

Diyabetik Hastalarda DPP-4 İnhibitörleri Kullanımının Gastroparezik Semptomlar Üzerine Etkisi

Impact of DPP-4 Inhibitors on Gastroparesis Symptoms in Patients with Diabetes Mellitus

© Fatma Avcı Merdin¹, © Ali Berkay Kandemir², © Buket Beyazoğlu², © Buse Bayrakçı², © Kaan Gürkan Gürel², © Samed Sezer², © Sami Aydoğdu², © Asena Gökçay Canpolat¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Çalışmada tip 2 diabetes mellitus (T2DM) tanısı ile dipeptidil peptidaz 4 enzim inhibitörleri (DPP-4-İ) kullanan hastalarda, DPP-4-İ'nin diyabetik gastroparezi semptomları üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Şubat 2022-Temmuz 2022 tarihleri aralığında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Kliniği'nde T2DM tanısı ile takip edilen 203 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalarda gastroparezi semptomları sorgulaması; Gastroparezi Ana Semptom İndeksi (GCSI) anketine göre değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda toplam 203 hasta değerlendirilmiş olup hastaların 114'ü (%56,2) kadın, 89'u (%43,8) erkekti ve ortalanca [çeyrekler aralığı (ÇA)] hemogloblin A1c (HbA1c) düzeyleri 7,9 (3), ortalanca (ÇA) diyabetli hastalık süreleri 12 (14) yıl olarak tespit edildi. Hastalarımızda gastroparezi semptomları sorgulamasına yönelik yapılan GCSI anketine göre alt gruplar içinde bulantı-kusma bölümü (p=0,50), şişkinlik bölümü (p=0,24) ve ortalama total skor (p=0,14) olup sonuçların her iki grupta benzer olduğu saptandı. Ancak erken doyma/postprandial tokluk hissi bölümü sorgulandığında DPP-4-İ kullanan diyabetik hasta grubunda gastroparezi semptom skorunun daha düşük olduğu bulundu (p=0,048). Kullanılan DPP-4-İ grubu ilaçlar arasında da gastroparezi semptom skoru açısından bir fark bulunmamıştır (p=0,50).

Sonuç: Diyabetik hastalarda düşünülen aksine, DPP-4-İ'nin kullanımı sonrası erken doyma/postprandial tokluk hissi bölümünde gastroparezi semptom skoru daha düşük saptanmıştır. Ancak yaş, hastalık süresi, HbA1c gibi değerler ile GCSI skorları arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, DPP-4 enzim inhibitörleri, gastroparezi

Abstract

Objectives: This study aimed to investigate potential effects of dipeptidyl peptidase 4 enzyme inhibitors (DPP-4-I) on gastroparesis symptoms in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Materials and Methods: The study sample consisted of 203 patients with T2DM followed up between February and July 2022 at the Endocrinology Clinic of Ankara University Faculty of Medicine. Gastroparesis symptoms were assessed in all patients through the Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI).

Results: A total of 203 patients were evaluated in our study, 114 (56.2%) of the patients were women, 89 (43.8%) were men, and the median [interquartile range (IQR)] hemoglobin A1c (HbA1c) levels were 7.9 (3), and the median (IQR) diabetes disease duration was determined as 12 (14) years. According to the GCSI questionnaire conducted to question the symptoms of gastroparesis in our patients, the nausea/vomiting section (p=0.50), bloating section (p=0.24), and mean total score (p=0.14) were found to be similar in both groups. However, when the feeling of early satiety/postprandial fullness was questioned, it was observed that the gastroparesis symptom score was lower in the diabetic patient group using DPP-4-I (p=0.048). No significant difference in gastroparesis scores was observed between different DPP-4-I medications (p=0.50).

Conclusion: Contrary to expectations, gastroparesis symptom scores were found to be lower in the early satiety/postprandial fullness section after the use of DPP-4-I. However, there was no significant correlation between age, disease duration, HbA1c, and GCSI.

