarında glukoz

metabolizmasını dengeleyen uygun dozların 50 mg/gün ile 200 mg/gün arasında olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle sitagliptinle yapılan klinik çalışmaların çoğunda bu dozların kullanıldığı görülmektedir.

T2DM hastalarında sitagliptinle ilgili yapılan bir doz çalışmasında 50 mg ve 100 mg sitagliptin dozlarının HbA1c düzeylerini aynı oranlarda düşürdüğü (0.56%), günde çift doz 50 mg sitagliptin uygulamasında da benzer sonuçlar (0.55%) elde edildiği rapor edilmektedir (Hanefeld vd, 2007). Fakat farmakokinetik çalışmalar göstermektedir ki, 50 mg'lık sitagliptin uygulaması %64.9 oranında DPP 4 inhibisyonu sağlarken, 100 mg'lık sitagliptin dozu %82.4 oranında DPP 4 inhibisyonu sağlamaktadır (Bergman 2007). Nitekim Tablo 1'de de özetlenmeye çalışılan araştırmalar incelenirse sitagliptin için ideal günlük uygulama dozunun 100 mg (tek doz) olduğu anlaşılmaktadır (Raz vd, 2006; Aschner vd, 2006).

Tablo 1 : Stagliptin ile yapılan bazı monoterapi çalışmaları

| Uygulanan Tedavi ve Doz (mg/gün) | Tedavi Süresi (Hafta) | Analiz Edilen Toplam Hasta | Tedavi Başarıken Ortalama | Başlangıca veya pleseboya | Tedavi Sonrası Hastalarda Ortalama | Araştırmada Yararlanılan Kaynaklar |
|---|-----------------------|----------------------------|---------------------------------|--|------------------------------------|------------------------------------|
| Sitagliptin25 Sitagliptin50 Sitagliptin100 Sitagliptin (2x50) Plesebo | 12 | 555 | 7.7 7.6 7.8 7.8 7.6 | -0.40 -0.56 -0.56 -0.55 ---- | -0.5 ↔ ↔ ↔ -0.5 | Hanefeld vd, 2007 |
| Sitagliptin100 Sitagliptin200 Plesebo | 24 | 741 | 8.0 | -0.79 -0.94 ----- | -0.2 -0.1 ---- | Asher vd, 2006 |
| Sitagliptin100 Sitagliptin200 Plesebo | 18 | 521 | 8.1 | -0.60 -0.48 ----- | -0.6 -0.2 -0.7 | Raz vd, 2006 |
| Sitagliptin100 Plesebo | 12 | 151 | ~7.65 | -1.05 ----- | -0.1 -0.7 | Nonaka vd, 2008 |
| Sitagliptin100 Plesebo | 18 | 530 | ~8.75 | -1.0 ----- | ---- ---- | Mohan vd, 2009 |
| Sitagliptin100 Metformin (2 x 1000) | 24 | 528 522 | 7.2 7.2 | -0.43 -0.57 | -0.6 -1.9 | Ascher vd, 2010 |

8 ve 24 hafta sitagliptin (100mg/gün) monoterapisi uygulanan diyabet hastalarında, HbA_{1c}, açlık ve tokluk plazma glukoz düzeylerinin düştüğü, hastalarda önemli bir ağırlık değişiminin olmadığı belirtilmektedir. Yapılan araştırmalarda sitagliptin monoterapisinin mide ve bağırsaklarla ilgili yan etkilerinin önemsenmeyecek derecede olduğu, bununla birlikte solunumda, kas ağrılarında ve idrar yolu enfeksiyonlarında hafifçe artışlar olabileceği ifade edilmektedir (Raz vd, 2006; Aschner vd, 2006; Mohan vd, 2009).

Nonaka ve arkadaşları (2008) tarafından 151 hastaya uygulanan 12 haftalık bir çalışmada, oluşturulan iki gruptan hiç ilaç verilmeyen grubun (plesebo) HbA_{1c} düzeylerinde ortalama +0.41% oranında artış gözlenirken, 100mg sitagliptin monoterapisi uygulanan hastalarda HbA_{1c} düzeylerinin -0.65% oranında azaldığı belirtilmektedir. Tedavi uygulanan grubun verileri plesebo ile karşılaştırıldığında ise, HbA_{1c} düzeyleri arasında -1.05%, açlık plazma glukoz seviyeleri arasındaysa -31.9 mg/dL'lik önemli bir farkın olduğu görülmektedir (Tablo 1). Başka bir çalışmada ise HbA_{1c} düzeyi çok yüksek (>%9) olan hastalarda ortalama %1.52 azalma görüldüğü rapor edilmektedir (Vilsbell, 2008). 530 T2DM hastasında Mohan ve arkadaşlarının (2009) uyguladığı 100 mg'lık sitagliptin terapisinde de benzer şekilde, plesebo ile tedavi grubunun HbA_{1c} düzeyleri arasında -1.0% oranında fark olduğu belirtilmekte, gerçekleştirilen bunun gibi bir çok çalışmada, uygulanan sitagliptin dozunun (100 mg/gün) hastalarda açlık ve tokluk glukoz kontrolünü sağlayabildiği ifade edilmektedir.

