

Dergi Adı

Klinik Tıp Bilimleri Dergisi

İmtiyaz Sahibi ve Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Cengiz TEPE

cengiz@kliniktipdergisi.com

Proje ve Reklam Koordinatörü

Seyhan KORKMAZTEPE

seyhan@kliniktipdergisi.com

Grafik Tasarım

M. Hakan TALUN

hakan@kliniktipdergisi.com

info@kliniktipdergisi.com

Reklam ve Halkla İlişkiler

Ceyhan KORKMAZ

ceyhan@kliniktipdergisi.com

Yayın Türü

Yerel-Süreli 1 Ayda Bir

Yılda 12 Sayı

Yönetim Yeri

Yunus Emre Mah. 565/2 Sk. No:2/3

Sultangazi - İstanbul

Tel: 0212 419 02 29 - 0212 419 11 28

Fax: 0212 476 51 95

e-posta: info@kliniktipdergisi.com

www.kliniktipdergisi.com

Yayına Hazırlık

Selen Medya Yayıncılık, Tanıtım

ve Organizasyon Hizmetleri

Baskı

B.B. Basım

Davutpaşa Cad. Emintaş Matbaacılar Sitesi

No: 101/311 Topkapı / İstanbul

Tel: 0212 493 07 21

Dergimizde yayınlanan yazı, fotoğraf ve çizimlerin sorumluluğu yazarlarına aittir.

Kaynak gösterilerek kullanılabilir.

Dergimiz Basın Meslek İlkelerine uymaktadır.

ISSN: 2147-494X

Nisan 2014

Cilt: 2 Sayı: 1

İçindekiler

Contents

I Diyabet ve Kalp Damar Hastalıkları

Dr. Cihan ALTIN

9 Diabet ve Karpal Tünel Sendromu

Uzm. Dr. Turgut AKGÜL

Prof. Dr. Ufuk TALU

13 Diyabetik Nefropati

Prof. Dr. İtir YEĞENAĞA

19 İncretin Tabanlı Tedavi Stratejilerinde Komplikasyon Kaygıları ve Senaryoları

Dr. Salih ŞANLIOĞLU

25 Tip 1 Diyabetes Mellituslu Hastalarda İnsülin Pompası Kullanımı

Doç. Dr. Ergün ÇETİNKAYA

31 Obezite, Tip 2 Diyabet ve Beslenme

Hatice KARSLIOĞLU

37 Diyabetik Ayak Yaraları

Doç. Dr. Hasan AYDIN

41 Tip 1 Diyabet Tedavisinde Yeni Gelişmeler

Dr. Nurgül ÖZGÜR

Uzm. Dr. Esra HATİPOĞLU

Prof. Dr. Pınar KADIOĞLU

Inkretin Tabanlı Tedavi Stratejilerinde Komplikasyon Kaygıları ve Senaryoları

Dr. Salih ŞANLIOĞLU

Gen ve Hücre Tedavi Merkezi, Tıbbi
Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı,
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**

Gen ve Hücre Tedavi Merkezi, Tıbbi
Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı,
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Antalya, Türkiye, 07058

Tel/phone: +90 242 227 44 00

Anahtar Kelimeler:

İnkretin, Tip 2 Diyabet,
Glukagon-like peptid-1
reseptör agonistleri, Dipeptidil
peptidaz-4 inhibitörleri

Keywords:

İnkretin, Type 2 diabetes,
Glucagon-like peptide-1
receptor agonists, Dipeptidyl
peptidase-4 inhibitors

Özet

Dünya çapında gittikçe artan diyabet prevalansı artık büyük bir halk sağlığı problemine dönüştüğünden, hastalığı tedavi etmek için etki mekanizmaları birbirinden farklı yepyeni kan şekerini düşürücü ilaçlar geliştirilmiştir. Glukagon-like peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1RA) ve Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4 inhibitörleri) Tip 2 Diyabet (T2DM) tedavisi için tasarlanmış 2 yeni ilaç grubudur. Enjekte edilebilir GLP-1RA'leri, ilginç bir şekilde, ağızdan alınan DPP-4 inhibitörlerine oranla daha üstün bir glukoz kontrolü sağlayıp kilo kaybına sebebiyet verirler. Her iki sınıf ilaç iyi tolere edilebilir ve oldukça etkili olup tek başlarına veya diğer antidiyabetik ilaçlarla kombine kullanıldıklarında hipoglisemi riski yok denecek kadar az olmasına rağmen, bu ilaçların olası yan etkileriyle ilgili son zamanlarda ciddi düzeyde endişeler belirmiştir. Bu sebeple bu makalenin ana amacı, inkretin tabanlı tedavi stratejilerinin muhtemel yan etkileriyle ilgili bulguları ortaya çıkarmak ve bunların tartışılmasını sağlamaktır.

Summary

Since the growing prevalence of diabetes worldwide poses a major public health concern, several novel classes of blood glucose lowering drugs with a variety of actions have been developed to treat the disease. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) or dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4 inhibitors) are the two new classes of medications tailored for the management of type 2 diabetes (T2DM). Intriguingly, injectable GLP-1RAs appeared to be more superior in managing of glycemic control and causing weight loss compared to oral DPP-4 inhibitors. Despite the fact that both classes of medications are effective, pretty well tolerated, and associated with a low incidence of hypoglycemia when used alone or in combination with other antidiabetes drugs, substantial concerns were raised against their potential side effects. Thus, it was the intend of this manuscript to discuss and reveal controvertial issues in incretin based therapy regarding their side effects.

