

# TİP 2 DİYABET VE İNKRETİNLERİN ETKİSİ

Hatice GÖK<sup>1</sup>

## TYPE 2 DIABETES AND THE EFFECT OF INCRETINS

### ÖZET

İnsanın yaşamının devamı, büyüme ve gelişmesi, sağlığının korunması için gerekli besin öğelerini doğru miktarlarda alıp, vücutta kullanılmasına beslenme denir. Beslenmenin ardından vücuttaki hormonların yeterli ve doğru salgılanması kişilerin sağlığı için önemlidir. Vücudumuzdaki insülin hormonunun eksikliği ya da insülin eksikliği kaynaklı ortaya çıkan ve hiperglisemi ile karakterize Tip 2 diyabet dünyayı etkileyen önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Patofizyolojisinin temelinde insülin direnci ve insülin sekresyonundaki azalmadır. Hastalığın ilerlemesiyle ilaç ve insülin kullanımı ortaya çıkmaktadır. Kullanılan ilaçlar ve insülin çoğu hastada tek başına uzun süreli tedavide yan etkilere sebep olmakta ve tedavinin etkinliği azalmaktadır. Günümüzde etkili glikoz kontrolü ve beta hücre fonksiyonunu düzenleyen inkretin bazlı tedavilerin önemi artmıştır. İnkretin, ağız yoluyla alınan karbonhidratların, intravenöz yolla verilen glukoz oranla intestinal hormon aracılığıyla insülin sekresyonunu daha çok arttırması olarak bilinmektedir. İnkretin etkisi glukoz karşı insülin tepkisinin %50 ile %70'inden sorumludur. İnkretin hormonları glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP)'dir. Bu hormonlar, pankreas beta hücrelerinden glukoz ile indüklenmiş insülin sekresyonunu harekete geçirmek üzere intestinal mukozadan salınır. Yapılan son çalışmalarda tip 2 diyabeti tedavi etmek için GLP-1 tabanlı tedaviler ve Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörü (DPP-4) inhibitörlerinin HbA1C'yi düşürme ve glisemik kontrolü düzenlemedeki etkilerinin saptanması üzerine ilave tedavi olarak inkretinlerin önemi ortaya çıkmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Tip 2 Diyabet, İnkretinler, Tedavi, Sağlık, Beslenme

<sup>1</sup>Haliç Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü Yüksek Lisans Mezunu, İstanbul

## ABSTRACT

Nutrition is the intake of the necessary nutrients for the continuation of human life, growth and development, and the protection of health, in the right amounts and using them in the body. Adequate and correct secretion of hormones in the body after nutrition is important for the health of people. Type 2 diabetes, which is characterized by hyperglycemia and arises due to the lack of insulin hormone in our body or insulin deficiency, is an important public health problem affecting the world. Its prevalence is significant all over the world and in our country. The basis of its pathophysiology is insulin resistance and a decrease in insulin secretion. The drugs and insulin used alone cause side effects in long-term treatment in most patients and the effectiveness of the treatment decreases.. Today, the importance of incretin-based therapies that regulate effective glucose control and beta cell function has increased. Incretin is known as oral carbohydrates increase intestinal hormone-mediated insulin secretion more than intravenous glucose. Incretin action is responsible for 50% to 70% of the insulin response to glucose. Incretin hormones are glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). These hormones are released from the intestinal mucosa to activate glucose-induced insulin secretion from pancreatic beta cells. In recent studies, the importance of incretins as an adjunct therapy has emerged upon the determination of the effects of GLP-1-based therapies and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor (DPP-4) inhibitors to reduce HbA1C and regulate glycemic control to treat type 2 diabetes