Keywords: Diabetes mellitus, DPP-4 enzyme inhibitors, gastroparesis

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Fatma Avcı Merdin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: fatma_avci.md@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4753-1354

Geliş Tarihi/Received: 18.01.2024 Kabul Tarihi/Accepted: 24.12.2024



Giriş

Mekanik obstrüksiyon varlığı dışlanan olgularda; gecikmiş mide boşalması ile karakterize anormal gastroduodenal motilite bozukluğu gastroparezi olarak adlandırılmaktadır (1). Dünyada gastroparezi prevalansı net olarak bilinmemekle birlikte, son dönemde Avrupa'da yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, gastroparezinin tahmini genel prevalansı 100.000 kişide 13,8, görülme sıklığı ise 100.000 kişi yılı başına 1,9 olarak bulunmuştur (2). Etiyolojide olguların çoğunluğu idiopatik, iatrojenik ve geçirilmiş cerrahilere bağlı görülmekle birlikte, sistemik hastalıklardan en sık diabetes mellitus (DM), suçlanmaktadır (1). Tip 1 DM (T1DM) ve T2DM hastalarında tahmini 10 yıllık kümülatif gastroparezi insidansının sırasıyla %5,2 ve %1 olduğu tahmin edilmektedir (3). Diyabetik gastroparezi başlangıç döneminde semptomlar hafif seyrederken, ileri dönemlerde semptomlar şiddetlenir. Diyabetik hastalarda bulantı, kusma, iştahsızlık, erken doyma, midede dolgunluk hissi ve karın ağrısı, yemek sonrası olan hazımsızlık gibi semptomların varlığında mutlaka gastroparezi akla gelmelidir. Semptom şiddeti ve hastalığa özgü sağlıkla ilgili yaşam kalitesi sonuçları, gastrointestinal bozukluklara yönelik tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesi için önemlidir. Gastroparezi için klinik testler tanı için faydalı olsa da daha invaziv oldukları, zaman alıcı oldukları ve her zaman hasta semptom raporlarıyla yakından ilişkili olmayabilecekleri için tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde sınırlı değere sahiptirler. Buna çözüm olarak; bulantı-kusma, erken doyma/postprandial tokluk hissi ve şişkinlik olmak üzere üç alt ölçekten oluşan klinisyenler tarafından kullanılabilecek noninvaziv bir yöntem olan Gastroparezi Ana Semptom İndeksi (GCSI) geliştirilmiştir (4). Klinik pratikte hastalar GCSI anketi ile değerlendirildiğinde gastroparezi semptom şiddeti ile GCSI toplam puanı arasında anlamlı ilişkiler gözlenmiştir ve GCSI güvenilir ve işlevli bir ölçüm metodu olarak kabul edilmiştir (4). Ülkemizde de klinik araştırmalar için GCSI anketi daha önce kullanılmıştır (5).

İnsülin direnci ile birlikte kısmi insülin eksikliği ile seyredabilen T2DM'de önemli defektlerden birisi de gastrointestinal sistem kaynaklı inkretin hormonların düzeyi veya etkisinin azalmasıdır. İnkretin hormonların etkisini artırmaya yönelik ilaçlar; endojen inkretinlerin yemek sonrası yıkımını, DPP-4 enzimini inhibe etmek suretiyle geciktirerek endojen glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve gastrik inhibitör peptid düzeylerini yükseltir, insülin sekresyonunu glukozu bağımlı olarak artırır, alındıktan sonraki postprandiyal glukoz düzeyini ılımlı miktarda düşürür ve glukagon sekresyonunu baskırlar (6). GLP-1 midedeki reseptörleri aracılığı ile mide boşalma zamanında gecikmeye ve gastrik asit sekresyonunda azalmaya yol açar. GLP-1 reseptörü üzerinden etki eden reseptör agonistleri de, GLP-1 reseptörlerini aktive ederek pankreas beta hücrelerinin glukozu duyarlılığını

artırır, alfa hücrelerinden glukagon sekresyonunu baskılar, gastrik boşalmayı geciktirir ve doyma hissini artırır (7). DPP-4 inhibitörleri, insülinin uyarılması ve glukagon salgısının inhibisyonu dahil olmak üzere GLP-1 reseptör agonistlerine atfedilen eylemlerin çoğunu taklit eder (8). Buna rağmen GLP-1 RA'ların gastrik boşaltmayı yavaşlattığı bilirse de DPP-4-İ'leri, bu durumla kesin olarak ilişkilendirilememiştir (8). DPP-4-İ'nin yemek sonrası glisemide azalmaya aracılık ettiğine dair öne sürülen mekanizmalar hakkında ve özellikle de DPP-4-İ'nin mide boşalmasını yavaşlatma kapasitesine sahip olup olmadığı konusundaki etkileri hala tam olarak bilinmemektedir.

