



ARAŞTIRMA

F. Ü. Sađ. Bil. Tıp. Derg.
2017; 31 (3): 111 - 116
http://www.fusabil.org

Saksagliptin ve Sitagliptinin Farklı Tip İnsan Kansere Hücre Canlılığı Üzerine Etkilerinin Araştırılması*

Suat TEKİN¹
Asiye BEYTUR¹
Murat ÇAKIR²
Çiğdem TEKİN³
Süleyman SANDAL¹

¹ İnönü Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Malatya, TÜRKİYE

² Bozok Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Yozgat, TÜRKİYE

³ İnönü Üniversitesi,
Sađlık Hizmetleri Meslek
Yüksek Okulu,
Malatya, TÜRKİYE

Amaç: İncretin hormonlar hipoglisemik gastrointestinal hormon grubunda yer almaktadır. Dipeptidil peptidaz-4 enzimi (DPP-4) ise inkretinleri inaktive etmektedir. DPP-4 inhibitörleri inkretinlerin yıkılmasını engelleyerek artan kan glukozunu dengelemektedir. Saksagliptin ve sitagliptin bu ailenin (DPP-4 inhibitör) yeni üyeleridir. DPP-4 inhibitörlerinin kan glukoz seviyesi üzerine etkileri dışında antioksidan ve anti-inflamatuvar etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma DPP-4 inhibitör ailesinin üyeleri olan saksagliptin ve sitagliptin anti-kanser özelliklerini araştırmak amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada insan over (A2780), insan meme (MCF-7) ve insan prostat (PC-3 ve LNCaP) kanseri hücre hatları kullanıldı. Tüm hücre hatlarına saksagliptin ve sitagliptinin 1, 5, 25, 50 ve 100 µg/mL'lik konsantrasyonlarının 24 saat süreyle hücre canlılığında meydana gelen değişimler 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromid (MTT) assay yöntemiyle belirlendi. MTT assay sonuçlarına göre inhibe edici konsantrasyon 50 (LogIC₅₀) değeri Graphpad prism 6 programında hesaplandı.

Bulgular: 24 saat süreyle kanser hücreleri (A2780, MCF-7, PC-3 ve LNCaP) ile inkübe edilen sitagliptin ve saksagliptinin kanser hücre canlılığında önemli azalmalara eden olduğu belirlendi (P<0.05).

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları, test edilen saksagliptin ve sitagliptinin A2780, MCF-7, PC-3 ve LNCaP hücreleri üzerine antitümör aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: A2780, MCF-7, PC-3, LNCaP saksagliptin, sitagliptin

Examining the Effects of Saxagliptin and Sitagliptin on the Cell Viability of Different Human Cancer Types

Objective: Incretin hormones are classified in hypoglycemic gastrointestinal hormone group. Dipeptidyl peptidase-4 enzyme (DPP-4) inactivates incretins. DPP-4 inhibitors prevent the collapse of incretins and balance the increasing blood glucose. Saxagliptin and sitagliptin are the new members of this family (DPP-4 inhibitor). It was reported that the DPP-4 inhibitors have effects on blood glucose levels, and they also have antioxidant and anti-inflammatory effects. This study was conducted to investigate the anti-cancer properties of saxagliptin and sitagliptin, which are the members of DPP-4 inhibitor family.

Materials & Methods: The human ovary (A2780), human breast (MCF-7) and human prostate (PC-3 and LNCaP) cancer cell lines were used in the study. The changes occurring in the cell viability for 24 h in all cell lines in 1, 5, 25, 50 and 100 µg/mL of saxagliptin and sitagliptin 1, 5, 25, 50 and 100 µg/mL concentrations were determined with the 3-(4,5-dimethylimidazole-2-il)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay method. According to the MTT assay results, the inhibiting concentration 50 (LogIC₅₀) value was calculated in the Graphpad Prism 6 Program.

Results: It was determined that the sitagliptin and saxagliptin that were incubated with cancer cells (A2780, MCF-7, PC-3 and LNCaP) for 24 h caused significant decreases in the viability of the cancer cells (P<0.05).

Conclusion: The results of the present study show that the saxagliptin and sitagliptin, which were tested, have antitumor activity on A2780, MCF-7, PC-3 and LNCaP cells.