**Anahtar Kelimeler:** Type 2 Diabetes Mellitus, İncetins, Treatment, Health, Nutritio

## GİRİŞ

Sağlık kavramı, Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre insanın beden, zihnen ve sosyal yönden tümüyle bir iyilik halinde olmasıdır (1). İnsanın sağlığını etkileyen en önemli etkenlerden biri beslenmedir (2). İnsan yaşamının devam etmesi, büyüme ve gelişmesi, sağlığının korunması için gerekli olan besin öğelerini doğru miktarlarda alıp, bunların vücutta kullanılmasına beslenme denir. Beslenmenin ardından kişilerin sağlığı için vücuttaki hormonların yeterli ve doğru salgılanması önemlidir (3). Vücudumuzdaki insülin hormonunun eksikliği ya da insülin eksikliği kaynaklı ortaya çıkan ve hiperglisemi ile karakterize Tip 2 Diyabet hastalığı (DM) dünyayı etkileyen önemli halk sağlığı sorunlarından biridir (4). Tip 2 DM ilk olarak 1988 yılında metabolik sendromun bir bileşeni olarak tanımlanmış ve hiperglisemi, insülin direnci ve insülin eksikliği ile ortaya çıkan diyabet formudur (5). Prevalansı tüm dünyada ve ülkemizde önemli bir boyuta ulaşmıştır. Tip 2 diyabet genetik, çevresel ve davranışsal risk faktörleri arasındaki etkileşimlerden kaynaklanmaktadır (4). Uzun süren prediyabet dönemi söz konusudur. Prediyabet dönemi (5-15 yıl) asemptomatiktir. Tedavinin önceliğinde yüksek riskli kişilerde hastalığın ilerlemesini önlemektir. Tedavideki en önemli nokta tedavinin kişiselleştirilmesidir (6). Patofizyolojisinin artışıyla birlikte yeni tedaviler geliştirilmektedir. Tedavi şekillerinden en önemlileri yaşam stili, egzersiz ve uygun diyet modelinin sağlanmasıdır.

Doğru glisemik kontrol olması için hastaya göre oral tedavi ve insülin tedavisi de yer almaktadır (7). Uzun süre kullanılan ilaç ve insülin tedavisi kişilerde yan etkilere sebep olabilmektedir. Kilo alımı, hipoglisemi korkusu ve glisemik kontrol ile ilgili yan etkilerden bahsedilebilir. Bu etkilerden kaynaklı Dünyada glukoz kontrolünü daha iyi bir şekilde sağlamak amacıyla tedaviler araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda inkretinlerin Tip 2 diyabet üzerinde önemli etkiler oluşturabileceğini göstermektedir (8). Bu derleme, global bir sağlık sorunu olan Tip 2 diyabetin farklı tedavi grubundan inkretinler ile ilişkisini irdelemek amacıyla yapılmıştır. Bu şekilde glisemik kontrole yönelik yapılan araştırmalara yol gösterici nitelikte olacağı düşünülmektedir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Literatür taraması amacı ile Science Direct, Ebsco, Pubmed, Web of Science, Google Akademik veritabanları kullanılmıştır. Araştırma "Tip 2 Diyabet", "İnkretinler", "İnkretinlerin Etkisi", "Tip 2 Diyabet ve İnkretinler" anahtar kelimeleri kullanılarak makalelere ve çalışmalara erişilmiştir.

## TARTIŞMA

### 3.1 Diyabet

İnsülin eksikliği veya insülin etki kaynaklı olumsuzluklar sebebiyle bireylerin organizmalarındaki karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterli yararlanamadığı, kronik ve hiperglisemi ile karakterize bozukluktur (9,10).

Diyabet dünya çapında halk sağlığı sorunudur (11). Değişen yaşam tarzları ile prevalansı artmaktadır (12). Ülkemiz, diyabet prevalansı yönünden Avrupa'da birincidir(13). Diyabet komplikasyonlarına bakılacak olursa iki çeşittir. İlk olarak makrovasküler komplikasyonlar (kardiyovasküler hastalık), mikrovasküler komplikasyonlar (diyabetik böbrek hastalığı, diyabetik retinopati ve nöropati) artan mortalite, körlük, böbrek yetmezliğine yol açmaktadır (14). "Tip 2 Diyabet ve İnkretinler" anahtar kelimeleri kullanılarak makalelere ve çalışmalara erişilmiştir.

### 3.2 Diyabet ve Tanı Kriterleri

Uzun zamandır diyabet teşhisi, açlık plazma glukozu (APG) ya da 75 g bireylerin oral glukoz tolerans testindeki 2 saatlik değer gibi plazma glukoz kriterlerine dayanmaktadır. 2009 yılında, Amerikan Diyabet Derneği (ADA), Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ve Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği (EASD) diyabeti teşhis etmek için HA1C testinin  $\geq$ %6,5 eşiği ile kullanılmasını tavsiye etmiştir. Diyabet teşhisi için gerekli parametreler ve güncel tanı kriterleri Tablo1. 'de özetlenmiştir (15).