Giriş

İnkretinler (glucagon-like peptide 1 (GLP-1) ve glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)) pankreas beta hücrelerindeki G protein interaktif reseptörler yoluyla glukoz indüklü insulin sekresyonunu tetikleyen, glukagon salınımını baskılayan hormonlardır (1). Ayrıca; iştah kaybı, gıda alımının azalması (2), ve gastrik boşaltımın yavaşlamasının sebebiyet verdiği kilo kaybının dışında, myokardiyal performansın artması, infark alanının daralması ve T2DM hastalarında endotelial fonksiyonların düzenlenmesi gibi

yararlı etkiler sergilerler (3). Bunların haricinde beta hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını tetiklemek, beta hücre apoptozunu engellemek gibi etkileri de vardır (4). Tip 2 Diyabet (T2DM) hastalarında defektif olan ilk ve ikincil faz insulin yanıtı aslında doğal şartlar altında inkretin hormonları tarafından düzenlenir (5). Bu bağlamda T2DM hastalarının inkretin yanıtında %60 oranında bir düşüş kaydedilmiştir (6). Günümüzde GLP-1 reseptör (GLP-1R) agonistleri ve oral dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri olmak üzere iki farklı sınıf inkretin tabanlı tedavi ajanlarının kullanımı gündemdedir (Tablo 1) (7). GLP-1R agonistleri (liraglutid, exenatid-BİD ve exenatide once weekly (EQW)) endojen GLP-1 aktivitesini artırırken glukoz bağımlı insulin sekresyonunu stimule edip glukagon salınımını baskılar. DPP-4 inhibitörleri (sitagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin) ise inkretinlerin (GLP-1 ve GIP) enzimatik inaktivasyonunu önleyerek bu ajanların etki süresini uzatır. İnkretin tabanlı tedavi ajanları T2DM hastalığında başlıca fonksiyonları bozulan organları hedefleyip pankreatik beta hücre fonksiyonlarını düzenler (8). Bu ajanlarda genelde hipoglisemi riski az olup kullanımları ya kilo kaybına sebebiyet verir (GLP-1R agonistleri) ya da vucut ağırlığı üzerinde olumlu veya olumsuz bir etki göstermezler (DPP-4 inhibitörleri).

Tablo 1. GLP-1R agonistleri (Ekzenatid, Liraglutid, EER ve Likzisenatid) ve DPP-4 inhibitörlerinin (Sitagliptin, Vildagliptin, Saksagliptin, Linagliptin ve Alogliptin) FDA ve EMA tarafından onaylanma tarihleri. EER : Ekzenatid extended-release.

FDA		EMA
28 Nisan 2005	Ekzenatid	20 Kasım 2006
16 Ekim 2006	Sitagliptin	21 Mart 2007
Onaylanmadı	Vildagliptin	26 Eylül 2007
31 Temmuz 2009	Saksagliptin	1 Ekim 2009
25 Ocak 2010	Liraglutid	30 Haziran 2009
2 Mayıs 2011	Linagliptin	24 Ağustos 2011
27 Ocak 2012	EER	17 Haziran 2011
25 Ocak 2013	Alogliptin	19 Eylül 2013
Onaylanmadı	Likzisenatid	1 Şubat 2013

İnkretin grubu ilaçların T2DM tedavisi için ilk olarak 1992 yılında kullanımları önerilmesine rağmen bu ilaçların piyasaya çıkması ancak 2005 yılında gerçekleşebilmiştir. GLP-

1'in dolaşımdaki yarı ömrünün 2 dakikadan az olması ve bu sebeple terapötik etkinin sağlanabilmesi için sürekli infüzyon veya sık sık enjeksiyon gerektirmesi sebebiyle hem etki hem de mali olarak ticari normlara uygun yeni bir ilacın geliştirilmesi beklenenden daha uzun bir sürede gerçekleşmiştir. Tüm bu yararlı etkilerine rağmen inkretin tabanlı tedavi stratejilerinin bir takım yan etkilerinin de olduğu ileri sürülmüştür. Örneğin, ekzenatid ve liraglutidin T2DM hastalarında gastrointestinal rahatsızlıklara sebebiyet verdikleri saptanmıştır (9, 10). Bu bağlamda mide bulantısı ve kusma GLP-1 taklitçilerinin başlıca yan etkileri arasında gösterilmektedir (11). Ayrıca ekzenatid antijenik bir yapıda olduğundan dolayı bu özelliğinin ilerde ekzenatidin terapötik etkinliğini kısıtlama ihtimaline karşı da bir endişe duyulmaktadır (12). Bunun dışında, dolaşım ve kardiyovasküler problemler ve hatta böbrek yetmezliğine kadar varan ciddi yan etkiler de bildirilmiştir (13). İnkretin tabanlı tedavi ajanlarının muhtemel yan etkileri ve bunun beraberinde getirdiği bilimsel tartışmalar ve kaygılar en güncel formuyla aşağıda sunulmuştur (14).

