

Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri ve Tip 2 Diabetes Mellitusun Tedavisi

Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and the Management of Type 2 Diabetes Mellitus

Julio ROSENSTOCK, MD,^a
Bernard ZINMAN, MD^b

^aDallas Diabetes and Endocrine Center at Medical City, Dallas, Texas, USA
^bMount Sinai Hospital, University of Toronto Toronto, Canada

Yazışma Adresi/Correspondence:
Julio Rosenstock, MD
Dallas Diabetes and Endocrine Center at Medical City,
7777 Forest Ln, C-685, Dallas,
TX 75230, USA
juliorosenstock@dallasdiabetes.com

Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes
14:98-107. © 2007 Lippincott Williams & Wilkins.

AUC konsantrasyon piki altındaki alan
DPP-4 dipeptidil peptidaz-4
APG açlık plazma glukozu
GIP glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid
GLP-1 glukagon-benzeri-peptid-1
HbA1c glikolize hemoglobin
T2DM tip 2 diyabetes mellitus

2007 Lippincott Williams & Wilkins 1752-296X

ÖZET Derlemenin amacı: Oral dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri ile yapılmış son zamanlardaki çalışmalarını gözden geçirmek ve bunların tip 2 diabetes mellitus tedavisindeki rollerini incelemektir. **Son bulgular:** Oral dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri, glukozu karşı α -hücresi ve β -hücresi cevaplılığını artırarak adacık fonksiyonunu iyileştirir ve sonuçta düzelmiş glukozu bağı insülin salgılanmasına ve azalmış ve düzensiz glukagon salınmasına yol açar. Bu ajanların, fizyolojik temelli antihiperglisemik etkileri var görünmektedir ve tip 2 diabetes mellitusun ilerleyici seyirini değiştirebilirler. Klinik çalışmalarda, sitagliptin ve vildagliptinin, monoterapi olarak kullanıldıklarında glikolize hemoglobinde klinik olarak anlamlı azalmalar ile birlikte gösterilmiş ılımlı etkinlikleri vardır. Kombinasyonda veya diğer antidiyabetik ilaçlar (örneğin, metformin, tiazolidinedionlar veya insülin) ile devam eden tedaviye eklendiklerinde umut verici görünmektedirler. Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörlerinin kendileri hipoglisemi veya kilo alma ile ilişkili değildir ve benign bir güvenirlilik profilleri var görünmektedir. **Özet:** Oral dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri, vücut ağırlığına olan nötral etkileri ile birlikte ve diğer ajanlarla ilişkili istenmeyen olaylar olmaksızın, glikolize hemoglobini azaltmadaki etkinlikleri göz önüne alınırsa diyabetin tedavisinde değerli oldukları kanıtlanabilir. Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri adacık fonksiyonunu iyileştiriyor görünmektedir ve diyabetin seyirini düzeltebilirler; ancak bunun, β -hücrelerin korunmasına neden olan devamlı glisemik kontrolü göstermek için uzun-sürelili kontrollü çalışmalar ile teyit edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri, sitagliptin, vildagliptin

ABSTRACT Purpose of review: To review recent clinical trials of oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and examine their role in managing type 2 diabetes mellitus. **Recent findings:** Oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitors improve islet function by increasing α -cell and β -cell responsiveness to glucose, resulting in improved glucose-dependent insulin secretion and reduced inappropriate glucagon secretion. These agents appear to have physiologically based antihiperglycemic effects and may modify the progressive nature of type 2 diabetes mellitus. In clinical trials sitagliptin and vildagliptin have modest demonstrated effectiveness, with clinically meaningful reductions of glycated hemoglobin when used as monotherapy. They appear promising in combination or added to ongoing therapy with other antidiabetic drugs (e.g. metformin, thiazolidinediones, or insulin). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors themselves are not associated with hypoglycemia or weight gain and appear to have a benign safety profile. **Summary:** Oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitors may prove valuable in the treatment of diabetes, given their effectiveness in reducing glycated hemoglobin with neutral weight effects and without the adverse events associated with other agents. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors appear to improve islet function and may modify the course of diabetes; this, however, must be confirmed with long-term controlled studies to demonstrate sustained glycemic control that translates into β -cell preservation.

Key Words: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, vildagliptin

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2008;3(3):137-48

Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) için günümüzde mevcut olan tedavilerin, postprandiyal hipergliseminin optimalden daha az kontrolü, artmış hipoglisemi riski, kilo alma, gastrointestinal yan etkiler ve

ödem dahil çeşitli sınırlamaları vardır. Genel olarak, mevcut ajanlar, belirlenmiş T2DM'ü tanımlayan, ya göreceli insülin eksikliği ya da insülin direncini hedef alırlar.¹ Klinik sonuçlarından çıkarılan yeni bir yaklaşım, T2DM'de anormal olarak beliren ve insülin ve glukagon biyolojisi üzerinde, aynı şekilde iştahla ilgili olarak merkezi sinir sistemi üzerinde önemli etkileri olan ve inkretinler olarak isimlendirilen bağırsak-kaynaklı hormonların aktivitesini güçlendiren veya artıran ajanların kullanımınıdır.^{2-8,9,10}

GLUKOZ HOMEOSTAZINDA İNKRETİNLER

T2DM'deki pankreas adacık hücre disfonksiyonu, hem β hücrelerinden insülin salınmasının bozulmasını ve hem de α hücrelerinden orantısız şekilde artmış yemekle-ilişkili glukagon salınmasını içermektedir, ki bunlar artmış hepatik glukoz üretimine, yükselmiş açlık glukozuna ve postprandiyal hiperglisemiye yol açmaktadır.¹⁰⁻¹³ Zaman içerisinde, α -hücre sayısında bir artışın eşlik ettiği β -hücre kitlesinde bir azalma ortaya çıkar.¹⁴⁻¹⁶ Glukoz homeostazının postprandiyal mekanizmalarının anlaşılması, bağırsak kaynaklı inkretin hormonlarının potansiyel rollerinin önemini göstermiştir, ki bunlardan terapötik anlamda en önemlileri glukagon-benzeri-peptid-1 (GLP-1) ve daha az olarak da glukoz bağımlı insülinotropik polipeptiddir (GIP).⁵ Bu bağlamda biz, GLP-1 üzerine olan tartışmaya odaklanacağız.

Glukagon-benzeri-peptid-1, bir yemekten hemen sonra salgılanır ve yemek ile ilişkili insülin cevabını uyararak glukoz-bağımlı insülin salınımını düzenler. Ayrıca, glukoz-bağımlı glukagon salınımını inhibe eder, gastrik boşalmayı yavaşlatır ve iştahın ve gıda alımının baskılanması üzerine etkileri vardır.^{17,18} En dikkat çekici olarak, in-vitro ve in-vivo hayvan çalışmaları^{2,5,7,8,10,19} GLP-1'in, β -hücre apoptozisini inhibe etmesi ile β -hücre proliferasyonunu ve neogenezisi artırmasıyla trofik etkileri olduğunu göstermiştir. Bu tarihe kadar, bu etkilerin T2DM'ü olan insanlarda gösterilmemiş olması önemlidir.

Endojen GLP-1 ve GIP, bu hormonların potansiyel terapötik kullanımını sınırlandıracak şekilde,

2 dakikadan kısa süre içerisinde, hazır bulunan dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enzimi ile hızla yıkılır ve bu etkinin neredeyse %50'si GLP-1 ve GIP salınım bölgesinin yanındaki intestinal kapillerde ortaya çıkar. GLP-1'in etkisini terapötik olarak kullanma çabaları, inkretinin etkisini taklit eden fakat DPP-4 ile olan yıkıma dirençli sentetik ajanların geliştirilmesi üzerine odaklanmıştır (eksenatid gibi GLP-1 mimetikler veya liraglutid gibi analoglar). Cilt altına uygulanan bu ajanlarla yapılan kontrollü klinik çalışmalar,²⁰⁻²⁴ 0.9-2.5 kg arasında kilo kaybı ile birlikte %0.8-1'lik glikolize hemoglobin düşürme potansiyelleri olduğunu, zamanla azalma eğiliminde olan klinik olarak önemli gastrointestinal yan etkilerle ilişkili olduklarını göstermiştir. Alternatif bir inkretin ile ilişkili tedavi, DPP-4 enzimini inhibe eden ve böylece aktif inkretinlerin dolaşımdaki düzeylerini artıran oral ajanların gelişimi olmuştur.^{5,25,26,27} Bu derleme sadece, endojen inkretin aktivitesini artırmak için yeni terapötik ajanlar olarak bu oral DPP-4 inhibitörleri üzerine odaklanacaktır.

