

DPP-4 İnhibitörleri ve Diabetes Mellitus Tedavisi

Uğur Bilge*

*Yrd.Doç.Dr. Osman Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD, Eskişehir

ÖZET

Tip 2 diabetes mellitus (DM), insülin rezistansı ve β -hücre disfonksiyonu ile karakterize kronik bir hastalıktır. Dipeptidil peptidaz- 4 (DPP-4) inhibitörleri tip 2 DM tedavisi için tasarlanmış, inkretin sistemi tabanlı yeni nesil antihyperglisemik ajanlardır. Bu ilaçlar glukoz düşürücü etkilerini DPP-4 aracılı aktif inkretinlerin özellikle Glucagon like peptid-1 (Glukagon benzeri peptid-1, GLP-1)'in aktif degradasyonunu önleyerek ve gıda-uyarıcılı insülin salınımını güçlendirerek gösterdiği düşünülmektedir. Günümüz çalışmalarına göre DPP-4 inhibitörleri, insülin sekresyonunu uyarırken glukagon sekresyonunu baskılamaktadır. Yine çalışmalara göre β -hücre kitlesi hem proliferasyonla hem de apoptozisin azalmasıyla artabilmektedir. Genellikle iyi tolere edilirler ve düşük hipoglisemi riski ve bazı çalışmalara göre de kilo kaybı ile ilişkilidirler. Uzun dönem klinik tecrübe, yan etkileri ve kardiyovasküler mortalite ve morbidite üzerine çalışmalara gelecekte ki kullanımları açısından gerek vardır.

Anahtar Kelimeler: Dipeptidil peptidaz-4, Diabetes Mellitus

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is a chronic disease characterized with insulin resistance and β - cell dysfunction. The dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitors are the novel class of antihyperglycaemic agents based on incretin system which were developed for the treatment of type 2 diabetes mellitus. The glucose-lowering effect of these agents is thought as to make the augmentation of nutrient-stimulated insulin release through inhibition of the DPP-4-mediated degradation of the active form of incretins, particularly glucagon-like peptide-1(GLP-1). Results of the recent studies show that DPP-4 inhibitors stimulate insulin secretion and inhibit glucagon secretion. In the light of studies pancreatic β -cell mass can be increased by both proliferation and inhibition of apoptosis. They are usually well tolerated, with a lower risk of hypoglycaemia and with weight loss in some studies. Long-term clinical experiences and side effects and studies based on cardiovascular mortality and morbidity are needed for their future usage.

Key words: Dipeptidil peptidaz-4, Diabetes Mellitus

Bilge U. DPP-4 İnhibitörleri ve Diabetes Mellitus. TJFMPC, 2012;6(3):45-48.

Giriş

Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) çevresel ve genetiksel faktörlerin önemli olduğu heterojen bir hastalıktır ¹. Erken evrede başlayan insülin rezistansı yanında ² pankreatik β -hücre disfonksiyonu ³ da DM patogeneğinde önemli bir rol oynar. DM'in doğal seyrinde; plazma insülin cevabının artmış olması, β -hücre fonksiyonunun normal olduğu anlamına gelmez.

Yapılan çalışmalara göre β -hücre yetersizliği düşünüldenden daha şiddetli ve daha erken oluşur. Tip 2 DM, insülin rezistansı, pankreatik insülin sekresyonunda azalma, kontrolsüz hepatik glukoz üretimi ve diğer hormonal bozukluklarla giden progresif bir hastalıktır. Pankreatik β -hücre disfonksiyonu United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmasıyla daha açık hale getirilmiştir. UKPDS çalışması göstermiştir ki, Tip2 DM'li hastalar tanı aldıklarında pankreatik β -hücre fonksiyonunun yarısını kaybetmiştir ve bu kayıp çalışmalara göre %80'leri de bulabilmektedir. ^{2,4,5} Kas ve karaciğerdeki insülin direnci ve β -hücre yetmezliği DM