Key Words: A2780, MCF-7, PC-3, LNCaP saxagliptin, sitagliptin

Geliş Tarihi : 30.10.2017
Kabul Tarihi : 29.11.2017

Yazışma Adresi Correspondence

Süleyman SANDAL
İnönü Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Malatya - TÜRKİYE

suleyman.sandal@inonu.edu.tr

Giriş

İncretinler gıda alımına cevap olarak gastrointestinal sistemdeki özel hücrelerden salgılanan ve insülin sekresyonunu stimüle eden hormonlardır. İncretinler gıda alımı sırasında gastrointestinal kanaldan salgılanıp pankreas, mide, iskelet kasları, kalp akciğer ve beyindeki reseptörlerine bağlanır. Yemekten sonraki toplam insülin salınımının yaklaşık %60'ından inkretinler sorumlu olup glukoz homeostazında önemli roller üstlenmişlerdir. İnsanlarda iki temel inkretin hormonu vardır. Bunlar glukoz bağımlı insulintropik peptid (GIP) ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) olarak isimlendirilir (1).

* Turkish Society of Physiological Sciences 43rd National Physiology Congress, 07 – 10 September 2017, Denizli, TURKEY. & Joint Meeting of The Federation of European Physiological Societies Congress, 13-15 September 2017, Vienna, AUSTRIA.

Açlık durumunda serum GIP ve GLP-1 konsantrasyonu oldukça düşüktür ve besin alımı ile birlikte kandaki seviyeleri hızla yükselir. GIP'in yarı ömrü 5-7 dakika, GLP'nin ise sadece 1-2 dakikadır. GIP gastrointestinal sistemin deudenum ve jejunumda yoğun olarak bulunan K hücrelerinden sekrete edilir. GIP sekresyonu karbonhidrat, lipid ve protein içeren gıda alımından sonra stimüle olur. GLP-1 ise ileum ve kolonda yer alan L hücrelerinden salgılanır. GLP-1 pankreasta insülin salgısını arttırmasının yanında, glukagon sekresyonunu da inhibe eder. Tüm bunların dışında GLP-1 beyinde iştahı baskılar ve doyunluk hissi meydana getirir, kas dokuda glikojen sentezi ile glukoz oksidasyonu da arttırır (2). Dipeptidil peptidaz-4 enzimi (DPP-4) ise salgılanan inkretinlerin inaktif metabolitlerine hızla yıkılmasına inkretinlerin daha sistemik dolaşıma ulaşmadan inaktive olmasına neden olmaktadır (3). DPP-4 enzimi aktive olduğu sürece GIP ve GLP-1 gibi inkretinlerin glukoz bağımlı insülin sekresyonunu yeterli düzeyde yerine getiremediği gösterilmiştir (4). DPP-4 enzimini kodlayan gende delesyon meydana getirildiğinde glukoz toleransında artış olduğu ayrıca rapor edilmiştir (5). DPP-4 enzimi akciğer, karaciğer, bağırsak ve böbrek dokularının yanı sıra kan dokusunda da bulunmaktadır (6). DPP-4 inhibitörleri oral antidiyabetik ilaçlar grubunda yer alır ve Tip 2 Diabetes mellitus tedavisinde kullanılırlar. DPP-4 inhibitörleri GIP ve GLP-1'in yıkılmasını engelleyerek, GIP ve GLP-1 gibi inkretinlerin artan kan glukoz seviyesine cevap olarak insülin salgısının gerçekleştirilmesine ve kan glukoz seviyesinin azalmasına olanak sağlarlar (7-9). DPP4-inhibisyonu sonrası açığa çıkan antidiyabetik etkiler genellikle GLP-1 üzerinden görülmektedir. GLP-1'deki yükselme sadece postprandial olmayıp, tüm gün devam etmektedir (10, 11). Birçok DPP-4 inhibitörü geliştirilmekte olup bu inhibitörler kompetitif ve geri dönüşümlü özelliktedir (12). Saksagliptin ve sitagliptin DPP-4 inhibitör ailesinin birer üyeleridir. DPP4-Inhibitör grubunun ilk ilacı olan sitagliptin Avrupa ve Amerika'da 2006 yılında, ülkemizde ise 2008 yılı sonunda kullanıma sunulurken, saksagliptin 2011 yılında ülkemizde kullanılmaya başlanmıştır (13). DPP-4 enzim inhibitörlerinin antidiyabetik etkileri dışında inflamatuvar markırları, oksidatif stresi ve iskemi/reperfüzyon hasarını azalttığı yönünde etkilerinin olduğu gösterilmiştir (14). Tüm bunların dışında GLP-1'in hücre proliferasyonunu durdurduğu ve kolon kanserinde koruyucu rolü olduğunu ve kolon kanseri hücrelerinin ölümüne neden olduğu kanıtlanmıştır (15). Bazı çalışmalar, DPP-4 inhibitörlerinin kansere neden olduğunu, bazı araştırmalar ise DPP-4 inhibitörlerinin anti-kanser özelliğe sahip olduğunu göstermektedir. Bu çalışma bir DPP-4 inhibitörü olan saksagliptin ve sitagliptinin insan meme (MCF-7), over (A2780), androjen reseptör bağımlı prostat (LNCaP) ve androjen reseptör bağımsız prostat (PC-3) kanseri hücre hatlarına karşı anti-kanser aktiviteye sahip olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hücre Kültürleri: Araştırma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Moleküler Araştırmalar Laboratuvarında gerçekleştirildi. Saksagliptin ve sitagliptinin anti-kanser aktivitesinin araştırıldığı bu çalışmada hücre tipi olarak A2780, MCF-7, LNCaP ve PC-3 kullanıldı. Tüm hücreler 75 cm²'lik kültür flaklarında, MCF-7 hücreleri için DMEM medyum (Sigma-Aldrich, ABD; içerisinde %10 FBS, 100 U/ML penisilin ve 0.1 mg/mL streptomisin ilave edilerek hazırlanan), diğer hücre tipleri için RPMI-1640 medyum (Sigma-Aldrich, ABD; içerisinde %10 FBS, 100 U/ML penisilin ve 0.1 mg/mL streptomisin ilave edilerek hazırlanan) kullanılarak hücrelerin beslenmeleri sağlandı. Karbondioksitli (%5 CO₂) inkübatörde (Panasonic, Japonya), 37 °C'de ve nemli ortamda tutulan hücreler konfluent olduğunda, tripsin-EDTA (Sigma-Aldrich, ABD) solüsyonu kullanılarak flaklardan ayrıldı. Hücrelerin canlılık oranı bir hemositometrede %0.4 tryphan blue kullanılarak belirlendi. Canlılık oranının %90'ın altında olduğu durumlarda deneylere başlanmadı.