<b>Teşhis İçin Parametreler</b>	<b>Değerler</b>
<b>HbA1C</b>	$\geq$ %6,5
<b>Açlık Plazma Glukozu (APG)</b>	$\geq$ 126 mg/dL ( 7.0mmol/L) (8 saat açlık sonrası)
<b>Rasgele Plazma Glukozu (PG)</b>	$\geq$ 200 mg/dL ( 11.1mmol/L) Rasgele plazma glikozu günün herhangi bir saatinde son yemek saati önemsenmeden yapılmaktadır.
<b>2 saat sonrası Plazma Glikozu</b>	$\geq$ 200 mg/dL ( 11.1 mmol/L) test 75 g kuru glikoz içeren çözeltili kullanılarak yapılmalıdır.

Tablo 1. Diyabet Tanı Kriterleri

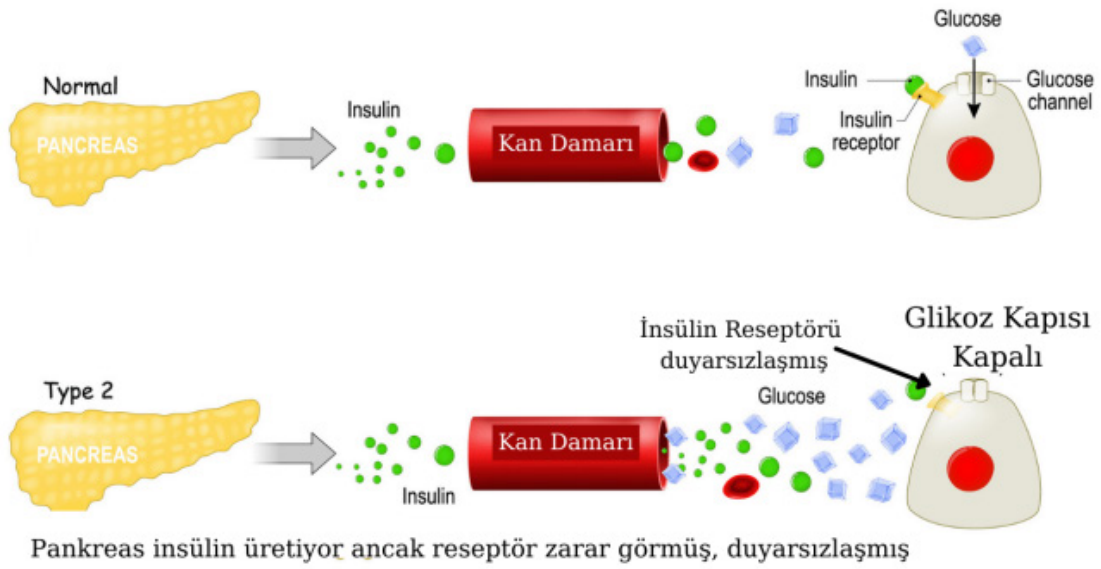
### 3.3 Tip 2 Diyabet

Tip 2 diyabet (T2DM) ilk olarak 1988 yılında metabolik sendromun bir bileşeni olarak tanımlanmıştır. Genetik, çevresel ve davranışsal risk faktörleri arasındaki etkileşimden kaynaklanır (5). Küresel olarak şu anda en yaygın

hastalıklardan biridir ve seviyeleri giderek artmaktadır. 2011 yılında dünya genelinde 366 milyon civarında veya 20-79 yaş grubunda %8,3 oranında T2DM olduğu değerlendirilmiştir. Bu rakamın 2030 yılına kadar 552 milyona %9,9 çıkması beklenmektedir (16).

Tip 2 diyabet önceden insüline bağımlı olmayan diyabet veya yetişkin başlangıçlı diyabet olarak isimlendirilirdi. Tüm diyabetlerin %90-95'ini oluşturur. Bu diyabet türünde çeşitli nedenler söz konusudur. Beta-hücrelerinin otoimmün yıkımı meydana gelmemekle birlikte, hastalarda aşırı kilo durumu söz konusudur (9). Kandaki glikoz, hücre içerisine girmek için insüline ihtiyacı vardır. İnsülin

ise glikoz geçiş kapısını açmaktadır. Pankreas tarafından üretilen insülin hormonu, yeterli düzeyde üretilmediğinde veya işlevinde sorun olduğunda insülin direnci ile birleşen dengesiz glikoz homeostazı hem hiperglisemi hem de hiperinsülinemi ile sonuçlanarak T2DM riskine yol açmaktadır (Şekil 1). (5).