Başlangıç tedavisi olarak sitagliptin ve metforminin etkinliğini karşılaştırabilmek amacıyla, daha önce herhangi bir antidiyabetik tedavi almayan 1050 diyabet hastasından 528'ine sitagliptin (100 mg/gün), 522'sine ise günde çift doz 1000 mg metformin uygulandığı rapor edilmektedir (Tablo 1). Yaş, HbA_{1c}, BMI gibi demografik özelliklerin birbirine yakın olduğu tedavi gruplarında 24 haftalık çalışmanın sonunda hem sitagliptinin hem de metforminin benzer oranlarda

HbA_{1c} düzeylerini düşürdüğü, HOMA-β, HOMA-IR, açlık glukoz seviyeleri gibi glukoz metabolizması ile ilgili markırları da birbirine yakın oranlarda olumlu yönde etkilediği belirtilmektedir. Bu sonuçlar ışığında sitagliptin monoterapisinin, tip 2 diyabet hastalarında başlangıç tedavisinde en çok tercih edilen oral antidiyabetik olan metformin kadar etkili olduğu anlaşılmaktadır. Aynı çalışmada hipoglisemi ve gastrointestinal türü yan etkilerin metformin kullanan grupta, sitagliptin kullanan gruba oranla yaklaşık 2 kat daha fazla görüldüğü, bu nedenle T2DM hastalarında başlangıç tedavisi olarak sitagliptin monoterapisinin daha avantajlı olabileceği ifade edilmektedir (Ascher, 2010).

2.2.2. Sitagliptinle Yapılan kombine terapi Çalışmaları

Tip 2 diyabet tedavisinde tedavi hedefleri HbA_{1c}, açlık ve tokluk plazma glukoz seviyelerini daha aşağı çekmek olduğu zaman tek bir oral antidiyabetik ilaç yeterli olamamaktadır. Sitagliptin monoterapi şeklinde uygulanabildiği gibi diğer antidiyabetik ilaçlarla etkileşim göstermediği için (Mistry vd, 2008) kombinasyon terapilerinde de kullanılabilir. Nitekim sitagliptin ile diğer antidiyabetik ilaçların kombine terapileri, 2006 yılından itibaren denenmeye ve kullanılmaya başlanmıştır.

2009 yılında 140 klinikte yürütülen çalışmalarda, farklı dozlardaki metformin ile sitagliptin mono ve kombine tedavi olarak 906 hastada kullanılmıştır. Tablo 2'deki verilerden de anlaşılacağı üzere sitagliptin-metformin kombine tedavilerinde HbA_{1c} düzeyleri -1.9% ve -1.7%, sitagliptin veya metformin monoterapilerinde ise -1.6%, -1.2% ve -1.4% gibi önemli oranlarda düşüş gösterdiği belirtilmektedir. Tedavi uygulanan bütün gruplarda beta hücre fonksiyonlarının arttığı saptanırken, düşük oranda (1-3%) hipoglisemi vakalarının yaşandığı, yalnız sitagliptin verilen grupta ağırlık değişimi olmadığı fakat diğer kalan dört gruptaki hastalarda ağırlık azalmaları gözlemlendiği ifade edilmektedir (Williams-Herman vd, 2009).

Metforminle glukoz kontrolü sağlanamayan T2DM hastaları ile yapılan bir araştırmada (Raz vd, 2008) tedaviye sitagliptin eklenmesi sonucunda HbA_{1c} düzeylerinin -1% düzeyinde düştüğü rapor edilmektedir (Tablo 2).

Metformin-sitagliptin kombinasyonu ile metformin ile glipizid kombinasyonunu karşılaştırmak amacıyla Nauck ve arkadaşlarının (2007) yaptıkları bir çalışmada ise her iki tedavininde HbA_{1c} düzeylerini aynı oranda düşürdüğü (-0.67%), fakat sitagliptin-metformin kombinasyonu uygulanan grupta ağırlık azalması (-1.5 kg) gözlenirken glipizidli kombinasyon grubu hastalarında kilo artışı (+1.1 kg) olduğu, bu yüzden sitagliptin kombinasyonunun daha avantajlı olduğu rapor edilmektedir. Yapılan benzer başka bir araştırmada da, metforminle glukoz kontrolü sağlanamayan hastalarda, ek tedavi olarak sitagliptin ve roziglitazon ayrı ayrı uygulanmış, sonuçta HbA_{1c} seviyelerindeki değişiklikler birbirine yakın bulunmasına rağmen sitagliptinin yine ağırlık değişimine olan etkisi nedeniyle daha avantajlı olduğu belirtilmiştir (Scott vd, 2007).

Pioglitazon tedavisi gören diyabet hastalarından iki grup oluşturularak yapılan 24 haftalık bir

araştırmada, sadece pioglitazon verilen gruba göre, ek olarak sitagliptin verilen grubun HbA_{1c} seviyeleri -0.7% oranında düşük çıktığı görülmüştür (Rosenstock vd, 2006). Pioglitazonla (30 mg/kg) glisemik kontrol sağlanamayan benzer bir çalışmada, pioglitazon tedavisi gören T2DM hastalarından iki grup oluşturulmuş, gruplardan birinin tedavisine sitagliptin (100 mg/kg) eklenirken, diğer grubun tedavisine günde çift doz metformin eklenerek, sitagliptinle metforminin pioglitazonla oluşturulan kombinasyon tedavisindeki etkinliği 12 aylık bir periyotta araştırılmıştır (Tablo 2). Her iki kombinasyon tedavisinde HbA_{1c}, açlık ve tokluk glukoz seviyelerini benzer oranlarda düşürürken, pioglitazon ile metformin kombinasyonu uygulanan grupta ağırlık azalışının (2.1 kg) daha fazla olduğu, aynı zamanda insülin direnci ve inflamasyon markırlarının (TNF α gibi) daha hızlı ve etkili bir şekilde düşüş gösterdiği belirtilmektedir. Pioglitazon ile sitagliptin tedavisi uygulanan grupta ise sitagliptinin β hücre fonksiyonunu diğer gruba göre daha iyi koruduğu belirtilmektedir (Derosa vd, 2010).