Saksagliptin ve Sitagliptinin hazırlanışı ve kültür ortamına eklenmesi: Sitagliptin ve saksagliptin RPMI-1640 (A2780, PC-3 ve LNCaP hücreleri için) ve DMEM (MCF-7 hücreleri için) medyum içerisinde çözülerek 1, 5, 25, 50 ve 100 µg/mL'lik konsantrasyonlar hazırlandı.

MTT Assay: Sitotoksik etkileri belirlemek amacıyla flaklardan tripsin-EDTA solüsyonu kullanılarak sökülen hücreler hemositometre yardımı ile sayıldı. Her kuyucuğa 15x10³ hücre gelecek şekilde, hücreler 96 kuyucuklu plaklara ekildi. Ekimi yapılan hücreler plak tabanına tutunması için 24 saat süreyle CO₂'li inkübatörde 37 °C'lik ısıda inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası hazırlanan sitagliptin ve saksagliptin konsantrasyonları hücrelerin içinde bulunduğu kuyucuklara ilave edildi ve 24 saat süreyle hücre canlılığında meydana getirecekleri etkileri belirlemek amacıyla CO₂'li inkübatörde 37 °C'de 24 saat süreyle inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sona erdiğinde steril PBS içerisinde 0.5 mg/mL MTT solüsyonu hazırlandı ve 96 kuyucuklu plaklara ilave edildi. MTT eklendikten sonra plaklar yeniden 3 saat inkübatörde bekletildi. Bu süre sonrasında kuyucuklara dimetilsülfoksit (DMSO) eklenerek inkübasyon durduruldu ve plakalardaki hücrelerin optik dansiteleri spektrofotometre cihazında (Synergy HTX, ABD) 550 nm dalga boyunda okutuldu (16).

Kontrol kuyucukları okutulurken, elde edilen absorbans değerlerinin ortalaması alınarak bu değer %100 canlı hücre olarak kabul edildi. Saksagliptin ve sitagliptin uygulanan kuyucuklardan elde edilen absorbans değerleri, kontrol absorbans değerine oranlanarak yüzde canlılık değerleri belirlendi. MTT denemeleri farklı günlerde çift tekrar olarak 10 defa yapıldı. Elde edilen MTT assay sonuçlarına göre inhibe edici logaritmik 50 değeri (LogIC₅₀) Graphpad prism 6 programı kullanılarak hesaplandı.

