

Eksenatid Alan Hastalarımızın Altıncı Ay Metabolik ve Laboratuvar Özellikleri

6th Month Metabolic and Laboratory Findings of Our Patients Taking Exenatide

Hatice ÖZİŞİK,^a
Nilüfer ÖZDEMİR KUTBAY,^a
Banu ŞARER YÜREKLİ,^a
Mehmet ERDOĞAN,^a
Şevki ÇETİNKALP,^a
Gökhan ÖZGEN,^a
Fusun SAYGILI^a

^aEndokrinoloji ve Metabolizma BD,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 14.07.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 23.09.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Hatice ÖZİŞİK
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma BD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
drhaticege@hotmail.com

ÖZET Amaç: Eksenatid, GLP-1 reseptörlerine yüksek afinite de bağlanmakta, endojen GLP-1 etkisi ile glukoz bağlı insülin sekresyonu, gastrik boşalmanın geciktirilmesi, glukagon süpresyonu, iştah baskılanması ve β -hücre kitlesini artırıcı etkilerini göstermektedir. Bu çalışmada ekstenatid tedavisi verdiğimiz hastalarda, kısa dönemde laboratuvar ve metabolik parametrelerde iyileşme sağlanıp sağlanmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2013-Aralık 2015 tarihleri arasında ekstenatid başlanan hastalar retrospektif olarak çalışmaya dâhil edildi. Ekstenatid öncesi ve tedaviden 6 ay sonraki kilo, beden kitle indeksi, açlık plazma glukozu, hemogloblin A1c, lipit profili değerleri kaydedilerek analize alındı. Hastaların 26'sı tedavi öncesi metformin ya da kombine oral antidiyabetik tedavi altında iken, 7 hasta bu tedavilere ek olarak bazal bolus insülin, 2 hasta ise bazal insülin almakta idi. **Bulgular:** Hastaların 31'i kadın, 5'i erkek idi. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 51,5±10,4 yıl olarak bulundu. Hemogloblin A1c ekstenatid tedavisi öncesi %7,9±1,6, sonrası %7,0±1,3, kilo; tedavi öncesi 114,6±16,4 kg, tedavi sonrası 105,8±16,0 kg olarak saptandı. Beden kitle indeksi (BKİ); ekstenatid tedavisi öncesi 45,4±6,2, sonrası 41,8±6,9 kg/m² hesaplandı. **Sonuç:** Obez hastalarda tedaviye ekstenatid eklenmesi ile hastalarda kilo kaybı (p=0,000), BKİ (p=0,000) ve hemogloblin A1c (p=0,002) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme saptanmıştır. İnsülin kullanan hastalarda ekstenatidinin tedaviye eklenmesi ile insülin dozunda %44,1'lik azalma görülmüştür. Hastalarımızın açlık plazma glukozu, düşük yoğunluklu lipoprotein, yüksek yoğunluklu lipoprotein ve trigliserid düzeylerinde başlangıç değerlerine göre azalma olmasına rağmen, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Anahtar Kelimeler: Ekstenatid; glukagon benzeri peptid 1; obezite

ABSTRACT Objective: Exenatide binds to glucagon-Like peptide-1 (GLP-1) receptors with high affinity, with the effect of GLP-1 endogenous, indicating effects of glucose dependent insulin secretion, delaying gastric emptying, glucagon suppression, suppressing appetite and increasing the mass of β -cell. Our aim was to figure out whether exenatide treatment provided good metabolic and laboratory control in our diabetic patients in short term. **Material and Methods:** The patients were recruited retrospectively in dates between January 2013-December 2015. Demographic parameters of the patients were recorded. Weight, body mass index (BMI), fasting plasma glucose (FPG), hemoglobin A1c, lipid profile of patients (high density lipoprotein-HDL, low density lipoprotein-LDL, triglyceride-TG) were analyzed before and the 6 month after the exenatide treatment. While 26 of the patients before treatment were in cure of metformin or combined oral antidiabetic, 7 patients in addition to these treatments were taking basal bolus insulin, and 2 patient was taking basal insulin. **Results:** Thirty one of the patients were women and 5 of them were men. The average age of the patients in this study was 51.5±10.4. hemoglobin A1c was found as 7.9±1.6% before the exenatide treatment and 7.0±1.3% after the treatment (p=0.002). The weight was measured as 114.6±16.4 kg before the treatment and 105.8±16.0 kg after the treatment (p=0.000). Body mass index was calculated as 45.4±6.2 kg/m² before the exenatide treatment and 41.8±6.9 kg/m² after the exenatide treatment (p=0.000). **Conclusion:** By adding exenatide to the treatment of obese patients, it is observed that the patients lose weight and the levels of BMI and hemoglobin A1c decreases significantly. The dose of insülin decreased by 44.1% in patients using exenatide added on insülin. Compared to baseline values, the decrease in FPG, LDL, HDL and TG levels of our patients was not found to be significant.