İnkretinler ve Pankreatit Riski

Liraglutid ve ekzenatid uygulamalarının insanlarda akut pankreatit riskini arttırdığı iddia edilmiş olsa da (15-18), liraglutidin insanlara verilen dozun 60 katı kadar fazla miktarda 3 farklı hayvan türüne (farelere, sıçanlara ve maymunlara) enjekte edilmesi böyle bir yan etkisinin olduğunu doğrulayamamıştır (19). Dahası T2DM sıçan modeli olan Zucker Diabetic Fatty (ZDF) sıçanlara 13 hafta boyunca ekzenatid uygulaması bu sıçanlarda ne pankreatit oluşturmuş ne de pankreas ekzokrin hücre yapısı ve fonksiyonunu bozmuştur (20). Tam tersine ekzenatid tedavisinin kontrol ve diyabetik kemirgenlerde pankreatit yapacağı yerde, kimyasal ajan indüklü pankreatit riskini azalttığı bildirilmiştir (21). Bu sebeple ileriki yıllarda öncesinde liraglutid yada ekzenatid tedavisi almış T2DM hastalarının otopsi materyallerinin bu açıdan incelenmesi bu durumun aydınlatılması için gerekli olduğu kanısını doğurmuştur (22). Tüm bu gerçeğe rağmen United States (US) Food and Drug Administration (FDA), inkretin tabanlı tedavi ajanlarının tümünün üzerinde olası pankreatit riskiyle ilgili uyarı notu bulundurulmasını zorunlu kılmıştır.

Sonraları sitagliptin veya ekzenatid tedavisi alan hastaların akut pankreatit geliştirme riski sebebiyle hastaneye yatırılması bu tartışmanın daha da alevlenmesine sebebiyet vermiştir (23). Ancak The American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), the American Diabetes Association (ADA) ve The Endocrine Society, Singh ve arkadaşları tarafından yapılan ilgili çalışmanın retrospektif olduğu ve somut delillere dayandırılmadığını öne sürerek diyabet hastalarının tedavi protokollerinde herhangi bir değişime ih-

tiyaç olmadığını ileri sürmüştür. Herhalikarda şu an için halen devam eden 65,000 hastanın dahil olduğu 9 tane prospektif GLP-1 tabanlı klinik tedavi çalışmalarının sonuçlarının inkretin tabanlı terapilerle akut pankreatit riski arasındaki olası bağlantıyı ortaya çıkaracağı düşünülmektedir. Her ne kadar hastaların inkretin tedavisinin yan etkileri olabileceği konusunda temkinli olmaları öğütülse de diyabetin kendi başına akut pankreatit riskini iki kat arttırdığı unutulmamalıdır. Bu bağlamda The Committee for the Medicinal Products for Human Use (CHMP) of the European Medicines Agency (EMA) 2013 yılının haziran ayında mevcut bilimsel verilerin inkretin tabanlı tedavi ajanlarının olası pankreatit riskini arttırdığına ilişkin yayımları desteklemediğini açıkladı. Bu sebeple şu an için inkretin tabanlı ilaçlar üzerinde, bu ilaçların geçmişte pankreas hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılması ve eğer hastada pankreatit gelişirse tedavinin derhal sonlandırılmasıyla ilgili uyarılar mevcuttur.

İnkretinlerin Pankreas Kanseriyle İlişkisi

FDA'deki bildirilen yan etkiler veritabanına göre sitagliptin veya exenatid kullanan hastalarda diğer ilaçları kullananlara oranla pankreas kanserinin daha sık rastlandığı saptanmıştır (24). Hakikatende, GLP-1 tedavisine bağlı olarak oluşan kronik subklinik pankreatitin sonrasında pankreas kanserli hastalarda bir artışa sebebiyet verebileceği iddia edilmişti (25). Bu iddialar, uzun süreli ekzentin-4 aracı GLP-1R aktivasyonunun KrasG12D fare modelinde kronik pankreatit yanında sıçanlarda pankreatik kanal bezlerinin (PDG) proliferasyonuna ve displastik lezyon oluşumuna (düşük dereceli intraepitelyal neoplazi-mPanIN) sebebiyet verdiğini gösteren çalışmalarla da desteklenmiştir (26). Bu çalışmada kullanılan hayvanlar hücresel displaziye genetik olarak yatkın oldukları gibi, pankreatik kanal bezlerindeki GLP-1 indüklü değişimleri gözlemleyebilmek için pankreasın ana pankreas kanalından geçen longitudinal kesitlerinin incelenmesini gerektirmişti. Bu sebeple daha önceki çalışmalarda belirgin bir pankreatit tablosunun gözlemlenmemesi veya ekzentin-4 tedavisi gören yaşsız ve diyabetsiz hayvanlardaki tümör yokluğu, bu hayvanların genetik olarak displaziye yatkın olmamalarına ya da pankreasdaki değişimleri saptamada kullanılan metodsal analiz farklılığına bağlı olabilirdi (21, 27, 28). Bu bağlamda, kronik pankreatit durumunda pankreas kanal bezlerinin PanIN-benzeri lezyonlara kolayca dönüşebileceği öne sürülmüştür (22, 29). Ekzentin-4 uygulamasının mPanIN gelişimine sebebiyet verse de, deneklerdeki ilaç tedavisi süresel açıdan yeterince uzun olmadığından genetiği değiştirilmiş farelerde pankreas kanserine sebebiyet verebileceği bilimsel olarak doğrulanamadı (30).