İstatistiksel Analiz: Analizlerde IBM SPSS Statistics 22.0 for Windows paket programı kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk Shapiro Wilk testi ile incelendi. Nicel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmalarında Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Önemli farklılık belirlendiğinde çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi ile gerçekleştirildi. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

Bulgular

A2780 hücreleri 24 saat süreyle saksagliptin ve sitagliptinin farklı konsantrasyonları ile (1, 5, 25, 50 ve 100 $\mu\text{g/mL}$) inkübe edildikten sonra hücre canlılık oranlarında meydana gelen % değişimler sırasıyla Şekil 1A ve Şekil 1B'de gösterilmiştir. A2780 hücrelerinde saksagliptinin tüm konsantrasyonlarının hücre canlılığını azalttığı ($P < 0.05$), sitagliptinin ise sadece 25, 50 ve 100 $\mu\text{g/mL}$ 'lik konsantrasyonda hücre canlılığında önemli azalmalara neden olduğu görüldü ($P < 0.05$). Saksagliptin ve sitagliptinin 24 saat süreyle uygulanmasından sonra PC-3 hücreleri üzerinde meydana getirdiği hücre canlılığı üzerindeki etkileri Şekil 2A ve 2B'de sunulmuştur. Hem sitagliptinin hem de saksagliptinin tüm konsantrasyonlarının (1 $\mu\text{g/mL}$ hariç) PC-3 hücre canlılığını azalttığı tespit edildi ($P < 0.05$).

LNCaP hücrelerine 24 saat süreyle 1, 5, 25, 50 ve 100 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda uygulanan saksagliptin ve sitagliptinin hücre canlılık oranlarında meydana gelen değişimler Şekil 3A ve şekil 3B'de sırası ile gösterilmiştir. Saksagliptinin 1 $\mu\text{g/mL}$ 'lik konsantrasyonu hariç olmak üzere diğer tüm konsantrasyonların LNCaP

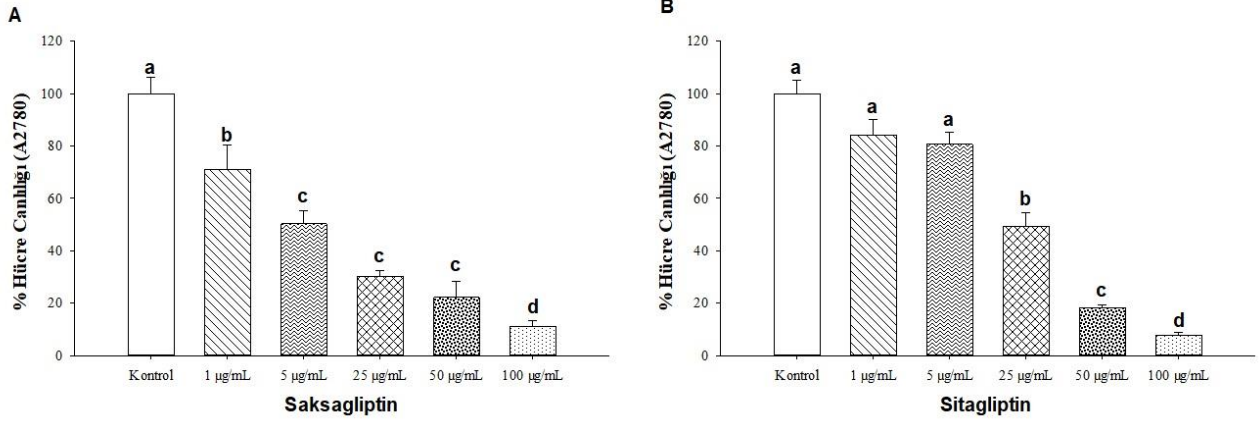
hücre canlılığını azalttığı ($P < 0.05$), Sitagliptinin ise sadece 25, 50 ve 100 $\mu\text{g/mL}$ 'lik konsantrasyonlarının LNCaP hücre canlılığında istatistiksel olarak önemli azalmalara neden olduğu belirlendi ($P < 0.05$).

Saksagliptin ve sitagliptinin MCF-7 hücreleri ile 24 saat inkübasyonu sonrası hücre canlılığında meydana getirdiği % canlılık oranları Şekil 4A ve 4B'de gösterilmiştir. Her iki ilacın (saksagliptin ve sitagliptin) kültür ortamına eklenen tüm konsantrasyonlarının MCF-7 hücre canlılığını önemli düzeyde azalttığı görüldü ($P < 0.05$).