Şekil 1. Tip 2 Diyabet Mekanizması

### 3.4. Tip 2 Diyabet Fizyopatoloji/Etiyolojisi

Tip 2 diyabet durumunda iki önemli nokta söz konusudur. Bunlar; insülin direnci ve insülin sekresyonunda azalma durumudur. İlki insülin direnci olup, hücre reseptör arasındaki defekte bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinde problem ortaya çıkmakta ve glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamamaktadır (hücre içi hipoglisemi 2 söz konusudur). Periferik

dokularda kas ve yağ dokusunda insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücresinde glukoz tutulumunda (uptake) azalma söz konusudur. Diğer ise insülin sekresyonunda azalma durumudur; pankreas, kan glukoz için yeterli miktarda insülin salgılayamamaktadır. Çoğunlukla insülin direnci T2DM öncesinde başlamakta ve uzun zamanlı klinik tabloya sahiptir. İnsülin sekresyonundaki ciddi azalış ise hastalığının ileri evrelerinde ön plana çıkar (10).

### 3.5. Tip 2 Diyabet Özellikleri

Tip 2 diyabette, uzun süreli prediyabet dönemi söz konusudur. Prediyabet dönemi (5-15 yıl) asemptomatiktir. Tedavinin önceliğinde yüksek riskli kişilerde T2DM ilerlemesini önlemektir. Tedavideki en önemli nokta tedavinin kişiselleştirilmesidir. Tip 2 diyabet tanısından önce genellikle uzun bir asemptomatik aşama oluşu risk faktörleri için testlerin yapılmasını öngörmüştür (9,17).

### 3.6. Tip 2 Diyabet Hastalarının Bilinç Durumları

Hastalar arasında diyabet bilinci ve yönetimi, dünya çapında problem yaşanan bir konudur. Gelişmekte olan ülkelerdeki çalışmalarda diyabetle yetersiz bilgi ve bilinç durumu bildirilmiştir. Diyabet konusunda düşük farkındalık diyabetin sonucunu olumsuz etkilemektedir (16). Magurova ve arkadaşlarının Slovakya'da yaptığı bir çalışmada iki hasta grubu olan diyabet eğitimi alan ve almayanları karşılaştırmışlardır. Sonuçlar, diyabet eğitimi almanın hastalarda farkındalığı ve süreci anlamlı derecede etkilediğini göstermiştir. Çalışma ayrıca, diyabet bilgisine sahip olmanın, hastanın yaşam kalitesini artırabileceğini ve aileleri üzerindeki yükü azaltabileceği sonucuna varmıştır (18). Hindistan'da diyabet farkındalığının değerlendirilmesi üzerine yapılan kesitsel bir çalışmada, hastalar ve genel popülasyon arasında diyabet farkındalık düzeyinin düşük olduğu sonucuna varılmıştır (19). Shah ve arkadaşları

yaptığı bir çalışmada ise , Tip 2 Diyabet hastalarının %63' ünün diyabetin ne olduğunu bilmediğini ve çoğunluğunun da komplikasyonlarından haberi olmadığını bildirilmiştir (20). Çalışmalarda belirtildiği üzere hastanın veya bireylerin diyabet hakkında bilgi sahibi olması hastalık sürecini, erken tanı ile risk faktörlerini azaltma, yeme tutumu, egzersiz yapma durumu, kilo izleme süreci, kan şekeri seviyeleri, ilaç kullanım durumları ve diyabet komplikasyonlarının kontrolü hakkında bilgi sağlamaktadır (16).

### 3.7. İnkretinler

İlk kez 20. yüzyılda gıda alım durumuna bağlı olarak intestinal faktörlerin salgılandığı ve kan şekerini düşürücü etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.1930'larda bu faktörlere "inkretinler" ismi verilmiştir (21). 1964 yılında oral olarak verilen glukozun, aynı miktarda intravenöz (iv) olarak verilen glukozu göre insülin yanıtının daha çok olduğu gösterilerek inkretinlerin etkisini ifade edilmiştir (22). İnkretin hormonlarının etkisini hedefleyen tedaviler son yıllarda Tip 2 Dm için yakından incelenmektedir (23). Zamanla Tip 2 diyabette inkretin tedavileri beta hücre fonksiyonu, kan basıncı ve lipid seviyeleri gibi önemli parametreleri iyileştirebileceğine dair klinik çalışmalar yapılmıştır (24). İnkretin etkisi, ağız yoluyla alınan karbonhidratların, iv yolla verilen glukozu oranla intestinal hormon aracılı insülin sekresyonunu daha çok arttırmasını sağlayan etki olarak bilinmektedir. İnkretin hormonları yemek sırasında bağırsak endokrin hücrelerinden salınır.