DİPEPTİDİL PEPTİDAZ-4 İNHİBİTÖRLERİ

Dipeptidil peptidaz-4, membrana bağlı bir serin dipeptidazdır ve plazmada da çözünür bir formu vardır. Bu enzim, vasküler endotelial hücreler ve immün sistem hücreleri dahil birçok dokuda hazır bulunur (aktive T hücreleri için bir belirteç olan CD26'ya özdeştir).²⁸ Bununla birlikte, spesifik DPP-4 inhibisyonu, CD26 immün aktivasyonunu etkilemez. T-hücre aktivasyonu ve proliferasyonuna potansiyel katılım, yüksek düzeyde selektif ve non-selektif DPP-4 inhibitörlerinin kıyaslanmasıyla *in vitro* olarak gösterildiği gibi, temel olarak DPP-8 ve DPP-9 ile ilişkilidir.²⁹ Prolin rezidüleri düzeyindeki kırılma için spesifitesi ile birlikte DPP-4 enzim aktivitesi, GLP-1 ve GIP'in hızlı yıkılması açısından çok önemlidir,^{30,31} ki bu ölçülebilir endojen GLP-1 ve GIP'in büyük kısmının zaten metabolitlerine parçalanmış şekilde olması ve bu enzimin selektif inhibisyonunun, bu peptidlerin in-vivo N-terminal yıkımını önlediği gösterilmiştir.³¹⁻³⁵

Endojen GLP-1 ve GIP düzeylerini artıran selektif oral DPP-4 inhibitörlerinin gelişimi, insülin

ve glukagon salınımı üzerinde daha fizyolojik bir glukoz-bağımlı antidiyabetik etki açısından potansiyel sağlamıştır. Son zamanlarda onaylanmış sitagliptin; 2007 başlarında onaylanmak için bekleyen vildagliptin; saksagliptin; alogliptin ve PHX1149 dahil çok sayıda gelişmekte olan selektif DPP-4 inhibitörü vardır. Sitagliptin ve vildagliptin üzerinde en fazla çalışılanlardır ve bu nedenle bu derlemenin odağı olmuşlardır.

■ DİPEPTİDİL PEPTİDAZ-4 İNHİBİSYONU ÜZERİNE DENEYSEL KANITLAR

“Konseptin kanıtı” çalışmaları,^{4,5,8,10} diyabetli hayvan modellerinde DPP-4 inhibisyonunun, iyileşmiş bir glukoz homeostazı ile birlikte artmış endojen inkretin aktivitesine yol açtığını göstermiştir. Aynı şekilde çeşitli çalışmalar,^{10,36-40} DPP-4 inhibitörleri vildagliptin ve sitagliptinin, endojen aktif GLP-1 düzeylerini artırdığını, insülin salınımını artırdığını ve glukoz ile ilişkili glukagon seviyelerini azalttığını göstermiştir.

Diyabetik hayvanlarda DPP-4 inhibitörleri ile yapılan uzun süreli tedavi, artmış neogenezis ve azalmış apoptoz ile birlikte korunmuş adacık hücre fonksiyonuna ve artmış β -hücre sağkalımına neden olmuştur.^{3,41,42} Yeni doğmuş ratlarda vildagliptin, azalmış β -hücre apoptozu ile birlikte artmış β -hücre kitlesine ve β -hücre replikasyonuna yol açmıştır.⁴¹ β -hücre korunması ve rejenerasyonu üzerine benzer etkiler, streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik farelerde sitagliptin ile de gösterilmiştir.⁴²

■ DİPEPTİDİL PEPTİDAZ-4 İNHİBİSYONUNUN ÖZGÜLLÜĞÜ

Yakın ilişkili enzimler olan DPP-8 ve DPP-9 inhibisyonunun, potansiyel toksik etkiler oluşturduğunun tespit edilmesiyle,²⁹ terapötik ajanlar olarak geliştirilen DPP-4 inhibitörlerinin, özellikle klinik çalışmalarda test edilen dozlarda, bu enzimleri anlamlı şekilde inhibe etmediğini göstermek önemli hale gelmiştir.

Vildagliptin, DPP-4 üzerine yüksek affiniteli bir inhibitör etki sergilemektedir.^{10,43,44} ve kendisi bu enzimin bir substratıdır, hızlı-bağlanma fazını takip eden yavaş sıkı-bağlanma fazından oluşan ge-

ri dönüşlü, yarışmalı bir süreçtir ki bu basit yarışmalı inhibitör bağlanma şeklinin tipik bir örneği değildir.^{43,45} Rekombinant insan enzimleri kullanıldığında, DPP-4, DPP-8 ve DPP-9 için K_i değerleri sırasıyla 3 nmol/l, 810 nmol/l ve 97 nmol/l idi, 100 kat dilüsyon yapıldıktan sonra, enzim-inhibitör komplekslerinin ayrışması için yarı ömür değerleri DPP-4 için 55 dakika ve DPP-8 ve DPP-9 için 10 saniyeden az idi.⁴⁴ En son bulgu, yavaş sıkı-bağlanması göz önüne alındığında kronik inhibisyon esnasında DPP-4 için vildagliptinin fonksiyonel duyarlılığının, tek başlarına K_i değerlerinin kıyaslanması ile belirlenenden çok daha büyük olma olasılığını göstermektedir.⁴⁴

Sitagliptin de diğer prolin-spesifik peptidazlardan çok daha selektif olan DPP-4'ün yarışmalı, geri dönüşümlü inhibitörüdür (ortalama inhibitör konsantrasyonu= 18 mmol/l, K_i = 9 nmol/l) ve DPP-8 veya DPP-9 (K_i > 50) ya da diğer ilişkili proteazları inhibe edici etki göstermez.^{36,40,46}

■ FARMAKOKİNETİK

Vildagliptin, hidroliz ile metabolize edilir. Tek-doza çalışmaları, her ne kadar vildagliptine maruz kalma yaşlı hastalarda (³⁷⁰ yıl) artsa da, bu artış DPP-4 inhibisyonunu etkilememektedir ve bu nedenle yaşlı hastalarda her hangi bir doz ayarlamasının gerekli olduğu düşünülmemektedir.⁴⁷ Ne cinsiyet, ne de vücut kitle indeksi vildagliptin farmakokinetiğini veya DPP-4 inhibisyonunu etkilememiştir.

Sitagliptin farmakokinetiği hakkındaki mevcut bilgiler, yaş, cinsiyet veya obezite için herhangi bir doz ayarlamasına gerek olmadığını göstermektedir.^{37,38} Bununla birlikte sitagliptin esas olarak böbrek tarafından elimine edilir ve ilaca maruz kalma, böbrek fonksiyonunun derecesine göre artar. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir.^{48,49}

Vildagliptin ve sitagliptin hızla absorbe olurlar ve yaklaşık olarak %80-85'lik biyoyararlanımları vardır ve farmakokinetik ve klinik veriler, günde bir kezlik doz rejimlerini doğrulamıştır.^{10,27,38,39} Postprandiyal glukoz artışını maksimuma yakın düzeyde düşürmeyi başarmak için, aktif GLP-1 düzeylerinde iki-üç kat artışa neden olan DPP-4 ak-

tivitesinin yaklaşık olarak %80'inin inhibe edilmesinin gerekli olduğu hesaplanmıştır.^{10,27} Sitagliptinin 25 ve 200 mg'lık tek dozları, uygulamalarından sonraki 24. saatte, doza bağımlı olarak DPP-4 aktivitesini sırasıyla %47 ve %80 düzeyinde inhibe etmiştir, ki bu sırasıyla 22 nmol/l ve 96 nmol/l plazma sitagliptin düzeylerine karşılık gelmektedir.³⁸ Diğer antidiyabetik ajanlar ile vildagliptin veya sitagliptinin birlikte uygulanması, metformin, roziglitazon, gliburid, simvastatin, pioglitazon veya warfarin ile ilaç-ilaç etkileşimi açısından ya çok az ya da herhangi bir eğilim ortaya çıkarmamıştır.^{10,27,50}