İletişim adresi: Uğur Bilge; Yrd.Doç.Dr. Osman Gazi

Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD, Eskişehir; E-mail:

dr_ubilge@windowslive.com; Tlf: 0533-713 70 44

Geliş Tarihi: 27.02.2012

Kabul Tarihi:24.06.2012

gelişimindeki üçlü sac ayağını oluşturur. Hiperglisemi ve kötü metabolik kontrol insülin duyarlılığında azalmaya yol açar fakat progresif β -hücre yetmezliği hastalık progresyonunun hızını belirler⁶. Sülfonilüreler, biguanidler, α -glukozidaz inhibitörleri, meglitinidler, DPP-4 inhibitörleri ve tiazolidinedionlar, DM tedavisinde yer alan oral hipoglisemik ajanlardır.¹ DPP-4 inhibitörleri bu grup içinde Tip 2 DM tedavisinde kullanılmaya başlanan yeni grup antihiperglisemik ajanlardır.⁷

GLP-1(Glucagon like peptide-1, Glukagon benzeri peptid-1) ekzojen olarak verildiği zaman diabetik hastada kan glukozunu normaleştirebilen bir inkretin hormondur.⁸ GLP-1, yemek sonrası enteroendokrin L hücrelerinden salınarak dolaşıma karışır ve glukoz bağımlı insülin salınımını artırır fakat bu etkisi Dipeptidil Peptidaz-4 (DPP-4) tarafından hızlı inaktivasyonu nedeniyle kısadır.^{9,10} DPP-4 inhibitörleri, özellikle GLP-1'in aktif formunun DPP-4 aracılı degradasyonunu inhibe eder ve intakt peptid oranı yükselir buna bağlı olarak gıda ilişkili insülin salınımını artırır ve antihiperglisemik etki ortaya çıkar.^{9,11}

GLP-1 insülin sentezini ve pro-insülin gen ekspresyonunu regüle ederken en az iki adacık hormonunun daha, glukagon ve somatostatin, salınımını regüle eder. Adacık dışı fonksiyonları olarak santral sinir sistemi stres cevabında, hipotalamopitüiter fonksiyonda ve gastrik boşalmanın baskılanmasında rol oynar.^{10,12}

Özetlemek gerekirse GLP-1 glukoz toleransını α ve β -hücre fonksiyonunu iyileştirerek sağlar ve bunu da glukoz bağımlı insülin stimülayonunu ve glukagon sekresyonunu baskılayarak yapar. Aynı zamanda gastrik boşalmayı yavaşlatma ve iştahı baskılama gibi pankreas dışı etkileri de vardır.⁷ GLP-1'in endokrin pankreas, kalp ve mide üzerinde direkt etkileri varken karaciğer ve kas üzerine etkileri indirekt yoldandır.¹³ GLP-1'in periferik dokular üzerinde ki direkt ve indirekt etkileri Şekil-1'de özetlenmiştir.

İnkretin etkisi tip 2 DM'de azalmıştır. GLP-1 konsantrasyonunu arttırmak tip 2 DM'li hastalarda plazma glukozunu düşürebilir hatta normaleştirebilir.¹⁴ GLP-1'in antidiabetojenik etkisini geliştirmek, DPP-4 tarafından hızlı inaktivasyonu nedeniyle güçtür. Bunun için 3

yaklaşım denenebilir; 1- GLP-1'in devamlı infüzyonu 2-DPP-4'e dirençli GLP-1 analoglarının kullanımı 3- DPP-4 inhibe eden bileşiklerin kullanımı.¹⁵

DPP-4 inhibitörleri inkretin bazlı tedaviler içinde DM tedavisinde güncel olarak kullanılmaktadır. Şu an için dünya da 5 farklı seçenek mevcuttur; sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin ve linagliptin.⁷ Bunlardan sitagliptin ve vildagliptin Türkiye'de de bulunmaktadır. Bu makalede DPP-4 inhibitörlerinin DM tedavisinde ki yerleri ve olası ek faydaları üzerinde durulacaktır.

