

## Tip 2 Diyabet Hastalarının Tedavilerine Sitagliptin Eklenmesinin Glisemik Kontrol Üzerine Etkisi

### Sitagliptin Add-on to Metformin Therapy: The Efficacy of Dual Therapy on Glycemic Control in Type 2 Diabetes

Özgür Can<sup>1</sup>, Savas Volkan Kısıoğlu<sup>2</sup>, Sakin Tekin<sup>3</sup>, Mehmet Sargin<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Bitlis Tatvan Devlet Hastanesi, Nefroloji Kliniği

<sup>2</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Trabzon

<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Bilim Dalı

<sup>4</sup>İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği AD

#### Öz

**Amaç:** Bir dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörü olan sitagliptin, metformin tedavisine ek olarak kullanıldığında etkili ve iyi tolere edilen inkretin temelli bir tedavidir. Sitagliptinin metformin monoterapisine eklenmesinin HbA<sub>1c</sub>, açlık kan şekeri (AKŞ) ve vücut ağırlığı (VA) üzerine 52 haftalık sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

**Materyal ve Metot:** Çalışmaya metformin monoterapisi alırken tedavisine sitagliptin eklenen ve 12 ay boyunca sitagliptin tedavisine devam eden 44 hasta dahil edildi. Olgularda yaş, cinsiyet, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), AKŞ, HbA<sub>1c</sub>, üre, kreatinin, total kolesterol, trigliserit, LDL, HDL, alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz parametreleri değerlendirilmeye alındı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 44 hastanın ortalama yaşı 58,5±8,9 yıl idi. Başlangıçta, VA: 80,36±11,72 kg ve VKİ: 31,14±5,16 kg/m<sup>2</sup> idi. Başlangıçtaki HbA<sub>1c</sub> düzeyi: %7,5±0,64 olarak saptandı. HbA<sub>1c</sub> seviyesinin başlangıç değerlere göre düşüş oranının sırasıyla 3. ayda %0,82; 6. ayda %0,86 ve 12. ayda % 0,9 olduğu görüldü. HbA<sub>1c</sub> düşüşü başlangıca göre tüm aylarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu. AKŞ seviyesinde başlangıç değerlerine göre sırasıyla 3. ayda 23,65 mg/dl, 6. ayda 26,07 mg/dl ve 12. ayda 23,55 mg/dl düşme olduğu görüldü. AKŞ'de düşüş, başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında tüm aylarda istatistiksel olarak anlamlıydı. AKŞ düşüşün 12 ay boyunca istikrarlı bir şekilde devam ettiği görüldü.

**Sonuç:** Metformin monoterapisi kullanımına rağmen yeterli glisemik kontrol sağlanamayan (özellikle HbA<sub>1c</sub> düzeyi %7-8) tip 2 diyabetli hastalarda tedaviye sitagliptin eklenmesi etkin ve iyi tolere edilen bir seçenektir.

**Anahtar kelimeler:** Açlık Kan Şekeri, HbA<sub>1c</sub>, Metformin, Sitagliptin

#### Abstract

**Objectives:** Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor, is an effective and well tolerated incretin-based therapy when used in addition to metformin therapy. We aimed to evaluate the 52-week results of adding sitagliptin to metformin monotherapy on HbA<sub>1c</sub>, fasting blood glucose (FBG) and body weight (BW).

**Materials and Methods:** The study included 44 patients who were treated with sitagliptin and continued to sitagliptin for 12 months while receiving metformin monotherapy. Age, sex, weight, body mass index, FBG, HbA<sub>1c</sub>, urea, creatinine, total cholesterol, triglyceride, LDL, HDL, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase parameters were evaluated.

**Results:** The mean age of the 44 patients included in the study was 58.5 ± 8.9 years. Initially, BW and BMI were 80.36 ± 11.72 kg and 31.14 ± 5.16 kg / m<sup>2</sup>; respectively. The initial HbA<sub>1c</sub> level was 7.5 ± 0.64%. The rates of HbA<sub>1c</sub> decline according to the initial level were 0.82%, 0.86% and 0.9% at 3th, 6th and 12th months; respectively. There were statistically significant results when the baseline HbA<sub>1c</sub> level was compared to 3th, 6th and 12th months' HbA<sub>1c</sub> levels. FBG level decreased 23.65 mg / dl, 26.07 mg / dl and 23.55 mg / dl at 3th, 6th and 12th months; respectively. There were also statistically significant results when the baseline FBG level was compared to 3th, 6th and 12th months' FBG levels. It was observed that the decline in the FBG continued steadily for 12 months.

