

## Klinik Çalışma

# TİP 2 DİYABETİKLERDE PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİNİN HbA1C ÜZERİNDEKİ OLUMLU ETKİSİ

Nalan OKUROĞLU<sup>1</sup>, Gül Babacan ABANONU<sup>2</sup>, Seyit UYAR<sup>2</sup>, Tayyibe SALER<sup>3</sup>,  
Ali OKUROĞLU<sup>4</sup>

### Özet

Son yıllarda proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımının Tip 2 diyabetli hastalarda kan şekeri kontrolüne olumlu etkisi olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmaktadır. Bu çalışmadaki amacımız polikliniğimizde takip etmekte olduğumuz Tip 2 diyabetli hastalarda PPI kullanımının HbA1c üzerinde etkisi olup olmadığını incelemektir. Çalışmaya Kars Devlet hastanesi İç Hastalıkları Polikliniklerinde takip edilmekte olan 199 kadın, 85 erkek toplam 284 Tip 2 diyabet hastası dahil edildi. Çalışma öncesinde hastalar bilgilendirilerek aydınlatılmış onamları alındı. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows 16.0 programı kullanıldı. Hastaların yaş ortalaması 58.37±10.67; ortalama hastalık süresi 6.61±6.05 yıldır. Ortalama HbA1c %8.28±1.68, ortalama açlık kan şekeri (AKŞ) 178.56±86.61 mg/dl idi. Grup 1: 40 kadın, 20 erkek toplam 60 hastadan, Grup 2: 159 kadın, 65 erkek toplam 224 hastadan oluşmaktaydı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, hastalık süresi, sadece insülin kullanımı, sadece oral antidiyabetik (OAD) kullanımı, insülin ve OAD birlikte kullanımı, vücut ağırlığı, beden kitle indeksi, bel çevresi, sigara kullanımı, hipertansiyon varlığı açısından farklılık bulunmazken

(p>0.05); AKŞ ve HbA1c düzeyleri PPI kullanan grupta istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (her ikisi için de p: 0.001). Bu çalışmada PPI kullanan Tip 2 diyabetli hastalarda AKŞ ve HbA1c düzeyleri anlamlı düşük bulunmuştur, PPI'lerinin diyabet regülasyonundaki muhtemel yararlı etkilerini göstermek için kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** HbA1c, proton pompa inhibitörleri, Tip 2 diyabetes mellitus

### The Positive Effect of Proton Pump Inhibitors on HbA1c in Patients with Type 2 Diabetes

#### Abstract

In recent years, several studies have reported better glycemic control in patients with type 2 diabetes who were using proton pump inhibitors (PPIs). The purpose of this study was to see the effect of PPI therapy on glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels for patients with type 2 diabetes. A total of 284 (female 199, male 85) patients with type 2 diabetes who were admitted to the Department of Internal Medicine of Kars Government Hospital were included in the study. Informed consents were taken from all

1. Kars Devlet Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Kars

2. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, İstanbul

3. Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, İstanbul; 4Maltepe 4 Numaralı Aile Sağlığı Merkezi, İstanbul.

participants. Statistical analyses were made by using the software SPSS for Windows 16.0 program. The mean age of the subjects were  $58.37 \pm 10.67$  years, mean duration of disease was  $6.61 \pm 6.05$  years. Overall, the mean HbA1c was  $\%8.28 \pm 1.68$  and mean FPG was  $178.56 \pm 86.61$  mg/dL. A total of 60 patients in group 1, 40 were women and 20 were men; where as 224 patients in group 2 with 159 of women and 65 of men. There were no significant differences between the groups in terms of age, gender, duration of disease, weight, body mass index, waist circumference, smoking habits, presence of hypertension and antidiabetic medications (insulin therapy alone, OAD agents alone and combinations of OAD with insulin) ( $p > 0.05$ ). FPG and HbA1c were significantly lower in those taking PPIs ( $p = 0.001$  for both). Further controlled prospective studies are required to show the potential beneficial effects of PPIs on glycemetic controls in type 2 diabetes.

