

BÖLÜM 5

TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA GLUKAGON BENZERİ PEPTİD-1 (GLP-1) SALINIMI: EGZERSİZ VE FARMAKOTERAPİNİN ROLÜ

Arş. Gör. Ayşe Şimşek¹, Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR²

¹ Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Karabük, Türkiye, aysesimsek452@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9315-1534

² Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Karabük, Türkiye, mehmetozdemir@karabuk.edu.tr, ORCID: 0000-0002-9506-0131

GİRİŞ

Tip 2 diyabet (T2D) hiperglisemi ile karakterize, insülin direnci ve bozulmuş insülin sekresyonunun sebep olduğu kronik, metabolik bir hastalıktır (Wysham & Kirkman, 2011). T2D prevalansı son 30 otuz yılda hızlı bir artış göstermiştir. Uluslararası Diyabet Federasyonuna (*International Diabetes Federation: IDF*) göre, dünya genelinde 451 milyon (%8,4) kişinin diyabetli olduğu tahmin edilmektedir (Cho et al., 2018). Ayrıca ülkemizde diyabet görülme sıklığının 2010 yılında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi (TURDEP-2) çalışmasına göre 12 yılda (1998-2010) yaklaşık %90 oranında artarak %13,7'ye ulaştığı bildirilmiştir (Satman et al., 2013). Araştırmalar 2045 yılına kadar 20-79 yaş arası 629 milyon diyabet hastası olacağını öngörmektedir. Bunun yanında yine 2045 yılına kadar T2D'nin beraberinde getirdiği komplikasyonlarla birlikte 776 milyar dolara varacak bir ekonomik yük oluşacağı tahmin edilmektedir (Cho et al., 2018).

Nüfusun yaşlanması, yaşam tarzı değişiklikleri, kötü beslenme düzeni, azalmış fiziksel aktivite, obezite ve stres T2D'nin artışına neden olan başlıca risk faktörleridir. T2D'li hastalarda ilerleyici hiperglisemi santral ve periferik sistemler dahil olmak üzere birçok organın işlevinin bozulmasına neden olur ve bunun sonucunda diyabetik komplikasyonlar oluşur (DeFronzo, 2009). Teşhis edilmemiş veya kötü yönetilen T2D, hastalığın kronik ve ilerleyici doğası nedeniyle önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olabilir (Fujiwara et al., 2019).

Tedavide sürekli yeni ilaç sınıfları eklenmesine rağmen, T2D'li hastaların %50'sinden fazlası glisemik hedeflere ulaşamamaktadır. Bu durum T2D'nin önlenmesinde veya ilerlemesini engellemede, uzun vadeli komplikasyonlara odaklanan tedavi stratejilerine ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bu aşamada non-farmakolojik bir tedavi stratejisi olan egzersiz son yıllarda oldukça ön plana çıkmıştır. Amerikan Spor Hekimliği Koleji (*American College of Sports Medicine: ACSM*) ve Amerikan Diyabet Birliği (*American Diabetes Association: ADA*), T2D tedavisinde egzersizin birinci basamak müdahale stratejilerinden biri olduğunu belirtmektedir (Colberg et al., 2010; Suzuki et al., 2007).

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) temel inkretin hormonlarından biridir ve besin alımına yanıt olarak bağırsak mukozasındaki L hücrelerinden salgılanır (Flock et al., 2007). Ayrıca son araştırmalar GLP-1'in pankreas alfa (α) hücreleri tarafından da üretildiğini göstermiştir (Fava et al., 2016). GLP-1 tokluğu artırır, mide boşalmasını inhibe eder, insülin salgılanmasını uyarır ve

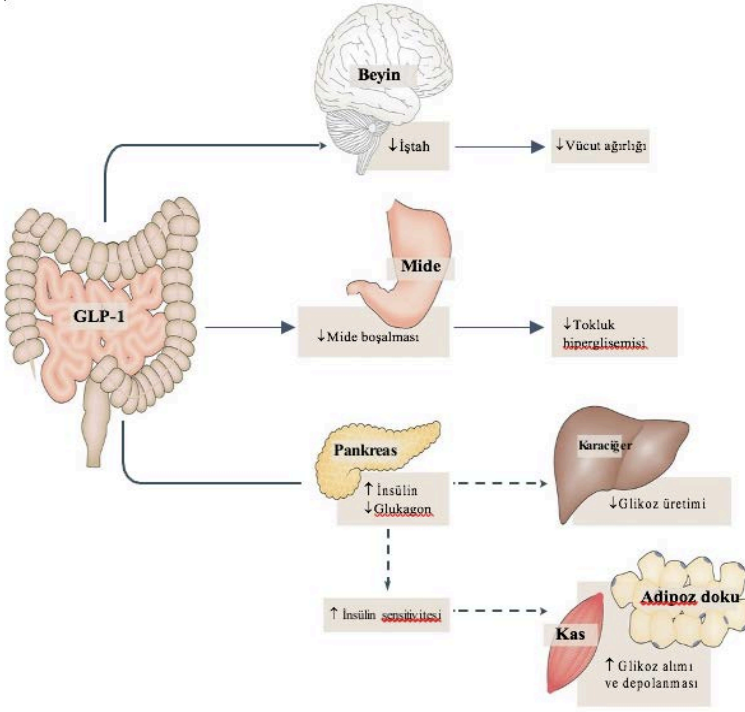
besin tüketimine yanıt olarak glukagon salgılanmasını baskılar (Hamasaki, 2018). T2D’li hastalarda GLP-1 etkinliği azalmaktadır (Fujiwara et al., 2019).

Egzersiz eğitiminin GLP-1 düzeyleri üzerindeki etkisi son yıllarda sıklıkla araştırılmaya başlansa da mevcut literatür oldukça sınırlıdır. Ancak T2D’nin önlenmesi ve yönetimi için birinci basamak müdahalelerden biri kabul edilen egzersizin GLP-1 üzerindeki etkisini anlamak hastalık yönetimi açısından oldukça önemlidir. Egzersizin aksine GLP-1 temelli farmakoterapi ise uzun yıllardır araştırılan ve klinikte sıklıkla kullanılan bir müdahaledir. Bu çalışmanın amacı T2D’li hastalarda egzersiz ve farmakoterapinin GLP-1 salınımı üzerine etkilerini incelemektir.