**Conclusion:** Addition of sitagliptin to treatment is an effective and well tolerated option in patients with type 2 diabetes who are not able to achieve adequate glycemic control despite metformin monotherapy (especially HbA<sub>1c</sub> level 7-8%).

**Keywords:** Fasting Plasma Glucose, HbA<sub>1c</sub>, Metformin, Sitagliptin

**Yazışma Adresi / Correspondence:**

Dr. Özgür Can

Bitlis Tatvan Devlet Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Bitlis

**e-posta:** canozgur62@hotmail.com

**Geliş Tarihi:** 31.03.2019

**Kabul Tarihi:** 24.03.2019

## Giriş

Diyabet, glisemik kontrolün ötesinde çok faktörlü risk azaltma stratejileri ile sürekli tıbbi bakım gerektiren karmaşık ve kronik bir hastalıktır.<sup>1</sup> Mevcut terapötik kılavuzlar, yeni birçok oral anti diyabetik geliştirilmesine ve etkisinin kanıtlanmasına karşın halen tip 2 diyabetin tedavisinde başlangıç monoterapisi olarak metformin önermektedir.<sup>1</sup> Tek bir antihiperglisemik ajan ile yapılan tedavi tip 2 diyabeti olan hastalarda uzun vadeli glisemik kontrolün sağlanmasında ve/veya korunmasında çoğunlukla başarısız olduğundan birçok hasta kombinasyon terapilerine ihtiyaç duymaktadır.<sup>2</sup> Metformin monoterapisi ile kabul edilebilir glisemik kontrol sağlanamaz ise sülfonilüreler (SU) gibi insülin sekretagogları sıklıkla ikinci basamak tedavi olarak kullanılabilirler.<sup>2</sup> Bununla birlikte, SU artmış hipoglisemi ve kilo alma riskine yol açabilir.<sup>3</sup> Bir dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörü olan sitagliptin, metformin tedavisine ek olarak kullanıldığında etkili ve iyi tolere edilen inkretin temelli bir tedavidir.<sup>4</sup>

Bu çalışma ile sitagliptinin metformin monoterapisine eklenmesinin HbA<sub>1c</sub>, açlık kan şekeri (AKŞ) ve vücut ağırlığı (VA) üzerine 52 haftalık sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

## Materyal ve Metot

Metformin monoterapisine sitagliptin eklenmesinin VA ve glisemik kontrole etkisinin değerlendirildiği bu retrospektif çalışmada, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği ile Endokrinoloji ve Metabolizma Poliklinikleri Diyabet Ünitesi tarafından takip edilen hastalar değerlendirildi. DPP-4 antagonistleri ve/veya kombine preparatların kullanılarak kan şekeri regülasyonu sağlanması çalışılan hastaların dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ile elde edilen veriler kullanıldı. Sağlık uygulama tebliğine uygun olarak metformin ve/veya sülfanilürelerin maksimum tolere edilebilir dozlarında kan şekeri kontrolü sağlanamamış hastalar değerlendirilmeye alındı.

Çalışmaya metformin monoterapisi alırken tedavisine sitagliptin eklenen ve 12 ay boyunca sitagliptin tedavisine devam eden 44 hasta dahil edildi. Olgularda yaş, cinsiyet, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), AKŞ, HbA<sub>1c</sub>, üre, kreatinin, total kolesterol, trigliserit, LDL, HDL, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) parametreleri değerlendirmeye alındı.

Çalışmaya alınan hastalara standart diyabetik diyet ve yaşam tarzı değişikliği önerileri yanında uygun antihiperlipidemik tedaviler önerildi. Spesifik bir diyet düzenlemesi yapılmadı.