**Key Words:** HbA1c, proton pump inhibitors, type 2 diabetes mellitus.

## Giriş

Tüm dünyada Tip 2 diyabet prevalansı ortalama yaşam süresinin uzaması ile beraber giderek artmaktadır. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II) verilerine göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığı  $\%13,7$ 'ye yükselmiştir<sup>1</sup>. Tip 2 diyabet tanısı konulduğunda veya takip eden yıllarda hastalar hiperglisemi, hiperinsülinemi, insülin direnci, obezite, dislipidemi, endotel değişiklikleri gibi birçok nedenden dolayı mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla karşılaşabilirler<sup>2,3</sup>. HbA1c düzeyleri  $\%7$  ve altında olduğunda mikrovasküler komplikasyonlar azalmakta, uzun vadede makrovasküler komplikasyonlarda da azalma görülmektedir, bu nedenle ADA ve IDF kılavuzları HA1c için tedavi hedefini  $\%7$  ve  $\%6.5$  olarak belirlemiştir<sup>4,5</sup>. Fakat diyet, hasta eğitimi, çok çeşitli oral antidiyabetik ilaçlar ve insülin tedavilerine rağmen HbA1c hedeflerine ulaşmak kolay olmamaktadır. TURDEP verilerine göre ülkemizde tip 2 diyabetli hastalardan HbA1c'si  $\%7$ 'nin üzerinde olan hasta oranı  $\%49.8$ 'dir<sup>1</sup>. Hem tip 1 hem de tip 2 diyabetlilerde

pankreas beta hücrelerin sayısının veya fonksiyonlarının artırılmasına yönelik tedavi yaklaşımları, yeni tedavi araştırmalarının temelini oluşturmaktadır.

Proton pompa inhibitörleri tüm dünyada en çok reçete edilen ilaçlardandır<sup>6</sup>, oluşturdukları asit supresyonunun bir sonucu olarak orta veya daha yüksek oranda hipergastrinemiye neden olurlar<sup>7</sup>. Fare deneylerinde gastrinin pankreas beta hücre neogenezisini artırdığı ve invitro çalışmalarda beta hücre kitlesini artırdığı saptanmıştır<sup>8,9</sup>. PPI tedavisi ve diyabet kontrolü arasındaki ilişkiyi araştırmak için retrospektif dizayn edilmiş bir çalışmada PPI reçetelenmiş olan ve insülin tedavisi almayan tip 2 diyabetlilerde istatistiksel olarak daha düşük HbA1c düzeyleri bulunmuştur<sup>10</sup>. Yine Crouch MA ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, OAD kullanan tip 2 diyabetli hastaların PPI kullandıkları ve kullanmadıkları dönemler arasındaki HbA1c düzeyleri karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır<sup>11</sup>.

Bu çalışmadaki amacımız polikliniğimizde takip etmekte olduğumuz Tip 2 diyabetli hastalarda PPI kullanımının HbA1c ve AKŞ üzerinde etkisi olup olmadığını incelemektir.

## YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmaya Kars Devlet hastanesi İç Hastalıkları Polikliniklerine ayaktan başvuran Tip 2 diyabetli hastalardan çalışma kriterlerine uyan hastalar bilgilendirilerek aydınlatılmış onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Gebe olan, kortikosteroid tedavisi alan, yeni diyabet tanısı alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Diyabet tanısında Amerikan Diyabet Birliği'nin (American Diabetes Association) 2010 yılında yayınladığı tanı kriterleri esas alındı<sup>12</sup>.

Her bir hasta için demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, özgeçmişleri, hastalık süreleri, ilaç kullanım öyküleri, sigara kullanımı, antropometrik ölçümlerini içeren bir anket formu düzenlendi. Tüm olgulardan 10-12 saatlik gece açlığı sonrasında sabah saat 08.00-08.30 arasında AKŞ ve HbA1c tetkikleri için venöz kan örnekleri alındı. Hastaların vücut ağırlıkları, boyları, bel çevreleri (önde umblikus, yanlarda her iki spina iliyaka anteryor süperiyor hizasından),

kan basınçları ölçüldü; kg/m<sup>2</sup> cinsinden beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplandı, genel fizik muayeneleri yapıldı.

Hastalar PPI kullanım durumlarına göre değerlendirilerek, en az 8 haftadır PPI kullanan hastalar: Grup 1, son 6 ay içinde hiç PPI kullanmamış hastalar Grup 2 olarak sınıflandırıldı; 8 haftadan daha kısa süre ile PPI kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yüzdoksandokuz kadın, 85 erkek, toplam 284 erişkin Tip 2 diyabet hastası ile çalışmaya devam edildi.

#### İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER:

Çalışma verileri değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t testi; normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-Kare

testi veya Fisher'in Tam Olasılık testleri kullanıldı. Süreklilik gösteren değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Tek Örneklem Kolmogorov Smirnov Testi ile araştırıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

#### BULGULAR

Çalışmaya dahil olan 284 tip 2 diyabet hastasının yaşları 29 yıl ile 85 yıl arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları 58.37±10.67 idi. Ortalama hastalık süresi 6.61±6.05 yıl, ortalama HbA1c düzeyleri %8.28±1.68, ortalama AKŞ 178.56±86.61 mg/dl idi. Sadece insülin kullanım oranı %13.73 (39 hasta), sadece OAD kullanım oranı %72.53 (206 hasta), insülin ve OAD birlikte kullanım oranı %13.73 (39 hasta), PPI kullanım oranı %21.1 (60 hasta) idi. Hasta grubu PPI kullanımına göre Grup 1 (PPI kullanan grup), Grup 2 (PPI kullanmayan grup) olarak ikiye ayrıldı. Grup 1: 40 kadın, 20 erkek toplam 60 hastadan, Grup 2: 159 kadın, 65 erkek toplam 224 hastadan oluşmaktaydı. Grup 1 ve grup 2'nin demografik özellikleri tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1: Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırması:**

		Grup I (n:60)		Grup II (n:224)		p
		Ortalama±SS		Ortalama±SS		
<b>Yaş</b>		59.93±10.05		57.95±10.81		<b>0.204*</b>
		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Cinsiyet</b>	<b>Kadın</b>	40	66.66	159	70.98	<b>0.517**</b>
	<b>Erkek</b>	20	33.33	65	29.01	

*p<0.05 düzeyinde anlamlı*

*\* Student t testi kullanıldı*

*\*\* Ki-kare testi kullanıldı.*

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, hastalık süresi, sadece insülin kullanımı, sadece OAD kullanımı, insülin ve OAD birlikte kullanımı, vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, sigara kullanımı, hipertansiyon varlığı parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 2).

AKŞ ortalaması Grup 1'de  $152.50\pm 62.71$

mg/dL; Grup 2'de  $185.58\pm 90.84$  mg/dL olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p: 0.001$ ). HbA1c ise Grup 1'de Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (ortalama HbA1c'ler sırasıyla  $7.81\pm 1.15$  ve  $8.44\pm 1.79$ ,  $p:0.001$ ). HbA1c ortalamaları açısından gruplar arasındaki fark 0.63'dü (Şekil 1).

**Tablo 2: Grupların klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması:**

	Grup I (n:60)	Grup II (n:224)	p
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Hastalık süresi (yıl)	6.31±6.56	6.69±5.91	0.670*
Vücut ağırlığı (kg)	81.94±17.02	81.45±13.14	0.714*
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	31.89±6.11	31.50±5.18	0.630*
Bel çevresi (cm)	104.16±12.11	104.11±13.07	0.978*
İnsülin kullanımı % (n)	13.33 (8)	13.83 (31)	0.919**
OAD kullanımı % (n)	75 (45)	71.87 (161)	0.630**
İnsülin+OAD kullanımı %	11.66 (7)	14.28 (32)	0.601**
Sigara kullanımı % (n)	6.66 (4)	6.25 (14)	0.551**
Hipertansiyon varlığı % (n)	71.66 (43)	66.51 (149)	0.449**
AKŞ (mg/dL)	152.50±62.71	185.58±90.84	<b>0.001*</b>
HbA1c (%)	7.81±1.15	8.44±1.79	<b>0.001*</b>