MEKANİSTİK ÇALIŞMALAR

İlaç kullanmayan hastalarda yapılmış insülin salınımı üzerine olan erken bir çalışma,⁵¹ her ne kadar plasebo alan hastalar ile vildagliptin alan hastalar arasında, yemek sonrası insülin cevabı arasında herhangi bir farklılık göstermese de, vildagliptin tedavisi, β hücrelerinin artmış glukoz duyarlılığını gösterecek şekilde daha düşük açlık ve prandiyal glukoz düzeyleri ile ilişkili idi. İnsülin salınım oranlarını, gliseminin bir fonksiyonu olarak tanımlayan matematiksel bir model kullanan, sonraki plasebo-kontrollü bir çalışma,⁵² β -hücre fonksiyonlarında önemli düzelmeler göstermiştir, ki bu da herhangi bir belirli glukoz düzeyinde artmış insülin salınımı ile ortaya çıkmıştır.

Ayrıca, vildagliptinin, glukagon salınım paternleri üzerine olan etkisi de araştırılmıştır. Karışık bir öğüne verilen cevapta, plasebo ile karşılaştırıldığında vildagliptin glukagon salınımını azaltmıştır.⁵¹ Vildagliptin tedavisi ayrıca, plasebo ile karşılaştırıldığında 24 saatlik süre içerisinde azalmış glukagon seviyelerine yol açmıştır.⁵²

İlgi çekici olarak son zamanlarda, ilaç kullanmayan hastalarda yağdan zengin bir öğüne olan cevabı değerlendiren bir çalışma,⁵³ plaseboya kıyasla vildagliptin ile postprandiyal trigliseridlerden zengin lipoproteinlerde anlamlı bir azalma, aynı şekilde baskılanmış glukagon sekresyonu, azalmış açlık ve postprandiyal glukoz düzeyleri ve azalmış HbA_{1c} düzeylerini göstermiştir. Lipid metabolizması üzerine olan bu etkiden sorumlu mekanizmalar, belirlenmeyi beklemektedir.

Burada tarif edilen sitagliptin ile yapılan bir faz 3 monoterapi çalışması,⁵⁴ postprandiyal insülin ve C-peptid konsantrasyon eğrisi altında kalan alanda (AUC), insülin AUC/glukoz AUC oranında ve HOMA-B indeksinde (homeostaz model değerlendirilmesi) önemli ölçüde azalma göstermiştir ki bu β -hücre fonksiyonunda iyileşmeyi ifade etmektedir.

DİPEPTİDAL PEPTİDAZ-4 İNHİBİTÖRLERİNİN UZUN-DÖNEM ETKİNLİĞİ

T2DM'ta, monoterapi veya kombinasyon tedavisinde vildagliptin ve sitagliptin ile yapılan geniş ölçekli çalışmalar (tedaviye ek olarak veya ilaç kullanmayan hastalarda), DPP-4 inhibitörlerinin, temel olarak plaseboya benzer istenmeyen olay oranları ile birlikte, nadir hipoglisemi ve kilo alımının olmaması dahil belirgin olarak benign bir güvenilirlik profili ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Tablo 1 ve 2).

Özellikle bu çalışmalar, HbA_{1c} düzeylerinin azaltılmasında tutarlı bir etkinlik tespit etmiştir (Şekil 1^{55,56,59,60,62,67,68,69} ve Şekil 2^{54,58,63,64,65,66,67} ve HbA_{1c}'deki en fazla azalma, en yüksek başlangıç düzeyi olan hastalarda ortaya çıkmıştır. Bu iki DPP-4 inhibitörünü birbiri ile birebir kıyaslayan çalışma yoktur ve bu nedenle göreceli etkinliği değerlendirirken mutlaka dikkat edilmelidir. Herhangi bir çalışmayı yorumlarken akılda tutulması

TABLO 1: Sitagliptin istenmeyen olay profili (insidans \geq %3)^a

	Plasebo (n= 778), %	Sitagliptin 100 mg (n= 1082), %	Plaseboya karşı fark (%95 GA)
Üst solunum yolu enfeksiyonu	6.7	6.8	0.1 (-2.3, 2.4)
Baş ağrısı	3.6	3.6	0
Nazofarenjit	3.3	4.5	1.2 (-0.7, 3.0)
Diyare	2.3	3.0	0.7 (-0.9, 2.2)
Artralji	1.8	2.1	0.3 (-1.1, 1.6)
İdrar yolu enfeksiyonu	1.7	1.7	0

13 Temmuz 2006, Washington DC, Amerikan Diyabet Cemiyeti 66. Bilimsel Oturumunda Stein P tarafından sunulan bildiri uyarlanmıştır.
aToplanmış faz III popülasyonu. En az %3 insidansı olan ve sayısal olarak sitagliptin grubunda plasebo grubundan yüksek olan istenmeyen olaylar. GA, güvenilirlik aralığı.

TABLO 2: Vildagliptin istenmeyen olay profili (insidans \geq %5)

	Günlük 100 mg Vildagliptina (n= 1530), %	Günlük 2 g'a kadar Metformin (n= 252), %	Günlük 8 mg Roziglitazon (n= 267), %	Plasebo (n= 255), %
Herhangi bir olay	63.6	75.4	64.0	60.0
Nazofarenjit	7.6	9.5	7.5	7.1
Baş ağrısı	7.1	7.1	5.2	5.9
Sersemlik hissi	5.8	6.0	4.1	4.3
Üst solunum yolu enfeksiyonu	4.6	6.0	3.0	2.7
Diyare	3.1	26.2	2.6	3.1
Bulantı	2.9	10.3	0.7	3.9
Abdominal ağrı	1.2	7.1	0.7	1.2

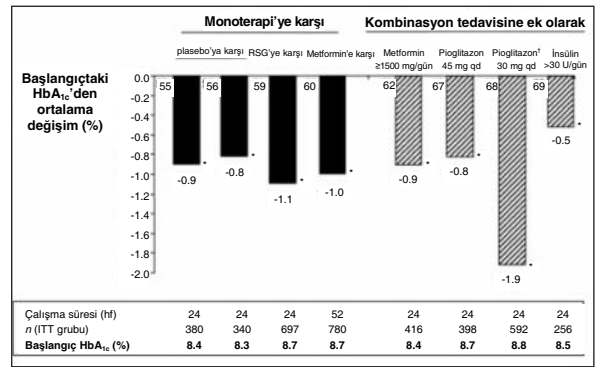
13 Haziran 2006, Washington DC, Amerikan Diyabet Cemiyeti 66. Bilimsel Oturumunda Nathwani A tarafından sunulmuş olan bildiriden uyarlanmıştır. aGünde 2 kez 50 mg ve günde 1 kez 100 mg ile yapılmış monoterapi çalışmalarıdan toplanmış veriler.

gereken faktörler, başlangıç HbA_{1c} düzeyini ve özellikle çalışmaya girmeden önce alınan diyabet tedavi tipi olmak üzere çalışma grubunun özelliklerini içermelidir.

Vildagliptin ve sitagliptin ile birkaç faz 2 ve faz 3 çalışma yayınlanmıştır, fakat bazıları bilimsel toplantılarda sunulmuş özetlerdir, ki bunlar tam olarak gözden geçirilmiş yayınlar halinde mevcut olana kadar öncü çalışmalar olarak değerlendirilmelidir.