Bunlar pankreas beta hücrelerinden glukoz ile indüklenmiş insülin sekresyonunu harekete geçirmek üzere intestinal mukozadan salınır. Dolayısıyla, inkretin hormonlar periferik dokulara glukoz geçişine yardımcı olarak postprandiyal glukoz seviyelerinin belli seviyelerde kalmasında önemli etkisi vardır (25). İnkretin etkisi glikoza karşı insülin tepkisinin %50 ile %70'inden sorumlu olduğu tahmin edilen bu etkiye esas olarak iki bağırsak insülin uyarıcı hormon; glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) neden olur (26). İnkretin hormonlardan GIP ve GLP-1, gıda alımından sonra salgılanır, daha sonra glikoza bağlı insülin salgılanmasını uyarırlar. GIP ve GLP-1 serbest bırakıldıktan sonra, lenfositler üzerinden kan damarlarının endotelial hücreleri üzerinde DPP4 tarafından bozunmaya maruz kalır. Adacıklardaki kırmızı hücreler insülin içeren hücrelerken, yeşil hücreler glukagon içeren hücrelerdir. (7). İnkretin hormonlardan GLP-1, ileum ve kolonda olan L hücrelerinden salgılanmaktadır. İnkretine dayalı tedaviler şu anda Tip 2 DM'li hastaların tedavisi için kullanılmaktadır. Bununla birlikte, inkretinler daha uzun ve etkili GLP-1 reseptör tepkilerini oluşturmaktadır (21). 2 GLP-1, glisemik kontrol ve vücut ağırlığı üzerinde etkiler oluşturmuştur. İltihaplanma, uyku, nöroprotektif, nörotrofik ve kardiyoprotektif etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (7). Farilla ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, diyabetik sıçanlarda GLP-1 etkisi araştırmak istenmiş, GLP-1'in hücre apoptozunu inhibe ettiğini, adacık hücresi proliferasyonunu teşvik ederek sıçanlarının glikoz toleransını iyileştirdiğini gözlemlemişlerdir. Bu çalışma ile

insanlarda diyabet tedavisinde GLP-1 kullanımına yönelik klinik araştırmaları destekleyebileceği düşünülmüştür (27). İnkretin hormonlardan GIP, gip geni tarafından kodlanan 42 amino asit peptididir. GIP'in insülin salgılanması üzerinde glikoza bağlı uyarıcı etkiler uyguladığı ve dokulara insülin aracılı glikoz alımını sağladığını ortaya çıkardı. Proksimal ince bağırsakta enteroendokrin hücrelerden (K hücreleri) gelen besin maddelerinde sentezlenir ve bunlara yanıt olarak salınır. Açlık durumunda, GIP seviyeleri yemekten sonra elde edilen seviyelere göre düşüktür. (7)

### **3.8. Diyabet ve İnkretinlerin Etkisi**

Tip 2 diyabette tedavi şekillerinden en önemlileri yaşam stili, egzersiz ve uygun diyet modelinin sağlanmasıdır. Doğru glisemik kontrol olması için hastaya göre oral tedavi ve insülin tedavisi yer almaktadır (7). Uzun süre kullanılan ilaç ve insülin tedavisi kişilerde yan etkilere sebep olabilmektedir. Kilo alımı, hipoglisemi korkusu ve glisemik kontrol ile ilgili yan etkilere bahsedilir. Yapılan çalışmalarda inkretinlerin tip 2 diyabet üzerinde önemli etkiler oluşturabileceğini göstermektedir (8). 2005 yılından bu yana, Tip 2 DM'de kan şekeri seviyelerini düşürmek için inkretin etkisine dayalı iki yeni ilaç sınıfı onaylanmıştır; inkretin mimetik (GLP-1 reseptörünün güçlü uzun etkili eksanatid ve inkretin arttırıcı dipeptidil peptidaz-4 (DPP4) inhibitörü olan sitagliptindir (7).