Çalışmamızda; diyabetik hastalarda gastroparezi semptomlarına yönelik sorgulamada GCSI anketi kullanılarak semptomların varlığı ve şiddetinin belirlenmesi ve özellikle DPP-4-İ'yi kullanan hastalarda, DPP-4-İ'nin diyabetik gastroparezi semptomları üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Şubat 2022-Temmuz 2022 tarihleri aralığında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda T2DM tanısı ile takip edilen ve oral antidiyabetiklerden DPP4-İ tedavisi alan 102 hasta ile DPP-4-İ tedavisi almayan 101 hasta olmak üzere toplam 203 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları, eşlik eden hastalıklar, DM'ye bağlı mikrovasküler-makrovasküler komplikasyonlar, açlık kan glukozu, tokluk kan glukozu, hemoglobin A1c (HbA1c) ve diğer laboratuvar bulguları kaydedildi. On sekiz yaşın altındaki hastalar çalışmaya alınmadı. Gastroözefageal reflü hastalığı, enflamatuvar barsak hastalığı, bağ dokusu hastalığı, malignite tanısı olanlar ve geçirilmiş obezite cerrahisi öyküsü gibi gastrik motiliteyi etkileyecek eşlik eden hastalığı olanlarda çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca DPP-4-İ tedavisi almayan gruptaki hastalar içerisinde GLP-1 reseptör agonisti kullanan hastalarda çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tüm hastalarda gastroparezi semptomları sorgulaması; GCSI anketine göre değerlendirildi (4). GCSI bulantı-kusma, erken doyma/postprandial tokluk hissi ve şişkinlik olmak üzere üç alt ölçekten oluşmaktadır. Üç alt ölçüğün ortalaması alınarak total skor elde edilmiştir. GCSI anketi daha önce ülkemizde de klinik araştırmalar için kullanılmıştır (5).

Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (tarih: 16.02.2022, karar no: İ02-86-22). Tüm hastalardan çalışma hakkında onam alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi Statistical Package for Social Sciences version (IBM SPSS) 25 paket programı kullanılarak yapıldı.

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma; normal dağılmayan sayısal değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık; ordinal ve kategorik değişkenler için ise frekans tabloları ile verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda, sayısal değişkenler için Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler için ise yerine göre ki-kare ya da Fisher testi kullanıldı. İki grupta, değişkenler arasında fark saptandığında, farkın kaynaklandığı grubun tespiti için Bonferroni düzeltmesi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. Spearman testi kullanılarak değişkenler arasında korelasyon analizi yapıldı. $P < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamızda toplam 203 hasta değerlendirilmiş olup hastaların 114'ü (%56,2) kadın, 89'u (%43,8) erkekti ve ortanca [çeyrekler aralığı (ÇA)] HbA1c düzeyleri 7,9 (3), ortanca (ÇA) diyabet tanı süreleri 12 (14) yıl olarak tespit edildi. Hastalarda ortanca (ÇA) yaş 62 (17) ve ortanca (ÇA) VKİ 29,5 (8,9) kg/m² olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan; T2DM tanısı ile takip edilen ve tedavi de DPP-4-İ tedavisi almayanlar; grup-1, DPP-4-İ tedavisi alan hastalar ise grup 2 olarak adlandırıldı. Her iki grupta HbA1c değerleri incelendiğinde; DPP-4-İ⁻ hastalarda ortanca (ÇA) HbA1c düzeyleri 7,8 (3,3), DPP-4-İ⁺ grupta ise ortanca (ÇA) HbA1c düzeyi 8,01 (2,9) olarak tespit edildi ($p=0,101$). Tüm hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Çalışmamızda DPP-4-İ⁻ ve DPP-4-İ⁺ olan her iki grupta mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara yönelik yapılan incelemede istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı. Kullanılan oral antidiyabetik tedavilere bakıldığında metformin kullanımı ve metformin + sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT-2-İ) kombinasyonu kullanımı dağılımının her iki grupta benzer olduğu görüldü. Ayrıca grup 1'de (DPP-4-İ⁻) insülin tedavisi kullanımı %55,4, grup 2'de (DPP-4-İ⁺) ise %67,6 olarak tespit edildi ($p=0,074$). Tüm hastaların klinik bulguları ve kullanılan tedavilerin karşılaştırılması Tablo 2'de özetlenmiştir.

Hastalarımızda gastroparezi semptomları sorgulamasına yönelik yapılan GCSI anketi sonuçları kıyaslandığında; anketin alt grupları içinde bulantı-kusma bölümü ($p=0,50$), şişkinlik bölümü ($p=0,24$) ve ortalama total skor ($p=0,14$) sonuçlarının her iki grupta benzer olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Ancak erken doyma/postprandial tokluk hissi bölümüne bakıldığında DPP-4-İ kullanan diyabetik hasta grubunda gastroparezi semptom skorunun anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görüldü ($p=0,048$) (Tablo 3).