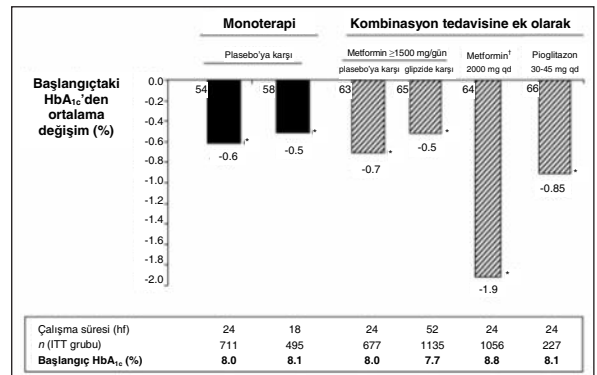
PLASEBOYA KARŞIN MONOTERAPİ ÇALIŞMALARI

İlaç kullanmayan (çalışma başlangıcından önceki 3 ay içerisinde herhangi bir farmakoterapi almayan; başlangıç HbA_{1c} %8.4 olan) 632 hastada yapılan, 24 haftalık, çift-kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada,⁵⁵ HbA_{1c} plasebo ile %-0.3 azaldı ve vildagliptin 50 mg günde bir kez alan hastalarda istatistiksel olarak daha fazla boyutta ve günde iki kez vildagliptin 50 mg alanlarda %-0.8 ve günde bir kez vildagliptin 100 mg alanlarda %-0.9 azaldı. Dikkat çekici olan, daha yüksek başlangıç HbA_{1c} düzeyi olan (%8.8-9) olan hastalarda, günde bir kez 50 mg ile kıyaslandığında (%-0.8) her iki 100-mg dozluk rejimde de daha büyük düşüşler (%-1.3 ve %-1.4) saptandı. Açlık plazma glukozu (APG), ortalama başlangıç düzeyi olan 9.9 mmol/l'den, plasebo ile olan -0.1 mmol/l'ye kıyasla vildagliptin günde bir kez 50 mg ile, günde iki kez 50 mg ile ve günde 1 kez 100 mg ile sırasıyla -1.0, -0.8 ve -0.8 mmol/l azalmıştır. Vücut ağırlığı, vildagliptin günde bir kez 50 mg ile, günde iki kez 50 mg ile, günde 1 kez 100 mg ile ve plasebo ile sırasıyla -1.8 kg, -0.3 kg, -0.8 kg ve -1.4 kg azalmıştır.



ŞEKİL 1: Monoterapi ve kombinasyon tedavisine ek olarak vildagliptinin etkinliği.

HbA_{1c}, glikolize hemoglobin. Koyu kolonlar vildagliptin 100 mg/gün; çizgili kolonlar kombinasyon içerisinde 100 mg/gün vildagliptin. * İstatistiksel anlam. † Başlangıçtaki kombinasyon tedavisi. ITT, tedaviye niyet. RSG, Roziglitazon. Veriler [55,56, 59**,60,62*,67*,68**,69*] dan.



ŞEKİL 2: Monoterapi ve kombinasyon tedavisine ek olarak sitagliptinin etkinliği.

HbA_{1c}, glikolize hemoglobin. Koyu kolonlar sitagliptin 100 mg/gün; çizgili kolonlar kombinasyon içerisinde 100 mg/gün sitagliptin. * İstatistiksel anlam. † Başlangıçtaki kombinasyon tedavisi. ITT, tedaviye niyet. Veriler [54,58,63*,64*,65,66] dan.

Ortalama başlangıç HbA_{1c} düzeyi %8.4 olan ve ilaç kullanmayan 354 hastada yapılmış başka bir 24 haftalık çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada,⁵⁶ vildagliptin günde bir kez 50 mg, günde iki kez 50 mg ve günde 1 kez 100 mg ile ortalama HbA_{1c}'de sırasıyla %-0.5, %-0.7 ve %-0.9 olarak anlamlı azalmalar vardı (vildagliptin-plasebo tedavi arasındaki fark). Vildagliptin günde 1 kez 100 mg alan hastalarda (günde iki kez 50 mg veya günde 1 kez 100 mg) ortalama HbA_{1c} progresif olarak 12. haftada sırasıyla %7.4 ve %7.3'e düştü ve çalışmanın geri kalanında göreceli olarak sabit kaldı. Ortalama HbA_{1c}, plasebo alan hastalarda çok az değişti. Ortalama 10.5 mmol/l olan başlangıç APG'una göre, APG'ndaki tedaviler arası fark, vildagliptin günde bir kez 50 mg, ve günde 100 mg alan her iki grupta sırasıyla -0.6 mmol/l ve -1.3 mmol/l idi. Vücut ağırlığı, üç vildagliptin grubunun hiçbirisinde anlamlı düzeyde değişmedi ve plasebo grubunda -1.4 ± 0.4 kg azaldı.

Sitagliptin ile yapılmış olan monoterapi çalışmaları, plaseboya kıyasla sitagliptin günde bir kez 25 mg, 50 mg veya 100 mg veya günde iki kez 50 mg alan hastalarda %-0.4 ile %-0.6 arasında HbA_{1c} azalmasını gösteren, 552 hastayı içeren (başlangıç HbA_{1c} düzeyi %7.6-7.8) 12 haftalık doz aralıklı önceki bir çalışmayı⁵⁷ içermektedir. Daha yüksek başlangıç HbA_{1c} düzeyi olanlarda daha büyük azalmalar ortaya çıkmıştır.

Son zamanlarda, 521 hastada (ilaç kullanmamış veya ilaç atıldıktan ve plasebo kullanım periyodundan sonra; başlangıç HbA_{1c} %8.1) 18 haftalık çift-kör, randomize plasebo kontrollü bir çalışmada,⁵⁸ günde bir kez 100 mg ve 200 mg sitagliptin ile elde edilen HbA_{1c} azalmaları, sırasıyla %-0.6 ve %-0.5 idi ve plasebo grubunda çalışmanın sonunda sadece %+0.1'lik artış oldu. Başlangıç HbA_{1c} düzeyi %9.0 veya daha büyük olan hastalar arasında, sıralanan iki dozda düşüşler %-1.2 ve %-1.0 idi, fakat başlangıç HbA_{1c} düzeyi %8-8.9 veya daha büyük olanlarda günde bir kez 100 mg ve 200 mg sitagliptin için düşüşler, plaseboya kıyasla sırasıyla %-0.6 ve %-0.4 idi, buna karşın başlangıç HbA_{1c} düzeyi %8'den daha düşük olan hastalardaki düşüşler sadece sırasıyla %-0.4 ve %-0.3 idi. APG, günde bir kez 100 mg ve 200 mg sitagliptin

ile, ortalama başlangıç dozu olan 10 mmol/l'den, sırasıyla -0.7 mmol/l ve -0.6 mmol/l düştü. Vücut ağırlığı, plasebo ile ve, günde bir kez 100 mg ve 200 mg sitagliptin ile sırasıyla -0.7 kg, -0.6 ve -0.2 kg azaldı.

741 hastada (ilaç kullanmamış veya ilacın atılımından ve plasebo kullanım periyodundan sonra; başlangıç HbA_{1c} %8.0) yapılan diğer bir 24 haftalık, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada,⁵⁴ günde bir kez 100 mg ve 200 mg sitagliptin ile, sırasıyla %-0.8 ve %-0.9'luk HbA_{1c} düşüşü gösterildi, buna karşı plasebo grubunda HbA_{1c} düzeyinde %+0.2 artış vardı. Başlangıç HbA_{1c} düzeyleri %9 veya daha yüksek olan hastalarda, günde bir kez 100 mg ve 200 mg sitagliptin ile, başlangıç HbA_{1c} düzeyleri %8'den yüksek %9'dan az (sırasıyla %-0.8 ve %-1.1) veya %8'den daha düşük olan hastalara (%-0.6 ve %-0.65) kıyasla daha fazla azalma (her ikisinde %-1.5) gösterildi, fakat bu alt grup analize dahil edilen plasebo grubundaki spesifik HbA_{1c} değişiklikleri üzerine herhangi bir veri sunulmamıştır. Günde bir kez 100 mg ve 200 mg sitagliptin ile plaseboya kıyasla APG'ndaki azalmalar sırasıyla, -1 mmol/l ve -1.2 mmol/l ve 2-saatlik postprandiyal glukoz düzeyleri sırasıyla -2.6 mmol/l ve -3.0 mmol/l idi. Vücut ağırlığındaki değişim sırasıyla, iki sitagliptin dozu ile -0.2 kg ve -0.1 kg ve plasebo ile -1.1 kg idi.