Tablo 2 : Stagliptin ve diğer antidiyabetik ajanlar ile yapılan bazı kombine terapi çalışmaları

| Uygulanan Tedavi ve Doz (mg/gün) | Tedavi Süresi (Hafta) | Süresi Edilen Toplam Hasta (n) | Tedavi Başlarken Ortalama HbA _{1c} | Ortalama HbA _{1c} veya pleseboya göre HbA _{1c} Değişim | Tedavi Sonrası Hastalarda Ortalama Ağırlık | Araştırmada Yararlanılan Kaynaklar |
|--|-----------------------|--------------------------------|---|--|--|------------------------------------|
| Pioglitazon30 + Sitagliptin100 | 24 | 353 | 8.05 | -0.7 | +1.8 | Rosenstock vd, 2006 |
| Pioglitazon30 + plesebo | | | 8.00 | 0.0 | +1.5 | |
| Metformin \geq 1500 + Sitagliptin100 | 52 | 1172 | 7.48 | -0.67 | -1.5 | Nauck vd, 2007 |
| Metformin \geq 1500 + Glipizid 5-20 | | | 7.52 | -0.67 | +1.1 | |
| Metformin \geq 1500 + Sitagliptin100 | 18 | 273 | 7.75 | -0.73 | -0.4 | Scott vd, 2007 |
| (Metformin \geq 1500 + Roziglitazon 8) | | | 7.73 | -0.79 | +1.5 | |
| Metformin \geq 1500 (plesebo) | | | 7.68 | -0.22 | -0.8 | |

Tablo 2. Devamı

| | | | | | | |
|---|----|-----|--------------------------------------|--------------------------------------|---|---------------------------------|
| Sitagliptin100 + Glimepirid ≥ 4 Glimepirid ≥ 4 + Plesebo (Sitagliptin100 + Glimepirid ≥ 4 + Metformin ≥ 1500) (Glimepirid ≥ 4 + Metformin ≥ 1500 + plesebo) | 24 | 441 | ~8.34 ~8.34 ~8.34 ~8.34 | -0.57 0.0 -0.89 0.0 | ----- ----- +0.8 -0.4 | Hermansen vd, 2007 |
| Metformin ≥ 1500 + Sitagliptin100 Metformin ≥ 1500 (plesebo) | 30 | 190 | 9.3 9.1 | -1.0 0.0 | -0.5 -0.5 | Raz vd, 2008 |
| Sitagliptin100 Metformin1000 Metformin2000 Sitagliptin100 + Metformin1000 Sitagliptin100 + Metformin2000 | 30 | 885 | ~8.7 ~8.7 ~8.7 ~8.7 ~8.7 | -1.4 -1.2 -1.6 -1.7 -1.9 | \leftrightarrow \downarrow \downarrow \downarrow \downarrow | Williams- Herman vd, 2009 |
| Piaglitazon30 + Sitagliptin100 Piaglitazon30 + Metformin (2 x 850) | 52 | 151 | 8.5 8.4 | -1.4 -1.0 | -1.1 -2.1 | Derosa vd, 2010 |
| Sitagliptin100 + insülin (52 IU) İnsülin (52 IU) | 24 | 641 | 8.7 8.6 | -0.6 0.0 | \leftrightarrow \leftrightarrow | Vilsboll vd, 2010 |

Plesebo kontrollü başka bir çalışmada 100 mg/gün şeklinde uygulanan sitagliptin terapisine, ek tedavi olarak sadece glimepirid ve glimepirid-metformin kombinasyonu eklendiğinde, pleseboya göre sitagliptin-glimepirid kombinasyonunun HbA_{1c} düzeylerini -0.7%, triplet tedavi uygulanan hastalarda ise -0.9% oranlarında düşürdüğü Tablo 2'den anlaşılmaktadır (Hermansen vd, 2007).

Sitagliptin, insülin gibi oral antidiyabetik olmayan ilaçlarla da kombine yapılarak kullanılabilir. İnsülinle yeterince glukoz seviyeleri dengelenemeyen T2DM hastalarından iki grup oluşturularak gerçekleştirilen bir çalışmada, tedavisine sitagliptin (100 mg/gün) eklenen grubun HbA_{1c} düzeylerini düşürdüğü (-0.6%), sadece insülin (52 IU) uygulanan grubun HbA_{1c} seviyelerinin ise değişmediği belirlenmiştir (Vilsboll vd, 2010).

Bütün kombinasyon terapilerinde elde edilen veriler birlikte değerlendirildiğinde, hastalarda ağırlık değişimine etkileri, HbA_{1c}, açlık-tokluk

plazma glukoz düzeylerini düşürme düzeyleri, pankreas beta hücrelerinde fonksiyon ve kitle artışına neden olabilmeleri ve aynı zamanda çok düşük hipoglisemi riski taşımaları gibi avantajlara sahip tedavi şeklinin sitagliptin-metformin kombinasyon terapisi olabileceği anlaşılmaktadır. Çünkü metformin ve sitagliptin ile kombine tedavi uygulanan T2DM hastalarında, HbA_{1c} düzeylerinin daha çok düştüğü, ağırlık azalışlarının gözlemlendiği, hipoglisemi riskinin azaldığı birçok çalışmada gösterilmiştir (Nauck vd, 2007; Williams-Herman, 2009; Ascher vd, 2010).