Hastaların takipleri boyunca trigliserit düzeyleri trigliserit GPO- PAP reaktif kullanılarak enzimatik kalorimetrik yöntemle, total kolesterol düzeyi kolesterol

CHOD- PAP reaktifi kullanılarak enzimatik kalorimetrik yöntemle belirlendi. VLDL ve LDL- kolesterol düzeyleri, Friedewald denklemi kullanılarak indirekt hesaplandı. Glukoz, üre, AST ve ALT düzeyleri kinetik enzimatik kalorimetrik yöntemle ve kreatinin düzeyi Jaffe reaksiyonun kullanıldığı kinetik kalorimetrik yöntemle belirlendi. HbA<sub>1c</sub> boronat afiniteli HPLC (high performance liquid chromatography) yöntemiyle ölçüldü.

İstatistiksel analizler için SPSS for Windows 23.0 paket program kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri sayısal değişkenler için ortalama  $\pm$  SS olarak verildi. Bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırmalar normal dağılım koşullarını sağlamadığından Wilcoxon Testi ile değerlendirildi. İstatistiksel alfa anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

Sağlık Bakanlığı Doktor Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesinden etik kurul onayı alınmıştır.

### Bulgular

Çalışmaya alınan 44 hastanın ortalama yaş:  $58,5 \pm 8,9$  yıl idi. Başlangıçta VA  $80,36 \pm 11,72$  kg ve VKİ  $31,14 \pm 5,16$  kg/m<sup>2</sup> idi. Başlangıçtaki HbA<sub>1c</sub> düzeyi  $7,5 \pm 0,64$  olarak saptandı (Tablo 1).

**Tablo 1.** Olguların Demografik, Andropometrik ve Klinik Özellikleri

Parametreler	Tüm Hastalar
Yaş(yıl)	$58,5 \pm 8,9$
Boy(cm)	$162,26 \pm 9,44$
Kilo(kg)	$80,36 \pm 11,72$
VKI(kg/m <sup>2</sup> )	$31,14 \pm 5,16$
HbA <sub>1c</sub> (%)	$7,516 \pm 0,64$
Üre(mg/dl)	$30,43 \pm 7,9$
Kreatinin(mg/dl)	$0,82 \pm 0,2$
AKŞ(mg/dl)	$163,27 \pm 57,08$
Kolesterol(mg/dl)	$194,57 \pm 39,20$
Trigliserit(mg/dl)	$179,32 \pm 78,26$
LDL(mg/dl)	$105,57 \pm 37,92$
HDL(mg/dl)	$47,41 \pm 13,26$
AST(IU/L)	$22,75 \pm 9,09$
ALT(IU/L)	$30,21 \pm 19,36$

Tedaviye sitagliptin eklenmesinin ardından hastaların HbA<sub>1c</sub>, AKŞ ve VA değerlerindeki değişimler Wilcoxon testi ile incelendi.

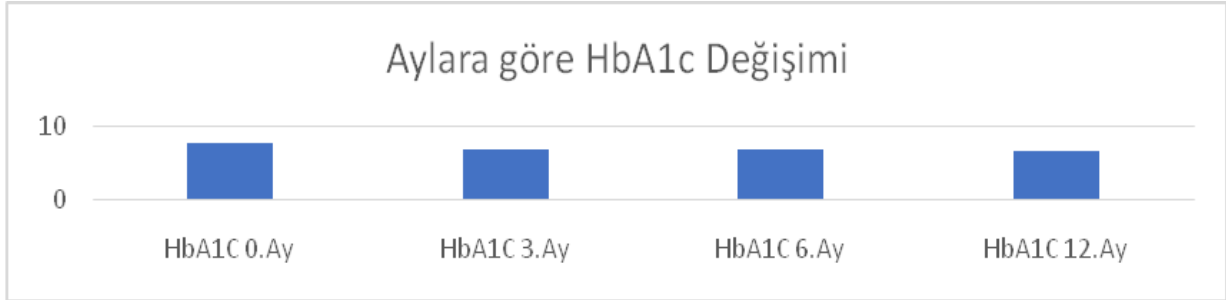
HbA<sub>1c</sub> seviyesinin başlangıç değerlere göre düşüş oranı sırasıyla 3. ayda %0,82, 6.ayda %0,86 ve 12. ayda %0,90 olduğu görüldü. HbA<sub>1c</sub> düşüşü başlangıca göre tüm aylarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 2, Şekil 1).