AKTİF KONTROL ÇALIŞMALARINA KIYASLA MONOTERAPİ ÇALIŞMALARI

İlaç kullanmamış 697 hastada başa-baş yapılmış, randomize, çift-kör bir çalışmada,^{59**} vildagliptin, kilo almaya neden olmaksızın roziglitazon ile gözlenen düzeye benzer glisemik kontrol sağlamıştır. %-8.7'lik başlangıç HbA_{1c} düzeyinden, sırasıyla %1.1 ve %-1.3 düşüş sağlayarak, vildagliptin 50 mg günde iki kez, 8 mg roziglitazon kadar etkiliydi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Başlangıç HbA_{1c} düzeyleri %9.0'dan daha yüksek olan hastalar arasındaki düşüşler, vildagliptin ile %-1.8 ve roziglitazon ile %-1.9 idi. Roziglitazon ile karşılaştırıldığında vildagliptin, trigliseridler (%-9), total kolesterol (%-14), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (%-16), non-HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) kolesterol (%-16) ve çok düşük yoğun-

luklu lipoprotein kolesterol (%-8) dahil lipid ölçümlerinde önemli iyileşmelere yol açtı, fakat HDL kolesterolde daha düşük (%-5) bir artışa neden olmuştur. Vücut ağırlığı vildagliptin ile değişmedi (-0.3 kg), fakat rozigitazon ile önemli ölçüde artmıştır (+1.6 kg).

İlaç kullanmamış 780 hastada yapılan 1-yıllık randomize, çift-kör çalışmada,⁶⁰ başlangıçtaki %8.7'lik HbA_{1c} düzeyini, vildagliptin 50 mg günde iki kez %-1.0 azaltır, buna karşın metformin 1000 mg günde 2 kez ise %-1.4 azaltır. Fark, 1. yılda daha aşağı olmama kriterlerini karşılamamıştır. Çalışma, glisemik etkilerin sürekliliğini incelemek için 1 yıl daha uzatılmıştır. Hafif hipoglisemi, vildagliptin tedavisindeki hastaların %0.6'sında ve metformin tedavisindeki hastaların %0.4'ünde ortaya çıkmıştır. Diyare (%26'ya karşın %6), bulantı (%10'a karşın %3), abdominal ağrı (%7'ye karşın %2) ve kusma (%4'e karşın %2) dahil gastrointestinal yan etkiler vildagliptin tedavisindeki hastalarda anlamlı düzeyde daha düşük olup, bu grubun %22'sinde, metformin tedavisindeki hastaların ise %44'ünde ortaya çıkmıştır. Ağırlık değişimi vildagliptin ile +0.3 kg ve metformin ile -1.9 kg idi.

KOMBİNASYON TEDAVİSİ ÇALIŞMALARI

Metformin ile kombinasyon halinde vildagliptin verilen önceki bir randomize çalışmada,⁶¹ 1 yıl boyunca düzeltilmesi başarılan HbA_{1c} düzeyi sürdürülmüş ve glisemik kontrolün bozulması önlenmiştir. Bu çalışmada, metformin tedavisine 50 mg/gün vildagliptin veya plasebo, 12 haftalık ilk tedavi süresi için eklendi, tedaviye vildagliptin eklenmesiyle başlangıçtaki HbA_{1c}'nin %7.7 düzeyinde %-0.6'lık bir azalma oluştu ve plasebo ile herhangi bir değişiklik ortaya çıkmadı. Sonrasında ek 40 haftalık bir süre için körlemesine uzatma yapıldı, HbA_{1c}'deki düzelmeler vildagliptin ile birlikte metformin kombinasyon grubunda stabil seyretti fakat sadece metformin grubunda progresif bir kötüleşme mevcuttu, ki böylece gruplar arasındaki fark, 12. haftada %-0.7'den, çalışma sonunda %-1.1'e yükseldi. Dikkat çekici bir şekilde, glisemik kontrolde devamlı bir iyileşmeye rağmen, vildagliptin ile birlikte metformin grubunda kilo artışına dair herhangi bir kanıt yoktu (çalışma sonunda her iki grupta -0.2 kg).

Son zamanlardaki randomize, 24-haftalık çift-kör çalışma, başlangıç HbA_{1c} düzeyleri %8.4 olan 416 kişide, devam eden stabil metformin tedavisine (³1500 mg/gün) günde bir kez 50 mg veya günde iki kez 50 mg vildagliptin veya plasebo eklendi.^{62*} HbA_{1c}, plasebo grubunda başlangıça göre +%0.2 arttı ve vildagliptin 50 mg/gün ve 100 mg/gün eklenmesiyle sırasıyla %-0.5 ve %-0.9 bunun yanısıra, birlikte APG -0.8 mmol/l ve -1.7 mmol/l düşmüştü. Özellikle, vildagliptin eklenmesinin, metformin ile ilişkili istenmeyen gastrointestinal etkilerin sıklığını hafif düzeyde azalttığı veya en azından artırmadığı saptanmıştır.

Metformin tedavisindeki (³1500 mg/gün) 701 hastada yapılan 24 haftalık çift-kör, randomize bir çalışmada (öncesinde hiçbir ilaç kullanmamış, sadece metformin veya herhangi bir monoterapi; ya da herhangi bir kombinasyon tedavisinde metformin kullanan ve ilacın tamamen atılması sonrasında metformin tedavisine devam eden hastalar, başlangıç HbA_{1c} %8.0),^{63*} sitagliptin günde bir kez 100 mg, metformin ile birlikte plaseboya kıyasla HbA_{1c}'yi %-0.65 azalttı ve sitagliptin/metformin kombinasyonu alan grupta, metformin ile birlikte plasebo alan gruptan daha fazla hasta, %7'den daha düşük HbA_{1c} hedef değeri elde etmiştir (sırasıyla %18'e karşın %47). Sitagliptin kombinasyonu, yemek sonrası insülin ve C-peptid AUC ve yemek sonrası insülin AUC/glukoz AUC oranı, HOMA-B indeksi ve proinsülin: insülin oranı ile değerlendirilen β-hücre fonksiyonlarında iyileşme ile ilişkiliydi. Metformine sitagliptin eklenmesiyle gastrointestinal istenmeyen etkiler veya hipoglisemi oranlarında herhangi bir artış gözlenmedi. Vücut ağırlığı değişimi sitagliptin + metformin ile -0.7 kg; metformin + plasebo ile -0.6 kg idi.

İlginç bir şekilde, ilk basamak tedavisi olarak metformine ek sitagliptin kombinasyonu, 6 kollu randomize 24 haftalık çalışmada test edildi^{64**} ki bu çalışmaya 24 hafta süresince, sitagliptin 100 mg/gün + metformin 1000 mg veya sitagliptin 100 mg + metformin 2000 mg/güne karşın metformin 1000 mg/gün veya 2000 mg/gün ile monoterapi, sitagliptin 100 mg/gün ve plasebo ayrı gruplar içinde dahil edildi (tüm dozlar günde 2 kez uygulandı). Çalışma sonunda, sitagliptin 100 mg/gün monote-

rapisi, metformin 1000 mg ve 2000 mg/gün monoterapisi ve sitagliptin/ metformin 100/1000 mg ve 100/2000 mg/gün kombinasyonları alan hastalardaki plasebo düşüldükten sonraki HbA_{1c} düzelme-leri sırasıyla, %-0.8, %-1.0, %-1.3, %-1.6 ve %-2.1 idi ve plasebo grubundaki HbA_{1c}, %+0.2 yükselmişti. Yüksek doz sitagliptin/metformin 100/2000 mg kombinasyon grubunda, metformin 2000 mg monoterapisi grubuna kıyasla daha fazla hasta %7'den daha az olan hedef HbA_{1c} düzeyine ulaşmıştır (sırasıyla, %38'e karşın %66). Gastrointestinal yan etkilerin sıklığı, sitagliptin kombinasyon grupları ve metformin monoterapi gruplarında benzerdi ve hipoglisemi sıklığı çok düşüktü (%0.5-2.2).