Key Words: Exenatide; glucagon-like peptide 1; obesity

doi: 10.5336/endocrin.2016-52723

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2016;11(2):31-5

Tip 2 diabetes mellitus (Tip 2 DM), dünya çapında 220 milyondan fazla bireyi etkileyen kronik metabolik bir hastalıktır.¹ Glukagon benzeri peptit-1 [glucagon-like peptide-1 (GLP-1)], insülin sekresyonunu stimüle ederek glukagon sekresyonunu inhibe eden, gastrik boşalmayı ve beta hücre apoptozunu engelleyen, iştahı ve besin alımını azaltan bir hormondur.² GLP-1, proprotein konvertaz 1/3 gen (*PCSK1/3*) tarafından proglukagon peptidinin işlemi sonrasında barsaklardaki enteroendokrin L hücreleri tarafından sekrete edilmektedir. GLP-1, L-hücreleri tarafından bazal bir seviyede sürekli olarak sekrete edilmekte, ancak karbonhidrat, yağ, protein gibi besinler mideye ulaştığında sekresyonu stimüle olmaktadır.³ Endojen GLP-1, vücutta 2-3 dk içinde dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enzimi tarafından inaktif metabolitlerine yıkılmaktadır. GLP-1 reseptör agonistleri ise bu yıkıma dirençlidir. Exendin-4, gila canavarının tükürüğünden izole edilmiş olup, insan GLP-1'in başlangıç 30 aminoasiti ile %53 sekans benzerliği göstermektedir.⁴ Sentetik exendin-4 (eksenatid) DPP-4 yıkımına dirençlidir ve insanlarda subkütan enjeksiyon sonrasında yaklaşık olarak 3,5-4 saatlik yarı ömüre sahiptir. Enjeksiyondan 2-3 saat sonra pik düzeyi saptanmıştır.^{5,6} Metformin ve eksenatid kombinasyonunun, kilo kaybı ve glisemik kontrolü desteklediği, C-peptit düzeyleri, beta hücre fonksiyonları ve adiponektin düzeylerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir.⁷

Bu çalışmada eksenatid tedavisi verdiğimiz hastalarımızda, kısa dönemde laboratuvar ve metabolik parametrelerde iyileşme sağlanıp sağlanmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu maksatla, Ege Üniversitesi Endokrinoloji Polikliniğinde izlenen hastaların eksenatid tedavisi başlangıcında ve 6. ayındaki demografik ve biyokimyasal özellikleri paylaşılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2013-Aralık 2015 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran hastalar, bilgilendirilmiş onam formu alınarak retrospektif olarak çalışmaya dâhil edildi. Çalışmaya, almakta olduğu diyabet tedavisine eksenatid eklenen hastalar dâhil edildi. Eksenatid başlanmış, ancak yan etki ve/veya kendi isteği

ile tedavi devamlılığı gösterememiş hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tedaviye başlanmadan önce karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine bakıldı. Eksenatid öncesi kronik karaciğer ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların başlangıç (eksenatid öncesi) kilosu, beden kitle indeksi (BKİ), açlık plazma glukozu (APG), hemoglobin A1c (HbA1c) ve lipit profilleri kaydedildi. Eksenatid tedavisi altında 6. aydaki izlemlerinde aynı şekilde kilo, BKİ, APG, HbA1c değerleri kaydedildi. Almakta olduğu diyabet tedavisi ile yeterli glisemik kontrolü sağlanamamış ya da diyabet tedavisine ek olarak, kilo verme etkisi göz önünde bulundurularak obez diyabetik hastalar için eksenatid tedaviye eklenmiştir. Eksenatid 5 µg, subkütan, günde iki kez olacak şekilde başlanmış olup, bir ay sonra yan etki olmaması hâlinde 10 µg günde iki kez olarak doz artırılmıştır. Hastaların hiçbirinde ilaç kullanımını kesecek şiddette yan etki gözlenmemiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS 18 bilgisayar programı kullanılarak yapılmıştır. Tedavi öncesi ve 6. ay verilerini karşılaştırmak üzere, normal dağılan veriler için parametrik testlerden "paired t-testi" kullanılmıştır. Normal dağılmayan veriler için nonparametrik testlerden "Wilcoxon testi" kullanılmıştır. $p \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hastalarımızın diyabet süresi ortalama 113,0 (1-324) ay idi. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $51,5 \pm 10,4$ yıl olarak bulundu. Hastaların 31'i kadın, 5'i erkek idi. Hastaların hepsinin BKİ'si 35 kg/m^2 'nin üzerinde saptandı. Hastaların 26'sı tedavi öncesi metformin ya da kombine oral antidiyabetik tedavi altında iken, 7 hasta bu tedavilere ek olarak bazal bolus insülin, 2 hasta ise bazal insülin kullanımını mevcuttu. Eksenatid ile birlikte insülin kullanan hastaların 9'u da kadın idi. Eksenatid ve beraberinde oral antidiyabetik kullanan 27 hastanın 22'si kadın, 5'i erkekti. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması, tedavi öncesi ve sonrasında 6. ay HbA1c ortalamaları, tedavi öncesi ve 6. ay-