Nitekim Matveyenko ve arkadaşları (2009), T2DM hastası transgenik ratlarla yaptıkları bir araştırmada, metforminin hepatik dokularda insülin duyarlılığını artırdığını, sitagliptinin ise ekstra hepatik dokularda insülin duyarlılığını artırarak kombinasyon terapisinin sinerjik etki gösterdiğini belirtmektedirler. Aynı zamanda bu çalışmada ratlardan birinde pankreatit oluşumu gözlemlendiği rapor edilmektedir. Sitagliptin ile akut pankreatit

riski arasındaki ilişkiyi araştıran Dore ve arkadaşlarının (2009) yaptığı bir çalışmada, 2005-2008 yılları arasında sitagliptin tedavisi gören 16226 kişi belirlenmiş, sonraki bir yıl içinde hastaların %0.12'sinde akut pankreatit görüldüğü saptanmıştır. Bu çalışmada karşılaştırma yapabilmek amacıyla oluşturulan ve aynı sayıda metformin veya gliburid tedavisi gören hastalarda akut pankreatit oluşma riski ile karşılaştırıldığında, sitagliptin tedavisi ile akut pankreatit arasında herhangi bir ilişki saptanmadığı belirtilmektedir.

2.2.3. T2DM Tedavisinde Sitagliptinin Diyabetik Komplikasyonlara Etkisi

Kan şekeri kontrolünün sağlanamaması, kısa (akut) veya uzun dönemde (kronik) sağlık sorunları oluşturur. Diyabetin neden olduğu bu hasarlar komplikasyon olarak tanımlanır. Hipoglisemi, ketoasidoz, laktik asidoz ve bakteriyel / fungal (mantar) enfeksiyonlar diyabetin akut komplikasyonları olarak ifade edilirken, T2DM hastalarında kan glukoz seviyelerinin uzun süre yüksek kalması sonucunda oluşabilen, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, nefropati, retinopati, ayak komplikasyonları ve impotans (Cinsel güçsüzlük) gibi rahatsızlıklar ise kronik komplikasyonlar olarak ifade edilmektedir (Ulukaya, 2007; Baxter, 2008; Nathan, 2008; Turkdiab.org, 2011).

Tedavide kullanılan antidiyabetik ilaçların yan etkileri olarak da değerlendirilebilen akut komplikasyonlar, hastaların yaşam kalitesinin sürdürülebilmesi açısından çok önemlidir. Günümüze kadar yapılan birçok çalışmada, sitagliptinin T2DM hastalarında, glukoz seviyelerini dengelemenin yanında, diyabete bağlı olarak bozulmuş olan lipid profilini düzelterek (trigliserit, kolesterol, lipoprotein düzeyleri) lipotoksisite düzeyini de düşürdüğü ortaya konmaktadır. (Mu vd, 2006; Buteau, 2008). İmmunohistokimyasal ve RT-PCR yöntemleriyle ratlarda yapılan çalışmalarda uzun dönem sitagliptin ile DPP 4 inhibisyonunun GLP-1 ve GIP aktivitelerini artırarak glukoz toleransını olumlu yönde düzeltirken, vücut dengelerini bozmadığı belirtilmektedir. Ayrıca

sitagliptin, glukotoksiteye bağlı oluşabilecek insülin gen ekspresyonunun baskılanmasını önleyerek, β hücrelerinde insülin biyosentezini uyarmakta (Fontes vd, 2010) ve insülin direncini azaltmaktadır (Hazman, 2011). Sitagliptinin bu şekilde glisemik kontrolü sağlamasında, pankreas alfa ve beta hücrelerini koruması ve bu hücrelerde kitle ve fonksiyon artışına neden olmasından kaynaklanabileceği ifade edilmektedir (Liu vd, 2009; Mu vd, 2009).

Diyabet tedavisinin en önemli akut komplikasyonlarından biri olan hipoglisemi, diğer oral antidiyabetik ajanlarla kıyaslandığında sitagliptin tedavisi uygulanan hastalarda daha az görülmektedir. Sitagliptinle DDP 4 inhibisyonu sonucu glukoz bağımlı aktif GLP-1 düzeylerinin yükselmesi, pankreatik insülin sekresyonunu tetikleyerek insülin düzeylerini artırmakta, glukagon sekresyonunu baskılamakta ve bu sayede karaciğeri uyarak glukoz üretimini azaltmaktadır. Böylelikle sitagliptin diğer oral antidiyabetik ilaçlara oranla daha az hipoglisemi riski taşımaktadır (Barnet, 2006; Vilsbell, 2008). Başka bir ifadeyle sitagliptin etkisi ile artan GLP-1 seviyeleri, pankreastan kandaki glukoz düzeyine bağlı olarak insülin salgılattığı için, glukoz seviyeleri normale döndüğünde GLP-1 seviyeleri de dengeye gelmekte, böylelikle kan şekerinin çok düşmesine yani hipoglisemiye sebep olmamaktadır. Böylece sitagliptin bu özelliği ile diğer oral antidiyabetik ilaçlara göre daha avantajlı görünmektedir.