T2DM'li hastaların çoğu oral antidiyabetik ajanların bir kombinasyonunu ve ardından insülin tedavisini gerektirir. Kilo alımı ve hipoglisemi korkusu genellikle tedaviye uyum ve glisemik kontrolün önündeki engellerdir. DPP-4 inhibitörlerinin etkisine dirençli artan mimetikler son zamanlarda geliştirilmiştir ve şu anda T2DM tedavisinde inkretinler kullanılmaktadır. Geleneksel oral hipoglisemik ajanlar ve insülin tedavisine benzer şekilde, inkretin mimetikleri ve DPP-4 inhibitörleri, T2DM'li hastalarda ve sıklıkla ilave kilo artışı olmaksızın HbA1C ve yemek sonrası glikoz dalgalanmalarını önemli ölçüde düşürür (28). Kullanılan DPP-4 inhibitörlerini ve GLP-1 agonistlerini ayrıntılı olarak aşağıdaki tablo 4. Ve tablo5. 'te görmekteyiz (TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2019). İnsan kullanımı için onaylanan ilk GLP-1 agonisti eksenatid yapısıdır (29). Tip 2 diyabetin progresif temelinde beta hücre fonksiyonundaki sürekli düşüşün bir sonucudur , bu ise yıllarca glisemik kontrolün bozulmasına yol açmaktadır. İntravenöz glukozu birinci aşama insülin yanıtı, hastalığın erken evrelerinde ciddi şekilde bozulmuşken, sağlıklı kontrollere kıyasla azalmış olsa da glikoz dışı sekretagoglara beta hücre yanıtı korunmuştur. Postprandiyal insülin salgılanması, esas olarak kan glikoz seviyeleri ve inkretin hormonları olan GIP ve GLP-1 tarafından düzenlenir. Her ikisi de inkretin etkisinin önemli araçlarıdır. T2DM'yi tedavi etmek için yapılan çalışmalar GLP-1 tabanlı tedaviyi kullanma potansiyelini gösterdi. GLP-1 tabanlı tedaviler için iki seçenek, DPP 4 aktivitesine dirençli GLP-1 mimetikleri, dolayısıyla daha uzun bir yarılanma

ömürü ve plazma endojen GLP-1 seviyelerini artıran DPP 4 inhibitörleri ajanlardır (30). Tip 2 DM' de hastanın etkili bir şekilde kontrol altına alınabilmesi için kombine tedavilere ihtiyaç duyar. Önerilen başlangıç tedavisi genellikle kapsamlı yaşam tarzı yönetimi, metformin tedavisi ve hasta eğitimini içerir (8). Metformin, T2 DM'nin ilk tedavisi için yaygın olarak tercih edilen ajan olarak kabul edilmesine rağmen, glisemik kontrolü optimize etmek için metformine eklenmesi gereken ek ajanların seçimi konusunda önemli bir belirsizlik ve fikir birliği eksikliği devam etmektedir. Son öneriler, uzun vadeli çalışmalarla kanıtlanmış etkinlikleri nedeniyle ikinci basamak tedaviler olarak insülin ile ilaçların kullanımına dikkat çekmekte ve oluşan riskleri en aza indirmek için tedavi önerilerinin yeniden incelenmesine ve bu konuda inkretin temelli tedavilere ilgi duyulmasına yol açmıştır (8). Son yıllarda yapılan araştırmalar, inkretin etkisinin esas olarak GIP ve GLP-1 tarafından aracılık edildiğini göstermiştir ve glisemik seviyelerde ve glikoz alımı sırasında ulaşılan konsantrasyonlarda insülin salgılanmasını uyarabilir (31). Drucker ve arkadaşlarının araştırmaları sonucunda T2 DM' de hastanın etkili bir şekilde kontrol altına alınabilmesi için kombine tedavilere ihtiyaç duyduğunu belirtmiştir. Önerilen başlangıç tedavisi genellikle kapsamlı yaşam tarzı yönetimi, metformin tedavisi ve hasta eğitimini içerir. Metformin, tip 2 diyabetin ilk tedavisi için yaygın olarak tercih edilen ajan olarak kabul edilmesine rağmen, glisemik kontrolü optimize etmek için metformine eklenmesi gereken ek ajanların seçimi konusunda önemli bir belirsizlik ve fikir birliği eksikliği devam etmektedir.