daki vücut ağırlıkları, BKİ ortalamaları, düşük yoğunluklu lipoprotein [low density lipoprotein (LDL)], yüksek yoğunluklu lipoprotein [high density lipoprotein (HDL)] ve trigliserid (TG) düzeylerinin ortalamaları ölçüldü. Hastaların hiçbirinde ilaç kullanımını kesecek şiddette yan etki gözlenmedi. Bir hastada takipte tedaviye rağmen kilo artışı gözlenmiştir.

HbA1c değeri, eksenatid tedavisi öncesi $7,9 \pm 1,6$, tedavi sonrası $7,0 \pm 1,3$ ($p=0,002$); vücut ağırlığı ortalaması tedavi öncesi $114,6 \pm 16,4$ kg, tedavi sonrası $105,8 \pm 16,0$ kg ($p=0,000$) olarak saptandı (Şekil 1, 2). BKİ ortalaması, eksenatid tedavisi öncesi $45,4 \pm 6,2$ kg/m², sonrası $41,8 \pm 6,9$ kg/m² ($p=0,000$) hesaplandı (Şekil 2). Eksenatid tedavisi öncesi LDL ortalaması $131,9 \pm 70,8$ mg/dL, sonrası $125,5 \pm 53,3$ mg/dL olarak saptandı. Tedavi öncesi TG ortalaması $176,4 \pm 64,2$ mg/dL, tedavi sonrası

$172,0 \pm 71,5$ mg/dL hesaplandı. HDL ortalaması tedavi öncesi $44,7 \pm 13,3$, sonrası $44,4 \pm 13,5$ saptandı (Tablo 1).

Hastalarda kilo kaybı, BKİ ve HbA1c düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme saptanırken; APG, LDL, HDL ve TG düzeylerinde başlangıç değerlerine göre azalma olmasına rağmen, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

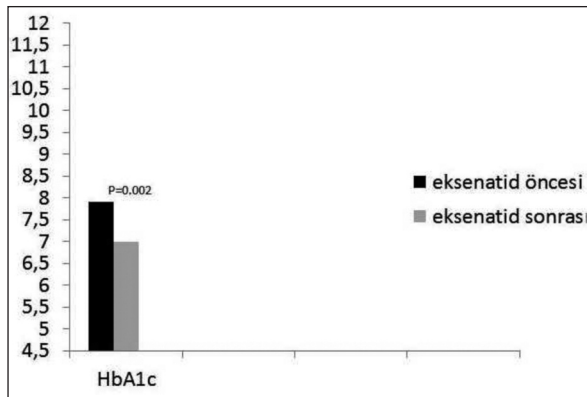
Eksenatidinin tedaviye eklenmesiyle toplam insülin dozu $84,2$ üniteden 47 (%44,1) üniteye düşmüştür (Şekil 2). Eksenatid ile birlikte insülin kullanan ve eksenatid ile birlikte oral antidiyabetik tedavi alan iki grupta kilo farkı analiz edilmiştir (veri gösterilmemiştir). İstatistiksel analiz için hasta sayısı az olmakla birlikte, 6 aylık dönemdeki kilo farkı açısından anlamlı fark görülmemiştir.