Sitagliptinin diğer oral antidiyabetik ilaçlara göre avantajlarından birisi de β hücrelerine olan etkisidir. Çünkü geleneksel olarak kullanılan oral antidiyabetikler, T2DM hastalık tanısı konduğunda ortalama %50'si hasar görmüş β hücrelerinde apoptozisi durduramamakta ve böylelikle hastaların çoğu tanı konduktan sonraki yaklaşık 10 yıllık tedavinin sonunda insülin terapisine ihtiyaç duymaktadırlar (UKPDS Group, 1995). Sitagliptin gibi ikretine dayalı tedavilerin ise, β hücrelerinde apoptozisi durdurduğu gibi aynı zamanda β hücrelerinde kütle ve fonksiyon artışı da sağlayarak, ideal bir oral antidiyabetik ilaç profili ortaya koyduğu belirtilmektedir (Garber, 2008; Xu vd, 2008; Mu vd, 2009).

Sitagliptinin kronik komplikasyonlara etkisi ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu çalışmalardan biri olan miyokardial iskemi oluşturulmuş deney hayvanlarında sitagliptinin miyokardial enfarktüse (kalp krizi) etkisinin incelendiği bir araştırmada, kontrol grubuna göre sitagliptin uygulanan grupta kalp krizi görülme oranının önemli düzeyde (24,3 %) düştüğü belirtilmektedir. Sitagliptinin bu koruyucu etkisini hücrelerde ikincil haberci olarak görev yapan cAMP seviyelerini artırarak, cAMP bağımlı protein kinaz A (PKA) aktivasyonu aracılığı ile gerçekleştirebildiği rapor edilmektedir (Ye vd, 2010).

Ateroskleroz (damar sertliği) hastalığına sahip T2DM'lu bireylerde sitagliptinin, koroner kalp rahatsızlıkları ile ilgili parametreleri nasıl etkilediğini araştıran bir çalışma yapılmıştır (Tan ve Tan, 2008). Bu çalışmada sitagliptinin glisemik kontrolü sağlarken, bununla korelasyon içinde C-reaktif protein (CRP) ve interlökin-6 (IL-6) düzeylerini düşürerek enfarktüs riskini azalttığı belirtilmektedir. Ayrıca günde 100 mg uygulanan sitagliptin tedavisinin ateroskleroz hastaları için risk faktörü olan monokemosit kemotatik protein-1 (MCP-1) ve myeloperoksidaz (MPO) aktivitelerini düşürerek kardiyovasküler koruma sağladığı ifade edilmektedir.

T2DM hastalarında oluşan böbrek hasarlarında sitagliptinin etkileri hakkında fikir sahibi olabilmek amacıyla diabetik ratlarda yapılan bir çalışmada, diabetik ratlarda renal iskemi reperfüzyon (böbrekteki kan miktarını veya kan dolaşımını azaltma) ile böbreklerde hasar oluşturulmuştur. Sonrasında uygulanan sitagliptin tedavisinin, böbrekte oluşan hasarla birlikte seviyeleri artan lipid peroksidasyonu ve nitrik oksit düzeylerini, ksantinoksidaz ile MPO aktivitelerini azaltırken, glutatyon, süperosit dismutaz, katalaz gibi antioksidan düzeylerini artırdığı belirtilmektedir. Diabetik ratlarda oluşturulan böbrek hasarına sitagliptinin koruyucu etkisi olduğu histopatolojik bulgularla da gösterilmiştir (Vaghasiya vd, 2011).

Diabetik alzheimer hastalarında sitagliptin tedavisinin olası etkileri hakkında fikir edinmek amacıyla, alzheimer'a yatkın transgenik farelerle yapılan bir çalışmada, sitagliptinin beyinde

inflamasyonu ve nitrosatif stresi azaltarak Alzheimer hastalığında görülen olumsuz patolojik durumların oluşumunu geciktirdiği, bu nedenle her iki hastalığın tedavisine de katkı sağlayabildiği rapor edilmektedir (D'Amico vd, 2010).

Sitagliptinin hipertansiyona muhtemel etkilerini belirlemek amacıyla deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda, bu antidiyabetik ajanın damar içi kan basınçlarındaki yükselişlere (hipertansiyon) karşı koruyucu bir rol oynayabileceği belirtilmektedir. Aynı çalışmada sitagliptin ile oksidatif stres ve inflamasyon ilişkisini belirlemek için yapılan çalışmalarda ise, sitagliptinin serum inflamator stokinlerinden TNF α 'nın düzeylerini artırırken, IL-1 β düzeylerini azalttığı, oksidatif parametrelerden serum MDA düzeylerini etkilemediği ama total antioksidan seviyeyi (TAS) azaltarak serumda oksidatif stresi artırdığı belirtilmektedir (Ferreira vd, 2010). Sitagliptinin oksidatif strese etkisini belirlemek üzere yapılan başka bir çalışmada ise, diabetik rat pankreas dokularında total oksidan düzeylerinin değişmediği fakat TAS seviyelerinin azalmasına bağlı olarak oksidatif stresin arttığı rapor edilmektedir (Hazman ve Çelik, 2011).

Kısacası sitagliptinin diyabetin hipoglisemi, ağırlık artışı gibi akut komplikasyonları azaltırken, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon gibi kronik komplikasyonlarda koruyucu rol oynadığı, fakat serum ve pankreas dokusunda oksidatif stresi artırdığı söylenebilir.