1. GLP-1 HORMONU VE T2D ÜZERİNE ETKİSİ

Temel inkretin hormonlarından biri olan GLP-1 besin alımına yanıt olarak salınan, insülini artıran ve dipeptidil peptidaz- 4 (DPP-4) tarafından metabolize edilen 30 aminoasitlik bir peptittir (Şekil 1) (Deacon, 2020). GLP-1’in vücuttaki fizyolojik görevleri şu şekilde sıralanabilir:

- Glikoza bağımlı bir şekilde insülin salınımını uyarır, bu da düşük hipoglisemi riski ile sonuçlanır.
- Doğal GLP-1 postprandiyal glukagon salınımını inhibe eder ve bu da karaciğerden glikoz salınımında azalmaya yol açar.
- Mide boşalmasını geciktirerek gıda alımını azaltır ve bunun sonucunda kilo kaybı sağlar (Drucker & Nauck, 2006).
- İnsülin biyosentezini ve gen ekspresyonunu destekler ve hücreler üzerinde trofik (mevcut hücrelerin proliferasyonu, kanal progenitör hücrelerinden yeni hücrelerin olgunlaşması, apoptozun inhibisyonu) etkiler oluşturur (Holst & Deacon, 2004).



Şekil 1. GLP-1'in antidiyabetik etkileri (Deacon, 2020).

Bazal durumda GLP-1 düzeyleri 5-15 pmol/l arasında iken, tokluk veya oral glikoz alımı sonrası bu düzey 20-60 pmol/l'ye kadar çıkar. Besin alımı sonrası GLP-1 düzeyleri 10-15 dakika sonra yükselmeye başlar ve yaklaşık iki saat içinde zirveye ulaşır. Ardından saatler içinde yavaş yavaş azalır ve eski düzeyine döner (Nauck et al., 2011). GLP-1'deki herhangi bir eksiklik, glikoz homeostazını sağlayan fizyolojik görevlerini gerçekleştirememesine, dolayısıyla T2D patofizyolojisinde rol oynamasına neden olabilir. T2D'li hastalarda GLP-1 düzeylerinin azaldığı bilinmektedir (Szablewski, 2011). Bu hastalarda yüksek glukagon düzeyi GLP-1 salınımını baskılamaktadır; ancak bu baskılamanın altında yatan mekanizma henüz tam olarak anlaşılamamıştır (Nauck et al., 2011)

2. EGZERSİZİN GLP-1 DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Egzersiz GLP-1 üzerindeki etkilerini araştıran ilk çalışmalardan biri O'Connor ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada bir maraton yarışının ardından GLP-1 konsantrasyonunun önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir (O'Connor et al., 1995). Egzersizin GLP-1 üzerine etkisinin kasılan kastan interlökin-6 (IL-6) salgılanması aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. IL-6, iskelet kası tarafından üretilen bir myokindir ve egzersize yanıt olarak dolaşıma salınır. Egzersiz sonrası IL-6'nın sistemik konsantrasyonu akut olarak artar. Yüksek IL-6 konsantrasyonlarının da bağırsak L hücreleri ve pankreas α hücrelerinden GLP-1 salgılanmasını artırabileceği, bunun sonucunda da insülin sekresyonu ve gliseminin iyileştirilebileceği düşünülmektedir (Ellingsgaard et al., 2011).

Literatürde birçok çalışma egzersizin GLP-1 salınımı üzerinde etkili olduğuna dair pozitif sonuçlar bildirmiştir (Ellingsgaard et al., 2020; Lee et al., 2015; Martins et al., 2007). Sağlıklı ve obez bireylerde yapılan bir dizi çalışmada, orta (%50-75 maksimal oksijen tüketimi: VO_{2max}) ve yüksek (%85-90 maksimal kalp hızı: MKH) yoğunlukta akut egzersizin GLP-1 düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (Douglas et al., 2017; Ueda et al., 2009 Dec; Ueda et al., 2009 Apr). Başka bir çalışmada Martins ve ark. (Martins et al., 2010) 12 hafta uygulanan denetimli egzersiz programının fazla kilolu ve obez bireylerde tokluk GLP-1 düzeylerini artırdığını bildirmiştir. Yine sağlıklı bireylerde yapılan bir çalışmada Islam ve ark. (Islam et al., 2017) akut egzersizin laktat ve IL-6 aracılığıyla iştah düzenlediğini ve bunun da GLP-1 salgılanması ile sonuçlandığını göstermiştir. Bu çalışmaya göre, akut yoğun egzersiz iştah uyarıcı bir hormon olan ghrelini baskılamakta ve GLP-1 konsantrasyonunu artırarak iştahta geçici bir azalma sağlamaktadır.

Yakın zamanda, Hallworth ve ark. (Hallworth et al., 2017) sağlıklı aktif kadınlarda egzersiz yoğunluğunun GLP-1 düzeyleri üzerindeki etkisini görmek amacıyla bir pilot çalışma gerçekleştirmiştir. Çalışmaya dahil edilen 9 kadın orta yoğunlukta sürekli antrenman (30 dakika; %65 VO_{2max}), aralıklı sprint antrenmanı (bisiklet üzerinde, toplam 6×30 saniye) ve egzersiz yapılmayan kontrol gruplarına ayrılmıştır. Vücuttaki GLP-1 düzeyi egzersizden önce, hemen sonra ve 90 dakika sonra alınan kan örnekleriyle ölçülmüştür. Sonuçta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki egzersiz grubunda GLP-1 düzeyinin arttığı ancak artışın antrenman türünden etkilenmediği bildirilmiştir.