Her iki grupta yer alan hastalarda yaş, diyabet hastalık süresi, VKİ, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri ve HbA1c ile GCSI anketi alt bölümleri arasında yapılan Spearman korelasyon analizi sonuçları Tablo 4'te verilmiştir. Çalışmamızda diyabetik hasta grubunda DPP-4-İ kullanımı açısından ayrıntılı incelendiğinde 43 hasta sitagliptin, 39 hasta vildagliptin ve 20 hasta linagliptin tedavisi alıyordu. Kullanılan DPP-4-İ ilaçları arasında da GCSI anketi sonuçları açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,50$).

Tartışma

DM, gastroparezi ile ilişkili en sık suçlanan sistemik hastalıktır. Diyabetik gastroparezinin patogenezi çok yönlüdür ve otonom nöropati zemininde proksimal mide, antrum, pilor ile duodenumu içeren heterojen motor fonksiyon bozuklukları ve midenin bu farklı bölgeleri arasındaki motor aktivite koordinasyonunun bozulması ile ilişkilendirilmiştir (9). Diyabetli hastalarda popülasyona dayalı yapılan çalışmalarda, hastaların %11 ila 18'inde üst gastrointestinal semptomların olduğu bildirilmiştir ve bunların çoğu gecikmiş mide boşalmasıyla ilişkilidir (10-13). Uzun süreli T2DM'lilerde mide boşalmasında gecikme %30 civarında tespit edilmiştir (10). Kan şekeri konsantrasyonundaki akut değişikliklerin de, hem sağlıklı hem de diyabetik kişilerde mide boşalması üzerinde büyük bir etkiye

Tablo 1: Tüm hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları

	Tüm hastalar, n: 203 (%)
Cinsiyet, (%)	
Kadın	114 (56,2)
Erkek	89 (43,8)
Yaş, yıl, ortanca (ÇA)	62 (17)
VKİ, kg/m ² , ortanca (ÇA)	29,5 (8,9)
Açlık kan glukozu (mg/dL) ortanca (ÇA)	128 (52)
Tokluk kan glukozu (mg/dL) ortanca (ÇA)	182 (85)
HbA1c (%), ortanca (ÇA)	7,9 (3)
ALT U/L, ortanca (ÇA)	19 (12)
AST U/L, ortanca (ÇA)	18 (8)
BUN mg/dL, ortanca (ÇA)	16 (9)
Kreatinin (mg/dL) ortanca (ÇA)	0,82 (0,35)
Sodyum (Na) mg/dL ortanca (ÇA)	139 (3)
Potasyum (K) mg/dL, ortanca (ÇA)	4,5 (0,5)
Kalsiyum (Ca) mg/dL, ortanca (ÇA)	9,5 (0,5)
Fosfor (P) mg/dL, ortalama \pm SS	3,8 (0,9)
Trigliserit mg/dL, ortanca (ÇA)	163 (102)
Total kolesterol mg/dL, ortanca (ÇA)	173,2 (60)
LDL kolesterol mg/dL, ortalama \pm SS	94,4 \pm 35,1
HDL kolesterol mg/dL, ortanca (ÇA)	43 (17)
ÇA: Çeyrekler aralığı, SS: Standart sapma, VKİ: Vücut kütle indeksi	

sahip olduğu ve özellikle belirgin hipergliseminin katı ve sıvıların mide boşalmasını önemli ölçüde yavaşlattığı kabul edilmektedir (14,15). Literatürde kadınlarda, erkeklere göre gastroparezinin 4 kat daha fazla olduğu ve tipik olarak en az on yıldır diyabet tanısı olan hastalarda ortaya çıktığı, dolayısıyla T2DM'li yaşlı bireylerde daha sık görüldüğü düşünülmektedir (16,17). Yüksek HbA1c düzeyleri ve diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişmiş olması da diyabetik gastroparezi için risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Her ne kadar