DPP-4 inhibisyonu ve Etkileri

DPP-4 inhibisyonu inkretinlerin hızlı yıkımını önleyen ve DM tedavisinde umut veren terapotik bir hedef olarak görünmektedir. DPP-4 inhibitörleri anti-hiperglisemik etkilerini inkretinlerin konsantrasyonlarını ve etkilerini uzatarak gösterirler. DPP-4 inhibitörleri oral olarak aktif, düşük moleküler ağırlığı olan ve plazma DPP-4 aktivitesinin %90'dan fazlasını 24 saatten fazla inhibe edebilen moleküllerdir. Bu ajanlar aktif inkretin seviyelerini hızlı degradasyonu önleyerek artırır. Böylece endojen inkretinde artışa bağlı olarak pankreatik insülin rezervinin tamamen tükenmediği erken evre DM tedavisinde etkili olurlar.^{14,16} DPP-4 inhibitörlerinin uygulandığı hayvan modellerinde; açlık ve tokluk glukoz kontrolünde düzelmeye, plazma insülin seviyelerinde ve pankreatik insülin içeriğinde artış saptanmıştır.^{17,18,19} Kronik DPP-4 (2-3 ay) tedavisinin hücre proliferasyonunu uyararak ve apoptozisi azaltarak β -hücre kitlesini arttırdığı da yine hayvan deneylerinde gösterilmiştir.^{20,21,22} Tip 2 DM'li hastalarda yapılan takip süreleri yaklaşık 2 yıl olan çalışmalarda adacık hücre fonksiyonunda ve açlık ve postprandial ölçümlerde düzelmeler görülmüştür.²³

DPP-4 inhibitörlerinin anti-diabetik etkinliklerini sağlayan başka bir mekanizmada biyolojik olarak aktif GLP-1 ve GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) seviyelerini yemek sonrası arttırmasıdır. DPP-4 inhibitörleri aynı zamanda glukagon salınımını da baskılar ve böylece hepatik glukoz salınımını azaltır. Bu olay diabetin kötüleşmesinde glukagon artışının da ilişkili olması nedeniyle

önemlidir. ^{15,24,25} DPP-4 inhibisyonu Tip-2 DM'li hastalarda α ve β -hücrelerinin hipoglisemiye uygun cevap vermesini sağlar. Bunun da ötesinde α hücrelerinin hiperglisemiye karşı olan baskılayıcı, hipoglisemiye karşı olan uyarıcı etkilerini artırır. Bu verilere göre DPP-4 inhibitörleri hipoglisemi riskini azaltabilmektedirler. ^{4,6,26} DPP-4, aynı zamanda T-lenfositler üzerinde de eksprese edilir ve CD26 olarak da bilinir. DPP-4'ün T hücre aktivasyonu, T-hücre proliferasyonu ve kemotaksis üzerine etkileri olduğu bilinse de DPP-4 inhibisyonunun burada ki etkisi tam açıklığa kavuşturulamamıştır. DPP-4 inhibitörlerinin tip 2 DM hastalarında kullanımında immunolojik bir yan etkileri olmadığı kabul edilmektedir. ¹⁴

DPP-4 inhibitörlerinin DM tedavisinde kullanımları;

