DOI: 10.48305/jims.v44.i877.2276

مجله دانشکده پزشکی اصفهان — سال چهل و چهارم/شماره‌ی ۸۷۷/هفته‌ی چهارم مهر ۱۴۰۵

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۱/۲۷ — تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۰/۱۴ — تاریخ چاپ: ۱۴۰۵/۰۷/۳۰

تأثیر سیتاگلیپتین بر دوز روزانه انسولین، شاخص‌های قند خون و حملات هیپوگلیسمی در بیماران دیابت نوع ۱: یک کارآزمایی بالینی سه سوکور

مجتبی اکبری[۱]، همایون رحمتی[۱]، بهزاد شاکریان[۲]، مژگان گلبیدی[۱]، رویا عادل نیا[۱]، منصور سیاوش[۱]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: دیابت نوع ۱، یک بیماری خودایمنی با تخریب سلول‌های بتای پانکراس و کمبود انسولین است. سیتاگلیپتین، یک مهارکننده‌ی دیپپتیدیل پپتیداز-۴ (DPP-4)، فعالیت اینکرتین‌های اندوژن را تقویت می‌کند و در دیابت نوع ۲ کاربرد دارد. این مطالعه تأثیر سیتاگلیپتین بر کنترل قند خون، نیاز به انسولین و نشانگرهای التهابی را در بیماران دیابت نوع ۱ بررسی کرد.

روش‌ها: یک کارآزمایی تصادفی سه سوکور ۱۲ هفته‌ای در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد. ۳۲ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱ (سن ۶۰-۱۶ سال، مدت بیماری >۵ سال) به صورت تصادفی به دو گروه سیتاگلیپتین ۱۰۰ میلی‌گرم/روز (۱۶ نفر) و دارونما (۱۶ نفر) تقسیم شدند. پیامدها شامل میانگین قندخون هفتگی، دوز انسولین، HbA1c و سیتوکاین‌های التهابی (IFN-γ، IL-4) بودند. داده‌ها با آزمون‌های t زوجی، ANCOVA تحلیل شدند.

یافته‌ها: گروه سیتاگلیپتین کاهش معناداری در میانگین قند خون هفتگی (۳۹/۶- میلی‌گرم/دسی‌لیتر، P < ۰/۰۰۱) و سطح IFN-γ (P = ۰/۰۰۱) نسبت به دارونما نشان داد. تغییر معناداری در قند ناشتا، HbA1c، دوز انسولین یا IL-4 مشاهده نشد. عوارض جانبی بین دو گروه مشابه بود.

نتیجه‌گیری: سیتاگلیپتین کنترل روزانه قند خون را بهبود بخشید و IFN-γ را کاهش داد که نشان‌دهنده اثرات ضدالتهابی در دیابت نوع ۱ است. با این حال، بر HbA1c یا نیاز به انسولین تأثیر نداشت. مطالعات بلندمدت تر برای ارزیابی پیامدهای بالینی ضروری است.

واژگان کلیدی: دیابت نوع ۱؛ سیتاگلیپتین فسفات؛ کنترل گلیسمی؛ التهاب؛ قند خون

ارجاع: اکبری مجتبی، رحمتی همایون، شاکریان بهزاد، گلبیدی مژگان، عادل‌نیا رویا، سیاوش منصور. **تأثیر سیتاگلیپتین بر دوز روزانه انسولین، شاخص‌های قند خون و حملات هیپوگلیسمی در بیماران دیابت نوع ۱: یک کارآزمایی بالینی سه سوکور.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۵؛ ۴۴ (۸۷۷): ۲۲۷۶-۲۲۸۳.

مقدمه

دیابت، یک بیماری با شیوع گسترده و عوارض متعدد می‌باشد که بخش مهمی از هزینه‌های نظام سلامت در کشورهای مختلف را به خود اختصاص داده است (۱، ۲). دیابت نوع ۱ (T1DM) یک بیماری خودایمنی است که طی این بیماری کاهش سطح انسولین پلاسما به دلیل تخریب سلول‌های بتا پانکراس در اثر تعامل بین انواع ژن‌های مستعد کننده متفاوت و فاکتورهای محیطی رخ می‌دهد (۳). این بیماران شامل حدود ۵ تا ۱۰ درصد از کل بیماران دیابتی هستند و معمولاً در سن کمتر از سی سال مبتلا می‌شوند (٤).

پپتید شبه گلوکاگون ۱ (GLP-1)، پلی پپتید انسولینوتروپیک وابسته به گلوکز (GIP) و اینکرتین‌ها دسته‌ای از هورمون‌های روده‌ای هستند که با تحریک سلول‌های بتا پانکراس سبب افزایش ترشح انسولین، کاهش ترشح گلوکاگون، تحریک تکثیر سلول‌های بتا و مهار آپوپتوز آن‌ها می‌شود (۵). این هورمون‌ها به علت تجزیه توسط آنزیم‌ها نیمه عمر کوتاهی دارند (٦). داروهای کلاس مهارگر دی‌پپتیل پپتیداز ٤ داروهای جدیدی هستند که در درمان دیابت تیپ ۲ استفاده می‌شوند. این داروها آنزیم DPP4 که مولکول‌های هدف خود مانند GLP-1 را در آمینواسید آخر می‌شکنند و غیرفعال می‌کند را مهار می‌کند (۷).