akut hipergliseminin, mide boşalması üzerinde tipik olarak geri dönüşümlü bir etkiye sahip olduğu kabul edilse de, kötü kontrollü diyabetik hastalardaki kronik hiperglisemi, artan nöropati riskiyle ilişkilidir. Çalışmamızda T2DM nedeniyle takip edilen hastalarda ortanca (ÇA) yaş 62 (17) iken, hastaların 114'ü (%56,2) kadın, 89'u (%43,8) erkekti ve diyabet hastalığı süresi ortanca (ÇA) 12 (14) yıl olup, ortanca (ÇA) HbA1c düzeyleri ise %7,9 (3), idi. Mikrovasküler komplikasyonların varlığı değerlendirildiğinde; tüm hastaların %43,3'ünde periferik nöropati, %37,9'unda retinopati, %21,1'inde ise diyabetik böbrek hastalığı eşlik etmekteydi. Ayrıca kan şekere profiline bakıldığında; ortanca (ÇA) açlık kan glukozu düzeyi 128 (52) mg/dL ve ortanca (ÇA) postprandial kan glukozu 182 (85) mg/dL olarak tespit edildi.

Diyabetik hastalarda mide bulantısı, kusma, erken doyma, yemek sonrası dolgunluk, karın ağrısı veya şişkinlik şikayeti olması halinde gastropareziden şüphelenilmelidir. Mekanik obstrüksiyonu ve diğer gastroparezi sebeplerini ekarte etmek için gastroskopi ve gereklilik halinde mutlaka abdomen bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme gibi ek görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmelidir. Ancak diyabetik gastroparezi kesin tanısı; uygun maliyetli, yaygın olarak kullanılan invaziv olmayan ve altın standart olarak kabul edilen sintigrafi yöntemi ile mide boşalmasının ölçülmesi ile konulur. Bunun yanında gastrik boşalmayı ölçmek için diğer alternatif yöntemler; gastrointestinal sistemden geçerken lümen içi basınç, pH ve sıcaklığı algılayan sindirilemeyen kablosuz motilite kapsül kullanımı ve 13C nefes testidir. Gastroparezi için klinik testler tanı için faydalı olsa da, sınırlı sayıdaki merkezlerde uygulanması, rutin klinik uygulama açısından zorlayıcı ve zaman alıcı olmalarının ötesinde, her zaman hastalardaki semptom ve bulgularla korele sonuçlar alınmadığı için tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde de sınırlı değerlere sahiptirler (4). Klinik pratik yaklaşımda; daha çok hastaların tariflediği semptom ve bulguları doğrultusunda takip ve tedavi uygulanmaktadır. Revicki ve ark. (4) tarafından gastroparezi tanılı 169 hasta GCSI anketi ile değerlendirildiğinde; semptomları şiddetli olan hastalarda GCSI anketi skorlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Cassilly ve ark. (18) tarafından yapılan bir çalışmada, gastroparezi semptomları olan 226 hastanın GCSI anketi sonuçları incelendiğinde; bulantı-kusma semptom skorlarının, normal mide boşalması olan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak anket sonuçlarında;

Tablo 2: T2DM'li hasta grubunda klinik bulgular ve uygulanan tedavilerin karşılaştırılması			
	Grup 1, DM ⁺ , DPP-4-İ ⁻ , n=101	Grup 2, DM ⁺ , DPP-4-İ ⁺ , n=102	p-değeri
DM hastalık süresi, yıl, ortanca (ÇA)	12 (16)	13,5 (13)	0,14 ^b
HbA1c (%), ortanca (ÇA)	7,8 (3,3)	8,01 (2,9)	0,10 ^b
VKI, kg/m ² , ortanca (ÇA)	29,9 (11)	29,1 (7,7)	0,35 ^b
En sık eşlik eden hastalıklar			
Primer hipertansiyon, (%)	74 (73,3)	84 (82,4)	0,12 ^a
Hiperlipidemi, (%)	61 (60,4)	72 (70,6)	0,13 ^a
Primer hipotiroidi, (%)	18 (17,8)	17 (16,7)	0,83 ^a
Eşlik mikrovasküler komplikasyonlar			
Diyabetik nöropati, (%)	42 (41,6)	46 (45,1)	0,61 ^a
Diyabetik retinopati, (%)	37 (36,6)	40 (39,2)	0,71 ^a
Diyabetik böbrek hastalığı, (%)	19 (18,8)	24 (23,5)	0,41 ^a
Eşlik eden makrovasküler komplikasyonlar			
Aterosklerotik kalp hastalığı, (%)	37 (36,6)	41 (40,2)	0,60 ^a
Periferik arter hastalığı, (%)	4 (4)	6 (5,9)	0,75 ^c
Serebrovasküler olay, (%)	3 (3)	4 (3,9)	>0,99 ^c
Oral antidiyabetikler			
Metformin, (%)	91 (90,1)	88 (86,3)	0,40 ^a
Metformin + SGLT2-İ kombinasyonu, (%)	39 (38,6)	37 (36,3)	0,73 ^a
İnsülin tedavisi, (%)	56 (55,4)	69 (67,6)	0,074 ^a