$p<0.05$  düzeyinde anlamlı

\* Student t testi kullanıldı

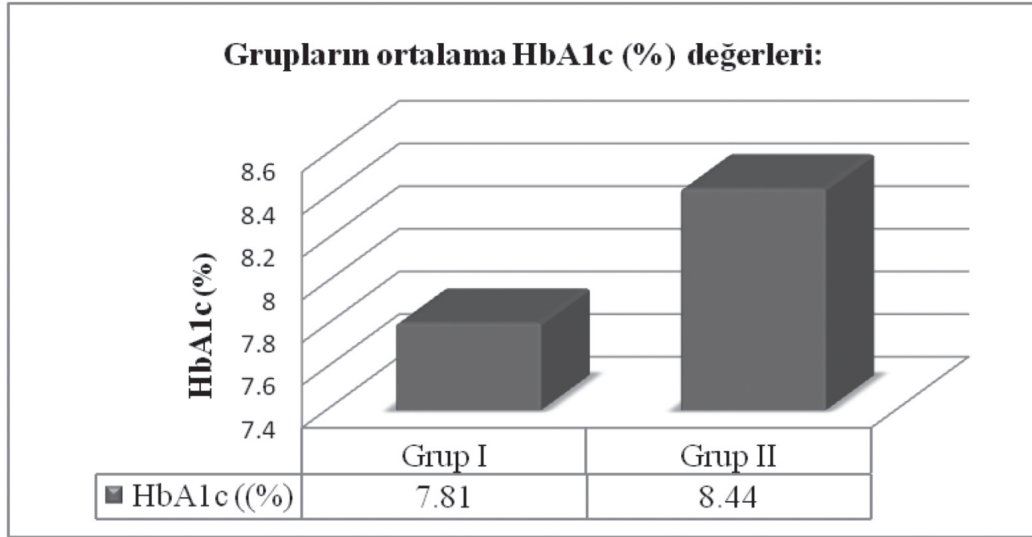
\*\* Ki-kare testi kullanıldı.

## TARTIŞMA

Bu çalışma yaş, cinsiyet, hastalık süresi, antropometrik ölçümler ve antidiyabetik tedavi açısından benzer özellikler gösteren, PPI kullanımına göre ikiye ayrılmış, Tip 2 diyabetli iki hasta grubu üzerinde yapılmıştır. PPI kullanan grupta HbA1c düzeyleri ve açlık kan şekeri PPI kullanmayan gruba

oranla anlamlı düşük bulunmuştur. PPI kullanan grupta %0.63'lük bir HbA1c düşüşü mevcuttur.

Tip 2 diyabet patofizyolojisinde, inkretin eksikliği ve direnci de dahil olmak üzere bir çok etken rol oynamaktadır<sup>13</sup>. Gastrin, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri etkiye



Şekil 1: Grupların ortalama HbA1c değerleri açısından karşılaştırılması

sahiptir ve diyabetik hayvan modellerinde fonksiyonel beta hücre kitlesini muhafaza ettiği gösterilmiştir<sup>8,9</sup>. Gastrin proteinden zengin öğün sonrası oluşan sekretuar yanıtta majör düzenleyici olarak rol oynar. Gastrointestinal sistemde proton pompa inhibitörleri somatostatin inhibisyonu yapar. Böylece somatostatinin gastrin ve histamin üzerindeki inhibisyonu ortadan kalkar<sup>14</sup>. Proton pompa inhibitörlerinin kan şekeri üzerine olan etkisi, bu ilaçların somatostatin düzeylerini azaltması ile ilişkili olabilir. Omeprazol kullanımı ile aklorhidri gelişen farelerde uygulamayı takiben 24 saat sonra antral somatostatin düzeylerinin düştüğü gözlenmiştir<sup>16</sup>. Proton pompa inhibitörlerinin somatostatin inhibisyonu üzerinden oluşturduğu serum gastrin düzeylerindeki artış, beta hücre rejenerasyonu ve gelişimi sağlayarak insülin salınımını uyarır<sup>8,9,15</sup>. Ek olarak proton pompa inhibitörlerinin gastrik boşalmayı yavaşlattığı ve bunun sonucunda GLP-1'ler gibi postprandiyal hiperglisemi dalgalanmalarını azalttığı da gösterilmiştir<sup>17</sup>. Literatürde benzer konuda yayınlanmış 4 adet klinik çalışma mevcuttur<sup>10,11,15,18</sup>. Tip 2 diyabet tanısı olan, oral antidiyabetik tedavi almakta olan 73 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği, PPI kullandığı

ve kullanmadıkları dönemler arasındaki HbA1c'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada monoterapi olarak metformin alan grupta fark bulunmamış, kombinasyon tedavisi alan grupta (metformin ve/veya sülfanilüre ve/veya glitazon) istatistiksel anlamlılık saptanmıştır<sup>11</sup>. Yine PPI kullanan tip 2 diyabetli 65 hasta ile PPI kullanmayan 282 hastanın karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, HbA1c düzeyleri PPI kullanan grupta daha düşük (p:0.002) bulunmuştur<sup>11</sup>.