DPP-4 inhibitörleri Tip2 DM tedavisinde kullanılmaya başlanan yeni sınıf oral anti diabetik (OAD) ajanlardır. American Association of Clinical Endocrinologists klavuzu, inkretin bazlı tedavileri hem bakir hem de diğer oral antidiyabetik ajanlarla tedavi edilmekte olan hastalarda kombinasyon olarak kullanımını önermektedir. Tedavi almayan hastalarda DPP-4 inhibitörleri; başlangıç HbA1C'si %6-7 olanlarda monoterapi olarak, HbA1C > %7 olanlarda ise kombinasyon tedavisi olarak önerilmektedir. Metformin ile kombinasyonlarında HbA1C değerinde monoterapiye göre anlamlı düşüş sağlarlar. ²⁷ DPP-4 inhibitörleri, metformin, Tiazolidindion veya sülfonilüre tedavisine ek olarak HbA1C değeri hedef değerde (<%6.5) olmayan hastalarda kullanılabilir. ²⁸ Metformine sülfonilüre eklenmesi monoterapiye göre 5 kat daha fazla hipoglisemi riskine neden olur. Post-prandiyal hipergliseminin hedeflendiği tedavilerde hipoglisemi riski düşük olduğundan metformin ile kombinasyonda sülfonilürelerin yerine kullanılabilirler. ²⁹ Yine başka bir kılavuza göre; 70 yaş üstü diabetik hastalarda sülfonilüreler beklenmedik hipoglisemiye neden olabileceklerinden, DPP-4 inhibitörleri metformine ek olarak önerilmektedir. ³⁰ Türkiye'de bu grup ilaçlardan sitagliptin ve vildagliptin bulunmaktadır. Sitagliptin plasebo ile karşılaştırıldığında hemoglobin A1C

(HbA1C)'yi %0.5-%0.9 oranında, açlık plazma glukozunu 12-13 mg/dl, 2 saatlik tokluk glukozunu ise 49 mg/dl olarak azaltır. ^{4,30} Vildagliptin HbA1C'yi %0,5-1,1 oranında, açlık plazma glukozunu ise 11-23 mg/dl olarak azaltabilir. DPP-4 inhibitörleri, metformin, sülfonilüre ve tiazolinedionlar ile kombine kullanılabilirler ve plaseboya göre anlamlı HbA1C düşüşleri sağlarlar. ^{26,30,31} Hem sitagliptinin hem de vildagliptinin tek başına kullanımlarında vücut ağırlığı üzerine etkileri yoktur yani kilo alımı yapmazlar. ^{4,31,32}

DPP-4 İnhibitörleri ve Güvenilirlik

DPP-4 inhibitörleri kilo artışı yapmazlar ve renal yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması ile kullanılabilirler. Gastrointestinal yan etkileri azdır ve spesifik olarak kardiyovasküler hastalıklar hakkında henüz yeterli çalışma olmamasına rağmen kardiyovasküler olaylarda azalma ile ilişkili görünmektedirler. ²⁹

DPP-4 inhibitörleri etkin glisemik kontrol sağlarken hipoglisemi riskleri düşüktür. Vücut ağırlığı üzerine nötral etkilerinin olması yanında günlük tek doz olarak kullanılmaları nedeniyle (sitagliptin, saxagliptin, alogliptin) hasta uyumunu da arttırmırlar. DPP-4 inhibitörleri glukagonu baskılar ve Tip-2 DM'nin patogenezinin her safhasında etkili görünmektedirler.

β - hücre yetersizliğine rağmen glukagonu baskılaması nedeni ile insülin ile kombine kullanılabilir ve insülin dozunun azaltılmasını sağlayabilirler. ³³ Yapılan 24 haftalık bir çalışmada devam eden insülin tedavisine ek olarak verilen sitagliptin tedavisini hastaların iyi tolere ettiği ve glisemik kontrolde düzelme sağladığı bildirilmiştir. Çalışma sonunda hastaların bazal vücut ağırlıklarında belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir. ³⁴