*Ortanca (ÇA: Çeyrekler aralığı), ^aChi-Square, ^bMann-Whitney U, ^cFisher's Exact test. P<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi
n (%): Sayı (yüzde), T2DM: Tip 2 diabetes mellitus, DPP-4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 enzim inhibitörleri, SGLT2-İ: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri, VKI: Vücut kütle indeksi

Tablo 3: Gruplar arası GCSI anketi sonuçları			
	Grup 1, DM ⁺ , DPP-4-İ ⁻ , n=101	Grup 2, DM ⁺ , DPP-4-İ ⁺ , n=102	p-değeri
Bulantı/kusma skoru, ortanca (ÇA)	0 (0,7)	0 (0,7)	0,50
Erken doyma/postprandial tokluk hissi skoru, ortanca (ÇA)	0,5 (1,5)	0,3 (0,8)	0,048
Şişkinlik skoru, ortanca (ÇA)	0,5 (2)	0 (2)	0,24
Total skor, ortanca (ÇA)	0,6 (1,3)	0,3 (0,9)	0,14

*Ortanca (ÇA: Çeyrekler aralığı), Mann-Whitney U testi. P<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi
DPP-4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 enzim inhibitörleri, DM: Diabetes mellitus, GCSI: Gastroparezi Ana Semptom İndeksi, ÇA: Çeyrekler aralığı

Tablo 4: Diyabetik hastalarda spearman korelasyon analizi sonuçları

	Açlık kan glukozu		Tokluk kan glukozu		HbA1c		VKİ		Yaş		Diyabet hastalığı süresi	
	r _s	p-değeri	r _s	p-değeri	r _s	p-değeri	r _s	p-değeri	r _s	p-değeri	r _s	p-değeri
Bulantı/kusma skoru	-0,124	0,049	-0,250	<0,001	0,019	0,76	0,166	0,018	0,127	0,071	0,165	0,019
Erken doyma/postprandial tokluk hissi skoru	-0,152	0,016	-0,096	0,17	-0,090	0,17	0,186	0,008	0,011	0,88	0,066	0,35
Şişkinlik skoru	-0,125	0,048	-0,072	0,30	-0,107	0,097	0,129	0,067	-0,076	0,28	0,050	0,48
Total skor	-0,153	0,015	-0,127	0,067	-0,076	0,24	0,202	0,004	0,005	0,94	0,110	0,12

§: Spearman testi kullanılarak değişkenler arasında korelasyon analizi yapıldı. P<0.05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi
HbA1c: Hemoglobin A1c, VKİ: Vücut kitle indeksi

GCSI anketi toplam skor ortalaması için pozitif öngörü değeri sırasıyla %51 ile %61 arasında kalmıştır. Orijinal GCSI anketinin geliştirilerek 2 haftalık süre içerisinde günlük olarak sorgulandığı 5'i diyabetik hasta olan 12 katılımcıdan oluşan bir çalışmada hem diyabetik hem de diyabetik olmayan gastroparezi semptomları olan hastaların anket sorularını benzer şekilde anladıkları ve yorumladıkları bildirilmiş ve ankette semptom öğeleri setinin farklı gastroparezi etiyojilerini kapsadığı kabul edilmiştir (19). Canpolat ve ark. (5) tarafından subklinik hipotiroidizmi hastalarda GCSI anketi ile yapılan sorgulamada kontrol grubuna göre total skor sonuçları daha yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamız ülkemizde GCSI anketi ile diyabetik hastalarda gastroparezinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. GCSI anketinin orijinal çalışması ve anketin kullanıldığı diğer yayınlarla kıyaslandığında, çalışmamızda skorlar diyabetik olmayan hastalara göre daha düşük bulunmuştur.