**Tablo 2.** Sitagliptin Tedavisi ile HbA<sub>1c</sub>' de Gözlenen Değişim

Peryodlar	Tüm Hastalar Fark
HbA <sub>1c</sub> 0-3. Ay	%0,82 +
HbA <sub>1c</sub> 0-6. Ay	%0,86 +
HbA <sub>1c</sub> 0-12. Ay	%0,9 +

+p<0,001

Sitagliptinin HbA<sub>1c</sub> üzerine maksimum etkisinin 3. aydan itibaren gerçekleştiği ve HbA<sub>1c</sub> seviyesindeki düşüşün 12. ay boyunca istikrarlı bir şekilde korunduğu görüldü.



**Şekil 1.** HbA<sub>1c</sub> değişim grafiği

AKŞ seviyesinde başlangıç değerine göre sırasıyla 3. ayda 23,65 mg/dl, 6.ayda 26,07 mg/dl ve 12. ayda 23,55 mg/dl düşme olduğu görüldü. AKŞ' de düşüş, başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında tüm aylarda istatistiksel olarak anlamlı idi. AKŞ' de düşüşün 12 ay boyunca istikrarlı bir şekilde devam ettiği görüldü (Tablo 3, Şekil 2).

**Tablo 3.** Sitagliptin Tedavisi ile AKŞ' de Gözlenen Değişim

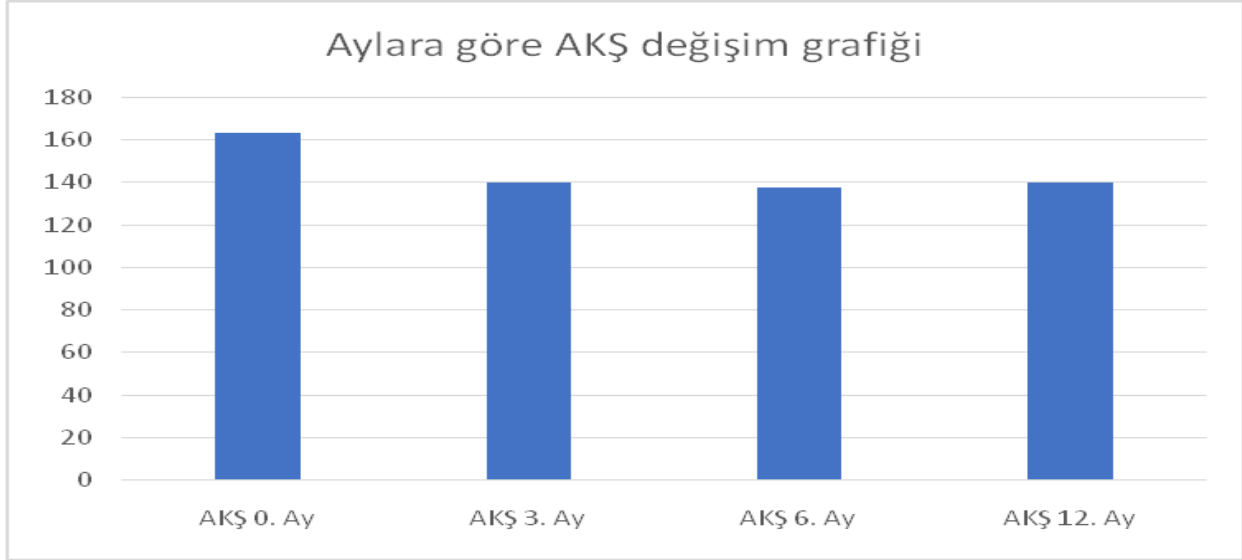
Peryodlar	Tüm Hastalar Fark, p
AKŞ 0-3. Ay	23,65 mg/dl, 0,001
AKŞ 0-6. Ay	26,07 mg/dl, 0,002
AKŞ 0-12. Ay	23,55 mg/dl, <0,001

VA' da başlangıç değerlere göre 3. ayda 0,15 kg (p: 0,05) azalma; 6.ayda 1,49 kg (p: 0,207) ve 12. ayda 5,69 kg artış (p: 0,362) gerçekleşti.

Yan etki ve tolerabilite açısından değerlendirildiğinde, tedaviye sitagliptin 100 mg ilave edilmesi genel olarak iyi tolere edildi. Hasta dosyalarında yan etkiye bağlı ilaç bırakılmasına dair kayda rastlanmadı. Tüm çalışma grubunda ve tedavi boyunca

güvenliliğe ilişkin laboratuvar testlerinin ortalama konsantrasyonlarında tedaviler arası minimal farklar gözlemlendi.