Bu araştırmalar egzersizin GLP-1 düzeyleri üzerinde etkili olduğunu gösterse de görüldüğü üzere egzersizin türü, süresi ve yoğunluğu açısından

literatüre belirsizlik hakimdir. Çalışmaların genel olarak kesitsel oluşu ve metodolojilerinin oldukça farklı olması, GLP-1 düzeyleri üzerinde direkt etkili ve net bir egzersiz reçetesi oluşturulmasını engellemektedir. Buna yönelik 2021 yılında yayımlanmış bir meta-analiz, egzersiz müdahalelerinin türü, süresi ve yoğunluğunun GLP-1 düzeyleri üzerindeki etkisini araştırmıştır. Çalışmada incelenen kısa süreli antrenmanların yoğunluğu MKH'nin %55-65'inde; uzun süreli antrenmanların yoğunluğu ise MKH'nin %65-85'i arasındadır. 16 çalışmanın dahil edildiği bu meta-analizin sonuçları ise hem kısa süreli hem de uzun süreli egzersiz gruplarında GLP-1 düzeylerinde anlamlı değişiklik olduğunu göstermiştir (Nejati et al., 2021).

T2D'li hastalarda egzersizin GLP-1 düzeyleri üzerindeki etkisini araştıran çalışma sayısı ise oldukça sınırlıdır. 2011 yılında Ellingsgaard ve ark. (Ellingsgaard et al., 2011) yaptıkları in-vitro ve in-vivo analizler sonucunda egzersize yanıt olarak artan IL-6 konsantrasyonlarının proglukagon ve prohormon dönüştürücü 1/3 ekspresyonu yoluyla bağırsak L hücrelerinden ve pankreas α hücrelerinden GLP-1 salgılanmasını uyararak, insülin salgısını ve glisemiye iyileştirdiğini göstermiştir. Bu endokrin döngü IL-6'nın insülin sekresyonunun düzenlenmesinde rol oynadığını göstermektedir ve bu döngüyü modüle eden ilaçların T2D yönetiminde faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Lee ve ark. (Lee et al., 2015) düşük ve yüksek yoğunluklu egzersiz eğitiminin GLP-1 düzeylerine etkisini karşılaştırmak amacıyla T2D'li adolesanlarla çalışmışlardır. Bu amaçla düşük yoğunluklu egzersiz grubu MKH'nin %45 veya daha azında aerobik egzersiz yaparken; yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz grubu ise MKH'nin %80 veya daha fazlasında aralıklı egzersiz gerçekleştirmiştir. 12 hafta sonunda her iki grupta GLP-1 düzeylerinin arttığı ancak yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz grubunda bu artışın daha fazla olduğu bildirilmiştir. Eshghi ve ark. (Eshghi et al., 2017) ise T2D'li hastalarda uzun süreli ve orta yoğunluklu aerobik egzersiz sonrası IL-6 düzeylerinin arttığını ve egzersizden sonra 24 saat geçmiş olsa bile GLP-1 düzeylerinin yüksek kaldığını göstermiştir. 2019 yılında yayımlanmış başka bir çalışmada Afrasyabi ve ark. (Afrasyabi et al., 2019) normal kilolu ve obez T2D'li hastalarda 12 haftalık yüksek yoğunluklu aerobik antrenmanın GLP-1'in plazma konsantrasyonları üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda ise uygulanan bu egzersiz eğitiminin normal kilolu ve obez T2D'li hastalarda GLP-1 plazma konsantrasyonlarını artırdığı bildirilmiştir.

Bu araştırma sonuçları mevcut kılavuzlarda yer alan öneriler ile eşleşmektedir. ACSM ve ADA yayımladıkları kılavuzlarda yoğunluk, hacim,

sıklık, süre ve gelişme hızı açısından egzersiz eğitimi reçete etmek için orta ve şiddetli yoğunluğa dayalı önerileri savunmaktadır (Colberg et al., 2010). Ayrıca aerobik ve dirençli eğitimlerin ikisinin de insülin etkisini kontrol etmede akut olarak etkili olduğu vurgulanmıştır. Bunun yanında egzersizin etkisinin devam ettirilebilmesi için de düzenli olarak yapılması büyük önem taşımaktadır (Colberg et al., 2010).

Egzersizin GLP-1 ve T2D üzerindeki etkisi incelenirken egzersiz ve GLP-1 reseptör agonistlerinin (GLP-1 RA) GLP-1 düzeyleri üzerindeki etkisini incelemek de önem teşkil etmektedir. Bununla ilgili ilk klinik çalışma 2017 yılında Mensberg ve ark. (Mensberg et al., 2017) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda T2D'li 33 obez ve sedanter hasta rastgele egzersiz-plasebo ve egzersiz-liraglutid olacak şekilde 2 gruba ayrılmıştır. Her egzersiz seansı 60 dakika olacak şekilde ayarlanmış ve 16 hafta boyunca haftada 3 kez gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları egzersiz ve GLP-1 RA kombinasyonunun GLP-1 düzeyleri üzerinde daha iyi bir etki oluşturduğunu ve T2D'li obez hastalar için iyi bir terapötik seçenek olabileceğini göstermiştir.

3. GLP-1 TEMELLİ FARMAKOTERAPİ

GLP-1'in farmakolojik tedavi olarak etkinliği ilk defa 1990'ların başında diyabetli hastalarda intravenöz GLP-1 infüzyonunun yemek yemeye yönelik insülin ihtiyacını azalttığını gösteren bir çalışma ile gösterilmiştir (Gutniak et al., 1992). Anti-diyabetik bu etkisi daha sonra yapılan pek çok klinik ve deneysel çalışma ile doğrulanmıştır (Ahrén, 2011; Zander et al., 2002). Ancak GLP-1 bazlı tedavinin geliştirilmesinde, GLP-1'in aktif formunun DPP-4 etkisiyle sadece 1-2 dakikalık kısa bir yarı ömre sahip olması nedeniyle zorluk yaşanmıştır (Drucker & Nauck, 2006). Bu sorun uzun yıllar süren araştırmalardan sonra DPP-4'ün etkisine dirençli GLP-1 RA'lar kullanılarak ya da DPP-4 enzimi inhibe edilerek çözülmüştür (Piya et al., 2010).