Barnett ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DPP4 inhibitörü olan linagliptinin tip 2 diyabet hastalarındaki etkinliğini ve güvenliğini araştırmak amaçlanmıştır. Hastaların HbA1c %7,0-10,0 veya daha önce bir oral antidiyabet ilacı ile tedavi edilmiş T2DM hastaları dahil edilmiştir. 18-80 yaşları arasındaki hastalar 18 hafta boyunca günde bir kez 5 mg linagliptin (n = 151) veya plasebo (n = 76) ile monoterapiye randomize edildi, ardından plasebo hastaları günde bir kez 1-4 mg glimepirid aldı, tedaviler 34 hafta daha devam etti. Birincil son nokta, 18 hafta sonra HbA1c'de anlamlı düşüşler ve linagliptin glimepiride kıyasla daha az hipoglisemi, göreceli kilo kaybı ile glisemik kontrolü iyileştirdiği görülmüştür (32). Prato ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise linagliptinin tip 2 diyabet hastalarındaki etkinliğini ve güvenliğini araştırmak amaçlanmıştır. 24 hafta boyunca 5 mg linagliptin verilmiş ve hastalarda HbA1c'de anlamlı azalma %1,01 olarak görülmüştür. Çalışma sonunda Linagliptin ile, glisemik kontrolde önemli ve klinik olarak anlamlı bir iyileşme sağlamıştır(33). Defronzo ve arkadaşlarını yaptığı başka bir çalışmada ise maksimum metformin dozları ile glisemik kontrol sağlanamayan tip 2 diyabetli hastalarda inkretin mimetik olan eksenatidin (eksendin-4) glisemik kontrolü iyileştirme yeteneğini değerlendirilmek istenmiş ve 4 hafta boyunca günde iki kez deri altından 5 mg eksenatid veya plasebo uyguladılar, ardından 26 hafta boyunca günde iki kez 5 veya 10 mg eksenatid veya plasebo uyguladılar. 30. haftada, HbA1c'de anlamlı düşüşler gözlenmiştir ve inkretinlerin önemli bir unsur olacağı kanısına varılmıştır (34).

## SONUÇ

T2 DM insülin yokluğu veya yetersiz insülin sekresyonunun kombinasyonundan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize karmaşık bir metabolik bozukluktur. T2 DM görülme sıklığı ve yaygınlığı dünya çapında artış vardır ve yeni tedavi yaklaşımları için klinik araştırmalar yapılmaya devam edilmektedir. İnkretin hormonları yemek sırasında bağırsak endokrin hücrelerinden salınır. Glikoz kaynaklı insülin sekresyonunu güçlendirirler ve yemek sonrası insülin sekresyonunun %70'inden sorumlu olabilirler. İnkretin hormonları, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glikoza bağımlı insülinotropik polipeptidi (GIP) şeklindedir. İnkretin hormonları, T2 DM hastalarda ciddi şekilde azalmıştır. GLP-1 agonistleri inkretin hormonlarını taklit ederek, inkretin etkisini artıran dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP4-İ) ise inkretinlerin degradasyonunu inhibe ederek etki göstermektedirler. İnkretin hormonlarının glikoz metabolizması üzerindeki etkileri ve inkretinlerin T2 DM patogenezinin katkısı, bu hormonları ideal terapötik hedefler haline getirmektedir. İnkretinler, glikoza bağımlı bir şekilde antidiyabetik etkiler uygular. GIP ve GLP-1 olarak adlandırılan yemek sonrası insülin sekresyonunda görev yapan iki inkretin hormonu vardır. İştahta azalma, vücut ağırlığında azalma, glisemik kontrol, insülin sekresyonunda iyileşme ve mide boşalmasında gecikmeler sağlamaktadır. Bu ilaçlar, diyabet patogenezinde insülin salgılanmasını, insülin duyarlılığını ve glikoz emiliminde pozitif hedefleri vardır. İnkretin hormonlarının tanımı ve bunların

hücre fonksiyonu ve hayatta kalması üzerindeki rolü, diyabet patogenezinin ve hipergliseminin yönetiminin yeni tedavilerden biridir. Diyabet yönetiminde inkretin temelli tedavilerin yeniliğinin yanı sıra, bir anti-diyabetik ajan için gerçekten ümit verici etkileri olan beta hücre fonksiyonu ve rejenerasyon üzerindeki rolleri olumludur ve uzun vadeli klinik uygulamada gözlemlenmeleri gerekmektedir. Diyabete bağlı komplikasyonlar üzerine yapılan invitro çalışmalarda yer alan inkretinlerin, ilerleyen zamanlarda önemi daha da artacağı düşünülmektedir. Diyabet tedavisinin en sık görülen yan etkisi olan hipoglisemi inkretin ajanlı ilaçlarla yapılan çalışmalarda hipoglisemi durumuyla karşılaşılmamıştır ve bu oldukça önemli bir noktadır. Sonuç olarak T2DM hastalarında inkretinlerin olumlu etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur. Etki mekanizmasını daha iyi anlamak için uzun vadeli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. [http://www.ttb.org.tr/n\\_fisek/kitap\\_1/index.html](http://www.ttb.org.tr/n_fisek/kitap_1/index.html) (Erişim Tarihi: 20.05.2021)
2. World Health Organization. (2019). [www.who.int: https://www.who.int/health-topics/nutrition](https://www.who.int/health-topics/nutrition) adresinden alındı. (Erişim Tarihi: 20.05.2021)
3. Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) 2015. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1031, Ankara 2016.
4. Göksu U., Ünal A. Diabetes Mellitus Tip 2'de İnkretin Temelli Tedaviler. *Kafkas J Med Sci* 2017; 7(2):174-180
5. Olokoba, A. B., Obateru, O. A., & Olokoba, L. B. (2012). Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman medical journal*, 27(4), 269-273.
6. TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019
7. Kim, W., & Egan, J. M. (2008). The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacological reviews*, 60(4), 470-512.
8. Drucker, D. J., Sherman, S. I., Gorelick, F. S., Bergenstal, R. M., Sherwin, R. S., & Buse, J. B. (2010). Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risks and benefits. *Diabetes care*, 33(2), 428-433.
9. ADA American Diabetes Association Diabetes Care 2021 Jan; 44(Supplement 1): S15-S33.
10. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2019. 12. Baskı. Ağustos 2019- ANKARA
11. Goyal R, Jialal I. Diabetes Mellitus Type 2. 2020 Nov 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
12. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Nov;157:107843.2