Karaciğer transaminazlarındaki yükselme insidansı veya karaciğer transaminaz düzeylerinde başlangıca göre gözlenen ortalama değişimler açısından gruplar arasında hiçbir anlamlı fark saptanmadı.



Şekil 2. AKŞ değişim grafiği

## Tartışma

Bu çalışmada yeterli glisemik kontrol sağlanamayan ( $HbA_{1c} > \%7$ ) ve mevcut tedavilerine sitagliptin eklenen hastalarda  $HbA_{1c}$ , AKŞ ve VA değişiminin değerlendirilmesi planlandı.

Metformin monoterapisine sitagliptin eklenmesi sonrası  $HbA_{1c}$ , AKŞ ve VA üzerindeki etkileri daha önce farklı popülasyonlar üzerinde yapılan çalışmalarda incelenmiştir. Charbonel ve ark. tarafından yapılan çalışmada,  $\geq 1500$  mg ve üzeri metformin tedavisi almakta olup ortalama  $HbA_{1c}$   $\%8$  olan 701 hasta plasebo ve sitagliptin kollarına 1:2 oranında randomize edilmiştir. Yirmi dört haftalık takip sonucunda: sitagliptin kolunda plasebo koluna göre anlamlı  $HbA_{1c}$  düşüşü ( $\%0,65$ ) görülmüştür.<sup>4</sup>  $HbA_{1c}$ 'deki belirgin düşüşün ilk 12 haftada gerçekleştiği ve daha sonrada hafif düşüş eğiliminin 24. haftaya kadar devam ettiği görülmüştür.  $HbA_{1c}$ 'de bizim çalışmamızda daha fazla olmakla birlikte her iki çalışmada da benzer bir düşüş eğilimi göstermiştir. Yine aynı çalışmada AKŞ' de plaseboya göre sitagliptin kolunda 25,40mg/dl'lik düşüş olmuştur. AKŞ'deki maksimuma yakın etkinin 6. haftada ortaya çıktığı görülmüştür.<sup>4</sup> Benzer AKŞ düşüşü bizim çalışmamızda da görüldü.

Arechavaleta ve ark. (Meksika) sitagliptin ve glimepirid tedavilerinin stabil doz metformin tedavisine eklenmesinin karşılaştırıldığı 30 haftalık çalışmaya ortalama  $HbA_{1c}$ 'si  $\%7,50$  olan toplam 879 hasta dahil ettiler (sitagliptin kolunda 443 glimepirid kolunda 436 hasta).<sup>5</sup> Otuzuncu hafta sonunda  $HbA_{1c}$ 'de  $\%0,47$ , AKŞ' de 15 mg/dl, VA'da 0,80 kg düşüş görüldü.  $HbA_{1c}$  düşüşü 12. haftada maksimale yakın iken 30. haftaya kadar hafif bir şekilde artış gösterildi. Arechavaleta ve ark.'dan farklı olarak

bizim çalışmamızda HbA<sub>1c</sub> düşüş eğilimi 12. haftadan itibaren 52. haftaya kadar devam etti. HbA<sub>1c</sub> ve AKŞ' de düşüş bizim çalışmamızda daha belirgindir.

Nauck ve ark. sitagliptin ve glipizid tedavilerinin stabil doz metformin tedavisine eklenmesinin karşılaştırıldığı 52 haftalık çalışmaya, HbA<sub>1c</sub> ortalamaları %7,5 olan toplam 1172 hasta dahil ettiler.<sup>6</sup> Bu çalışmada sitagliptin kolunda 52 hafta sonunda ortalama HbA<sub>1c</sub> de %0,67, AKŞ' de 10 mg/dl' lik düşüş görüldü. Sitagliptin kolunda HbA<sub>1c</sub> ve AKŞ' nin 30. haftadan sonra düşüş eğilimini kaybederek 52. hafta sonuna kadar hafif bir yükselme eğiliminde olduğu görüldü. Çalışmanın 2 yıla uzatılması ile sonuçlar tekrar yayınlandı.<sup>7</sup> İkinci yıl sonunda AKŞ, HbA<sub>1c</sub> ve VA' da sırasıyla 20 mg/dl, %0,54 ve 1,6 kg düşüş görüldü. AKŞ' deki düşüşün HbA<sub>1c</sub>' ye göre daha stabil şekilde devam ettiği tespit edildi. Daha önceki çalışmalara göre daha uzun süreli bir çalışma olması ile sitagliptinin uzun süreli etkinliğinin değerlendirilmesi sağlandı. Bu çalışmada, 52 hafta sonunda hem HbA<sub>1c</sub> hem de AKŞ' de düşüş bizim çalışmamıza göre daha yüksektir.