این داروها به صورت گسترده مورد مطالعات کلینیکال در رابطه با تأثیر درمانی بر بیماران دیابت نوع ۲ قرار گرفته‌اند و تأثیرات معنادارشان

۱- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- گروه ایمونولوژی بیمارستان شریعتی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نجف آباد، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: منصور سیاوش: مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: msiavash@gmail.com

بر کنترل قند خون و نقش محافظتی‌شان بر سلول‌های بتا پانکراس اثبات شده است (۸). تاثیر عمده‌ای که این کلاس دارویی بر روی متابولیسم گلوکاگون دارد می‌تواند باعث کاهش ترشح گلوکاگون و در نتیجه کنترل قند خون شود. این داروها همچنین اثر محافظتی بر کلیه و قلب و عروق دارند و همچنین سبب کاهش التهاب می‌شوند (۹).

سیتاگلیپتین، یک دارو از این خانواده است که در حال حاضر به طور گسترده برای کنترل قند خون در بیماران دیابت تیپ ۲ استفاده می‌شود و در مطالعات سبب کاهش هموگلوبین A1c و کنترل قند خون در این بیماران شده است (۱۰).

در حال حاضر درمان اصلی دیابت نوع یک، تزریق انسولین است که سبب تنظیم قند خون، کاهش عوارض میکروواسکولار و ماکروواسکولار و کاهش مرگ و میر می‌شود. اما تنها ۱۴ درصد از کودکان مبتلا به این بیماری به معیار هموگلوبین A1c کمتر از ۷/۵ درصد که برای این بیماران تعیین شده، دست می‌یابند (۱۱). بنابراین، توسعه برخی استراتژی‌های جدید درمانی غیرانسولینی برای حفظ کنترل قند خون به منظور عدم افزایش وزن و کاهش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی در افراد مبتلا به دیابت تیپ یک ضروری است. در مطالعات انجام شده سیتاگلیپتین سبب بهبود کنترل قند خون و کاهش نیاز به انسولین می‌گردد (۱۲).

اگرچه مطالعاتی در مورد استفاده از این گروه دارویی جدید در چندین کشور دیگر انجام شده است، اما استفاده از این دارو به طور خاص هنوز در ایران به طور دقیق مورد بررسی قرار نگرفته است. بنابراین، ما در مطالعه‌ی حاضر به اثربخشی و ایمنی سیتاگلیپتین در افراد مبتلا به دیابت تیپ یک پرداختیم.

روش‌ها

طراحی مطالعه

این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده، سه سوکور (بیماران، محققین، و ارزیابان) با گروه دارونما بود که از سال ۱۳۹۹ تا ۱۴۰۰ در مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد. پروتکل پژوهش توسط کمیته اخلاق دانشگاه تأیید شد (IR.MUI.MED.REC.1399.974). ثبت اولیه مطالعه در پایگاه ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT20080902001181N3) صورت گرفت.

جامعه هدف: ۳۲ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱ (بر اساس معیارهای تشخیصی انجمن دیابت آمریکا) با دامنه‌ی سنی ۱۶ تا ۶۰ سال که حداقل ۶ ماه پیش از شروع مطالعه، تحت درمان با انسولین بودند.

معیارهای ورود:

۱. سن بین ۱۶ تا ۶۰ سال.

۲. مدت زمان تشخیص بیماری کمتر از ۵ سال.

۳. شاخص توده‌ی بدنی بالاتر از ۱۸ kg/m^2.

۴. عدم ابتلا به نارسایی کلیوی یا کبدی.

۵. عدم بارداری یا برنامه‌ریزی برای بارداری در طول مطالعه.

معیارهای خروج:

۱. بروز بارداری در طول مطالعه.

۲. سابقه‌ی مصرف سیتاگلیپتین در ۶ ماه پیش از مطالعه.

۳. سابقه‌ی حساسیت به سیتاگلیپتین یا اجزای دارونما.

۴. عدم همکاری در ثبت منظم داده‌ها یا پیگیری جلسات.

۵. بروز بیماری‌های حاد (مانند عفونت شدید یا سکته) در طول مطالعه.

روش تصادفی‌سازی و کورسازی

شرکت‌کنندگان به صورت تصادفی با استفاده از نرم‌افزار Random Allocation Software (نسخه‌ی ۲.۰) به دو گروه ۱۶ نفره تقسیم شدند و بمدت ۱۲ هفته تحت مداخله بودند:

گروه مداخله: دریافت روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم سیتاگلیپتین خوراکی.

گروه کنترل: دریافت دارونمای همسان (از نظر شکل، رنگ، اندازه و بسته‌بندی).