13. Özer, E., & Yıldız, E. A. (2019). Türkiye’de Diyabet Diyetisyenliği: 23 Yıllık Tarihsel Süreç. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 47, 1-4.
14. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Jul;16(7):377-390.
15. American Diabetes Association (2011). Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes care*, 34 Suppl 1(Suppl 1), S11-S61.
16. Sami, W., Ansari, T., Butt, N. S., & Hamid, M. (2017). Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: A review. *International journal of health sciences*, 11(2), 65-71.
17. ADA American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38 (Supplement 1):8-16.
18. Magurova D, Majerníková L, Hloch S, Tozan H, Goztepe K. Knowledge of diabetes in patients with Type 2 diabetes on insulin therapy from Eastern Slovakia. *Diabetol Croat*. 2012;41:95-102.
19. Bukhsh, A., Khan, T. M., Sarfraz Nawaz, M., Sajjad Ahmed, H., Chan, K. G., & Goh, B. H. (2019). Association of diabetes knowledge with glycemic control and self care practices among Pakistani people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 12, 1409-1417.
20. Shah VN, Kamdar PK, Shah N. Assessing the knowledge, attitudes and practice of Type 2 diabetes among patients of Saurashtra region, Gujarat. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2009;29:118-22.
21. Çolak R. Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde inkretinler. *DeneySEL ve Klinik Tıp Dergisi* 2012; 29:30-38.
22. Elrick, H., Stimmler, I., Hlad, C.J. JR., Arai, Y., 1964. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 24, 1076-1082.
23. Tasyurek HM, Altunbas HA, Balci MK, Sanlioglu S. Incretins: their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014 Jul;30(5):354-71.
24. White J. Efficacy and safety of incretin based therapies: clinical trial data. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2009 Sep-Oct;49 Suppl 1:S30-40.2
25. Russell S. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: a review of direct comparisons of efficacy, safety and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm*. 2013 Apr;35(2):159-72.
26. Holst JJ, Vilsboll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol*. 2009 Jan 15;297(1-2):127-36.
27. Farilla, L., Hui, H., Bertolotto, C., Kang, E., Bulotta, A., Di Mario, U., & Perfetti, R. (2002). Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic rats. *Endocrinology*, 143(11), 4397-4408.
28. Bose, M., Oliván, B., Teixeira, J., Pi-Sunyer, F. X., & Laferrère, B. (2009). Do Incretins play a role

in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery: What are the evidence? *Obesity surgery*, 19(2), 217-229.

29. Lovshin JA, Drucker DJ. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2009 May;5(5):262-9.

30. Hojberg PV, Vilsboll T, Rabøl R, Knop FK, Bache M, Krarup T, Holst JJ, Madsbad S. Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009 Feb;52(2):199-207.

31. Holst, J. J., Knop, F. K., Vilsboll, T., Krarup, T., & Madsbad, S. (2011). Loss of incretin effect is a specific, important, and early characteristic of type 2 diabetes. *Diabetes care*, 34 Suppl 2(Suppl 2), S251-S257.

32. Barnett AH, Patel S, Harper R, Toorawa R, Thiemann S, von Eynatten M, Woerle HJ. Linagliptin monotherapy in type 2 diabetes patients for whom metformin is inappropriate: an 18-week randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial with a 34-week active-controlled extension. *Diabetes Obes Metab*. 2012. Dec;14(12): 1145-54

33. Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of  $\alpha$ -cell function in patients

with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011 Mar;13(3):258-67.2

34. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005 May;28(5):1092-100