3. Sonuç

Günümüzde diyabet tedavisinde tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz ve kullanılan birçok antidiyabetik ilaç grubuna rağmen, tedavi sonuçları zaman içerisinde diyabetin doğası gereği kötüye gidebilmektedir. T2DM tedavisinde başlangıç olarak tercih edilen antidiyabetik ajanın genel olarak; etkinlik uygunsuzluğu, etkinlik süresinin kısıllığı, uyumsuz doz problemleri ve tolerabilite sorunları ile karşılaşmaktadır. Yapılan araştırmalara göre sulfonilüre, meglitinid ve insülin hipoglisemi ve ağırlık artışı; tiyazolidinedionlar ağırlık artışı; metformin ve alfa glukosidaz inhibitörleri ise gastrointestinal problemler gibi komplikasyonlara

neden olabilmektedirler. Glukoz kontrolünün metformin ile sağlanmasında, bahsi geçen yan etkilerin görülme riskini azaltmasına rağmen, tedavi sürecinde aradan zaman geçtikçe, metforminin etkinliğinde azalma görülebilmektedir (Nathan vd, 2008; Vilsbell, 2008). Mevcut oral antidiyabetiklerle oluşan yan etkilerin (kilo artışı, hipoglisemi, ödem ve sindirim sistemi problemleri gibi), tedavide sitagliptin kullanıldığında azalıyor olması, araştırmaların bu yeni tedavi seçeneğine odaklanmasına neden olmuştur.

Sitagliptinin diyabetin erken döneminde monoterapi şeklinde, metformin, tiazolidinedion, sülfonilüre ve insülin gibi diğer antidiyabetik ilaçların glisemik kontrolü sağlayamadığı durumlarda ise ek tedavi olarak kullanılması önerilmektedir.

Sitagliptin, monoterapilerde ve diğer oral antidiyabetiklerle uygulanan kombine tedavilerde hipoglisemi indiansının düşük olmasını sağlayan bir ajandır. Fakat sitagliptin-insülin kombine tedavisinin kullanıldığı bir çalışmada (Tablo 2), sadece insülin uygulanan gruba göre kombine tedavi (sitagliptin-insülin) uygulanan grupta yaklaşık iki kat arttığı belirtilmektedir (Vilsboll vd, 2010). Bunun nedeni, kombine tedavi sonucunda plazma insülin seviyelerinin olması gerekenden fazla yükselmesi olabilir. Çünkü insüline ek olarak uygulanan sitagliptin de insülin düzeylerini artırmaktadır. Diğer oral antidiyabetik ajanlarla birlikte başarılı bir şekilde uygulanabilen sitagliptinin, insülinle de daha başarılı bir şekilde kullanılabilmesi için değişik insülin dozlarıyla sitagliptin kombine tedavisinin etkilerinin araştırılması T2DM tedavisinde yeni tedavi protokolleri geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

Yapılan birçok çalışma göstermektedir ki sitagliptin; hastaların kilo almalarını önleyerek ve hipoglisemi riskini azaltarak (insülin-sitagliptin kombine tedavisi hariç), güvenilir, tolare edilebilir bir ilaç profili çizmektedir. Aynı zamanda in vitro çalışmalarda sitagliptinin insülin direncini azaltmanın yanında, diyer oral antidiyabetiklere oranla daha etkili bir şekilde pankreatik beta hücre kütlelerini artırdığı ve beta hücre fonksiyonlarını koruduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte

sitagliptinin diğer antidiyabetik ilaçlarda olduğu gibi sekonder yetmezlik yapıp yapmadığı, etkilerinin tedavi sürecinde ne kadar devamlılık göstereceği konularında uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ayrıca T2DM modeli oluşturulan ratlarda sitagliptinin oksidatif strese ve inflamasyona dair belirlenen olumsuz etkileri ayrıca araştırılmalı, bu etkileri kompanse edebilecek muhtemel tedavi protokolleri (antioksidan takviyesi gibi) geliştirilmelidir.

Kaynaklar

- 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.
- Ahren B., 2007. DPP-4 inhibitors. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 21(4), 517-533.
- Aschner P., Katzeff H.L., Guo H., Sunga S., Williams-Herman D., Kaufman K.D., Goldstein B.J., 2010. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 12, 252-261.
- Aschner P., Kipnes M.S., Luncford J.K., Sanchez M., Mickel C., Williams-Herman D.E., 2006, Effect of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin as Monotherapy on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes, *Diabetes Care*, 29, 2632-2637.
- Barnet A., 2006, DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes, *Int. J. Clin. Pract*, 60(11), 1454-1470.
- Başkal N., 2007. Diyabet Tedavisinde Yeni Açılımlar. *Endokrinolojide Diyalog*, 4 (Özel Sayı), 215-222.
- Baxter M., 2008. Treatment of Type 2 Diabetes: a Structured Management Plan. *Adv. Ther.*, 25(2), 106-114.
- Bergman A.J., Stevens C., Zhou Y.Y., Yi B., Laethem M., De Smet M., Snyder K., Hilliard D., Tanaka W., Zeng W., Tanen M., Wang E.Q., Chen L., Winchell G., Davies M.J., Ramael S., Wagner J.A., Herman G.A., 2006. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Multiple Oral Doses of Sitagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study in healthy male Volunteers, *Clinical Therapeutics*, 28(1), 55-72.
- Buteau J., 2008. GLP-1 receptor signaling: effects on pancreatic β -cell proliferation and survival, *Diabetes*