Arechavaleta ve Nauck' un çalışmalarında, sitagliptinin HbA<sub>1c</sub> üzerinde etkisinin genel olarak 12. haftada pik yaptığı ve daha sonra düşüş eğilimine geçtiği görülmektedir. Bunun aksine Charbonel ve ark. çalışması bizim çalışmamızla daha uyumlu bir şekilde 12. haftada HbA<sub>1c</sub>' de maksimuma yakın düşüş görüldükten sonra çalışma boyunca düşüşün devam ettiği görüldü.

Ülkemizde metformin monoterapisine DPP-4 inhibitörü eklenmesinin değerlendirildiği çalışma sayısı kısıtlı olmakla birlikte Varım ve ark. DPP-4 inhibitörünün hematolojik ve inflamasyon parametreleri üzerine etkilerini incelemek için yaptıkları çalışmada, metformin monoterapisine sitagliptin eklenmesiyle 6. ayda HbA<sub>1c</sub>' de %0,38 düşüş elde ettiler<sup>8</sup>.

Sitagliptin literatürde kilo nötr bir ajan kabul edilmektedir. Yapılmış çalışmalarda da genel olarak sitagliptinin kilo alımına sebep olmadığı<sup>9</sup>; genelde istatistik olarak anlamlı olmayan oranlarda kilo kaybına sebep olduğu görülmüştür.<sup>4,6,7</sup> Bizim çalışmamızda tedaviye sitagliptin eklenmesiyle VA' daki düşüş 3. ayda anlamlı olmasına rağmen sürdürülebilir olmamıştır. Hastalar başlangıçtaki kilolarına dönmüş ve hatta bazı hastalarda kilo artışı olmuştur. Bunun nedeni olarak yeni bir ilaç başlanması ile motive olan hastaların kan şekeri düşüşünün görülmesi ile rahatlaması ve diyetlerini ihmal etmeleri olabilir.

Tüm bu sonuçlar beraber değerlendirildiğinde bir DPP-4 İnhibitörü olan sitagliptinin ikinci basamak tedavide etkin ve güvenilir olmasına rağmen ülkemizde aile hekimlerince yazılamaması üstünde durulması gereken bir konudur. Yetkililerin bu konuda sağlık uygulama tebliği kurallarını tekrar gözden geçirerek yeniden bir değerlendirme yapması elzem görülmektedir.

#### *Çalışmanın kısıtlılıkları*

Çalışmamızın retrospektif olması en önemli kısıtlılıktır. Tüm hastaların 3 ay ara ile düzenli takibe gelmemiş olması ve başvuru sırasında tüm hastaların bazı ölçümlerinin (özellikler kilo takibinin) yapılmamış olması da diğer kısıtlatıcı faktörlerdir.

## Kaynaklar

1. Diabetes Care 2018;41(Suppl. 1):S1-S2 | <https://doi.org/10.2337/dc18-SINT01>.
2. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus—progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). JAMA 1999; 281: 2005-2012.
3. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes scientific review. JAMA 2002;287:360-72.
4. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. 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;29:2638-43.
5. Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes, Obesity and Metabolism 2011;13:160-8.
6. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab 2007;9(2):194-205.
7. Seck T, Nauck M, Sheng D, et al. Sitagliptin Study 024 Group. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. Int J Clin Pract 2010;64:562-76.
8. Varım C, Uyanık MŞ, Akçay EÜ ve ark. Effects of DPP-4 inhibitors on HbA1c, haematological parameters , parameters of inflammation in the patients with newly diagnosed Type 2 DM. Ortadoğu Medical Journal 2015;7(4):172-7.
9. Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS. Sitagliptin Study 801 Group. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2008;10:959-69.