TARTIŞMA

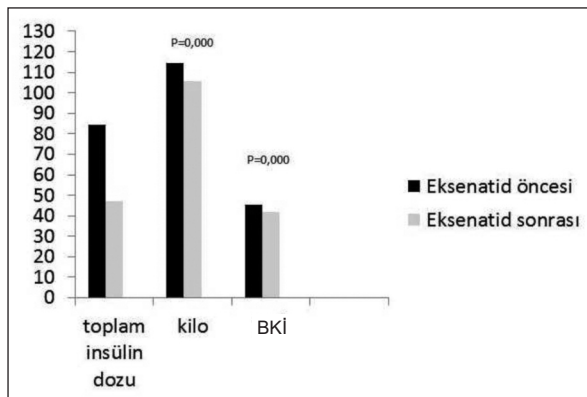
Eksenatid, diyabet tedavisinde morbid obezlerde tedaviye eklenen önemli bir tedavi seçeneğidir. En sık yan etkisi bulantı olarak bildirilmiştir. Genellikle hafif veya orta şiddette görülmektedir. Tedavinin süresiyle ve doz titrasyonu ile azalabilmektedir.⁸ Hastalarımızda tedaviyi bırakacak derecede bulantı olmamıştır. Bulantıyı azaltmak için literatürde önerildiği şekilde düşük dozla başlanıp zaman içinde doz artırılmıştır. Eksenatid ile tedavi edilen hastalarda nadir, spontan olarak pankreatit bildirilmiştir. Hastalarımızda 6 aylık izlem süresince pankreatit gelişimi görülmemiştir.

Eksenatid ile yapılan klinik çalışmalarda, metformin ile kombine edildiğinde kiloda önemli ölçüde azalma gözlenmiştir.⁹ Sülfonilüre, metformin veya glitazon kombinasyonu ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda, eksenatid ilavesinin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, eksenatid grubunda HbA1c değerlerinde büyük bir düşüş olduğu bildirilmiştir.¹⁰ Çalışmamızda da HbA1c düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düşme izlenmiştir.

İnsülin glarjin ile karşılaştırmalı 32 hafta süreli çapraz çalışmada, eksenatidinin her hasta grubunda insülin glarjin ile benzer glisemik etkinlik sağladığı gösterilmiştir.¹¹ Eksenatid, HbA1c düzeylerinde insülinlere benzer azalma sağlamıştır.



ŞEKİL 1: 6 aylık eksenatid tedavisi sonrası toplam insülin dozu, kilo ve BKİ parametrelerindeki değişiklikler.



ŞEKİL 2: 6 aylık eksenatid tedavisi sonrası HbA1c değerindeki değişiklikler.

TABLO 1: Hastaların eksenatid öncesi ve sonrası metabolik parametrelerinin karşılaştırılması.

	Eksenatid öncesi	Eksenatid sonrası	p
**APG (mg/dL)	156,7±58,0	143,5±59,1	0,060
**HbA1C (%)	7,9±1,6	7,0±1,3	0,002
*Kilo (kg)	114,6±16,4	105,8±16,0	0,000
*BKİ (kg/m ²)	45,4±6,2	41,8±6,9	0,000
**LDL (mg/dL)	131,9±70,8	125,5±53,3	0,431
*HDL (mg/dL)	44,7±13,3	44,4±13,5	0,895
*TG (mg/dL)	176,4±64,2	172,0±71,5	0,637

Değerler ortalama ±SS olarak verilmiştir.

*Normal dağılılan veriler için parametrik testlerden "paired t-testi" kullanılmıştır.

**Normal dağılmayan veriler için nonparametrik testlerden "Wilcoxon testi" kullanılmıştır.

APG: Açlık plazma glukozu; BKİ: Beden kitle indeksi; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; TG: Trigliserid.

Klonoff ve ark.nın çalışmasında, eksenatid tedavisi ile 3 yıl boyunca kilo kaybının devam ettiği görülmüştür.¹² Vücut ağırlığında başlangıca göre 30. haftada 2,4 kg azalma ve 3. yılda 5,3 kg kayıp olmuştur. Çalışmamızda, 6 ayda ortalama 8,8 kg azalma görülmüştür. Eksenatid tedavisi ile literatürdeki farklı kilo kaybı değerleri hasta özelliklerine göre farklılık gösterebilmektedir. Hastaların eksenatid öncesi kilo değerleri de izlem sürecindeki kilo kaybı değerlerini etkileyebilmektedir. Morbid, obez bireylerde daha fazla kilo verilmesi beklenebilmektedir. Hasta grubumuzun ortalaması 40 kg/m²'nin üzerinde olup, eksenatid tedavisi sonrası da ortalama BKİ değeri kilo kaybına rağmen yine morbid obezite sınırlarında saptanmıştır.