- & Metabolism, 34, 73-77.
- Creutzfeldt W., 2005. The [pre-] history of the incretin concept, *Regul. Pept*, 128, 87-91.
- D'Amico M., Filippo C.D., Marfella R., Abbatecola A.M., Ferraraccio F., Rossi F., Paolisso G., 2010. Long-term inhibition of dipeptidyl peptidase-4 in Alzheimer's prone mice, *Experimental Gerontology*, 45, 202-207.
- Deacon C.F., 2007. Dipeptidyl peptidase 4 inhibition with sitagliptin: a new therapy for type 2 diabetes, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16, 533-545.
- Deacon C.F., 2005. What do we know about the secretion and degradation of incretin hormones?, *Regul Pept.*, 128, 117-124.
- Delibaş N., Kılınç İ., 2003. İnsulin ve Gliklazid Tedavisinin Streptozotosin Diabetik Rat Hipokampuslarında Lipid Peroksidasyonuna Etkisi, *Türk Biyokimya Klinik Dergisi*, 1(1), 33-39.
- Derosa D., Maffioli P., Sibilla A.T., Ferrara I., Ragonese P.D., Quercic F., Franzetti I.G., Gadaletta G., Ciccarelli L., Piccinini M.N., D'Angelo A., Arrigo F.G., 2010. Effects of sitagliptin or metformin added to pioglitazone monotherapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients, *Metabolism Clinical and Experimental*, 59, 887-895.
- Dore D.D., Seeger J.D., Arnold Chan K., 2009. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide, *Curr Med Res Opin.*, 25(4), 1019-27.
- Doupis J., 2008. DPP4 Inhibitors: a New Approach in Diabetes Treatment, *Adv. Ther*, 25 (7), 627-643.
- Ferreira L., Teixeira-de-Lemos E., Pinto F., Parada B., Mega C., Vala H., Pinto R., Garrido P., Sereno J., Fernandes F., Santos P., Velada I., Melo A., Nunes S., Teixeira F., Reis F., 2010. Effects of Sitagliptin Treatment on Dysmetabolism, Inflammation, and Oxidative Stress in an Animal Model of Type 2 Diabetes (ZDF Rat), *Mediators of Inflammation*, Volume Article ID 592760, 11 pages, DOI: 10.1155/2010/59276
- Fontés G., Hagman D.K., Latour M.G., Semache M., Poirout V., 2010. Lack of preservation of insulin gene expression by a glucagon-like peptide 1 agonist or a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor in an in vivo model of glucolipotoxicity, *Diabetes Res Clin Pract.*, 87(3):322-8.
- Garber A.J., 2008. Glucagon like peptide 1 based therapies: new developments and emerging data, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 10 (suppl. 3), 22-35.
- 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.
- Hanefeld M, Herman GA, Wu M et al. Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes. *CurrMedRes Opin*. 2007; 23:1329-1339.
- Hazman Ö., 2011. Oral antidiyabetik ilaç Sitagliptin'in oksidan-antioksidan denge üzerine etkisinin deneysel tip 2 diyabet modeli oluşturulan ratlarda araştırılması", *Biyokimya Anabilim Dalı (Vet.)*, Doktora Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
- Hazman Ö., Çelik S., 2011, Tip 2 Diyabetli Ratlarda Sitagliptinin Oksidatif Stres Üzerine Etkisi", *V.Ulusal Veteriner Biyokimya ve Klinik Biyokimya Kongresi*, AYDIN, 6-8 Eylül, S21.
- Herman G., Hanefeld M., Wu M., Chen X., Zhao P., Stein P., 2005. Effect of MK-0431, a dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor, on glycemic control after 12 weeks in patients with T2DM, *Diabetes*, 54 (suppl 1), A134.
- Hermansen K., Kipnes M., Luo E., Fanurik D., Khatamani H., Stein P., 2007. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin, *Diabetes Obes Metab*, 9, 733-745.
- Jabbour S.A., Goldstein B. J., 2008. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: blocking renal tubular reabsorption of glucose to improve glycaemic control in patients with diabetes, *Int J Clin Pract*, 62, 8, 1279-1284.
- James M., Woods J., Zhou Y.P., Roy R.S., Li Z., Zycband E., Feng Y., Zhu L., Li C., Howard A.D., Moller D.E., Thornberry N.A., Zhang B.B., 2006. Chronic Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 With a Sitagliptin Analog Preserves Pancreatic β -Cell Mass and Function in a Rodent Model of Type 2 Diabetes, *Diabetes*, 55, 1695-1704.
- Kavak S., 2008. Roziglitazonun Diyabetik Sıçan Papiller Kalp Kasının Mekanik ve Elektriksel Aktiviteleri Üzerine Etkisi (Doktora Tezi), *Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı*, Adana
- Kurt İ., 2003. Glikozile hemoglobin(HbA_{1c}) ölçümü ve diabetes mellitusun uzun dönem glisemik kontrolünde kullanılması. *Gülhane Tıp Dergisi*, 45 (4), 387-395.
- Liu X., Harada N., Yamane S., Kitajima L., Uchida