T2DM hastalarında glisemik regülasyonu sağlayabilmek için kullanılan inkretin etkisini artıran ilaçların (DPP-4-İ, GLP-1RA) da gastroparezi gelişimi için ek bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (16). GCSI anketi ile değerlendirdiğimiz 203 diyabetik hastadan 102'si DPP-4-İ kullanırken, 101'i DPP-4-İ almıyordu ve her iki grupta mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara yönelik yapılan incelemede anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı. Kullanılan oral antidiyabetik tedavilere bakıldığında metformin kullanımı ve metformin + SGLT-2 kombinasyonu kullanımı dağılımının her iki grupta benzer olduğu görüldü. Ancak insülin tedavisi kullanımı DPP-4-İ+'de %67,6 olarak daha yüksek tespit edildi (p=0,074). Ayrıca DPP-4-İ- grubtaki hastalardan GLP-1RA kullananlar çalışmaya dahil edilmedi. Her iki grupta HbA1c değerleri (p=0,101) ve VKİ'leri karşılaştırıldığında (p=0,35) anlamlı farklılık yoktu ve DPP-4-İ kullananlarda, GCSI anketi sonuçlarından erken doyma/postprandial tokluk hissi bölümü ortalama skor anlamlı düzeyde daha düşük saptandı (p=0,048). Her iki grubun klinik bulguları

ve uygulanan tedavi sonuçları değerlendirildiğinde; DPP-4-İ'nin, düşünülen aksine erken doyma/postprandial tokluk hissi üzerine olumsuz etkileri olmadığı söylenebilir. Öte yandan GCSI anketi alt ölçeklerden, bulantı-kusma bölümü (p=0,50), şişkinlik bölümü (p=0,24), ve ortalama total skorun (p=0,14), DPP-4-İ+ ve DPP-4-İ- hastalarda sonuçlarının benzer olduğu görüldü. Kullanılan DPP-4-i ilaçlar arasında da GCSI anketi sonuçları açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi (p=0,50). DPP-4-İ'nin etkisi ile artan endojen inkretin hormonlarının gastrointestinal motilite üzerine etkileri hala tartışmalıdır. Aulinger ve ark. (20) tarafından 24 T2DM'li hasta ile yapılan randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada oral sitagliptin kullanımının ardından yapılan oral glukoz tolerans testi sonrasında, DPP-4 inhibisyonunun etkileri ve glukoz düşürücü etkileri değerlendirilmiştir. DPP-4 inhibisyonuna bağlı insülin seviyelerinin ve inkretin etkisinin arttığı, glukagonun baskılandığı ve mide boşalmasının yavaşladığı görülmüştür. Ancak Stevens ve ark. (21) tarafından yapılan bir çalışmada ise sitagliptin kullanımı sonrasında, gastrik boşalma süresi etkilenmeden postprandial kan glukozunun azaldığı saptanmıştır. Diyabetik olmayan sağlıklı gönüllülerde 13C-asetik asit nefes testi kullanılarak sıvı mide boşalma hızının değerlendirildiği başka bir çalışmada; tek doz 50 mg sitagliptin oral alındıktan 2 saat sonra yenilen test yemeğinin ardından 150 dakika boyunca nefes örnekleri toplanarak mide boşalma hızı ölçüldüğünde, sitagliptin kullanımının sıvı mide boşalma hızı üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (22). Ancak literatüre bakıldığında DPP-4-İ'yi kullanan diyabetik hastalarda GCSI anketi ile gastroparezi sorgulamasını değerlendiren çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmada gastropareziyi değerlendiren ilave bir test (mide boşalma zamanı gibi) kullanılmamış olması ve literatürde yapılan çalışmalarda GCSI anketinin gastroparezi açısından pozitif öngörü değerinin sırasıyla %51 ile %61 arasında olması çalışmanın kısıtlılığını oluşturmuştur.

Sonuç

Çalışmamızda düşünülen aksine diyabetik hastalarda DPP-4-İ'nin kullanımı sonrası gastroparezi semptom skorları daha düşük saptanmıştır. Ancak yaş, hastalık süresi, tokluk kan glukozu, HbA1c gibi değerler ile GCSI skorları arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamasına rağmen, açlık kan glukozu düzeyi ile negatif yönde zayıf bir korelasyon ve VKİ ile ise pozitif yönde zayıf bir korelasyon saptanmıştır. Gastroparezi semptomlarını değerlendirmede invazif olmayan, poliklinikte rahatlıkla uygulanabilen ve maliyeti olmayan bir test yardımıyla gastroparezi değerlendirmesi yapılması amaçlanmış ancak, DPP-4-İ kullanımı ile gastroparezik semptomlar arasında ilişkili bulunamamıştır. Kullanılan DPP-4-İ ilaçlar arasında da GCSI anketi sonuçları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu çalışmada anket skorlarının anketin orijinal çalışması ve anketin kullanıldığı diğer yayınlarla kıyaslandığında düşük bulunmuş olması, sonuçları etkileyebileceği gibi, bu anketin diyabetik gastropareziyi değerlendirmede yetersiz kalabileceği ihtimalini de düşündürmüştür. Bu durum, DPP-4-İ'nin gastroparezi üzerine etkilerini ortaya koyabilmek için geniş ölçekli daha fazla çalışmalar yapılmasına ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (tarih: 16.02.2022, karar no: İ02-86-22).