3.1. GLP-1 Reseptör Agonistleri (GLP-1 RA)

Vücuda oral glikoz alımı eşit miktarda intravenöz glikoz alımına kıyasla daha yüksek insülin sekresyonu sağlamaktadır. Bu durum 'inkretin etkisi' olarak adlandırılmaktadır ve T2D'de bu etki belirgin bir şekilde azalmaktadır. İnkretin hormonları, özellikle GLP-1, postprandiyal insülin sekresyonunun %60 ila %70'inden sorumludur (Whalen, 2018). Bu nedenle tedavide vücuttaki GLP-1 etkisini artırmak oldukça önemlidir. Bu amaçla

kullanılan ilk strateji DPP-4 bozulmasına dirençli GLP-1 RA kullanımınıdır. GLP-1 RA'larla tedavi, GLP-1 reseptörünün sürekli ve suprafizyolojik uyarımını sağlayabilir. Eksenatid, liraglutid, dulaglutid, liksisenatid ve semaglutid klinikte T2D tedavisinde kullanılan başlıca GLP-1 RA'lardır (Gilbert & Pratley, 2020).

Eksenatid. Eksenatid 2005 yılında piyasaya sürülen ilk GLP-1 RA'dır. Gila canavarı adı verilen bir hayvanın zehrindeki eksendin-4 peptidinin bir türevi olup, doğal GLP-1 ile %53 homolojiye sahiptir ve DPP-4 tarafından bozunmanın azaltılması için bir glisin yer değiştirmiştir. Tedaviye ilk ay günde iki doz 5 mikrogram (mcg) ile başlanır ve tolere edilebilirse günde iki kez 10 mcg'ye yükseltilebilir. Sabah ve akşam yemeklerinden 60 dakika önce deri altına enjekte edilir. 10 saate varan etki süresi ile yaklaşık 2 saatte pik konsantrasyona ulaşır (Katzung & Trevor, 2012). Eksenatid tedavisinin yaygın yan etkileri olan bulantı ve kusma nedeniyle ilacı tolere edemeyen hastalarda, 5 mcg dozun da Hemogloblin A1c (HbA1c)'yi azaltmada etkili olduğu görülmüştür (DeFronzo et al., 2005; Prasad-Reddy & Isaacs, 2015).

Maksimum etkili metformin dozları ile glisemik kontrol sağlanamayan T2D'li hastalarda eksenatidin etkisini değerlendirmek amacıyla 336 hasta üzerinde yapılan ve 30 hafta süren bir çalışmada, günde en az 1500 mg metformin alan hastalar; plasebo, tüm çalışma süresi boyunca günde iki kez 5 mcg eksenatid alanlar ve 4 hafta sonra günde iki kez 10 mcg'ye yükseltilecek şekilde günde iki kez 5 mcg eksenatid alanlar olmak üzere 3 gruba randomize edilmiştir. Çalışmanın sonunda, günde iki kez 10 mcg grubuna randomize edilen hastalarda HbA1c düşüşü yaklaşık %0,78 iken, günde iki kez 5 mcg alanlarda yaklaşık %0,4'lük HbA1c azalması elde edilmiş ve her iki grubun sonuçları da plasebo grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (DeFronzo et al., 2005). Genel olarak eksenatid tek başına veya kombine tedavilerle HbA1c'de yaklaşık %1'lik bir azalma ve ortalama 2,4-4 kilogram (kg) aralığında kilo kaybı ve iyileşmiş glisemik kontrolle ilişkilendirilmiştir (Gilman, 2011).

Liraglutid. Liraglutid doğal GLP-1 ile %97 homolojiye sahip, uzun etkili sentetik bir GLP analogudur (Katzung & Trevor, 2012). İçerdiği yağ asidi yan zinciri ile albümin ve diğer plazma proteinlerine bağlanmaya izin verir ve bu sayede günde bir kez uygulamaya imkan sağlayan uzamış yarı ömre sahiptir (Gilman, 2011). Tedaviye 0,6 miligram (mg) ile başlanır ve 1 hafta sonra günde 1,2 mg'ye yükseltilir. Bunun yanında duruma göre gerekirse bu doz günde 1,8 mg'ye yükseltilebilir (Katzung & Trevor, 2012). Klinik çalışmalarda liraglutidin hem glisemik kontrolde iyileşmeye hem de kilo

kaybına neden olduğu belirlenmiştir. Buse ve ark. yaptıkları tek bir karşılaştırmalı denemede liraglutidin HbA1c'yi eksenatide göre %30 daha fazla azalttığını bildirmişlerdir (Buse et al., 2009). Yapılan başka bir randomize kontrollü çalışmada ise metformin ve sülfonilüreye eklenen liraglutidin, plasebo ve insülin glarjin ile karşılaştırıldığında glisemik kontrol ve vücut ağırlığında önemli iyileşme sağladığı gösterilmiştir (Russell-Jones et al., 2009).

Dulaglutid. Dulaglutid insan immünoglobulinin Fc kısmına kovalent bir şekilde bağlı iki GLP-1 analog molekülünden oluşur. Yarı ömrü yaklaşık 5 gündür. Standart doz deri altı enjeksiyon yoluyla haftalık 0,75 mg olup önerilen maksimum doz ise haftalık 1,5 mg'dir (Katzung & Trevor, 2012). Literatür incelendiğinde dulaglutidin etkinliğini plasebo ve eksenatid ile karşılaştırmak amacıyla yapılmış bir çalışmada dulaglutid ile tedavinin, eksenatid ile karşılaştırıldığında HbA1c'yi düşürmede daha etkin olduğu ve 1,5 mg dozla tedavi edilen hastalarda HbA1c'de doza bağlı bir azalma olduğu saptanmıştır (Buse et al., 2010). Başka bir çalışmada haftada bir kez 1,5 mg dulaglutid uygulamasının, günlük insülin glarjin ile karşılaştırıldığında daha yüksek gastrointestinal advers olay insidansı ve daha düşük hipoglisemi riski ile birlikte daha fazla HbA1c düşüşü ve kilo kaybı gösterdiği bildirilmiştir (Giorgino et al., 2015).