تخصیص گروه‌ها با استفاده از پاکت‌های مهر و موم شده به صورت مرکزی مدیریت شد. بیماران، محققین اجرایی، و ارزیابان از تخصیص گروه‌ها بی‌اطلاع بودند.

پروتکل مداخله و پیگیری

در ابتدای مطالعه و پیش از شروع هر گونه مداخله دارویی، ارزیابی‌های پایه انجام شد. شرکت‌کنندگان به مدت یک هفته، قند خون خود را پنج بار در روز (قبل از صبحانه، قبل از ناهار، قبل از شام، دو ساعت پس از صبحانه و دو ساعت پس از ناهار) با استفاده از دستگاه گلوکومتر شخصی اندازه‌گیری و ثبت نمودند. همزمان، پارامترهای بالینی شامل وزن، قد (برای محاسبه شاخص توده‌ی بدنی) و دور کمر هر فرد نیز اندازه‌گیری شد. به طور ویژه، یک نمونه خون ناشتا از هر شرکت‌کننده در این مرحله اولیه اخذ گردید. بر روی این نمونه خون اولیه، آزمایش‌های قند خون ناشتا (FBS)، هموگلوبین A1c (HbA1c)، کراتینین، ALT (آلانین آمینوترانسفراز)، پپتید C، اینترلوکین-۴ (IL-4) و اینترفرون گاما (IFN-γ) انجام پذیرفت.

سپس دوره مداخله اصلی آغاز شد که به مدت دقیق ۱۲ هفته به طول انجامید. در طول این ۱۲ هفته، دوز روزانه انسولین مصرفی توسط هر بیمار (بر حسب واحد در روز یا Unit/day) به دقت ثبت و پیگیری شد. همچنین، میانگین هفتگی مقادیر قند خون (بر حسب mg/dL) که از طریق پایش منظم توسط بیماران استخراج می‌شد،

مورد رصد قرار گرفت.

در پایان هفته دوازدهم مداخله (هفته پایانی دوره)، مجموعه کاملی از ارزیابی‌ها مجدداً تکرار شد. شرکت‌کنندگان بار دیگر قند خون خود را به همان روش و با همان فرکانس پنج بار در روز طی یک هفته اندازه‌گیری و ثبت کردند. اندازه‌گیری‌های بالینی شامل وزن، دور کمر و محاسبه شاخص توده بدنی نیز در این ویزیت پایان دوره انجام شد. به طور حیاتی، یک نمونه خون ناشتای دوم از تمامی شرکت‌کنندگان اخذ گردید. بر روی این نمونه خون پایان مداخله، دقیقاً همان مجموعه آزمایش‌های انجام شده بر روی نمونه اولیه، یعنی اندازه‌گیری قند خون ناشتا، هموگلوبین A1c، کراتینین، ALT، پپتید C، اینترلوکین-٤ و اینترفرون گاما، مجدداً انجام پذیرفت.

در بخش آزمایشگاهی، نمونه‌های خون اخذ شده (هم در ابتدا و هم در پایان مطالعه) جهت اندازه‌گیری مارکرهای ایمنولوژیک (IL-4 و IFN-γ) پردازش شدند. برای این منظور، ابتدا نمونه‌های خون سانتریفیوژ شدند (۲۵۰۰ دور بر دقیقه به مدت ٦ تا ۷ دقیقه). سپس سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی (Peripheral blood mononuclear cell) PBMC با استفاده از روش گرادیان غلظت فایکول (با چگالی ۱/۰۷۷) و سانتریفیوژ (g×٤۰۰ به مدت ۲۰ دقیقه) جداسازی گردیدند. این سلول‌های جداشده در محیط کشت مناسب قرار گرفته و با استفاده از میتوژن‌های PMA و یونومایسین تحریک شدند. پس از یک دوره انکوباسیون ٦ تا ۸ ساعته در شرایط استاندارد (دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد و ۵٪ CO_2)، مایع رویی محیط کشت جمع‌آوری شد. سطح سیتوکاین‌های اینترلوکین-٤ و اینترفرون گاما در این مایع رویی، مطابق با دستورالعمل کیت‌های الایزا مورد سنجش قرار گرفتند.

تجزیه و تحلیل آماری:

داده‌ها پس از جمع‌آوری، وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۵ (version 25, IBM Corporation, Armonk, NY) شده و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. داده‌های کمی بصورت میانگین و انحراف معیار و داده‌های کیفی بصورت فراوانی و درصد گزارش شدند. جهت مقایسه‌ی میانگین متغیرها در دو گروه از آزمون Independent samples T-test و مقایسه آنها قبل و بعد از انجام مداخله از آزمون Paired samples T-test استفاده شد. در مورد متغیرهای کمی در صورت عدم پیروی از توزیع نرمال از آزمون Mann-Whitney استفاده گردید. برای بررسی نرمالیتی متغیرها از آزمون Shapiro-Wilk استفاده گردید. جهت بررسی اندازه اثر و مقایسه دو گروه با کنترل مقادیر پایه از آزمون ANCOVA استفاده گردید. در تمام تحلیل‌ها P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

اطلاعات دموگرافیک بیماران در جدول ۱ نشان داده شده است. میان دو گروه تفاوت واضحی وجود نداشت. طی مطالعه ۱ نفر از هر گروه همکاری خود را ادامه ندادند.