Proton pompa inhibitörlerinden esomeprazol kullanan 21 tip 2 diyabet hastasının, esomeprazol kullanmayan 21 kontrolle karşılaştırıldığı bir çalışmada HbA1c PPI kullanan grupta daha düşük saptanmıştır (18). Boj-Carceller ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise, hastaneye yatırılarak tedavi gören 97 tip 2 diyabet hastası incelenmiş; PPI kullanım oranı %55.7 bulunmuş; PPI kullananlarda kullanmayanlara oranla HbA1c açısından %0.6'lık bir düşüş saptanmıştır<sup>15</sup>. Bizim çalışmamızda iki grup arasındaki HbA1c farkı benzer şekilde %0.63'dür.

## SONUÇ

Bu çalışmada PPI kullanan Tip 2 diyabetli hastalarda, PPI kullanmayanlara göre %0.63'lük bir HbA1c düşüşü saptanmıştır,



bu düşüş, diyabet regülasyonunda kullanılan birçok oral ajanla benzerlik göstermektedir. Geniş hasta popülasyonlu kontrollü prospektif çalışmalarla proton pompa inhibitörlerinin bu muhtemel yararlı etkilerinin daha açık bir şekilde ortaya konması gerekmektedir. Bu durum belki de gelecekte diyabet ve komplikasyonları ile mücadelede farklı tedavi yaklaşımı modellerine ilham sağlayabilir.

### Kaynaklar

1. İ Satman ve TURDEP Çalışma Grubu, Türk Endokrin ve Metabolizma Kongresi, 2010.2. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560-72.
3. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009; 360: 129-39.
4. American Diabetes Association. Standarts of medical in patients. Diabetes Care January 2012, 35: 11-63.
5. 12.IDF Global Guideline for Type 2 Diabetes, 2011.
6. Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. Dig Dis Sci 2011; 56: 931-950.
7. Rooman I, Lardon J, Bouwens L. Gastrin stimulates beta-cell neogenesis and increases islet mass from transdifferentiated but not from normal exocrine pancreas tissue. Diabetes 2002; 51: 686-690.
8. Suarez-Pinzon WL, Yan Y, Power R, et al. Combination therapy with epidermal growth factor and gastrin increases beta-cell mass and reverses hyperglycemia in diabetic NOD mice. Diabetes 2005; 54: 2596-2601.
9. Suarez-Pinzon WL, Lakey JR, Brand SJ, Rabinovitch A. Combination therapy with epidermal growth factor and gastrin induces neogenesis of human islet {beta}-cells from pancreatic duct cells and an increase in functional {beta}-cell mass. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 3401-3409.
10. Mefford IN, Wade EU. Proton pump inhibitors as a treatment method for type II diabetes. Medl Hypotheses 2009; 73: 29-32.
11. Crouch MA, Mefford IN, Wade EU. Proton pump inhibitor therapy associated with lower glycosylated hemoglobin levels in type 2 diabetes. J Am Board Fam Med 2012 Jan-Feb; 25(1): 50-4.
12. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, American Diabetes Association. Diabetes Care 2010 January; 33(Supplement 1): 62-69.
13. Ahrén B, Larsson H, Holst JJ. Effects of glucagon-like peptide-1 on islet function and insulin sensitivity in noninsulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1997 Feb; 82(2): 473-8.
14. Schubert ML. Gastric secretion. Curr Opin Gastroenterol 2010; 26: 598-603.
15. Boj Carceller D, Playán Usón J, Trincado Aznar P, et al. Proton pump inhibitors for the treatment of diabetes mellitus? Av Diabetol 2010; 26: 45-46.
16. Brand SJ, Stone D. Reciprocal regulation of antral gastrin and somatostatin gene expression by omeprazole-induced achlorhydria. J Clin Invest 1988; 82:1059-1066.
17. Sanaka M, Yamamoto T, Kuyama Y. Effects of proton pump inhibitors on gastric emptying: a systematic review. Dig Dis Sci 2010; 55: 2431-2440.
18. Hove KD, Færch K, Bødvarsdottir TB, et al. Treatment with a proton pump inhibitor improves glycaemic control in type 2 diabetic patients - a retrospective analysis. Diabetes Res Clin Pract 2010; 90: e72-e74.