Çift-kör, aktif kontrollü bir çalışmada,⁶⁵ 52 haftayı aşkın süre içerisinde sabit bir metformin dozu alan 1172 hasta (³1500 mg/gün), 100 mg günde 1 kez veya günde 10 mg'a kadar titre edilen glipizid 5 mg günde bir kez eklenecek şekilde randomize edildi. Birinci yılda, her bir ajan HbA_{1c}'yi, her bir protokolü tamamlayan gruplarda %-0.7 azalmış ve sitagliptin ve glipizid için modifiye edilmiş tedaviye niyet grubunda sırasıyla %-0.5 ve %-0.6 oranında azaltmıştır, ki bu da 2 ajan arasında daha önemsiz olmama kriterlerini ortaya çıkarmıştır. HbA_{1c}'deki daha büyük azalmalar, daha yüksek başlangıç düzeyleri olanlarda görüldü. Sitagliptin ile vücut ağırlığındaki değişim -1.5 kg ve buna kıyasla glipizid için +1.1 kg idi. Sitagliptin ile tedavi edilen hastalardaki hipoglisemi insidansı (%5), glipizid ile tedavi edilen hastalardakinden (%32) anlamlı düzeyde daha düşük idi.

Bir DPP-4 inhibitörünün, tiazolidinedionlar ile kombinasyondaki potansiyeli, son zamanlarda 3 ayrı çalışmada bildirilmiştir. Hem sitagliptin, hem de vildagliptin için geleneksel strateji, önceden tiazolidinedion monoterapisinde yetersiz glisemik kontrolü olan hastalara DPP-4 inhibitörünün eklenmesini test etmektedir. 24 haftalık çift kör bir çalışmada⁶⁶ 353 hasta, 8-14 haftalık pioglitazonun sabit dozunu takiben, sitagliptin 100 mg günde bir kez veya plasebo almak üzere randomize edildiler (sırasıyla başlangıç HbA_{1c} %8.1 ve %8.0). Pioglitazona eklenmiş sitagliptin tedavisi, plasebo artı pioglitazon tedavisine kıyasla HbA_{1c}'yi %-0.7

azaltmıştır, ki sırasıyla en son HbA_{1c} düzeyleri %7.2 ve %7.8 idi. Sitagliptin/pioglitazon kombinasyon tedavi grubundaki daha fazla hasta, %7'den daha az olan hedef HbA_{1c} düzeyine ulaşmıştır (%23'e karşın %47). Vücut ağırlığındaki değişim, sitagliptin + pioglitazon grubu ile pioglitazon+plasebo grubunda farklılık göstermiştir (+1.5'e karşın +1.8 kg).

Diğer bir 24 haftalık, çift-kör çalışma,⁶⁷ randomizasyondan en az 4 hafta öncesinde tedavileri, maksimum pioglitazon 45 mg'a çevrilen tiazolidinedion monoterapisi alan 463 hastaya vildagliptin 50 mg günde bir kez veya günde iki kez tedavisi plaseboya karşı eklenmiştir. Vildagliptin günde 50 mg veya 100 mg alan hastalarda HbA_{1c}, başlangıçtaki yaklaşık %8.7'lik değerden sırasıyla %-0.8 ve %-1.0 azalmış, buna karşın pioglitazon ile birlikte plasebo alanlarda %-0.3 azalmıştır. Bu sonuçlar belki de, bazı hastalarda tedavi dönemindeki tiazolidinedionların başlangıç doz artımını göstermektedir.

Daha da dikkat çekici bir şekilde, hiç ilaç kullanmamış T2DM hastalarında ilk basamak tedavi olarak pioglitazon ile vildagliptin kombinasyon tedavisi, metformine ek olarak sitagliptinin yukarıda tanımlanan ilk kombinasyonuna benzer güçlü sonuçlar vermiştir. Randomize, çift-kör, aktif kontrollü bir çalışmada Rosenstock ve ark.,⁶⁸ ilk tedavi olarak monoterapide verilen her bir ajana kıyasla, pioglitazona ek olarak vildagliptinin iki farklı dozu ile yapılan kombinasyonunu değerlendirmiştir. Bu 24 haftalık, 4 kollu çalışma, vildagliptin (100 mg günde bir kez), pioglitazon (30 mg günde bir kez) ve pioglitazon ile birlikte vildagliptinin (50/15 mg veya 100/30 mg günde bir kez) etkilerini değerlendirmek için dizayn edildi. Çalışma sonunda, başlangıçtaki ortalama %8.7'lik HbA_{1c} tedavisinde olan iyileşmeler, vildagliptin monoterapisi, pioglitazon monoterapisi, 50/15 mg kombinasyonu ve 100/30 mg kombinasyonu alan hastalarda sırasıyla %-1.1, %-1.4, %-1.7 ve %-1.9 idi (Şekil 3a)⁶⁸ ve APG'undaki ortalama değişimler sırasıyla -1.3, -1.9, -2.4 ve -2.8 mmol/l idi. Dikkat çekici olarak, vildagliptin günde bir kez 100 mg ve ek olarak pioglitazon 30 mg günde bir kez alan, başlangıç HbA_{1c} düzeyleri %9.0'dan daha yüksek olan hastalarda HbA_{1c} %-2.8 (başlangıçtaki %10.0'dan) azalmıştır.

Vildagliptin/pioglitazon 100/30 mg kombinasyonunu alan grupta, monoterapide tek başına vildagliptin veya pioglitazon alan gruptan daha fazla hasta %7'den daha küçük olan hedef HbA_{1c} düzeyine (Şekil 3b) ulaşmıştır (sırasıyla, %42.5'e veya %43'e karşı %65). Periferal ödem, pioglitazon monoterapisi alan hastalarda en fazla (%9.3) ve düşük doz kombinasyon alanlarda en az (%3.5) idi. 100/30 mg kombinasyonunda, pioglitazon bileşeninden beklenen vücut ağırlığındaki artış (+2.1 kg), pioglitazon monoterapi grubundan anlamlı düzeyde farklı değildi.

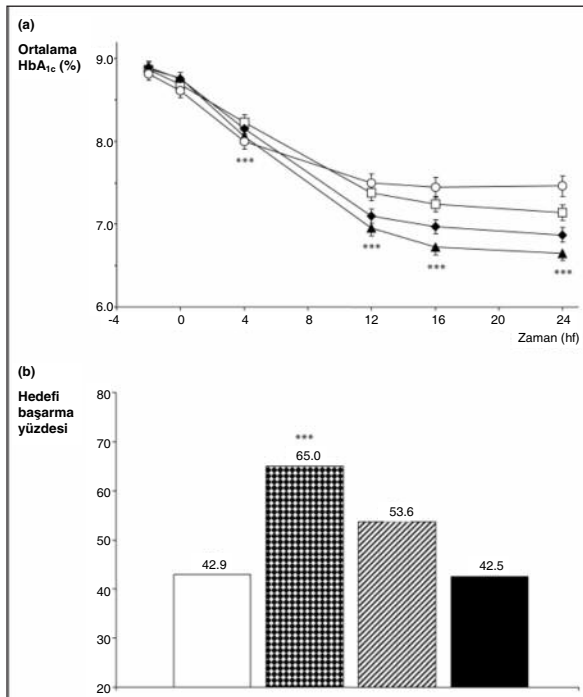
Son olarak, insülin tedavisine eklenen vildagliptin 50 mg günde iki kez veya plasebonun etkin-

liği, Fonseca ve ark.⁶⁹ tarafından, yetersiz glisemik kontrolü olan ve farklı insülin rejimleri alan (toplam doz >30 U/gün) 256 hastada yapılmış 24 haftalık randomize bir çalışmada değerlendirilmiştir. Başlangıçta, ortalama HbA_{1c} %8.5 ve ortalama günlük insülin dozu 82 IU idi. İnsülin rejimleri optimize edilmedi, fakat buna rağmen, ortalama HbA_{1c} düzeyleri, plaseboya kıyasla vildagliptin alan hastalarda anlamlı düzeyde düştü (%-0.2'ye karşı %-0.5). Vildagliptin grubunda, bir miktar daha düşük insülin dozu kullanılmasına bir eğilim vardı. Dikkat çekici olarak, 65 yaşında veya daha yaşlı hastalarda, plasebo hiçbir değişiklik yapmamasına karşın vildagliptin HbA_{1c} düzeylerini %-0.7 azalttı. Ayrıca hipoglisemi, vildagliptin alan hastalarda daha nadir ve daha az şiddetli idi, ki bu belki iyileşmiş α-hücresi glukoz duyarlılığı ile ilişkili olabilir.

