

# GLP-1 RESEPTÖR AGONİSTLERİ

Dr. İlhan TARKUN

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı, Kocaeli

**T**ip 2 diyabet yıllar geçtikçe daha da ağırlaşan bir halk sağlığı problemi olarak önemini korumaktadır. İyi glikemik kontrolü ve insülin direncini hedefleyen mevcut tedavi yaklaşımları ne yazık ki komplikasyonların oluşması ve hastalığın ilerlemesini durdurmakta yetersiz kalmaktadır. İncretin hormonlara dayalı yeni tedavi yaklaşımları, hastalığın karmaşık patofizyolojisine yönelik bir umut taşımaktadır. Endojen incretin sisteminde iki hormon anahtar rol oynamaktadır: GLP-1 (glucagon-like peptide-1) ve GIP (glucose dependent insulinotropic polypeptide). Her iki hormon da pankreastan insülin salgılanmasının yanı sıra reseptörleri aracılığıyla birçok organ sistemini etkilemektedir. GLP-1 etkilerini aşağıdaki şekilde sıralamak mümkündür.

- $\beta$  hücrelerinden glukozaya bağımlı olarak insülin salgılanmasını artırır. Ayrıca insülin biyosentezini uyarır.
- Glukagon salgılanmasını, glukozaya bağımlı olarak azaltır.
- Gastrik boşalmayı yavaşlatır.
- Santral sinir sistemi üzerine etkisiyle iştahı azaltır ve doyunluk hissini artırır.

Bu özellikleri nedeniyle özellikle GLP-1 diyabet tedavisinde umut ışığı olmuştur. Organizmada endojen GLP-1, DPP-IV olarak adlandırılan bir enzim tarafından hızla yıkılmaktadır. Bu nedenle tedavi de kullanılması için DPP-IV enzimine dirençli GLP-1 reseptör analogları geliştirilmiştir.

Geliştirilen GLP-1 analoglarından ilki, esas olarak zehirli bir kertenkele türünün tükürüğünde saptanan ve insan GLP-1 molekülü ile % 53 benzerlik gösteren exenatide 'dır. İlk defa klinik kullanıma 2005 yılında sunulmuştur. Günde 2 kez, sabah ve akşam yemeklerinden önce subkutan uygulanması önerilmektedir. GLP-1 reseptör analogları tek başına veya diğer oral antidiyabetikler ile birlikte kullanıldığında HbA1c düzeylerini düşürür. Exenatide günde 2 kez 10  $\mu$ g kullanıldığında, etkinliği dört farklı çalışmada bazal veya analog karışım insülinler ile benzer bulunmuştur. Exenatide ile haftada bir kez kullanılan uzun etkili formunun çalışmaları sürmektedir.

Günde bir kez kullanım özelliğine sahip diğer bir GLP-1 reseptör agonisti liraglutide 'dır. Doğal GLP-1 ile % 97 benzerlik

gösterir. Yarı ömrü yaklaşık 13 saattir. Avrupa' da onay almış ve kullanıma girmiştir. Tek başına veya diğer oral ajanlarla kombine kullanıldığında HbA1c' yi % 0.84-1.48 düzeyinde azaltır (LEAD çalışmaları). Ayrıca liraglutide tedavide tek başına kullanıldığında HbA1c düzeyini % 1.19 - 1.6 oranında düşürmektedir.

GLP-1 agonistlerinin hipoglisemi oluşturmadan kan şekeri düzeyini düşürmelerinin yanı sıra en dikkat çekici özellikleri kilo kaybına yol açmalarıdır. Exenatide ile yapılan ve 3 yıla uzatılan çalışmalarda 0.9 - 2.8 kg arasında bir kilo kaybı gözlenmiştir. En ilgi çekici özellik bu kilo kaybının sürdürülebilir olmasıdır. Liraglutide ile yapılan çalışmalarda da benzer oranlarda kilo kaybı gözlenmiştir.

GLP-1 agonistleri ile yapılan çalışmalarda kan basıncı ve lipit parametreleri gibi önemli kardiyovasküler risk faktörlerinde olumlu gelişmeler gözlenmiştir. Bu nedenle bu grup ilacın kardiyovasküler açıdan en azından zararsız olduğu kabul edilmektedir. İlerleyen yıllarda bu amaçla yapılan çalışmalar sonucu, olumlu kardiyovasküler etkilerin kesin olarak gösterilebileceği umut edilmektedir.

GLP-1 agonistlerini en önemli yan etkisi gastro-intestinal yakınmalardır. Exenatide ile tedavi edilen hastaların yaklaşık % 44' ünde hafif-orta şiddette bulantı görülür. Bulantı genellikle 2-3 hafta içinde hafifler. Çalışmalarda, % 2-5 oranında bir hasta grubu şiddetli kusma nedeniyle tedaviyi bırakır. Liraglutide ile gastro-intestinal yan etkiler biraz daha az rapor edilmektedir. Exenatide ile tedavi edilen hastaların önemli bir kısmında antikor gelişmektedir. Bunun klinik önemi halen tartışmalıdır ve çalışmalar sürmektedir. Yine exenatide kullanan hastalarda az sayıda pankreatit vakası rapor edilmiştir. Bunların pek çoğunun ilaç ile ilişkisi kuşkuolu olmak ile birlikte pankreatit açısından riskli hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

GLP-1 analogları tip 2 diyabet tedavisinde uzun yıllardan sonra yeni bir umut olarak tedaviye girmiştir. Halen birçok GLP-1 reseptör analogu ile çalışmalar sürmektedir. Klinik veriler arttıkça bu grup ilacın tedavideki yeri ve güvenlik profili hakkında daha kesin bilgilere ulaşmak mümkün olacaktır.