Bu verilerle uyumlu olarak Butler ve arkadaşları inkretin tedavisi gören hastalarda ekzokrin pankreas displazisi ve endokrin pankreas hücre proliferasyonunu saptadıklarını bildirdi (31). Sitagliptin ya da ekzenatid tedavisi gören T2DM hastarındaki abnormal pankreas bulgularını içeren bu otopsi çalışması, bu konudaki tartışmaları yatıştırmak yerine tam tersine inkretin tedavisinin pankreas kanser riskini arttırabileceği yönündeki savları daha da güçlendirmişti. Diğer taraftan Dr. Butler'in çalışması; incelenen pankreas sayısının az olması (7 tane sitagliptin 1 tane ekzenatid tedavisi gören hasta) ve inkretin tedavisiyle pankreas kanseri arasında nedensel bir bağlantı oluşturabilecek istatistiksel verilerin olmaması sebebiyle ciddi eleştirilere de maruz kalmıştı (32, 33).

Bu çelişkili ortamda 12-13 Haziran 2013 tarihinde National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases ve the National Cancer Institute (NIDDK-NCI) Lister Hill Auditorium, NIH Kampüsü, Bethesda, MD'de pankreatitis, diyabet ve pankreas kanseriyle ilişkili durumu tartışmak üzere bir çalıştay düzenledi. Çalıştayda görüşülen konulardan biri pankreatik duktal adenokarsinom (PDAC) gelişimi üzerinde anti-diyabetik tedavilerinin etkisinin olup olmadığını tartıştı. Epidemiyolojik çalışmalar diyabet hastalığının kendisinin uygulanan tedaviden bağımsız olarak pankreas kanser riskini %82 oranında arttırdığını ortaya koyuyordu. Bu nedenle T2DM oranındaki artış beklendiği gibi PDAC oranındaki artışı da tetiklemişti. Bu bağlamda NIDDK-NCI panelinde Dr. Butler'in çalışmasındaki inkretin tedavisi alan 8 tane pankreas organ donöründeki kanser öncesi lezyonlar da tartışılan konulardan bir tanesiydi. Ancak pankreas kanserli hastalarla kontrol grupları arasındaki yaş farkı (pankreas kanserli hastaların ortalama yaşı 50'lerde iken, kontrol grubunun 30' larda olması) oldukça dikkat çekiciydi. Dahası, Dr. Butler'in otopsi çalışmasında bildirdiği lezyon tipinin kanser olmayan alfa hücre hiperplazisi (glukagonema) olduğu ortaya çıktı. Dr. Butler'in çalışmasında beta hücre hiperplazisini değerlendirmede kullandığı ölçütün, hastanın yaşı ve diyabetik durumuyla değişiklik gösteren, pankreas ağırlığına bağlı olması sonuçların doğru yorumlanmasını daha da güçleştirmişti. Son olarak Dr. Butler'in pankreas kanserinde, pankreasın duktal epitelyal hücrelerinde GLP-1R sentezlendiğini belirtmesine rağmen, Novo Nordisk'den Alan Moses isimindeki bilim insanının pankreas kanserinde, duktal epitelyal hücrelerde söz konusu reseptör sentezinin olmadığını belirtmesi konuyla ilgili eleştirilerin alevlenmesine sebebiyet verdi. Neticede, Dr. Butler'in bulguları ya genetiği değiştirilmiş hayvanlardan ya da sınırlı sayıda insan otopsi materyalinden geldiğinden, bu çalışmaya katılan tüm bilim insanları; T2DM tedavisinde kullanılan inkretin tabanlı ilaçların pankreas kanseri riskini arttırdığı yönündeki savı destekleyecek derecede yeterli bir veri olmadığı sonucuna

vardı. Nitekim Butler ve arkadaşları da kendi çalışmalarının randımize klinik bir çalışmayla karşılaştırılmayacak ölçüde küçük bir çalışma olduğunu kabul ettiler. Ayrıca kendileri eleştirilere cevap olarak; bu çalışmanın GLP-1 tabanlı tedavilerle ilgili insan pankreasında yapılan ilk çalışma olduğundan inkretin tabanlı tedavilerin olası yan etkileriyle ilgili daha sağlıklı sonuç alabilmek için çok daha fazla sayıda insan pankreasının değerlendirilmesi gerektiğini beyan ettiler (34). 28 Haziran 2013 de The American Diabetes Association (ADA), the European Association for the Study of Diabetes (EASD), ve the International Diabetes Federation (IDF) ortak bir bildiri yayımlayarak, diyabetli hastaların tedavi protokollerinde inkretin tedavisi ve pankreasa etkileriyle ilgili herhangi bir değişiklik yapılmayacağını bildirdiler. 26 Haziran 2013 yılında benzer bir açıklama da the European Medicines Agency (EMA) tarafından yapıldı.