Hasta Onayı: Tüm hastalardan çalışma hakkında onam alınmıştır.

Dipnotlar

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: F.A.M., A.G.C., Konsept: F.A.M., A.B.K., B.B., B.B., K.G.G., S.S., S.A., A.G.C., Dizayn: F.A.M., A.B.K., B.B., B.B., K.G.G., S.S., S.A., A.G.C., Veri Toplama veya İşleme: F.A.M., A.B.K., B.B., B.B., K.G.G., S.S., S.A., A.G.C., Analiz veya Yorumlama: F.A.M., A.B.K., B.B., B.B., K.G.G., S.S., S.A., A.G.C., Literatür Arama: F.A.M., A.B.K., B.B., B.B., K.G.G., S.S., S.A., A.G.C., Yazan: F.A.M., A.G.C.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Chang J, Rayner CK, Jones KL, et al. Diabetic gastroparesis-backwards and forwards. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26 Suppl 1:46-57.

- Ye Y, Jiang B, Manne S, et al. Epidemiology and outcomes of gastroparesis, as documented in general practice records, in the United Kingdom. *Gut.* 2021;70:644-653.
- Dilmaghani S, Zheng T, Camilleri M. Epidemiology and healthcare utilization in patients with gastroparesis: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21:2239-2251.e2.
- Revicki DA, Rentz AM, Dubois D, et al. Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI): development and validation of a patient reported assessment of severity of gastroparesis symptoms. *Qual Life Res.* 2004;13:833-844.
- Canpolat AG, Kav T, Sivri B, et al. Effects of L-thyroxine on gastric motility and ghrelin in subclinical hypothyroidism: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E1775-9.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. 2022;97-98.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. 2022;95-96.
- Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet.* 2006;368:1696-1705.
- Ma J, Rayner CK, Jones KL, et al. Diabetic gastroparesis: diagnosis and management. *Drugs.* 2009;69:971-986.
- Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med.* 2001;161:1989-1996.
- Janatuinen E, Pikkarainen P, Laakso M, et al. Gastrointestinal symptoms in middle-aged diabetic patients. *Scand J Gastroenterol.* 1993;28:427-432.
- Enck P, Rathmann W, Spiekermann M, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in diabetic patients and non-diabetic subjects. *Z Gastroenterol.* 1994;32:637-641.
- Maleki D, Locke GR 3rd, Camilleri M, et al. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community. *Arch Intern Med.* 2000;160:2808-2816.
- Rayner CK, Samsom M, Jones KL, et al. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. *Diabetes Care.* 2001;24:371-381.
- Fraser RJ, Horowitz M, Maddox AF, et al. Hyperglycaemia slows gastric emptying in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1990;33:675-680.
- Aswath GS, Foris LA, Ashwath AK, et al. Diabetic Gastroparesis. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430794/>
- Jung HK, Choung RS, Locke GR 3rd, et al. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology.* 2009;136:1225-1233.
- Cassilly DW, Wang YR, Friedenber FK, et al. Symptoms of gastroparesis: use of the gastroparesis cardinal symptom index in symptomatic patients referred for gastric emptying scintigraphy. *Digestion.* 2008;78:144-151.
- Revicki DA, Camilleri M, Kuo B, et al. Development and content validity of a gastroparesis cardinal symptom index daily diary. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:670-680.
- Aulinger BA, Bedorf A, Kutscherauer G, et al. Defining the role of GLP-1 in the enteroinsular axis in type 2 diabetes using DPP-4 inhibition and GLP-1 receptor blockade. *Diabetes.* 2014;63:1079-1092.
- Stevens JE, Buttfield M, Wu T, et al. Effects of sitagliptin on gastric emptying of, and the glycaemic and blood pressure responses to, a carbohydrate meal in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22:51-58.
- Nonaka T, Sekino Y, Iida H, et al. Early effect of single-dose sitagliptin administration on gastric emptying: crossover study using the (13)C breath test. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19:227-232.