Liksisenatid. Liksisenatid 3 saatlik bir yarı ömre sahip eksendin-4'ün sentetik bir analogudur. 10 mcg ve 20 mcg sabit dozları mevcuttur. 10 mcg'lik doz, ilk 2 hafta boyunca kahvaltıdan önce günde bir kez enjekte edilir ve tolere edilirse bu doz günde 20 mcg'ye çıkarılabilir. Klinik etkisi HbA1c'yi düşürme açısından eksenatid ile yaklaşık olarak aynıdır. Yaklaşık 1 ila 3 kg arasında da kilo kaybı sağlamaktadır (Katzung & Trevor, 2012). Metformin ile hedeflenen glisemik indekse ulaşamayan T2D'li hastalarda liksisenatid ve liraglutid etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü bir çalışmada liksisenatid tokluk glikozunu, liraglutid ise açlık glikozunu düşürmede daha üstün iken her iki grupta HbA1c başlangıca göre önemli ölçüde düşmüştür. Kilo kaybı iki grup arasında benzer iken gastrointestinal etkiler açısından liksisenatid ile tedavi daha iyi tolere edilmiştir (Kapitza et al., 2013). Bu sonuçlar T2D tedavisinde liksisenatidin güvenli ve etkin bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir.

Semaglutid. Semaglutid yaklaşık 1 haftalık bir yarı ömre sahip sentetik bir GLP-1 analogudur. Yapı olarak liraglutide benzer olsa da albümine daha sıkı bağlanması nedeniyle daha uzun bir yarı ömre sahiptir. Şu anda haftada bir subkutan enjeksiyon uygulaması mevcuttur. Bunun yanında yakın

zamanda oral tedavi için sodyum N-8-(2-hidroksibenzoil) amino) kaprilat (SNAC) ile birlikte formüle edilmiştir. Ancak gastrointestinal sistem yoluyla emildiğinde nispeten düşük biyoyararlanım hesaba katıldığında oral semaglutidin günlük olarak uygulanması gerekmektedir. Ayrıca oral uygulama için onaylanan ilk GLP-1 RA'dır (Nauck et al., 2021). 2017 yılında yayımlanmış randomize kontrollü bir çalışmaya göre eşdeğer dozlarda, subkutan ve oral semaglutidin HbA1c, vücut ağırlığı ve yan etkiler üzerinde benzer etkilere sahip olduğu görülmüştür (Davies et al., 2017).

Tüm GLP-1 RA'lar, GLP-1 reseptörüne özgüllükle bağlanır ve pankreas beta (β) hücrelerinden glikoza bağımlı insülin salınımını uyarır (Drucker, 2018). Bunun yanında glisemik kontrol üzerindeki farmakodinamik etkileri kısa etkili ve uzun etkili oluşlarına göre farklılık gösterir. Kısa etkili GLP-1 RA'lar, insülin sekresyonunu artırmanın yanı sıra, gastrik boşalmayı yavaşlatarak öncelikle tokluk glikoz yanıtını düşürür. Uzun etkili GLP-1RA'lar ise, insülin sekresyonunu uyararak ve uzun bir süre boyunca glukagonu azaltarak açlık kan şekeri seviyesini düşürür (Meier, 2012; Uccellatore et al., 2015). Literatürde çeşitli klinik çalışmalarda GLP-1 RA'ların etki düzeyleri karşılaştırılmıştır. Shyangdan ve ark. GLP-1 RA'ları karşılaştıran 17 randomize kontrollü çalışmanın bir meta-analizini gerçekleştirmişlerdir. Sonuçta plasebo ile karşılaştırıldığında, tüm GLP-1 RA'ların HbA1c'yi %1-1,2 oranında azalttığını bildirmişlerdir (Shyangdan et al., 2011).

Genel olarak ise uzun etkili GLP-1 RA'ların glisemik kontrol açısından kısa etkili GLP-1 RA'lardan daha etkin olduğu düşünülmektedir. T2D'li hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda da liraglutid ve dulaglutid kullanımının günde iki kez eksenatid kullanımına göre daha iyi glisemik kontrol sağladığı bildirilmiştir (Blevins et al., 2011; Wysham et al., 2014).

3.2. Dipeptidil Peptidaz- 4 (DPP-4) İnhibitörleri

DPP-4 inhibitörleri, DPP-4 aktivitesini hızlı ve spesifik olarak inhibe eden, düşük moleküler ağırlıklı, oral yolla alınabilen ilaçlardır. DPP-4, dolaşımda bulunan ve GLP-1 etkinliğini azaltan hücrelerin yüzeyinde bulunan bir enzimdir (Gilbert & Pratley, 2020). DPP-4 inhibitörleri aracılığıyla bu durum önlenerek yemekten sonra aktif GLP-1 seviyeleri 2 ila 3 kat artırılabilir (Demuth et al., 2005). Klinikte kullanılan başlıca beş DPP-4 inhibitörü; sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, alogliptin ve linagliptindir.

Sitagliptin. Sitagliptin pazarlama onayı alan ilk DPP-4'tür ve 2006'da ABD'de piyasaya sürülmüştür (Deacon, 2020). Günde bir kez 100 mg dozda

oral olarak verilir. %85'in üzerinde oral biyoyararlanımı vardır. 1-4 saat içinde doruk konsantrasyonlara ulaşır ve yaklaşık 12 saatlik bir yarılanma ömrüne sahiptir. Temelde idrarla, kısmen de ilacın aktif tübuler sekresyonu ile atılır. Metabolitleri önemsiz aktiviteye sahiptir. Sitagliptin ile tedavinin, HbA1c'de %0,5-1,0 oranında azalma ile sonuçlandığı gösterilmiştir (Katzung & Trevor, 2012).