Sitagliptin ve glipizid ile yapılan çalışmalarda ise sitagliptinin sülfonilüre tedavisine göre daha az hipoglisemi yaptığı, sülfonilüre tedavisinin kilo arttırıcı etkisinin aksine kilo kaybı sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca HbA1C değerlerindeki düşüşler benzer bulunmuştur. ^{35,36} DPP-4 inhibitörü ve metformin sabit doz kombinasyonu yurtdışında bulunmaktadır. ³² Saxagliptin ile yapılan bazı çalışmalarda, küçük boyutta, geriye dönüşlü, doz bağımlı olarak absölu lenfosit sayısında düşüşler

belirlenmesine rağmen bu etki diğer DPP-4 inhibitörlerinde gözlenmemiştir. Saxagliptin ile belirlenen bu etki 20 mg'ı aşan dozlarda (terapotik dozu 5 mg) gözlenmekle birlikte lokosit sayısı veya nötrofil sayısı üzerinde bir etkisi yoktur ve immün sistemi etkilediğine dair de bir kanıt bulunamamıştır. Erken dönemde sitagliptin ve vildagliptin ile yapılan bir meta analizde her ikisinde de bazı enfeksiyonlarda artış görülmekle birlikte bu artışın üriner sistem enfeksiyonlarında her iki inhibitörle, nazofarenjitte ise sadece sitagliptin ile ilgili olduğu belirtilmiştir. Sonrasında yapılan güvenlik analizlerinde ise plasebo ile karşılaştırıldığında hem sitagliptin hem de vildagliptin ile böyle bir enfeksiyon artışının olmadığı bildirilmiştir.⁷

Sitagliptin, alogliptin ve linagliptin insanlarda belirgin bir metabolizmaya uğramazlar, yaklaşık %80 düzeyinde değişmeden elimine edilirler. DPP-4 inhibitörleri genel olarak renal yoldan atılırlar ve renal yetmezlikte doz ayarlaması ile kullanılabilirler. Hepatik yetmezlikli hastalarda da iyi tolere edilir görünmektedirler.^{7,29} DPP-4 inhibitörlerinin yarılanma ömürleri, doz, metabolizma ve eliminasyon yerleri açısından farklılıkları Tablo 1'de verilmiştir.

DPP-4 inhibitörleri metformin, pioglitazon, rosiglitazon, sülfonilreler ve statinler ile kombine edilebilirler ve belirgin bir ilaç-ilaç etkileşimi oluşturmazlar.⁷

SONUÇ

DPP-4 inhibitörleri yeni sınıf oral anti-diabetik tedavi seçeneğidirler. Diğer tedavi seçenekleri ile karşılaştırıldıklarında daha az hipoglisemi riskine neden olurken benzer glisemik düzelleme sağlarlar. Sülfonilüre tedavisinde görülen hipoglisemi riski DPP-4 inhibitörlerinde daha düşük görünmektedir. Tiazolinedionlarda görülen kemik kırığı, konjestif kalp yetmezliği, kilo alımı gibi risklere, yapılan çalışmalarda rastlanmamıştır. Bu güncel veriler ışığında yan etki açısından daha güvenli görünmektedirler.^{4,7,32,36} DPP-4 inhibitörleri ve diğer oral antidiabetik ilaçların karşılaştırması Tablo2'de verilmiştir.

Klinik kullanıma yeni girmelerine rağmen çalışmalara göre daha az hipoglisemi yapmaları yanında β -hücre fonksiyonu üzerine olumlu etkileri ve glukagonu baskılaması

nedeniyle umut veren tedavi seçeneği olarak görünmektedirler.^{7,15,26} Bu ilaç grubunun glisemik kontrol üzerine faydalı etkileri olmasına rağmen kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi ele alan primer sonlanım çalışmalarının olmaması en büyük eksikliğidir. Uzun süreli çalışmalar ile bu grup ilaçların yan etki profili ve kardiyovasküler sistem üzerine etkileri açısından ele alınmalarına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Mizuno CS, Chittiboyina AG, Kurtz TW, Pershad Singh HA, Avery MA. Type 2 diabetes and oral antihyperglycemic drugs. *Curr Med Chem.* 2008;15(1):61-74
2. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM.. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3574-3578.
3. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe.* *Lancet.* 1999;354:617-621.
4. Freeman JS, Unger J Why and when to implement incretin therapy. *J Fam Pract.* 2008 Sep;57(9 Suppl):S19-25.
5. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care.* 2003;26:881-885.
6. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus Diabetes, Vol. 58, April 2009 :773-795
7. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review.