İnkretinlerin Tiroid bezlerin C-hücre Hiperplazisi Oluşturma Potansiyeli

Rodentler üzerinde yapılan ilaç güvenlik çalışmalarında liraglutid veya ekzenatid tedavisinin uzun süre kullanımının yol açtığı sürekli GLP-1R stimülasyonunun fare ve sıçanlarda C-hücre proliferasyonuna sebebiyet vererek Medullar Tiroid Karsinom (MTK) ve C-hücreli adenom oluşturdıkları iddia edilmiştir (35, 36). Zaten teorik olarak GLP-1R agonistlerinin uzun süre kullanımının insan tiroid bezinde C-hücre neoplazisine sebebiyet verebileceğinden şüphe ediliyordu. Aslında tiroid kanseri oldukça nadir görülen bir hastalık olup ya foliküler yada parafoliküler tiroid hücrelerden köken alır (37). Tiroid kanserlerin %75-85'i papiller tiroid karsinom, %10-20'si de foliküler tiroid kanseridir. MTK ise vakaların sadece %5-8'ini oluşturur. MTK ve C-hücre neoplazisi insanlarda oldukça nadir görülmesine rağmen ilginç bir şekilde fare ve sıçan gibi kemirgenlerde C-hücre abnormaliteleri (MTK, C-hücre adenomu ve C-hücre hiperplazisi) kendiliğinden de gelişebilir. Nitekim günlük liraglutid injeksiyonu hem farelerde hem de sıçanlarda C-hücre karsinomunu tetiklemiştir (11). İn vitro hücre kültür çalışmalarında gösterildiği gibi GLP-1R agonistleri (ekzenatid veya liraglutid) rodent C-hücrelerini stimüle ederek kalsitonin salınımına ve C-hücre proliferasyonuna sebebiyet vermiştir (36). Ancak, insan C-hücrelerinden oluşturulan hücre hatlarında yüksek konsantrasyonlarda GLP-1, ekzenatid veya liraglutid verilse bile bu insan kaynaklı hücrelerin kalsitonin salınımı için uyarılmadığı saptanmıştır. Benzer şekilde, primatlarda gerçekleştirilen deneylerde de uzun süreli liraglutid tedavisinin C-hücre proliferasyonu ve kalsitonin salınımını uyarılmadığı belirlenmiştir (36). Herşeyden önemlisi 5000 hastayı içeren kalsitonin taramasında liraglutid bağımlı C-hücre stimülasyonu gözlemlene-

memiştir (38). Sonuç olarak GLP-1R agonistlerinin klinik olarak uygulanan dozlarının hastalar uzun süreli inkretin tedavisi görseler de kalsitonin salınımını arttırmadığı belirlenmiştir. Aslında rodentlerin tiroid C-hücrelerinde yüksek oranda GLP-1R sentezine karşın, insan ve primatların C-hücrelerinde yok denecek kadar az GLP-1R sentezinin olması türler arasında gözlemlenen bu farklılığı açıklayabilir niteliktedir (36, 39). Bu sebeple tiroid bezinde GLP-1R sentezi açısından türler arasında bir farklılık söz konusu olduğunu belirtmekte bir yarar vardır. İnsan MTK, C-hücre hiperplazisi ve normal insan tiroid C-hücrelerinde sentezlenen GLP-1R düzeylerini belirleyebilmek için; 12 MTK' lı, 9 tane C-hücre hiperplazili, 17 tane papiller tiroid karsinomlu ve 15 tane normal insan tiroidli doku örnekleri immun-floresan analize tabi tutulmuştur. Bu bağlamda insan tiroid C-hücrelerinin neoplastik ve hiperplastik lezyonlarında GLP-1R sentezi belirlenmiştir. Ayrıca papiller tiroid karsinomlu C-hücreli örneklerin %18'inde, kontrol tiroid lobların ise %33'ünde GLP-1R sentezi pozitif çıkmıştır. İnsan C-hücrelerinde, bazı foliküler hücrelerde ve papiller tiroid karsinomlu hücrelerde GLP-1R sentezi olması; GLP-1'in diğer tiroid kanser hücrelerinin çoğalma hızını da etkileyebileceği ihtimalini ortaya çıkarmıştır. Bunun için, rodent ve insan tiroidindeki GLP-1R sentez miktarlarını direkt olarak karşılaştırabilmek için GLP-1R otoradyografisine dayanan oldukça duyarlı bir radyo-ligand bağlanma deneyi gerçekleştirildi (40). Sıçan C-hücre hiperplazisi ve MTK de oldukça yüksek GLP-1R sentezi tesbit edilmesine rağmen, normal insan tiroid bezinde hiç GLP-1R sentezi saptanamamıştır. Başka bir deyişle hem neoplastik hem de neoplastik olmayan rodent C-hücrelerinde oldukça belirgin bir GLP-1R sentezi olmasına rağmen GLP-1R sentezi insan C-hücre neoplazilerinde oldukça nadir gözlemlenmiştir. Buna rağmen, FDA yan etki bildirme veritabanında (AERS) belirtildiği üzere ekzenatid kullanımıyla ilgili tiroid kanser risk artışı halen gündemdedir. Bu sebeple uzun süreli GLP-1 analoguna maruz kalmış diyabetik hastaların tiroid kanseri açısından da yakın takibi alınması gereklidir (41).

DPP-4 İnhibitörlerinin Yan Etkileri

DPP-4'ün kemokinler, hormonlar ve nöropeptidleri içeren oldukça geniş bir substrat yelpazesi varsa da, uzun süreli DPP-4 inhibitör kullanımının olası yan etkileri net olarak bilinmemektedir (42). Sitagliptin ve vildagliptin uygulamalarıyla ilgili prelinik ve klinik denemelerde gözlemlenen yan etkiler T2DM hastalarında pankreatit risk artışıyla uyumlu olmasa da (27), baş ağrısı, nazofaranjit, üst solunum yolları enfeksiyonu, uriner sistem enfeksiyonu (43), ciddi alerjik reaksiyonlar (44), ve hipoglisemi (45) DPP-4 inhibitörlerinin yan etkileri olarak sıralanmıştır.