میانگین میزان مصرف انسولین در ابتدای مطالعه در گروه مورد ۱۹/۲۲±۵۱/٦٤ و در گروه شاهد ۲۲/٤۳±٤۹/۷۱ بود. بعد از سه ماه مصرف انسولین در گروه مورد میزان مصرف انسولین تغییر قابل ملاحظه‌ای نداشت و از ۱۹/۲۲±۵۱/٦٤ به ۱٦/۹۰±٤۸/۰۰ کاهش یافت (P = ۰/۰۸). این میزان در گروه شاهد از ۲۲/٤۳±٤۹/۷۱ قبل مطالعه به ۲۳/٤۱±٤۷/٦٤ تغییر یافت (P = ۰/۲۱).

دور شکم و وزن در هیچ یک از دو گروه تغییرات واضحی نداشت. تغییرات قند خون ناشتا، کراتینین، c-peptide و هموگلوبین A1C از نظر آماری معنا دار نبودند. میزان تغییر میانگین قند خون

جدول ۱. خصوصیات جمعیت شناختی افراد مورد مطالعه در بدو ورود به تفکیک گروه

خصوصیات		گروه‌های مورد مطالعه: گروه مداخله (سیتاگلیپتین) ۱٦ نفر	گروه‌های مورد مطالعه: گروه کنترل (دارونما) ۱٦ نفر	P
سن (سال)		۲۰/۹ ± ۶/۵	۱۹/۶ ± ۴/۱	۰/۴۹۹
جنس (مرد/زن)		۷ / ۹	۹ / ۷	۰/۴۸۰
وضعیت تأهل (مجرد/متأهل)		۲ / ۱۴	۴ / ۱۲	۰/۶۵۴
شاخص توده‌ی بدنی (Kg/m2)		۲۱/۰ [۱۸/۳ - ۲۳/۱]	۲۱/۸ [۱۹/۲ - ۲۵/۸]	۰/۲۳۴
سطح تحصیلات	دیپلم و پایین‌تر	۱۰ (۶۲/۵)	۹ (۵۶/۳)	۰/۵۴۲
	فوق دیپلم	۲ (۱۲/۵)	۴ (۲۵/۰)	
	لیسانس	۴ (۲۵/۰)	۲ (۱۲/۵)	
	فوق لیسانس	۰	۱ (۶/۳)	
طول مدت دیابت		۳/۰ [۲/۷۰ - ۴/۲۵]	۴/۰ [۲/۲۵ - ۴/۷۵]	۰/۸۰۴

داده‌ها بصورت میانگین ± انحراف معیار ، میانه [دامنه بین چارکی] ، تعداد و تعداد (درصد) گزارش شده است.

مقادیر P با آزمون‌های Independent Samples T-test، Mann–Whitney، Chi-square و Fisher's Exact Test بدست آمده است.

http://jims.mui.ac.ir

جدول ۲. میانگین و روند ویژگی‌های بالینی و پاراکلینیکی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه

خصوصیات		اندازه مقادیر پایه (قبل از شروع مداخله) و پیگیری نهایی				
		قبل از مداخله	پس از اتمام مداخله	اندازه تغییرات (میانگین ± انحراف معیار)	P**	P***
دوز انسولین مصرفی (Unit/day)	گروه مداخله (سیتاگلیپتین)	۵۱/۶۴±۱۹/۲۲	۴۸/۰۰±۱۶/۹۰	– ۳/۶ ± ۱/۹	۰/۰۸۵	۰/۵۷۵
	گروه کنترل (دارونما)	۴۹/۷۱±۲۲/۴۳	۴۷/۶۴±۲۳/۴۱	– ۲/۱ ± ۱/۶	۰/۲۱۹	
	P*	۰/۷۹۶	۰/۹۶۳	۰/۵۴۰		
میانگین هفتگی قند خون (mg/dL)	گروه مداخله (سیتاگلیپتین)	۲۲۷/۰ ± ۶۳/۹	۱۸۷/۴ ± ۵۵/۵	– ۳۹/۶ ± ۵/۷	< ۰/۰۰۱	۰/۰۳۶
	گروه کنترل (دارونما)	۲۴۷/۹ ± ۸۰/۰	۲۳۱/۱ ± ۶۹/۵	– ۱۶/۸ ± ۱۳/۰	۰/۲۲۱	
	P*	۰/۴۵۱	۰/۰۷۷	۰/۱۲۱		
قند خون ناشتا (mg/dL)	گروه مداخله (سیتاگلیپتین)	۲۶۸/۶±۱۴۱/۳	۲۰۸/۹±۱۱۸/۲	– ۵۹/۸ ± ۳۳/۲	۰/۰۹۵	۰/۴۵۸
	گروه کنترل (دارونما)	۲۲۰/۱±۷۶/۹	۲۰۵/۲±۹۰/۰	– ۱۴/۹ ± ۱۳/۷	۰/۲۹۹	
	P*	۰/۲۳۷	۰/۹۲۸	۰/۲۲۲		
هموگلوبین A1c (درصد)	گروه مداخله (سیتاگلیپتین)	۱۰/۶ ± ۳/۲	۹/۷ ± ۲/۵	– ۰/۸۶ ± ۰/۵۰	۰/۱۰۹	۰/۱۴۵
	گروه کنترل (دارونما)	۱۱/۲ ± ۳/۰	۱۱/۱ ± ۳/۲	– ۰/۱۰ ± ۰/۴۰	۰/۸۰۸	
	P*	۰/۳۵۳	۰/۲۰۲	۰/۲۴۶		
کراتینین (mg/dL)	گروه مداخله (سیتاگلیپتین)	۰/۹۶ ± ۰/۱۸	۰/۹۷ ± ۰/۱۹	۰/۰۱ ± ۰/۰۳	۰/۷۱۸	۰/۳۱۷
	گروه کنترل (دارونما)	۰/۹۶ ± ۰/۱۴	۱/۰۲ ± ۰/۲۴	۰/۰۶ ± ۰/۰۴	۰/۱۶۳	
	P*	۰/۶۰۸	۰/۴۸۹	۰/۳۰۴		
ALT (U/L)	گروه مداخله (سیتاگلیپتین)	۱۰/۸۶ ± ۸/۸۴	۱۹/۵۷ ± ۱۵/۶۸	۸/۷ ± ۳/۸	۰/۰۳۷	۰/۲۱۸
	گروه کنترل (دارونما)	۱۴/۴۳ ± ۷/۶۰	۱۶/۷۱ ± ۷/۴۱	۲/۳ ± ۱/۸	۰/۲۳۵	
	P*	۰/۱۹۶	۰/۵۴۳	۰/۱۳۶		
پپتید c (ng/mL)	گروه مداخله (سیتاگلیپتین)	۰/۲۵ ± ۰/۳۶	۰/۲۲ ± ۰/۳۲	– ۰/۰۳ ± ۰/۰۴	۰/۴۰۳	۰/۵۵۴
	گروه کنترل (دارونما)	۰/۷۰ ± ۱/۴۰	۰/۶۳ ± ۱/۱۳	– ۰/۰۶ ± ۰/۱۶	۰/۷۰۲	
	P*	/۲۲۹۰	۰/۱۹۹	۰/۸۴۳		
اینترلوکین-۴ (pg/mL)	گروه مداخله (سیتاگلیپتین)	۲۰/۲۶ ± ۳۹/۹۶	۸/۳۹ ± ۱۱/۸۵	– ۱۱/۹ ± ۱۱/۳	۰/۳۱۲	۰/۶۹۳
	گروه کنترل (دارونما)	۵/۹۳ ± ۴/۴۴	۷/۰۶ ± ۴/۴۵	۱/۱ ± ۱/۰	۰/۳۰۷	
	*P	۰/۲۰۳	۰/۶۹۷	۰/۲۶۱		
اینترفرون گاما (pg/mL)	گروه مداخله (سیتاگلیپتین)	۰/۰۲ ± ۰/۰۳	۰/۰۵ ± ۰/۰۳	۰/۰۳ ± ۰/۰۱	۰/۰۰۱	۰/۵۸۱
	گروه کنترل (دارونما)	۰/۰۳ ± ۰/۰۵	۰/۰۷ ± ۰/۰۹	۰/۰۴ ± ۰/۰۱	۰/۰۱۵	
	*P	۰/۴۹۳	۰/۳۵۷	۰/۴۲۶		

*: Independent Samples T-test **:Paired Samples T-test ***: ANCOVA

هفتگی بعد از انجام مداخله در گروه مورد به طور معنی‌داری کاهش داشت (P < ۰/۰۰۱). این تغییرات در گروه شاهد اختلاف معنی‌داری نداشت (P = ۰/۲۲).

میزان اینترفرون گاما به طور معنی‌داری در هر دو گروه کاهش داشت، اما به طور معنی‌داری بهبودی بیشتری در گروه مورد مشاهده شد (P = ۰/۰۰۱ در گروه مورد و P = ۰/۰۱ در گروه شاهد).

سطح اینترلوکین-٤ در هر دو گروه تغییر قابل ملاحظه‌ای نداشت (P = ۰/۳۱ در گروه مورد و P = ۰/۳۰ در گروه شاهد) (جدول ۲).

بحث

هدف از اجرای این مطالعه، تعیین تـأثیر سیتاگلیپتین بر شاخص‌های قند خون و دوز انسولین مصرفی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ بود.