SONUÇ

Amerikan Diyabet Cemiyeti ve Diyabet Çalışması için Avrupa Cemiyeti'nin T2DM'de hiperglisemini tedavisi için güncel önerileri, HbA_{1c} hedefleri %7'nin üzerinde olduğu zaman, ilaçları hızlı bir şekilde ekleyerek veya alternatif rejimlere geçerek glisemik hedeflerin başarılmasını ve idamesini vurgulamaktadır.^{70**} Oral DPP-4 inhibitörleri hakkında çok sayıda verinin elde edilebilir olmasıyla, bu yeni sınıf ajanlar, günümüzde önerilen tedavi algoritmalarına nasıl girecekler?

Sitagliptinin, bir sülfanilüreden daha önemsiz olmadığı gösterilmesiyle, ilk baştaki metformin veya metformin-tiazolidinedion tedavisinin etkinliği azalmaya başladıktan sonra, DPP-4 inhibitörlerinin, tedaviye ek olarak ikinci-basamak veya üçüncü-basamak seçenekler şeklinde, önünde sonunda sülfanilürelerin yerine geçebileceğini düşünmek makuldür. Hepsi göz önüne alındığında, DPP-4 inhibitörleri ile elde edilen HbA_{1c} düzeyindeki düzelmeler, başlangıç HbA_{1c} düzeyine bağlı olarak, monoterapide %-0.6 ile %-1.1 arasında ve kombinasyon tedavisinde %-0.7 ile %-1.9 arasında değişmektedir. Yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte metformin hala, hiperglisemi tedavisi için ilk basamak ajan olarak önerilmeye devam etmektedir. Metformin ve bir DPP-4 inhibitörü ile yapılan kombinasyon tedavisi, bununla birlikte



ŞEKİL 3: İlk basamak tedavi olarak pioglitazon ile kombinasyon halinde vildagliptin.

(a) Tip 2 diyabet mellitusu olup ilaç kullanmayan hastalarda, vildagliptin (100 mg günde bir kez, içi boş daireler), pioglitazon (30 mg günde bir kez, içi boş kareler) veya 100/30 mg günde bir kez dozlarında (siyah üçgenler) veya 50/15 mg günde bir kez (siyah dörtgenler) ile 24 haftalık tedavi esnasındaki ortalama (±SE) glikolize hemogloblin (HbA_{1c}) düzeyleri. ***Vildagliptin/pioglitazon 100/30 mg günde bir kez tedavisine karşın pioglitazon monoterapisi için P<0.001. Vildagliptin/pioglitazon 50/15 mg günde bir kez tedavisine karşın pioglitazon monoterapisi için 4, 12, 16 ve 24. haftadaki P değerleri sırasıyla 0.039, 0.003, 0.006 ve 0.020 idi [61]. (b) Hedef HbA_{1c} <%7 değerini başaran hastaların yüzdesi. Pioglitazon monoterapisi (30 mg günde bir kez, içi boş kolonlar); yüksek doz vildagliptin/pioglitazon kombinasyonu (100/30 mg, günde bir kez, kareli kolonlar); düşük doz vildagliptin/pioglitazon kombinasyonu (50/15 mg, günde bir kez, siyah kolonlar). ***Her bir monoterapiye karşı P<0.001. İzin alınarak çoğaltılmıştır [68*].

DPP-4 inhibitörü ile bir tiazolinedioan da kesinlikle cazip bir düşünce olarak değerlendirilebilir.

Bu tarihe kadar, DPP-4 inhibitörlerinin, sık olmayan hipoglisemi ve vücut ağırlığı üzerine etkisinin nötral olması ile birlikte güçlü etkinliği ve dikkat çekecek derecede güvenli yan-etki profili gösterilmiştir. Bu önemli özelliklerin, uzun-sürelili sürveyans ve ilaç onayı ve piyasaya çıkmasından sonra da doğrulanıp doğrulanmayacağı, henüz belirlenmeyi beklemektedir. DPP-4 inhibitörlerinin, T2DM'daki altta yatan hastalık seyrini değiştirme

potansiyeli ile birlikte, daha fizyolojik temelli anti-hiperglisemik etkileri olduğu, glukozu α -hücresi ve β -hücresi cevaplılığını artırarak adacık fonksiyonlarını düzelttiği görülmektedir. Bununla birlikte, adacık hücrelerinin yapısal ve fonksiyonel korunması üzerine olan prelinik çalışmaların doğrulanıp doğrulanmayacağını ve böylece glisemik kontrol ve takip eden uzun-dönem diyabet sonuçları ile ilgili sağlam etkilere çevrilip çevrilmeyeceğini belirlemek için uygun şekilde kontrollü uzun-dönem çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR VE OKUNMASI GEREKENLER

- Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar;
- özel ilgi uyandıran
 - ** önemli ve ilgi uyandıran
- olarak işaretlenmiştir.
- 1 Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. *JAMA* 2002;287:360-372.
 - 2 Holst JJ. Therapy of type 2 diabetes mellitus based on the actions of glucagonlike peptide-1. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18:430-441.
 - 3 Reimer MK, Holst JJ, Ahrén B. Long-term inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves glucose tolerance and preserves islet function in mice. *Eur J Endocrinol* 2002; 146:717-727.
 - 4 Ahrén B, Schmitz O. GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2004; 36:867-876.
 - 5 Drucker D. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2929-2940.
 - 6 Deacon CF, Ahrén B, Holst JJ. Inhibitors of dipeptidyl peptidase IV: a novel approach for the prevention and treatment of type 2 diabetes? *Expert Opin Investig Drugs* 2004; 13:1091-1102.
 - 7 Holst JJ. On the physiology of GIP and GLP-1. *Horm Metab Res* 2004;36:747-754.
 - 8 Gallwitz B. Therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus based on incretin action. *Minerva Endocrinol* 2006; 31:133-147.
 - 9 Riddle MC, Drucker DJ. Emerging therapies mimicking the effects of amylin and glucagon-like peptide 1. *Diabetes Care* 2006; 29:435-449.
 - GLP-1 mimetikleri ve analoglarının klinik verileri hakkında ayrıntılı bir gözden geçirme.
 - 10 Ahrén B. Vildagliptin: an inhibitor of dipeptidyl peptidase-4 with antidiabetic properties. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15:431-442.
 - 11 Del Prato S, Marchetti P. Beta- and alpha-cell dysfunction in type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2004; 36:775-781.
 - 12 Ahrén B. Type 2 diabetes, insulin secretion and b cell mass. *Curr Mol Med* 2005; 5:275-286.
 - 13 Dunning BE, Foley JE, Ahrén B. a-Cell function in health and disease: influence of glucagon-like peptide-1. *Diabetologia* 2005; 48:1700-1713.
 - 14 Deng S, Vatamaniuk M, Huang X, et al. Structural and functional abnormalities in the islets isolated from type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2004; 53:624-632.
 - 15 Yoon KH, Ko SH, Cho JH, et al. Selective beta-cell loss and alpha-cell expansion in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 2300-2308.
 - 16 Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. β -Cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52:102-110.
 - 17 Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, et al. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci* 1993;38:665-673.
 - 18 Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 1998;101:515-520.
 - 19 Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology* 2003; 144:5140-5158.
 - 20 Buse JB, Henry RR, Han J, et al., for the Exenatide-113 Clinical Study Group. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:2628-2635.
 - 21 DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1092-1100.
 - 22 Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28: 1083-1091.
 - 23 Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J, et al., NN2211-1310 International Study Group. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2004; 27:1335-1342.
 - 24 Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, et al. Liraglutide significantly improves glycemic control, and lowers body weight without risk of either major or minor hypoglycemic episodes in subject with type 2 diabetes. *Diabetes* 2006; 55 (Suppl 1):A462; abstract A27-A28, abstract 115-OR.
 - 25 Drucker DJ, Nauck M. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368: 1696-1705.
 - ** GLP-1 agonistleri ve DPP-4 inhibitörlerinin fizyolojik mekanizmaları ve potansiyel terapötik değerleri üzerine çok bilimsel bir gözden geçirme.
 - 26 Kendall DM, Kim D, Maggs D. Incretin mimetics and dipeptidyl peptidase-IV inhibitors: a review of emerging therapies for type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2006;8:385-396.