Aynı çalışmada 3 yıl süreli eksenatid tedavisi ile TG düzeylerinde %12, total kolesterol düzeyinde %5, LDL-kolesterol düzeyinde %6 azalma ve HDL-kolesterol düzeyinde %24 artış sağlanmıştır.¹² Çalışmamızda ise LDL, HDL ve TG düzeylerinde başlangıç değerlerine göre azalma olmasına rağmen, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulun-

mamıştır. Klonoff ve ark. çalışmasında, kardiyovasküler risk faktörlerinde ve hepatik belirteçlerinde anlamlı düzelme sağlanmıştır.¹² Ancak, kardiyovasküler risk faktörlerini ve karaciğer yağlanması gibi metabolik verileri değerlendirmek için 6 aylık izlem süresi yeterli gelmemektedir. İzlem süresinin kısa, hasta sayısının az olması çalışmamızın kısıtlılığını oluşturan faktörler olarak düşünülmektedir.

Lind ve ark.nın yaptığı çalışmada, insülin tedavisine GLP-1 analogu eklenen 61 hasta izlenmiş ve ortalama 7 aylık tedavi sonrasında HbA1c ortalama değerinin %8,9'dan %7,9'a düştüğü görülmüştür.¹³ Ortalama kilo 111 kg'dan 104 kg'a düşmüş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İnsülin dozu 91 üniteden 52,2 üniteye düşmüştür. Çalışmaya alınan hastaların %54'ü multipl insülin enjeksiyonu yapar iken GLP-1 analog tedavisinin eklenmesiyle bu oran %25'e düşmüştür. GLP-1 analogunun multipl insülin enjeksiyonu ile birlikte kullanımına ilişkin randomize klinik çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Ancak, gözlemsel düzeydeki çalışmamızda; 6 ay gibi kısa bir süre içinde insülin dozunda %44,1'lik bir düşüş literatür verisini desteklemektedir.¹³

SONUÇ

Çalışmamızda literatür bulgularına benzer şekilde insülin, metformin veya oral antidiyabetik tedavi alan obez hastalarda, tedaviye eksenatid eklenmesi ile kilo kaybı ve HbA1c düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme saptanmıştır. Eksenatid tedavisi ile elde edilen kısa dönemdeki metabolik ve glisemik etkiler bu çalışma ile literatüre ek katkı sağlayacaktır. Eksenatid tedavisinin uzun dönem etkileri için uzun takipli ileri çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lewis CP, Newell JN. Patients' perspectives of care for type 2 diabetes in Bangladesh -a qualitative study. *BMC Public Health* 2014;14:737.
2. Wang XF, Liu JJ, Xia J, Liu J, Mirabella V, Pang ZP. Endogenous Glucagon-like Peptide-1 Suppresses High-Fat Food Intake by Reducing Synaptic Drive onto Mesolimbic Dopamine Neurons. *Cell Rep* 2015;12(5):726-33.
3. Diakogiannaki E, Gribble FM, Reinmann F. Nutrient detection by incretin hormone secreting cells. *Physiol Behav* 2012;106(3):387-93.
4. Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heterodermis* suspectum venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J Biol Chem* 1992;267(11):7402-5.
5. Kolterman OG, Kim DD, Shen L, Ruggles JA, Nielsen LL, Fineman MS, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62(2):173-81.
6. Cvetković RS, Plosker GL. Exenatide: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus (as an adjunct to metformin and/or a sulfonylurea). *Drugs* 2007;67(6):935-54.
7. Derosa G, Franzetti IG, Querci F, Carbone A, Ciccarelli L, Piccinni MN, et al. Exenatide plus metformin compared with metformin alone on β -cell function in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2012;29(12):1515-23.
8. Zinman B, Hoogwerf BJ, Durán García S, Milton DR, Giaconia JM, Kim DD, et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(7): 477-85.
9. Quan H, Zhang H, Wei W, Fang T. Gender-related different effects of a combined therapy of Exenatide and Metformin on overweight or obesity patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2016;30(4):686-92.
10. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298(2):194-206.
11. Barnett AH, Burger J, Johns D, Brodows R, Kendall DM, Roberts A, et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. *Clin Ther* 2007;29(11):2333-48.
12. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008;24(1):275-86.
13. Lind M, Jendle J, Torffvit O, Lager I. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogue combined with insulin reduces HbA1c and weight with low risk of hypoglycemia and high treatment satisfaction. *Prim Care Diabetes* 2012;6(1):41-6.