طی مطالعه‌ی حاضر، مصرف سیتاگلیپتین بـــه مدت ۳ ماه باعث کاهش میانگین هفتگی قند خون بیماران و کاهش اینترفرون گاما به عنوان یک مارکر التهابی شد؛ با این حال اثر معنی‌داری روی قند خون ناشتا، هموگلوبین A1C و میزان انسولین مصرفی ندارد، که منطبق بر مطالعاتی است که پیش از این انجام شده است (۱۳).

مشـابه با مطالعات قبلی، کراتینین در مطالعه‌ی حاضـر نیز افزایش مختصری داشته و تغییر قابل ملاحظه‌ای نداشته است (۱٤). همچنین هیچ عارضـه‌ی جانبی در بیمارانی که سـیتاگلیپتین مصـرف می‌کردند گزارش نشـد. کاهش قند خون بیماران در مطالعه‌ی قبلی که به مدت یک ماه روی بیماران انجام شـده بود نیز گزارش شـد (۱۲) اما در مطالعه‌ای که توسـط Garg و همکاران انجام شـد، هیچ تغییری در کنترل قند خون، وزن، میزان انسولین مصرفی و هموگلوبین A1C پس از چهار ماه مصرف ایجاد نشد (۱۳).

دور شـکم و وزن در بیماران گروه مورد هیچ تغییری نداشـت که مشـابه مقالات قبلی بود. در گروه سـیتاگلیپتین تغییر میزان پپتید C، در مقایسـه با گروه شـاهد غیر قابل توجه بوده اسـت. به نظر می‌رسـد به علت کوتاه بودن زمان مطالعه فرصت لازم برای نئوژنز سلولهای بتا و افزایش ترشح انسولین ایجاد نشد.

همچنین در مطالعات حیوانی نشـان داده شـده اسـت که مصـرف سـیتاگلیپتین، سـبب کاهش التهاب و بهبود نئوژنز جزایر لانگرهانس و بقای سـلول‌های بتا می‌شـود (۱۵، ۱٦). همچنین در مطالعه‌ی دیگری نشـان داده شـد، درمان دارویی سیتاگلیپتین همراه با گابا و امپرازول از بروز دیابت نوع ۱ جلوگیری می‌کند و باعث افزایش سـطح انسـولین پپتید C، و کاهش سطح انسولین می‌شود (۱۷).

در مطالعه‌ی حاضـر، سـطح خونی اینترفرون گاما در هر دو گروه کاهش معناداری داشت. می‌دانیم که سلول‌های بتای پانکراس می‌توانند حتی تحت شـــرایط خودایمنی طولانی‌مدت و اســـترس متابولیک در بیماران دیابت نوع ۱ تجدید شـوند. در مطالعات قبلی نشـان داده شـد که مصـــرف ســـیتاگلیپتین از طریق تنظیم کردن ســـلول‌های ایمنی Tیاری‌رســـان۱(Th1)، تنظیم کردن ســـیتوکین‌های ســـلول‌های T یاری‌رســـان۲(Th2)، ترویج تکثیر ســـلول T تنظیمی و کاهش تولید اینترلوکین- ۱۷ خود ایمنی را هـدف قرار می‌دهـد (۱۸). DPP-4 پروتئین سـطح سـلولی لنفوسـیت CD26 اسـت که به عنوان نشـانگر برای فعال شـدن سـلول T عمل می‌کند (۱۹). مهار DPP-4 سـلول‌های T تنظیمی را افزایش می‌دهد. زیرجمعیتی از لنفوسـیت‌ها که با سـطح بالای بیان CD26 در سـطح آنها مشـخص می‌شـود با ترشـح پروفایل سایتوکاین Th1 مرتبط است (۲۰).

سـطح مارکر CD26 با شـدت بیماری‌های خودایمنی در ارتباط مسـتقیم می‌باشـد و مطالعات نشـان می‌دهند با بلاک کردن فعالیت DPP4 می‌توان از فعالیت این بیماری‌ها کم کرد (۲۱، ۲۲). همچنین در مطالعات این دارو ها نسبت سلول‌های CD8+ T به سلول‌های T CD4+ در غدد لنفاوی، پانکراس و التهاب کلیه موش‌های دیابتی نوع ۱ را کاهش دادند (۲۳، ۲٤). افزایش سـطح سـیتوکین‌های التهابی در جزایر پانکراس در طی فرایند التهاب در انسـان و حیوانات مبتلا به دیابت تیپ۱ یافت می‌شود (۲۵). سیتوکین‌های Th1 (اینترفرون گاما، TNFα، اینترلوکین- ۲ و غیره) ایمنی سـلولی را فعال می‌کنند، در حالی که سـیتوکین‌های Th2 (اینترلوکین- ٤ و ۱۰ و غیره) ایمنی هومورال را فعال می‌کنند (۲٦). تولید نامتعادل این سیتوکین‌ها به طور مستقیم با پاتوژنز دیابت نوع ۱ مرتبط است (۲۷).