24 saat süre ile sitagliptin ve saksagliptinin MTT assay sonuçlarına göre A2780, PC-3, LNCaP ve MCF-7 hücreleri için LogIC_{50} değerleri Tablo 1'de sunulmuştur. Tüm hücre tipleri için hesaplanan LogIC_{50} değerleri dikkate alındığında saksagliptinin en düşük konsantrasyonda hücrelerin %50'sini A2780 hücrelerinde öldürdüğü sitagliptinin ise en düşük konsantrasyonda MCF-7 hücrelerinin %50'sini öldürebileceği hesaplanmıştır.

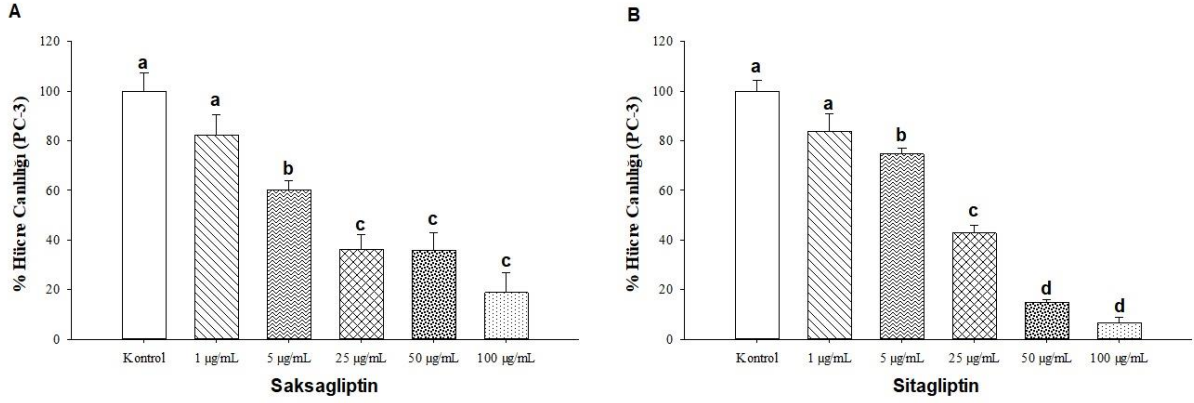
Tablo 1. Saksagliptin ve sitagliptinin GraphPad Prizm 6 programında A2780, PC-3, LNCaP ve MCF-7 hücreleri için hesaplanan LogIC_{50} ($\mu\text{g/mL}$) konsantrasyonları

Hücre Tipi	Saksagliptin	Sitagliptin
	LogIC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	LogIC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)
A2780	0.74	1.25
PC-3	1.07	1.12
LNCaP	1.33	1.15
MCF-7	0.86	0.43

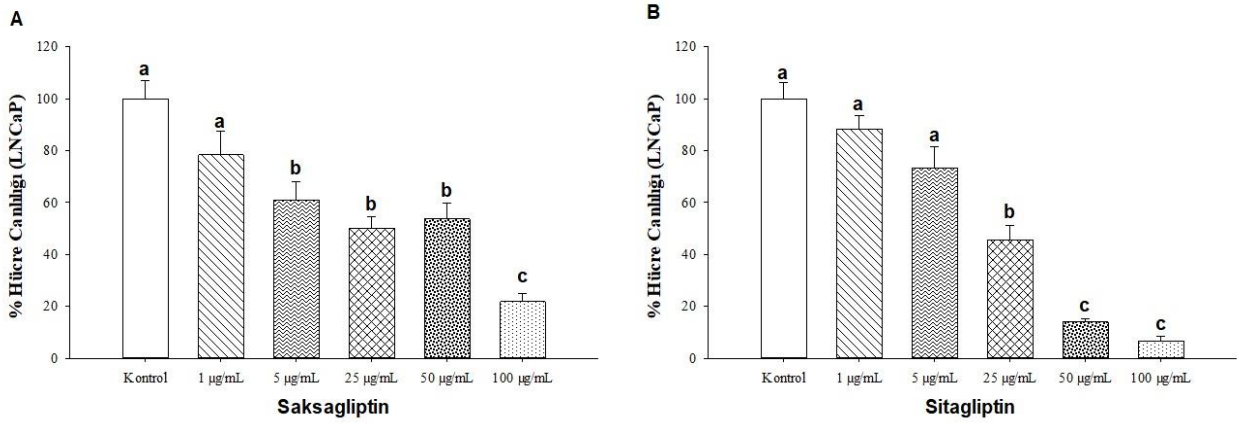


Şekil 1. A2780 hücre hattına saksagliptin (A) ve sitagliptin (B) uygulanmasından 24 saat sonra hücre canlılık oranlarında meydana gelen % değişiklikler