İnkretin Tabanlı Tedavi Ajanlarının Yan Etkileriyle İlgili FDA ve EMA Değerlendirmesi

Hem US FDA hem de EMA diyabet tedavisi amacıyla onaylanan ilaçların güvenliği açısından sorumlu birimler olduğundan, belirli antidiyabetik ilaçları alan hastalarda sonradan gözlemlenen pankreatit ve pankreas kanserine ilişkin bulgular her iki ajansı da uzun süredir kaygılandırmaktaydı. Bu sebeple, her iki ajans birbirleriyle paralel bir şekilde çalışarak inkretin tabanlı antidiyabetik ilaçların preklinik toksikoloji çalışmalarını, klinik ve epidemiyolojik verilerini yeniden detayıyla inceleyerek konuyla ilgili ortak bir tavır belirlediler (7).

Bu bağlamda 15,480'ı kemirgen olmak üzere toplamda 18,000 sağlıklı hayvan üzerinde yürütülen ve FDA tarafından analizi yapılan 250 toksikoloji çalışmasında; inkretinlerin pankreatit oluşturduğu veya pankreas üzerinde toksik etki yaptığını gösteren herhangi bir mikroskopik bulguya rastlanmamıştır. Benzer bir çalışma EMA tarafından yapıldı ve 2 yıl boyunca yüksek dozda inkretin tabanlı ilaç uygulanan fare ve sıçanlarda ilaç indüklü tümör oluşumuna rastlanılmadı. Bu çalışmalar sağlıklı hayvanlar üzerinde yapıldığından, FDA inkretin ilacını üreten firmaların 3 aylık pankreatik toksikoloji çalışmalarını (endokrin ve ekzokrin pankreasın kanal morfolojisi, hücrelerin proliferasyonu ve apoptozunu belirleyen histokimyasal boyamaları içeren histopatolojik analizler de dahil olmak üzere) diyabetik deney hayvan modellerinde de yapmalarını kararlaştırdı. Ancak konuyla ilgili şimdiye kadar tamamlanan 3 ayrı çalışmada pankreasa ilişkin ilaca bağlı bir yan etki saptanamadı. Bunların dışında, FDA'nın kendisinin yapmış olduğu kimyasal ajan indüklü pankreatit fare modelinde, Zucker diabetik yağlı sıçanlarda (ZDF) ve yüksek yağlı yemle beslenen C57BL/6 farelerde (asiner hücre hiperplazisi, atrofi, ve fibrozis dışında) ekzenatid indüklü belirgin bir pankreas hasarına rastlanılmadı.

Klinik çalışmalara bakıldığında, 28,000 den fazla kişinin inkretin tabanlı ilaçlara maruz bırakıldığı (15,000 tanesi 24 haftadan uzun, 8,500 tanesi 52 hafta veya daha uzun süre) toplamda 41,000 kişinin dahil edildiği 200'den fazla klinik denemelerin FDA tarafından (analizin bir benzeri EMA tarafından da yapıldı) yapılan analizinde oldukça nadir gözlemlenen bir kaç pankreatit vakası dışında bu çalışmalarda anormal bir durum saptanamamıştır. Dahası, 14,611 T2DM hastasının dahil edildiği 25 klinik denemeyi içeren sitagliptin uygulama veritabanı analizine göre ise ilaç kullanımına bağlı olarak pankreatit risk artışı veya pankreas kanser vakası gözlemlenmemiştir (46, 47). Şu ana kadar T2DM hastalarında inkretin tedavisi uygulanan the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded (SAVOR) ve the Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care (EXAMINE) olmak üzere iki tane kar-

diyovasküler sonuçlu klinik deneme tamamlanmıştır (48, 49). 16,492 hastanın dahil edildiği SAVOR çalışmasında ve 5380 hastanın dahil edildiği EXAMINE çalışmasında akut pankreatit vaka sayısı plasebo grubundaki gibi (10-20 arasında) oldukça az sayıda bulunmuştur. Diğer açıdan SAVOR çalışmasında pankreas kanserli hasta sayısı plasebo grubuna kıyasla daha az olmasına rağmen (5'e karşı 12) EXAMINE denemesinde ne ilaç grubunda ne de plasebo grubunda pankreas kanser vakasına rastlanmamıştır.

Tüm bu bulguların ışığı altında FDA ve EMA tarafından inkretin tabanlı ilaçlarla pankreatit veya pankreas kanseri arasında sebebsel bir ilişki bulunduğunu kanıtlayacak verilerin olmadığı beyan edilmiştir. Şimdiye kadar yapılan inkretin tabanlı klinik denemelerin hiçbirisinin yan etki sebebiyle durdurulmuş olması bu sonucu destekler niteliktedir. Pankreatit ve pankreas kanser riski endişesi tam manasıyla giderilememiş olmasına rağmen, FDA ve EMA inkretin tabanlı ilaç uygulanan hastaların ilaç bilgilerinde mevcut uyarılara ilave olarak ek bir değişim yapılmasına ihtiyaç olmadığını beyan etmişlerdir. Bu sebeple, inkretin tabanlı ilaçların T2DM hastalarındaki kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerindeki uzun süreli etkilerinin belirlenmesine yönelik halen devam eden 80,000 hastanın dahil olduğu kardiyovasküler klinik deneme çalışmalarının (LEADER, EXSCCEL, ELIXA and REWIND vb.) sonuçları bu ilaçların yan etkileriyle ilgili durumun aydınlatılması için gereklidir.