- Diabetes, Obesity and Metabolism 13: 7–18, 2011.
8. Egan JM, Bulotta A, Hui A ve ark. GLP-1 receptor agonists are growth and differentiation factors for pancreatic islet beta cells. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19: 115–123.
 9. Herman GA, Bergman A, Liu F ve ark. Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Effects of the Oral DPP-4 Inhibitor Sitagliptin in Middle-Aged Obese Subjects. *J Clin Pharmacol* 2006;46:876-886
 10. Ahrén B. Gut peptides and type 2 diabetes mellitus treatment. *Curr Diab Rep.* 2003 Oct;3(5):365-72.
 11. Deacon CF, Danielsen P, Klarskov L. Dipeptidyl Peptidase IV Inhibition Reduces the Degradation and Clearance of GIP and Potentiates Its Insulinotropic and Antihyperglycemic Effects in Anesthetized Pigs. *Diabetes*, Vol. 50, July 2001 p:1588-1597
 12. Egan JM, Bulotta A, Hui H, Perfetti R. GLP-1 receptor agonists are growth and differentiation factors for pancreatic islet beta cells. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19: 115–123.
 13. Holst JJ, LaSella JR. An overview of incretin hormones. *J Fam. Prac* September 2008 · Vol. 57, No. 9 Suppl: S4-S9
 14. Gallwitz B. Review of sitagliptin phosphate: a novel treatment for type 2 diabetes. *Vascular Health and Risk Management* 2007;3(2)
 15. Ahre' N B, Landin-Olsson M, Jansson PA ve ark. Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 Reduces Glycemia, Sustains Insulin Levels, and Reduces Glucagon Levels in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, May 2004, 89(5):2078–2084
 16. Lotfy M, Singh J, Kalász H ve ark. Medicinal Chemistry and Applications of Incretins and DPP-4 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *The Open Medicinal Chemistry Journal*, 2011, 5, (Supple 2-M4) 82-92
 17. Pospisilik JA, Stafford SG, Demuth HU ve ark. Longterm treatment with dipeptidyl peptidase IV inhibitor improves hepatic and peripheral insulin sensitivity in the VDF Zucker rat: a euglycemic hyperinsulinemic clamp study. *Diabetes* 2002; 51: 2677–2683.
 18. Duttaroy A, Voelker F, Merriam K ve ark. The DPP-4 inhibitor vildagliptin increases pancreatic beta cell mass in neonatal rats. *Eur J Pharmacol* 2011; 650: 703–707.
 19. Mu J, Woods J, Zhou YP. 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*, Vol. 55, June 2006 p:1695-1704
 20. Pospisilik JA, Martin J, Doty T ve ark. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 2003; 52: 741–750.
 21. Mu J, Woods J, Zhou YP ve ark. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic beta-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 1695–1704.
 22. Cheng Q, Law PK, de GM, Leung PS. Combination of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 [(S)-1-[(3-hydroxy-1-adamantyl)amino]acetyl-2-cyanopyrrolidine] with the angiotensin II type 1 receptor antagonist valsartan [N-(1-oxopentyl)-N-[[2-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-L-valine] enhances pancreatic islet morphology and function in a mouse model of type 2 diabetes. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 327:683–691.
 23. Van Genugten RE, van Raalte DH, Diamant M. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and preservation of pancreatic islet-cell function: a critical