Vildagliptin. Vildagliptin onaylanan ikinci DPP-4'tür ve siyanopirolidin kimyasal sınıfına aittir. Vildagliptin, dolaşımdaki baskın form olan ve dozun %57'sini oluşturan inaktif bir molekül (LAY151) oluşturarak önemli düzeyde hidrolize olur ve sadece yaklaşık %18'i aktif ilaç olarak dolaşıma katılır (Villhauer et al., 2003). Yarılanma ömrü yaklaşık 2 saat olup sitagliptininkinden çok daha kısadır ve günde bir veya iki kez 50 mg dozda oral olarak kullanılır (Katzung & Trevor, 2012).

Saksagliptin. Vildagliptin gibi saksagliptin de bir siyanopirolidindir ve önemli ölçüde metabolize olan bir ilaçtır (Deacon, 2020). Günde 2,5-5 mg oral olarak verilir. Yaklaşık 2 saat içinde (aktif metaboliti için 4 saat) maksimum konsantrasyonlara ulaşır. Minimal düzeyde proteine bağlıdır ve CYP3A4/5 tarafından hepatik metabolizmaya uğrar. Ana metaboliti aktiftir ve atılımı hem renal hem de hepatik yollarla olur. Terminal plazma yarı ömrü saksagliptin için 2,5 saat ve aktif metaboliti için 3,1 saattir (Katzung & Trevor, 2012).

Alogliptin. Sitagliptin gibi biyoyararlanımı yüksek, metabolize edilme oranı düşüktür ve yaklaşık 20 saatlik bir yarılanma ömrü vardır (Deacon, 2020). Standart dozu oral olarak günde 25 mg'dir. Alogliptin; metformin, sülfonilüre veya pioglitazona eklendiğinde HbA1c'yi yaklaşık %0,5-0,6 oranında düşürmektedir (Katzung & Trevor, 2012).

Linagliptin. Piyasaya en son çıkan ve en yaygın kullanılan beş DPP-4'ten biri olan linagliptin, 2011 yılında yasal onay almıştır. Linagliptin kayda değer bir metabolizmaya uğramaz ve uzun bir yarılanma ömrüne sahiptir. Etkin yarılanma ömrü 12 saat iken terminal yarılanma ömrü 100 saatten fazladır (Deacon, 2020). Standart dozu günlük 5 mg'dir ve esas olarak safra yoluyla atıldığı için böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur. Linagliptinin; metformin, sülfonilüre veya pioglitazona eklendiğinde HbA1c'yi %0,4-0,6 oranında düşürdüğü bildirilmiştir (Katzung & Trevor, 2012).

Literatürde çeşitli klinik çalışmalarla GLP-1 RA ve DPP-4 inhibitörlerinin klinik etkinlik ve güvenlik profilleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalar genel olarak GLP-1 RA'ların DPP-4 inhibitörlerine göre üstün

glisemik kontrol ve kilo kaybı sağladığını göstermiştir. Bunun yanında her iki tedavi de düşük ve karşılaştırılabilir bir hipoglisemi insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Mevcut klinik kılavuzlara göre, GLP-1 RA ve DPP-4 inhibitörlerinin her ikisi de hastalık spektrumu boyunca T2D'li hastalarda glisemik kontrolün sağlanmasında endikedir (Gilbert & Pratley, 2020).

SONUÇ

T2D prevalansı hızla artan ve toplum sağlığı açısından ciddi tehdit oluşturan kronik, metabolik bir hastalıktır. T2D'li hastalarda GLP-1 düzeyleri azalmakta ve glikoz homeostazı bozulmaktadır. Egzersiz ve farmakoterapi GLP-1 düzeylerini artırmak amacıyla kullanılan etkin tedavi stratejilerindedir. Egzersiz, glikoz homeostazını iyileştirme ve T2D'nin neredeyse tüm aşamalarını etkileme potansiyeline sahip non-farmakolojik bir yöntemdir. Ancak etki mekanizmaları hala tam olarak anlaşılmadığı için üzerine sıklıkla çalışılan bir konudur. Özellikle egzersiz ve GLP-1 arasındaki ilişki son dönemlerde sıklıkla araştırma konusu olmaktadır. Farklı popülasyonlar ve T2D'li hastalarla yapılan çalışmalar egzersizin GLP-1 düzeylerini artırarak glisemik kontrolün sağlanmasına katkıda bulunduğunu göstermiştir. Plazma GLP-1 düzeylerini maksimal oranda artıracak egzersiz türü, süresi ve yoğunluğu açısından bakıldığında ise sonuçlar oldukça heterojendir. Buna rağmen araştırma sonuçları incelendiğinde genel olarak; kısa ve uzun süreli, orta ve yüksek yoğunluklu kombine egzersizlerin daha etkili olduğu görülmüştür. Hafif yoğunluklu egzersizin etkileri ise belirsizdir. Ayrıca egzersiz ve GLP-1 RA'ların birlikte kullanımı da egzersizin etkinliğini artırmaktadır. Farmakoterapi yoluyla GLP-1 düzeylerini artırmak içinse GLP-1 RA ve DPP-4 inhibitörleri kullanılmaktadır. Egzersize kıyasla GLP-1 temelli farmakoterapide önerilen sınırlar ve dozlar daha nettir. Klinik araştırmalar her iki yöntemin de glisemik kontrolü sağlamada etkin olduğunu göstermektedir. Ayrıca egzersize kıyasla GLP-1 temelli farmakoterapide önerilen sınırlar ve dozlar daha nettir. Bu nedenle gelecekte egzersiz ve GLP-1 arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması ve daha etkin bir T2D yönetimi için boylamsal ve kanıt düzeyi yüksek randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Afrasyabi, S., Marandi, S. M., & Kargarfard, M. (2019). The effects of high intensity interval training on appetite management in individuals with type 2 diabetes: influenced by participants weight. *J Diabetes Metab Disord*, 18(1), 107-117. doi:<https://doi.org/10.1007/s40200-019-00396-0>.
- Ahrén, B. (2011). Glp-1 for type 2 diabetes. *Exp Cell Res*, 317(9), 1239-1245. doi:<https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2011.01.010>.
- Blevins, T., Pullman, J., Malloy, J., Yan, P., Taylor, K., Schulteis, C., Trautmann, M., & Porter, L. (2011). DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(5), 1301-1310.
- Buse, J. B., Rosenstock, J., Sesti, G., Schmidt, W. E., Montanya, E., Brett, J. H., . . . Group, L.-S. (2009). Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *The Lancet*, 374(9683), 39-47.
- Buse, J. B., Sesti, G., Schmidt, W. E., Montanya, E., Chang, C. T., Xu, Y., Blonde, L., & Rosenstock, J. (2010). Switching to once-daily liraglutide from twice-daily exenatide further improves glycemic control in patients with type 2 diabetes using oral agents. *Diabetes Care*, 33(6), 1300-1303. doi:<https://doi.org/10.2337/dc09-2260>.
- Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W., & Malanda, B. (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*, 138, 271-281. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>.
- Colberg, S. R., Sigal, R. J., Fernhall, B., Regensteiner, J. G., Blissmer, B. J., Rubin, R. R., . . . Braun, B. (2010). Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*, 33(12), e147-167. doi:<https://doi.org/10.2337/dc10-9990>.
- Davies, M., Pieber, T. R., Hartoft-Nielsen, M.-L., Hansen, O. K., Jabbour, S., & Rosenstock, J. (2017). Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients

- with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Jama*, 318(15), 1460-1470.
- Deacon, C. F. (2020). Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(11), 642-653.
- DeFronzo, R. A. (2009). Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes*, 58(4), 773-795. doi:<https://doi.org/10.2337/db09-9028>.
- DeFronzo, R. A., Ratner, R. E., Han, J., Kim, D. D., Fineman, M. S., & Baron, A. D. (2005). Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28(5), 1092-1100. doi:<https://doi.org/10.2337/diacare.28.5.1092>.
- Demuth, H.-U., McIntosh, C. H., & Pederson, R. A. (2005). Type 2 diabetes—therapy with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, 1751(1), 33-44.
- Douglas, J. A., King, J. A., Clayton, D. J., Jackson, A. P., Sargeant, J. A., Thackray, A. E., Davies, M. J., & Stensel, D. J. (2017). Acute effects of exercise on appetite, ad libitum energy intake and appetite-regulatory hormones in lean and overweight/obese men and women. *Int J Obes (Lond)*, 41(12), 1737-1744. doi:<https://doi.org/10.1038/ijo.2017.181>.
- Drucker, D. J. (2018). Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell metabolism*, 27(4), 740-756.
- Drucker, D. J., & Nauck, M. A. (2006). The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*, 368(9548), 1696-1705. doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)69705-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)69705-5).
- Ellingsgaard, H., Hauselmann, I., Schuler, B., Habib, A. M., Baggio, L. L., Meier, D. T., . . . Donath, M. Y. (2011). Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nat Med*, 17(11), 1481-1489. doi:<https://doi.org/10.1038/nm.2513>.
- Ellingsgaard, H., Seelig, E., Timper, K., Coslovsky, M., Soederlund, L., Lyngbaek, M. P., . . . Donath, M. Y. (2020). GLP-1 secretion is regulated by IL-6 signalling: a randomised, placebo-controlled study. *Diabetologica*, 63(2), 362-373.
- Eshghi, S. R., Fletcher, K., Myette-Côté, É., Durrer, C., Gabr, R. Q., Little, J. P., . . . Boulé, N. G. (2017). Glycemic and Metabolic Effects of Two

- Long Bouts of Moderate-Intensity Exercise in Men with Normal Glucose Tolerance or Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 8, 154.
- Fava, G. E., Dong, E. W., & Wu, H. (2016). Intra-islet glucagon-like peptide 1. *J Diabetes Complications*, 30(8), 1651-1658. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.05.016>.
- Flock, G., Baggio, L. L., Longuet, C., & Drucker, D. J. (2007). Incretin receptors for glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide are essential for the sustained metabolic actions of vildagliptin in mice. *Diabetes*, 56(12), 3006-3013. doi:<https://doi.org/10.2337/db07-0697>.
- Fujiwara, Y., Eguchi, S., Murayama, H., Takahashi, Y., Toda, M., Imai, K., & Tsuda, K. (2019). Relationship between diet/exercise and pharmacotherapy to enhance the GLP-1 levels in type 2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab*, 2(3), e00068.
- Gilbert, M. P., & Pratley, R. E. (2020). GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 11, 178. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00178>.
- Gilman, M. T. A. (2011). Goodman Gilmans The Pharmacological Basis Of Therapeutics 13th Edition.
- Giorgino, F., Benroubi, M., Sun, J. H., Zimmermann, A. G., & Pechtner, V. (2015). Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimpiride (AWARD-2). *Diabetes Care*, 38(12), 2241-2249. doi:<https://doi.org/10.2337/dc14-1625>.
- Gutniak, M., Orskov, C., Holst, J. J., Ahrén, B., & Efendic, S. (1992). Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7-36)amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 326(20), 1316-1322.
- Hallworth, J. R., Copeland, J. L., Doan, J., & Hazell, T. J. (2017). The Effect of Exercise Intensity on Total PYY and GLP-1 in Healthy Females: A Pilot Study. *J Nutr Metab*, 2017, 4823102. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/4823102>.
- Hamasaki, H. (2018). Exercise and glucagon-like peptide-1: Does exercise potentiate the effect of treatment? *World J Diabetes*, 9(8), 138-140. doi:<https://doi.org/10.4239/wjd.v9.i8.138>.