- 27 Barnett A. DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2006; 60:1454-1470.
- DPP-4 inhibitörleri üzerine tam bir farmakolojik gözden geçirme.
- 28 Lambeir AM, Durinx C, Scharpé S, De Meester I. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP-IV. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003; 40:209-294.
- 29 Lankas GR, Leiting B, Roy RS, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9. *Diabetes* 2005; 54:2988-2994.
- 30 Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, et al. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH2-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes* 1995; 44:1126-1131.
- 31 Deacon CF, Nauck MA, Meier J, et al. Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3575-3581.
- 32 Deacon CF, Johnsen AH, Holst JJ. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide which is a major endogenous metabolite in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:952-957.
- 33 Deacon CF, Hughes TE, Holst JJ. Dipeptidyl peptidase IV inhibition potentiates the insulinotropic effect of glucagon-like peptide-1 in anesthetized pigs. *Diabetes* 1998; 47:764-769.
- 34 Deacon CF, Danielsen P, Klarskov L, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition reduces the degradation and clearance of GIP and potentiates its insulinotropic and antihyperglycemic effects in anesthetized pigs. *Diabetes* 2001; 50:1588-1597.
- 35 Deacon CF, Wamberg S, Bie P, et al. Preservation of active incretin hormones by inhibition of dipeptidyl peptidase IV suppresses meal-induced incretin secretion in dogs. *J Endocrinol* 2002; 172:355-362.
- 36 Deacon CF. MK-431 (Merck). *Curr Opin Investig Drugs* 2005; 6:419-426.
- 37 Herman GA, Bergman A, Liu F, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of the oral DPP-4 inhibitor sitagliptin in middle-aged obese subjects. *J Clin Pharmacol* 2006; 46:876-886.
- 38 Herman G, Bergman A, Stevens C, et al. Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels following an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4612-4619.
- 39 He Y-L, Wang Y, Bullock JM, et al. Pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes. *J Clin Pharmacol* In press.
- 40 Miller SA, Onge EL. Sitagliptin: a dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2006;40: 1336-1343.
- 41 Duttaroy A, Voelker F, Merriam K, et al. The DPP-4 inhibitor vildagliptin increases pancreatic beta cell neogenesis and decreases apoptosis [abstract P572]. *Diabetes* 2005;54 (suppl 1):A141.
- 42 Mu J, Woods J, Zhou YP, et al. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog pre-serves pancreatic β -cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes* 2006; 55:1695-1704.
- 43 Villhauer EB, Brinkman JA, Naderi GB, et al. 1-[[[3-Hydroxy-1-adamantyl] amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine: a potent, selective, and orally bioavailable dipeptidyl peptidase IV inhibitor with antihyperglycemic properties. *J Med Chem* 2003; 46:2774-2789.
- 44 Burkey BF, Russell M, Wang K, et al. Vildagliptin displays slow tight-binding to dipeptidyl peptidase (DPP)-4, but not DPP-8 or DPP-9 [abstract 1995-PO]. *Diabetologia* 2006; 49 (suppl 1):477.
- 45 Hughes TE, Mone MD, Russell ME, et al. NVP-DPP728 (1-[[[2-[[5-cyanopyridin-2-yl] amino]ethyl]amino]acetyl]-2-cyano-(s)-pyrrolidine, a slow-binding inhibitor of dipeptidyl peptidase IV. *Biochemistry* 1999; 38:11597-11603.
- 46 Kim D, Wang L, Beconi M, et al. (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro [1,2,4]thiazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine: a potent, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem* 2005;48: 141-151.
- 47 He YL, Sabo R, Wang Y. Influence of age, gender and BMI on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin [abstract P11-19]. *J Clin Pharmacol* 2006;79: 63.
- 48 Bergman AJ, Stevens C, Zhou Y, et al. 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. *Clin Ther* 2006; 28:55-72.
- 49 Scott R, Hartley P, Luo E, et al. Use of sitagliptin in patients with type 2 diabetes (T2DM) and renal insufficiency (RI) [abstract 1997-PO]. *Diabetes* 2006;55 (suppl 1): A462.
- 50 Herman G, Bergman A, Sagner A. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor: an overview of the pharmacokinetic profile and the propensity for drug-drug interactions [abstract 0795]. *Diabetologia* 2006; 49 (suppl 1):477.
- 51 Ahrén B, Landin-Olsson M, Jansson P-A, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2078-2084.
- 52 Mari A, Sallas M, He YL, et al. Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model-assessed β -cell function in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4888-4894.
- 53 Matikainen N, Manttari S, Schweizer A, et al. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49:2049-2057.
- 54 Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:2632-2637.
- 55 Dejager S, Razac S, Foley JE, et al. Vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Horm Metab Res* 2007; In press.
- 56 Pi-Sunyer XF, Schweizer A, Mills D, Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; [Epub ahead of print]
- 57 Herman G, Hanefeld M, Wu M, et al. Effect of MK-0431, a dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor, on glycemic control after 12 weeks in patients with type 2 diabetes [abstract 541-P]. *Diabetes* 2005; 54 (suppl 1):A134.
- 58 Raz I, Hanefeld M, Xu L, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin and monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49:2564-2571.
- 59 Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, et al. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Care* 2007; 30:217-223.
- Vildagliptinin, ağırlık artışı olmaksızın tiazolidinonlarla eşit glisemik kontrol etkileri olduğunu gösteren birebir çalışma.
- 60 Dejager S, Lebeaut A, Couturier A, Schweizer A. Sustained reduction in HbA1c during one-year treatment with vildagliptin in patients with type 2 diabetes (T2DM) [abstract 120-OR]. *Diabetes* 2006;55 (suppl 1):A29.
- 61 Ahrén B, Gomis R, Standl E, et al. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF 237 in metformin-treated patients with Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:2874-2880.

- 62 Bosi E, Camisasca RP, Collober C, et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007; [Epub ahead of print]
- Metformine eklenen vildagliptin ile ilgili randomize çalışma.
- 63 Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006; 29:2638-2643.
- Metformine eklenen sitagliptin ile ilgili randomize çalışma.
- 64 Williams-Herman D, Goldstein BJ, Feinglos MN, et al. Initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin provides substantial glycaemic improvement and HbA1c goal attainment in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Diabet Med* 2006; 23 (Suppl 4):319.
- İlk basamak tedavisi olarak, metformine ile birlikte sitagliptin kombinasyon tedavisinin her bir monoterapi ile karşılaştırıldığı randomize çalışma.
- 65 Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al. for the Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, versus the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes with inadequate glycaemic control on metformin alone: a randomized, double-blind, noninferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9:194-205.
- 66 Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, et al. 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* 2006; 28:1556-1568.
- Pioglitazona eklenen sitagliptin ile ilgili randomize çalışma.
- 67 Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, et al. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9:166-174.
- Pioglitazona eklenen vildagliptin ile ilgili randomize çalışma.
- 68 Rosenstock J, Baron MA, Camisasca RP, et al. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared to component monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007; In press.
- İlk basamak tedavisi olarak, pioglitazon ile birlikte vildagliptin kombinasyon tedavisinin her bir monoterapi ile karşılaştırıldığı randomize çalışma.
- 69 Fonseca V, Dejager S, Albrecht D, et al. Vildagliptin as add-on to insulin in patients with type 2 diabetes (T2DM) [abstract 467-P]. *Diabetes* 2006; 55 (suppl 1):A111.
- 70 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1963-1972.
- Tip 2 diyabetin tedavisi için Amerikan Diyabet Cemiyeti ve Diyabet Çalışması için Avrupa Birliği'nden gelen önemli başlangıç kılavuzları, yeni terapötik ajanlarla ilgili klinik deneyim ve sonuç verileri olgunlaşması ve elde edilebilir hale gelmesiyle hedefe yönelik spesifik tedavi seçenekleri genişlemeli ve ilerlemelidir.