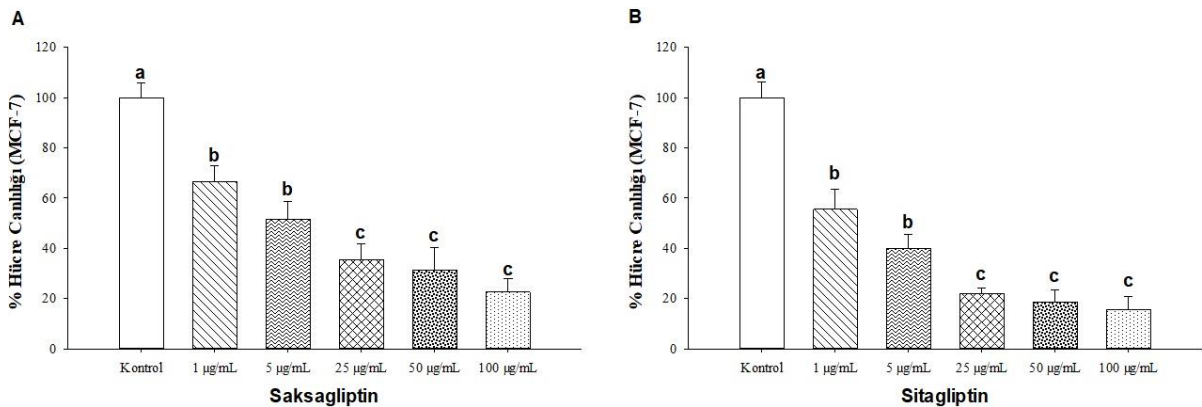
(Farklı harfler iki grup arasındaki farklılığı göstermektedir; a, b, c, d $P < 0.05$)



Şekil 2. PC-3 hücre hattına saksagliptin (A) ve sitagliptin (B) uygulanmasından 24 saat sonra hücre canlılık oranlarında meydana gelen % değişiklikler (Farklı harfler iki grup arasındaki farklılığı göstermektedir; $a,b,c,d P<0.05$)



Şekil 3. LNCaP hücre hattına saksagliptin (A) ve sitagliptin (B) uygulanmasından 24 saat sonra hücre canlılık oranlarında meydana gelen % değişiklikler (Farklı harfler iki grup arasındaki farklılığı göstermektedir; $a,b,c P<0.05$)



Şekil 4. MCF-7 hücre hattına saksagliptin (A) ve sitagliptin (B) uygulanmasından 24 saat sonra hücre canlılık oranlarında meydana gelen % değişiklikler (Farklı harfler iki grup arasındaki farklılığı göstermektedir; $a,b,c P<0.05$)