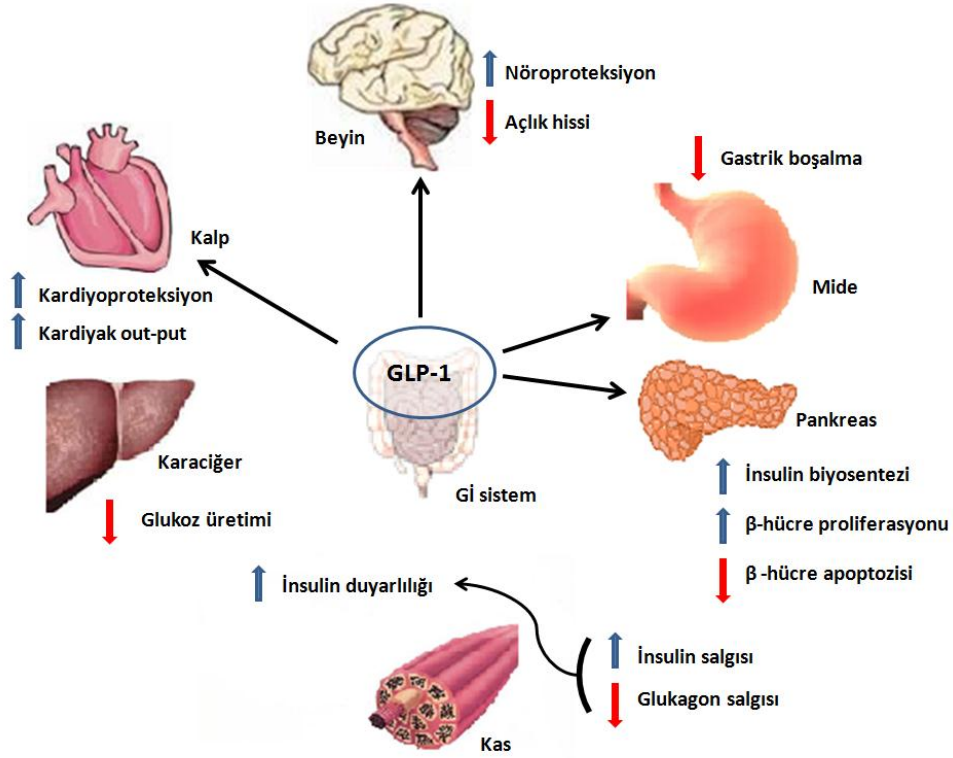
- appraisal of the evidence. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Feb;14(2):101-11
24. Barnett A DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes. *Int J Clin Pract.* 2006 Nov;60(11):1454-70.
25. Mari A, Sallas WM, He YL ve ark. Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves modelassessed beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *J. Clin.Endocrinol. Metab.*, 2005, 90, 4888-4894.
26. Ahrén B, Schweizer A, Dejager S ve ark. Vildagliptin enhances islet responsiveness to both hyper- and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Apr;94(4):1236-43. Epub 2009 Jan 27.
27. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S ve ark. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med.* 2011 May 3;154(9):602-13. Epub 2011 Mar 14.
28. Jellinger PS, Davidson JA, Blonde ve ark. Road maps to achieve glycemic control in type 2 diabetes mellitus: ACE/AACE Diabetes Road Map Task Force. *Endocr Pract.* 2007;13:261–268.
29. Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L ve ark. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract.* 2011 Mar-Apr;17 Suppl 2:1-53.
30. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M ve ark. European diabetes working party for older people 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes Metab.* 2011 Nov;37 Suppl 3:S27-38.
31. Meneghini LF, Orozco-Beltran D, Khunti K ve ark. Weight beneficial treatments for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Nov;96(11):3337-53. Epub 2011 Sep 7.
32. Nathan DM, Buse JB, Mayer BD ve ark. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and adjustment of Therapy. *Diabetes Care* Jan 2009. 32:193–203
33. Mu YM, Misra A, Adam JM ve ark. Managing diabetes in Asia: Overcoming obstacles and the role of DPP-IV inhibitors. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Oct 21. [Epub ahead of print]
34. Vilsbøll T, Rosenstock J, Yki-Järvinen H ve ark. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2010 Feb;12(2):167-77.
35. Nauck MA, Meininger G, Sheng D ve ark. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab.* 2007 Mar;9(2):194-205.
36. T. Seck, M. Nauck, D. Sheng ve ark. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract*, April 2010, 64, 5, 562–576

Tablo 1. DPP-4 inhibitörlerinin yarılanma ömürleri, doz, metabolizma ve eliminasyon yerleri açısından farklılıkları (Referans 7'den adapte edilmiştir.)