در مطالعات قبلی نشـان داده شـده اسـت که سـطح اینترفرون گاما در جزایر لانگرهانس با مصـرف سـیتاگلیپتین کاهش قابل ملاحظه‌ای داشـته اسـت. همچنین کاهش سـطوح اینترلوکین- ۱۷ و TNF-α نیز مشـاهده شـد (۲۸). در مطالعه‌ی حاضـر، سـطح اینترلوکین- ٤ تغییر معناداری نداشـت. به نظر می‌رسـد مصـرف سـیتاگلیپتین سـبب کاهش ایمنی سـلولی در روند پاتوژنز بیماری می‌شـود اما اثری روی ایمنی هومورال در سیر بیماری‌زایی دیابت تیپ ۱ ندارد.

از جمله محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به حجم نمونه‌ی پایین اشاره کرد. همچنین مدت زمان پیگیری بیماران کوتاه بوده است. سـوم، پروتکل ما تمامی عوامل اثرگذار بر قند خون مانند فعالیت فیزیکی و تغذیه را در نظر نمی‌گیرد. از طرف دیگر افراد با سـن پایین به دلیل نبود شـواهد کافی مبنی بر ایمنی دارو در آن‌ها مورد بررسـی قرار نگرفتند.

لذا مطالعه‌ی بیشتر با حجم نمونه بالاتر و مدت پیگیری بیشتر برای ارزیابی پیامدهای بالینی و عوارض جانبی ضروری به نظر می‌رسد.

نتیجه‌گیری

در مجموع، این کارآزمایی ۱۲ هفته‌ای نشـان داد سیتاگلیپتین کنترل روزانه قند خون را بهبود می‌بخشـد و IFN-γ را کاهش می‌دهد، که حاکی از اثرات ضـدالتهابی بالقوه در دیابت نوع ۱ اسـت؛ اما بر HbA1c، قند خون ناشتا و نیاز به انسولین اثر معنادار نداشت. با توجه به نمونه کوچک، مدت کوتاه مداخله و اسـتفاده از پیامدهای جانشـین، این نتایج را نباید به معنای اثربخشی بالینی قطعی یا جایگزینی انسولین تفسیر کرد. مطالعات بزرگ‌تر و بلندمدت‌تر با پیامدهای بالینی سـخت، از جمله حملات هیپوگلیسـمی، عملکرد سـلول بتا و ایمنی قلبی- عروقی، برای تعیین جایگاه درمانی سیتاگلیپتین در دیابت نوع ۱ ضروری است.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه با کد ۳۹۹۸۷۶ می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسیده است. بدین‌وسیله از کلیه شرکت‌کنندگان در این مطالعه و همچنین کارکنان محترم مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم و خیریه جانان که در جهت اجرای این طرح پژوهشی همکاری داشتند و همچنین از شرکت داروسازی عبیدی که تأمین دارو و دارونما را بر عهده داشت تشکر و قدردانی می‌شود.