Tartışma

Günümüzde kanser tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu sitotoksiktir. Sitotoksik ilaçlar sadece kanser hücrelerine özgü olmayıp normal hücreleri de etkiledikleri bilinmekte ve dolayısıyla kanser tedavisinde umut verici bazı ajanlar vücuda zararlı da olabilmektedir. Bu nedenle kanser hücrelerine daha spesifik yeni ilaçların tasarlanması gerekmektedir. Antidiyabetik ilaçların tümör üzerindeki etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir. Diyabet tedavisinde kullanılan metformin ve peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör gama agonistleri gibi birçok antidiyabetik ilacın kanser hücrelerinde önemli antikanser özellikleri göstermiştir (17, 18). Araştırmacılar, DPP-4 inhibitörlerinin anti-kanser özelliğe sahip olduğunu bildirmektedir (19). Saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin ve alogliptin gibi DPP-4 inhibitörleri ile yapılan bir çalışmada, pankreatik hücre hatlarına karşı DPP-4 inhibitörlerinin önemli anti kanser aktiviteye sahip olduğu göstermiştir. Bir başka çalışmada (20) kolon kanseri oluşturulmuş sıçanlarda sitagliptinin, terapötik aralıkta kronik olarak uygulandığında kolon kanserini azalttığını göstermiştir. Son yıllardaki araştırmalar (15), GLP-1'in, nakledilen tümörler ve kolon kanseri hücre dizilerinde yararlı ve koruyucu bir rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca sitagliptin farelerde kardiyovasküler etkilere sahip olduğu ve iskemik kalp hastalıklarında iyileşmeye yardımcı olduğu gösterilmiştir (21, 22). Sıçanlar üzerinde yaptığımız bir çalışmada da renal iskemi/reperfüzyon hasarına karşı saksagliptinin güçlü antioksidan özelliklere sahip olduğu belirlenmiştir (23). Uzun süre sitagliptin ile tedavi edilen Tip2 diyabetli kadın hastalarda 1 yıldan daha fazla süreyle sitagliptin kullanımının meme kanserine yakalanma riskini azalttığı rapor edilmiştir (24). DPP-4, tümör ile ilişkili fibroblastlar tarafından eksprese edilen Fibroblast aktivasyon proteini (FAP) ile yüksek oranda ilişkili olduğu için (25), FAP'ın bir inhibitörü olan Vildagliptin'in (DPP-4 inhibitör ailesinin bir başka üyesi) akciğer tümörigenezisini inhibe ettiğini gösteren çalışmalar vardır (26). Bir başka çalışmada ise sitagliptin ve vildagliptinin insan kolon kanseri hücre canlılığını azalttığını rapor edilmiştir (27). Bizim çalışmamızda ise DPP-4 inhibitörü olarak bilinen sitagliptin ve saksagliptinin A2780, MCF-7, PC-3 ve

LNCaP hücre serilerinin canlılık oranlarında önemli azalmalar meydana getirdiği görüldü. A2780 hücrelerinde saksagliptinin çok daha küçük konsantrasyonlarda (1 ve 5 µg/mL) bile hücre canlılığını önemli düzeyde azalttığı görülürken, sitagliptinin daha yüksek konsantrasyonlarda (25, 50 ve 100 µg/mL) hücre canlılığında istatistiksel olarak anlamlı azalmaya neden olduğu tespit edildi. PC-3 (androjen reseptör bağımsız insan prostat kanser hücre hattı) kültür ortamına eklenen sitagliptin ve saksagliptinin 1 µg/mL dışındaki tüm konsantrasyonlarının anti-kanser aktiviteye sahip olduğu görüldü. Saksagliptin ve sitagliptinin PC-3 hücreleri için hesaplanan LogIC₅₀ konsantrasyonuna bakıldığında saksagliptinin daha düşük konsantrasyonda sitagliptinden daha etkili olduğu belirlendi. Androjen reseptör bağımlı insan prostat kanseri hücre hattına (LNCaP) uygulanan saksagliptin ve sitagliptinin benzer sitotoksik etkiye sahip olduğu görüldü. Ancak PC-3 hücrelerinin aksine, LNCaP hücrelerinde sitagliptinin hesaplanan LogIC₅₀ konsantrasyonunun saksagliptinden daha düşük olduğu belirlendi. Hem PC-3 hem de LNCaP hücre hattına uygulanan bu DPP-4 inhibitörlerinin her iki hücre hattında da benzer sitotoksik etki gösterdiği ve ilaçların androjen bağımsız bir mekanizma üzerinden etki gösterdiğini işaret etmektedir. Saksagliptin ve sitagliptinin MCF-7 hücreleri ile yapılan sitotoksite denemelerinde hem saksagliptinin hem de sitagliptinin tüm konsantrasyonlarının MCF-7 hücre canlılığını azalttığı görüldü. LogIC₅₀ konsantrasyonlarına bakıldığında MCF-7 hücrelerinde sitagliptinin saksagliptinden daha güçlü sitotoksik aktiviteye sahip olduğu söylenebilir. Ayrıca saksagliptinin en güçlü anti-kanser aktiviteye A2780 hücrelerinde, sitagliptinin ise MCF-7 hücrelerinde sahip olduğunu LogIC₅₀ hesaplamaları ile tespit edildi. Tüm bu bulgular hep birlikte değerlendirildiğinde bizim çalışmamızın bulguları mevcut literatürde farklı hücreler de DPP-4 inhibitörleri için ortaya konan anti-kanser aktivitenin insan meme, over ve prostat kanser hücre hatlarında da olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak DPP-4 inhibitörlerinin, kan şekeri düzeyini azaltıcı etkilerinin yanı sıra göstermiş olduğu anti-kanser etkiler neticesinde, kanserli Tip 2 Diyabetik hastalarda faydalı ve koruyucu bir rol oynayabileceğini bizlere düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Idorn T, Knop FK, Jorgensen MB, et al. Elimination and degradation of glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2457-2466.
2. Lund A, Knop FK, Vilsboll T. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: differences and similarities. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 407-414.
3. Vilsboll T, Agerso H, Krarup T, Holst JJ. Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 220-224.
4. Mentlein R, Gallwitz B, Schmidt WE. Dipeptidyl-peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1(7-36)amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum. *Eur J Biochem* 1993; 214: 829-835.
5. Marguet D, Baggio L, Kobayashi T, et al. Enhanced insulin secretion and improved glucose tolerance in mice lacking CD26. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 6874-6879.
6. Lambeir AM, Durinx C, Scharpe S, De Meester I. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003; 40: 209-294.
7. McIntosh CH, Demuth HU, Pospisilik JA, Pederson R. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: how do they work as new antidiabetic agents? *Regul Pept* 2005; 128: 159-165.