- S., Hamasaki A., Mukai E., Toyoda K., Yamada C., Yamada Y., Seino Y., Inagaki N., 2009., Effects of long-term dipeptidyl peptidase-IV inhibition on body composition and glucose tolerance in high fat diet-fed mice, *Life Sciences*, 84, 876–881.
- Mannucci E., Pala L., Ciani S., Bardini G., Pezzatini A., Sposato I., Cremasco F., Ognibene A., Rotella C.M., 2005. Hyperglycaemia increases dipeptidyl peptidase IV activity in diabetes mellitus, *Diabetologia* 48, 1168–1172.
- Matveyenko A.V., Dry S., Cox H.I., Moshtaghian A., Gurlo T., Galasso R., Butler A.E., Butler P.C., 2009. Beneficial endocrine but adverse exocrine effects of sitagliptin in the human islet amyloid polypeptide transgenic rat model of type 2 diabetes: interactions with metformin, *Diabetes*, 58(7), 1604-1615.
- 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 S.A., Campbell R.K., 2007. The Physiology of Incretin Hormones and the Basis for DPP-4 Inhibitors, *Diabetes Educator*, 33, 55–66.
- Meester I.D., 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.
- Miller S.A., Onge E.L., 2006. Sitagliptin: A Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes, *Ann Pharmacother*, 40, 1336-43.
- Mistry, G. C., Bergman, A. J., Zheng, W., Hreniuk, D., Zinny, M. A., Gottesdiener, K. M., Wagner J.A., Herman G.A., Ruddy M., 2008. Sitagliptin, an dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, does not alter the pharmacokinetics of the sulphonylurea, glyburide, in healthy subjects, *Br. J. Clin. Pharmacol*, 66, 36–42.
- Mohan V., Yang W., Son H.Y., Xu L., Noble L., Langdon R.B., Amatruda J.M., Stein P.P., Kaufman K.D., 2009. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 83, 106–116.
- Mu J., Petrov A., Eiermann G.J., Woods J., Zhou Y.P., Li Z., Zycband E., Feng Y., Zhu L., Roy R.S., Howard A.D., Li C., Thornberry N.A., Zhang B.B., 2009. Inhibition of DPP-4 with sitagliptin improves glycemic control and restores islet cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes, *European Journal of Pharmacology*, 623(1-3), 148-54.
- Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. (2008) Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: A consensus algorithm for the initiation and adjustment. *Diabetologia*, 51, 8-11
- Nauck M.A., Meininger G., Sheng D., Terranella L., Stein P.P., 2007. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulphonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial, *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 9, 194–205.
- Nonaka K., Kakikawa T., Sato A., Okuyama K., Fujimoto G., Kato N., Suzuki H., Hirayama Y., Ahmed T., Davies M.J., Stein P.P., 2008. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 79, 291–298.
- Raz I., Chen Y., Wu M., Hussain S., Kaufman K.D., Amatruda J.M., Langdon R.B., Stein P.P., Alba M., 2008. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes, *Curr Med Res Opin.*, 24:537–550.
- Raz I., Hanefeld M., Xu L., Caria C., 2006, Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus, *Diabetologia*, 49, 2564-2571.
- Rosenstock J., Brazg R., Andryuk P.J., Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study, *Clin Ther*, 28(10), 1556–1568.
- Ryskjaer J., Deacon C.F., Carr R.D., 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,
- Scott R., Herman G., Zhao P., Chen X., Wu M., Stein P., 2005. Twelve-week efficacy and tolerability of MK-0431, a dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor, in the treatment of T2DM (T2D) (abstract 41-OR), *Diabetes*, 54(suppl 1), A10-11.
- Scott R., Loeys T., Davies M.J., Engel S.S., 2007. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 10, 959–969.
- Turkdiab.org, 2011, <http://www.turkdiab.org/page.aspx?u=4&s=49>, 21.10.2011.

- Ükinç K., Gürlek A. Umsan A., 2007. Yeni Antidiyabetik İlaçlar. Hacettepe Tıp Dergisi, Cilt 38, Sayı 3, 113-120.
- UKPDS Group, United Kingdom Prospective Diabetes Study Group, (1995) U.K. prospective diabetes study 16: Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease, *Diabetes*, 44, (11), 1249-1258.
- Xu L., Man C.D., Charbonnel B., Meninger G., Davies M.J., Williams-Herman D., Cobelli C., Stein P.P., 2008. Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on beta-cell function in patients with type 2 diabetes: a model-based approach, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 10, 1212–1220.
- Verspohl E.J., 2009, Novel therapeutics for type 2 diabetes: Incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, *Pharmacology & Therapeutics*, 124, 113–138.
- Vilsbell T., 2008. Initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase 4 inhibitör and metformin for patients with type 2 diabetes mellitus, *Expert. Rev. Endocrinaol. Metab.*, 3, 13-19.
- Vilsbøll T., Rosenstock J., Yki-Järvinen H., Cefalu W.T., Chen Y., Luo E., Musser B., Andryuk P.J., Ling Y., Kaufman K.D., Amatruda J.M., Engel S.S., Katz L., 2010. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 12, 167–177, 2010.
- Vilsboll T., Krarup T., Deacon C., Madsbad S., Holst J., 2001. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagons-like peptide 1in type 2 diabetic patients, *Diabetes*, 50. 609-13.
- Williams-Herman D., Johnson J., Teng R., Luo E., Davies MJ., Kaufman KD., Goldstein BJ., Amatruda JM., 2009. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: a 54-week study, *Curr. Med. Res. Opin.*, 25(3), 569-83.
- Yu B., Wang A., 2008. Glukagon-like peptide 1 based therapy for type 2 diabetes. *World J. Pediatr.*, 4(1), 8-13.
- Ye Y., Keyes K.T., Zhang C., Perez-Polo J.R., Lin Y., Birnbaum Y., 2010. The myocardial infarct size limiting effects of sitagliptin is PKA-dependent, whereas the protective effect of pioglitazone is partially dependent on PKA, *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 298(5), H1454-65.
- Vaghasiya J., Sheth N, Bhalodia Y, Manek R, 2011, Sitagliptin protects renal ischemia reperfusion induced renal damage in diabetes, *Regulatory Peptides*, 166, 48–54
- Tan L., Tan S., 2008. Sitagliptin Decreases C-reactive Protein, Monocyte Chemotactic Protein-1, Myeloperoxidase activity, and Interleukin-6 in Diabetics with atherosclerosis, *Journal of Clinical Lipidology*, 2, 5S.