Finansal destek: Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Projeler Komisyonu ve TÜBİTAK (112S114) tarafından desteklenmektedir.

Kaynaklar

1. Tasyurek, H.M., Altunbas, H.A., Canatan, H., Griffith, T.S., Sanlioglu, S. 2014. GLP-1 Mediated Gene Therapy Approaches for Diabetes Treatment. *Expert Rev Mol Med (In Press)*
2. Zander, M., Madsbad, S., Madsen, J.L., Holst, J.J. 2002. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 359: 824-830.
3. Holst, J.J. 2007. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 87: 1409-1439.
4. Drucker, D.J. 2006. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 3: 153-165.
5. Sanlioglu, A.D., Altunbas, H.A., Balci, M.K., Griffith, T.S., Sanlioglu, S. 2013. Clinical utility of insulin and insulin analogs. *Islets* 5: 67-78.
6. Woerle, H.J., Carneiro, L., Derani, A., Goke, B., Schirra, J. 2012. The role of endogenous incretin secretion as amplifier of glucose-stimulated insulin secretion in healthy subjects and patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 61: 2349-2358.
7. Egan, A.G., Blind, E., Dunder, K., de Graeff, P.A., Hummer, B.T., Bourcier, T. et al. 2014. Pancreatic safety of incretin-based drugs - FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 370: 794-797.
8. Tibaldi, J.M. 2014. Incorporating Incretin-Based Therapies into Clinical Practice for Patients with Type 2 Diabetes. *Adv Ther DOI* 10.1007/s12325-014-0100-5:

9. Ryan, G.J., Moniri, N.H., Smiley, D.D. 2013. Clinical effects of once-weekly exenatide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 70: 1123-1131.
10. Macconell, L., Brown, C., Gurney, K., Han, J. 2012. Safety and tolerability of exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes: integrated analysis of 5594 patients from 19 placebo-controlled and comparator-controlled clinical trials. *Diabetes Metab Syndr Obes* 5: 29-41.
11. Elbrond, B., Jakobsen, G., Larsen, S., Agerso, H., Jensen, L.B., Rolan, P. et al. 2002. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of a single-dose of NN2211, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, in healthy male subjects. *Diabetes Care* 25: 1398-1404.
12. Nachnani, J.S., Bulchandani, D.G., Nookala, A., Herndon, B., Molteni, A., Pandya, P. et al. 2010. Biochemical and histological effects of exendin-4 (exenatide) on the rat pancreas. *Diabetologia* 53: 153-159.
13. Gale, E.A. 2009. Collateral damage: the conundrum of drug safety. *Diabetologia* 52: 1975-1982.
14. Tasyurek, H.M., Altunbas, H.A., Balci, M.K., Sanlioglu, S. 2014. Incretins: Their Physiology and Application in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* doi:10.1002/dmrr.2501.
15. Franks, A.S., Lee, P.H., George, C.M. 2012. Pancreatitis: a potential complication of liraglutide? *Ann Pharmacother* 46: 1547-1553.
16. Drucker, D.J., Sherman, S.I., Bergenstal, R.M., Buse, J.B. 2011. The safety of incretin-based therapies--review of the scientific evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 2027-2031.
17. Lee, P.H., Stockton, M.D., Franks, A.S. 2011. Acute pancreatitis associated with liraglutide. *Ann Pharmacother* 45: e22.
18. Anderson, S.L., Trujillo, J.M. 2010. Association of pancreatitis with glucagon-like peptide-1 agonist use. *Ann Pharmacother* 44: 904-909.
19. Nyborg, N.C., Molck, A.M., Madsen, L.W., Knudsen, L.B. 2012. The human GLP-1 analog liraglutide and the pancreas: evidence for the absence of structural pancreatic changes in three species. *Diabetes* 61: 1243-1249.
20. Tatarikiewicz, K., Belanger, P., Gu, G., Parkes, D., Roy, D. 2013. No evidence of drug-induced pancreatitis in rats treated with exenatide for 13 weeks. *Diabetes Obes Metab* 15: 417-426.
21. Tatarikiewicz, K., Smith, P.A., Sablan, E.J., Polizzi, C.J., Aumann, D.E., Villescaz, C. et al. 2010. Exenatide does not evoke pancreatitis and attenuates chemically induced pancreatitis in normal and diabetic rodents. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 299: E1076-E1086.
22. Gale, E.A. 2012. GLP-1-based therapies and the exocrine pancreas: more light, or just more heat? *Diabetes* 61: 986-988.
23. Singh, S., Chang, H.Y., Richards, T.M., Weiner, J.P., Clark, J.M., Segal, J.B. 2013. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med* 173: 534-539.
24. Elashoff, M., Matveyenko, A.V., Gier, B., Elashoff, R., Butler, P.C. 2011. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 141: 150-156.
25. Butler, P.C., Dry, S., Elashoff, R. 2010. GLP-1-based therapy for diabetes: what you do not know can hurt you. *Diabetes Care* 33: 453-455.
26. Gier, B., Matveyenko, A.V., Kirakossian, D., Dawson, D., Dry, S.M., Butler, P.C. 2012. Chronic GLP-1 receptor activation by exendin-4 induces expansion of pancreatic duct glands in rats and accelerates formation of dysplastic lesions and chronic pancreatitis in the Kras(G12D) mouse model. *Diabetes* 61: 1250-1262.
27. Engel, S.S., Williams-Herman, D.E., Golm, G.T., Clay, R.J., Mac-hotka, S.V., Kaufman, K.D. et al. 2010. Sitagliptin: review of preclinical and clinical data regarding incidence of pancreatitis. *Int J Clin Pract* 64: 984-990.
28. Koehler, J.A., Baggio, L.L., Lamont, B.J., Ali, S., Drucker, D.J. 2009. Glucagon-like peptide-1 receptor activation modulates pancreatitis-associated gene expression but does not modify the susceptibility to experimental pancreatitis in mice. *Diabetes* 58: 2148-2161.
29. Strobel, O., Rosow, D.E., Rakhlin, E.Y., Lauwers, G.Y., Trainor, A.G., Alsin, J. et al. 2010. Pancreatic duct glands are distinct ductal compartments that react to chronic injury and mediate Shh-induced metaplasia. *Gastroenterology* 138: 1166-1177.
30. Goggins, M. 2012. GLP-1 receptor agonist effects on normal and neoplastic pancreata. *Diabetes* 61: 989-990.
31. Butler, A.E., Campbell-Thompson, M., Gurlo, T., Dawson, D.W., Atkinson, M., Butler, P.C. 2013. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes* 62: 2595-2604.
32. Heine, R.J., Fu, H., Kendall, D.M., Moller, D.E. 2013. Comment on: Butler et al. Marked Expansion of Exocrine and Endocrine Pancreas With Incretin Therapy in Humans With Increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the Potential for Glucagon-Producing Neuroendocrine Tumors. *Diabetes* 2013;62:2595-2604. *Diabetes* 62: e16-e17.
33. Engel, S.S., Golm, G.T., Luring, B. 2013. Comment on: Butler et al. Marked Expansion of Exocrine and Endocrine Pancreas With Incretin Therapy in Humans With Increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the Potential for Glucagon-Producing Neuroendocrine Tumors. *Diabetes* 2013;62:2595-2604. *Diabetes* 62: e18.
34. Butler, A.E., Campbell-Thompson, M., Gurlo, T., Dawson, D.W., Atkinson, M., Butler, P.C. 2013. Reponse to Comments on: Butler et al. Marked Expansion of Exocrine and Endocrine Pancreas With Incretin Therapy in Humans With Increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the Potential for Glucagon-Producing Neuroendocrine Tumors. *Diabetes* 2013;62:2595-2604. *Diabetes* 62: e19-e22.
35. Parks, M., Rosebraugh, C. 2010. Weighing risks and benefits of liraglutide--the FDA's review of a new antidiabetic therapy. *N Engl J Med* 362: 774-777.
36. Bjerre Knudsen, L., Madsen, L.W., Andersen, S., Almholt, K., de Boer, A.S., Drucker, D.J. et al. 2010. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology* 151: 1473-1486.
37. Aschebrook-Kilfoy, B., Ward, M.H., Sabra, M.M., Devesa, S.S. 2011. Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992-2006. *Thyroid* 21: 125-134.
38. Hegedus, L., Moses, A.C., Zdravkovic, M., Le Thi, T., Daniels, G.H. 2011. GLP-1 and calcitonin concentration in humans: lack of evidence of calcitonin release from sequential screening in over 5000 subjects with type 2 diabetes or nondiabetic obese subjects treated with the human GLP-1 analog, liraglutide. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 853-860.
39. Nauck, M.A., Friedrich, N. 2013. Do GLP-1-based therapies increase cancer risk? *Diabetes Care* 36 Suppl 2: S245-S252.
40. Waser, B., Beetschen, K., Pellegata, N.S., Reubi, J.C. 2011. Incretin receptors in non-neoplastic and neoplastic thyroid C cells in rodents and humans: relevance for incretin-based diabetes therapy. *Neuroendocrinology* 94: 291-301.
41. Chiu, W.Y., Shih, S.R., Tseng, C.H. 2012. A review on the association between glucagon-like peptide-1 receptor agonists and thyroid cancer. *Exp Diabetes Res* 2012: 924168.
42. Drucker, D.J. 2007. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action. *Diabetes Care* 30: 1335-1343.
43. Pratley, R.E., Jauffret-Kamel, S., Galbreath, E., Holmes, D. 2006. Twelve-week monotherapy with the DPP-4 inhibitor vildagliptin improves glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 38: 423-428.
44. VanDeKoppel, S., Choe, H.M., Sweet, B.V. 2008. Managed care perspective on three new agents for type 2 diabetes. *J Manag Care Pharm* 14: 363-380.
45. Ristic, S., Byiers, S., Foley, J., Holmes, D. 2005. Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response. *Diabetes Obes Metab* 7: 692-698.
46. Engel, S.S., Round, E., Golm, G.T., Kaufman, K.D., Goldstein, B.J. 2013. Safety and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetes: pooled analysis of 25 clinical studies. *Diabetes Ther* 4: 119-145.
47. Round, E.M., Engel, S.S., Golm, G.T., Davies, M.J., Kaufman, K.D., Goldstein, B.J. 2014. Safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: a pooled analysis of 25 clinical studies. *Drugs Aging* 31: 203-214.
49. White, W.B., Cannon, C.P., Heller, S.R., Nissen, S.E., Bergenstal, R.M., Bakris, G.L. et al. 2013. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369: 1327-1335.