8. Behme MT, Dupre J, McDonald TJ. Glucagon-like peptide 1 improved glycemic control in type 1 diabetes. *BMC Endocr Disord* 2003; 3: 3.
9. Dupre J, Behme MT, Hramiak IM, et al. Glucagon-like peptide I reduces postprandial glycemic excursions in IDDM. *Diabetes* 1995; 44: 626-630.
10. Ahren B, Landin-Olsson M, Jansson PA, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2078-2084.
11. Ahren B, Simonsson E, Larsson H, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 869-875.
12. Kim D, Wang L, Beconi M, et al. (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine: A potent, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem* 2005; 48: 141-151.
13. Dinççađ N. Diabetes mellitus tanı ve tedavisinde güncel durum. *İç Hastalıkları Dergisi* 2011; 18: 181-223.
14. Fisman EZ, Tenenbaum A. Antidiabetic treatment with gliptins: focus on cardiovascular effects and outcomes. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 129.
15. Koehler JA, Kain T, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor activation inhibits growth and augments apoptosis in murine CT26 colon cancer cells. *Endocrinology* 2011; 152: 3362-3372.
16. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods* 1983; 65: 55-63.
17. Gu CJ, Cheng J, Zhang B, et al. Protopanaxadiol and metformin synergistically inhibit estrogen-mediated proliferation and anti-autophagy effects in endometrial cancer cells. *Am J Transl Res* 2017; 9: 4071-4082.
18. Mussin N, Oh SC, Lee KW, et al. Sirolimus and metformin synergistically inhibits colon cancer in vitro and in vivo. *J Korean Med Sci* 2017; 32: 1385-1395.
19. Nagel AK, Ahmed-Sarwar N, Werner PM, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated pancreatic carcinoma: A review of the FAERS database. *Ann Pharmacother* 2016; 50: 27-31.
20. Caderni G, Femia AP, Giannini A, et al. Identification of mucin-depleted foci in the unsectioned colon of azoxymethane-treated rats: Correlation with carcinogenesis. *Cancer Res* 2003; 63: 2388-2392.
21. Ye Y, Keyes KT, Zhang C, et al. The myocardial infarct size-limiting effect of sitagliptin is PKA-dependent, whereas the protective effect of pioglitazone is partially dependent on PKA. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 298: 1454-1465.
22. Read PA, Khan FZ, Heck PM, Hoole SP, Dutka DP. DPP-4 inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 195-201.
23. Tekin S, Beytur A, Cakir M, Sandal S. Protective effect of saxagliptin against renal ischemia/reperfusion injury in male rats. *Acta Physiologica* 2017; 221 (Supplement S714): 25-48.
24. Tseng CH. Sitagliptin may reduce breast cancer risk in women with type 2 diabetes. *Clin Breast Cancer* 2017; 17: 211-218.
25. Henry LR, Lee HO, Lee JS, et al. Clinical implications of fibroblast activation protein in patients with colon cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1736-1741.
26. Santos AM, Jung J, Aziz N, Kissil JL, Pure E. Targeting fibroblast activation protein inhibits tumor stromagenesis and growth in mice. *J Clin Invest* 2009; 119: 3613-3625.
27. Amritha CA, Kumaravelu P, Chellathai DD. Evaluation of anti cancer effects of DPP-4 inhibitors in colon cancer- An invitro study. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: 14-16.