İnhibitör	t_{1/2}(saat)	Doz	Metabolizma	Eliminasyon yeri	DPP-4 inhibisyonu
Sitagliptin	8-24	100 mg qd	Belirgin metabolizasyonu yok	Renal (-%80 değişmeden)	Maksimum %97
Vildagliptin	1 ½-4½	50 mg bid	İnaktif metabolitine hidrolize olur (P ₄₅₀ enzim bağımsız)	Renal (%22 değişmeden, %55 primer metabolit)	Maksimum %95
Saxagliptin	2-4 (ana) 3-7(m)	5 mg qd	Hepatik metabolizasyonla aktif metabolitine döner(P ₄₅₀ 3A4/5 üzerinden)	Renal (%12-29 değişmeden, %21-52 primer metabolit)	Maksimum %80
Alogliptin	12-21	25 qd	Belirgin metabolizasyonu yok	Renal (>%70 değişmeden)	Maksimum %90
Linagliptin	10-40	5 mg qd	Belirgin metabolizasyonu yok	Bilier (>%70 değişmeden); <%6 renal	Maksimum %80

Tablo 2. Oral Antidiabetik İlaçların Monoterapi Olarak Kullanımlarında ki Özellikleri (Referans 4 ve 31'den adapte edilmiştir.)

İlaç Grubu	Mekanizma	Örnekler	HbA1C Değişimi Ortalama (%)	Avantajları	Dezavantajları
α -Glukozidaz inhibitörleri	<ul style="list-style-type: none"> Bazı karbohidratların yavaş sindirimi 	Akarboz Miglitol	0.5-0.8	Kilo nötral Hipoglisemi yapmaz	Sık gastrointestinal (GI) yan etki, günde 3 kez kullanım
Biguanidler	<ul style="list-style-type: none"> Hepatik glukoz üretimini azaltır 	Metformin	1.5	Kilo nötral, Lipid profilini düzeltebilir	GI yan etkileri; laktik asidoz (nadir). Renal yetmezlikte kontrendike.
Dipeptidil peptidaz-4 enzim inhibitörleri	<ul style="list-style-type: none"> Inkretinlerin degradasyon inhibisyonu 	Sitagliptin Alogliptin Saxagliptin Vildagliptin	0.5-0.7	Kilo nötral	Tecrübe az, uzun dönem etkinlikleri net değil
Glitinidler	<ul style="list-style-type: none"> Pankreatik insülin sekresyonunu uyarır 	Nateglinid Repaglinid	1-1.5	Kısa süreli etki	Kilo alımı, günde 3 kez kullanım, hipoglisemi
Sülfonilüreler	<ul style="list-style-type: none"> Pankreatik insülin sekresyonunu uyarır 	Acetoheksim id Klorproamid Glimepirid Glipizid Gliburid Tolazamid Tolbutamid	1.5	Hızlı etkili	Kilo alımı, hipoglisemi
Tiazolidinedionlar	<ul style="list-style-type: none"> İnsülin direncini azaltır Hepatik glukoz üretimini azaltır 	Pioglitazon Rosiglitazon	0.5-1.4	Lipid profilini düzeltir. Myokard infarktüs (MI) riskinde azalma (pioglitazon)	Sıvı yüklenmesi, konjestif kalp yetmezliği, Kemik kırıkları, MI riskinde artış (rosiglitazon)



Şekil1. GLP-1'in Periferel Dokular Üzerinde ki Direkt ve İndirekt Etkileri (Referans 12'den adapte edilmiştir.)