- Holst, J. J., & Deacon, C. F. (2004). Glucagon-like peptide 1 and inhibitors of dipeptidyl peptidase IV in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol*, 4(6), 589-596. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2004.08.005>.
- Islam, H., Townsend, L. K., McKie, G. L., Medeiros, P. J., Gurd, B. J., & Hazell, T. J. (2017). Potential involvement of lactate and interleukin-6 in the appetite-regulatory hormonal response to an acute exercise bout. *J Appl Physiol (1985)*, 123(3), 614-623. doi: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00218.2017>.
- Kapitza, C., Forst, T., Coester, H. V., Poitiers, F., Ruus, P., & Hincelin-Mery, A. (2013). Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 15(7), 642-649.
- Katzung, B. G., & Trevor, A. J. (2012). Basic & clinical pharmacology.
- Lee, S. S., Yoo, J. H., & So, Y. S. (2015). Effect of the low- versus high-intensity exercise training on endoplasmic reticulum stress and GLP-1 in adolescents with type 2 diabetes mellitus. *J Phys Ther Sci*, 27(10), 3063-3068. doi:<https://doi.org/10.1589/jpts.27.3063>.
- Martins, C., Kulseng, B., King, N. A., Holst, J. J., & Blundell, J. E. (2010). The effects of exercise-induced weight loss on appetite-related peptides and motivation to eat. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(4), 1609-1616. doi:<https://doi.org/10.1210/jc.2009-2082>.
- Martins, C., Morgan, L. M., Bloom, S. R., & Robertson, M. D. (2007). Effects of exercise on gut peptides, energy intake and appetite. *J Endocrinol*, 193(2), 251-258. doi:<https://doi.org/10.1677/joe-06-0030>.
- Meier, J. J. (2012). GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(12), 728-742.
- Mensberg, P., Nyby, S., Jørgensen, P. G., Storgaard, H., Jensen, M. T., Sivertsen, J., . . . Vilsbøll, T. (2017). Near-normalization of glycaemic control with glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment combined with exercise in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 19(2), 172-180.
- Nauck, M. A., Quast, D. R., Wefers, J., & Meier, J. J. (2021). GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes—state-of-the-art. *Molecular Metabolism*, 46, 101102.

- Nauck, M. A., Vardarli, I., Deacon, C. F., Holst, J. J., & Meier, J. J. (2011). Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia*, 54(1), 10-18. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1896-4>.
- Nejati, R., Bijeh, N., Rad, M. M., & Hosseini, S. R. A. (2021). The impact of different modes of exercise training on GLP-1: a systematic review and meta-analysis research. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 1-9.
- O'Connor, A. M., Johnston, C. F., Buchanan, K. D., Boreham, C., Trinick, T. R., & Riddoch, C. J. (1995). Circulating gastrointestinal hormone changes in marathon running. *Int J Sports Med*, 16(5), 283-287. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-973006>.
- Piya, M. K., Tahrani, A. A., & Barnett, A. H. (2010). Emerging treatment options for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*, 70(5), 631-644. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03711.x>.
- Prasad-Reddy, L., & Isaacs, D. (2015). A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond. *Drugs in context*, 4.
- Russell-Jones, D., Vaag, A., Schmitz, O., Sethi, B. K., Lalic, N., Antic, S., Zdravkovic, M., Ravn, G. M., & Simó, R. (2009). Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*, 52(10), 2046-2055. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1472-y>.
- Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinccag, N., . . . Tuomilehto, J. (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*, 28(2), 169-180. doi:<https://doi.org/10.1007/s10654-013-9771-5>.
- Shyangdan, D. S., Royle, P., Clar, C., Sharma, P., Waugh, N., & Snaith, A. (2011). Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (10).
- Suzuki, T., Oba, K., Igari, Y., Matsumura, N., Watanabe, K., Futami-Suda, S., . . . Nakano, H. (2007). Colestimide lowers plasma glucose levels and increases plasma glucagon-like PEPTIDE-1 (7-36) levels in patients with type 2 diabetes mellitus complicated by hypercholesterolemia. *J Nippon Med Sch*, 74(5), 338-343. <https://doi.org/10.1272/jnms.74.338>.
- Szablewski, L. (2011). *Glucose homeostasis and insulin resistance*. Bentham Science Publishers.

- Uccellatore, A., Genovese, S., Dicembrini, I., Mannucci, E., & Ceriello, A. (2015). Comparison review of short-acting and long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Therapy*, 6(3), 239-256.
- Ueda, S. Y., Yoshikawa, T., Katsura, Y., Usui, T., & Fujimoto, S. (2009, Dec). Comparable effects of moderate intensity exercise on changes in anorectic gut hormone levels and energy intake to high intensity exercise. *J Endocrinol*, 203(3), 357-364.
- Ueda, S. Y., Yoshikawa, T., Katsura, Y., Usui, T., Nakao, H., & Fujimoto, S. (2009, Apr). Changes in gut hormone levels and negative energy balance during aerobic exercise in obese young males. *J Endocrinol*, 201(1), 151-159. <https://doi.org/10.1677/joe-08-0500>.
- Villhauer, E. B., Brinkman, J. A., Naderi, G. B., Burkey, B. F., Dunning, B. E., Prasad, K., . . . Hughes, T. E. (2003). 1-[[[3-hydroxy-1-adamantyl] amino] acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine: a potent, selective, and orally bioavailable dipeptidyl peptidase IV inhibitor with antihyperglycemic properties. *Journal of Medicinal Chemistry*, 46(13), 2774-2789.
- Whalen, K. (2018). *Lippincott® Illustrated Reviews: Pharmacology*. Wolters kluwer india Pvt Ltd.
- Wysham, C., Blevins, T., Arakaki, R., Colon, G., Garcia, P., Atisso, C., Kuhstoss, D., & Lakshmanan, M. (2014). Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care*, 37(8), 2159-2167.
- Wysham, C. H., & Kirkman, M. S. (2011). Response to Comment on: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2011. *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl. 1): S11–S61. *Diabetes Care*, 34(5), e54-e54.
- 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(9309), 824-830.