References

1. Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. Diabetes Obes Metab 2020; 22(Suppl 1): 3–15.
2. Khamseh ME, Sepanlou SG, Hashemi-Madani N, Joukar F, Mehrparvar AH, Faramarzi E, et al. Nationwide Prevalence of Diabetes and Prediabetes and Associated Risk Factors Among Iranian Adults: Analysis of Data from PERSIAN Cohort Study. Diabetes Ther 2021; 12(11): 2921–38.
3. Aghanouri Z, Siavash M, Mombeini H, Monfared M, Mojahedi M, Ilkhani R. Extended honeymoon period in a type 1 diabetic child by Iranian Traditional Medicine treatments, a case report. Prim Care Diabetes 2017; 11(6): 583–5.
4. Divers J, Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Isom S, Dabelea D, Dolan L, et al. Trends in Incidence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Youths - Selected Counties and Indian Reservations, United States, 2002-2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69(6): 161–5.
5. Baggio LL, Drucker DJ. Therapeutic approaches to preserve islet mass in type 2 diabetes. Annu Rev Med 2006; 57: 265–81.
6. Orskov C, Wettergren A, Holst JJ. Biological effects and metabolic rates of glucagonlike peptide-1 7-36 amide and glucagonlike peptide-1 7-37 in healthy subjects are indistinguishable. Diabetes 1993; 42(5): 658–61.
7. Hopsu-Havu VK, Glenner GG. A new dipeptide naphthylamidase hydrolyzing glycyl-prolyl-beta-naphthylamide. Histochemie 1966; 7(3): 197–201.
8. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology. 2007; 132(6): 2131–57.
9. Verspohl EJ. Novel therapeutics for type 2 diabetes: incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Pharmacol Ther 2009; 124(1): 113–38.
10. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibition with sitagliptin: a new therapy for type 2 diabetes. Expert Opin Investig Drugs 2007; 16(4): 533–45.
11. McKnight JA, Wild SH, Lamb MJE, Cooper MN, Jones TW, Davis EA, et al. Glycaemic control of Type 1 diabetes in clinical practice early in the 21st century: an international comparison. Diabet Med 2015; 32(8): 1036–50.
12. Ellis SL, Moser EG, Snell-Bergeon JK, Rodionova AS, Hazenfield RM, Garg SK. Effect of sitagliptin on glucose control in adult patients with Type 1 diabetes: a pilot, double-blind, randomized, crossover trial. Diabet Med 2011; 28(10): 1176–81.
13. Garg SK, Moser EG, Bode BW, Klaff LJ, Hiatt WR, Beatson C, et al. Effect of sitagliptin on post-prandial glucagon and GLP-1 levels in patients with type 1 diabetes: investigator-initiated, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Endocr Pract 2013; 19(1): 19–28.
14. Nagao M, Sasaki J, Sugihara H, Tanimura-Inagaki K, Harada T, Sakuma I, et al. Efficacy and safety of sitagliptin treatment in older adults with moderately controlled type 2 diabetes: the STREAM study. Sci Rep 2023; 13(1): 134.
15. Conarello SL, Li Z, Ronan J, Roy RS, Zhu L, Jiang G, et al. Mice lacking dipeptidyl peptidase IV are protected against obesity and insulin resistance. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003; 100(11): 6825–30.
16. Pospisilik JA, Martin J, Doty T, Ehses JA, Pamir N, Lynn FC, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats. Diabetes 2003; 52(3): 741–50.
17. Liu Y, Chen H, Li H, Li L, Wu J, Li H. Effect and safety of adding metformin to insulin therapy in treating adolescents with type 1 diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 10 randomized controlled trials. Front Endocrinol (Lausanne) 2022: 13: 878585.
18. Shao S, Xu Q, Yu X, Pan R, Chen Y. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and their potential immune modulatory functions. Pharmacol Ther 2020; 209: 107503.
19. Zhao Y, Yang L, Xiang Y, Liu L, Huang G, Long Z, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains β-cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(5): E876–80.
20. Willheim M, Ebner C, Baier K, Kern W, Schrattbauer K, Thien R, et al. Cell surface characterization of T lymphocytes and allergen-specific T cell clones: correlation of CD26 expression with T(H1) subsets. J Allergy Clin Immunol 1997; 100(3): 348–55.
21. Bank U, Heimburg A, Helmuth M, Stefin S, Lendeckel U, Reinhold D, et al. Triggering endogenous immunosuppressive mechanisms by combined targeting of Dipeptidyl peptidase IV (DPIV/CD26) and Aminopeptidase N (APN/ CD13)--a novel approach for the treatment of inflammatory bowel disease. Int Immunopharmacol 2006; 6(13): 1925–34.
22. Hafler DA, Fox DA, Manning ME, Schlossman SF, Reinherz EL, Weiner HL. In vivo activated T lymphocytes in the peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. N Engl J Med 1985; 312(22): 1405–11.

23. Vargová L, Zacharovová K, Dovolilová E, Vojtová L, Cimburek Z, Saudek F. The effects of DPP-IV inhibition in NOD mice with overt diabetes. Folia Biol (Praha) 2013; 59(3): 116–22.
24. Kim S-J, Nian C, McIntosh CHS. Sitagliptin (MK0431) inhibition of dipeptidyl peptidase IV decreases nonobese diabetic mouse CD4+ T-cell migration through incretin-dependent and -independent pathways. Diabetes 2010; 59(7): 1739–50.
25. Navarro Ueda Yaochite J, Caliari-Oliveira C, Rodrigues Davanso M, Carlos D, Ribeiro Malmegrim KC, de Barros Cardoso CR, et al. Dynamic changes of the Th17/Tc17 and regulatory T cell populations interfere in the experimental autoimmune diabetes pathogenesis. Immunobiology. 2013; 218(3): 338–52.
26. Rabinovitch A. An update on cytokines in the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Metab Rev 1998; 14(2): 129–51.
27. van Belle TL, Coppieters KT, von Herrath MG. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. Physiol Rev 2011; 91(1): 79–118.
28. Davanso MR, Caliari-Oliveira C, Couri CEB, Covas DT, de Oliveira Leal AM, Voltarelli JC, et al. DPP-4 Inhibition Leads to Decreased Pancreatic Inflammatory Profile and Increased Frequency of Regulatory T Cells in Experimental Type 1 Diabetes. Inflammation 2019; 42(2): 449–62.

DOI: *10.48305/jims.v44.i877.2276*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 44, No. 877, 4th Week, October 2026**

Received: 16.04.2025 Accepted: 04.01.2026 Published: 22.10.2026

The Effect of Sitagliptin on Total Daily Insulin Dose, Glycemic Indices, and Hypoglycemic Episodes in Patients with Type 1 Diabetes: A Triple-Blind Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial

Mojtaba Akbari[1], Homayoun Rahmati[1], Behzad Shakerian[2], Mojgan Golbidi[1], Roya Adelnia[1], Mansour Siavash[1]

Original Article

Abstract

Background: Type 1 diabetes mellitus is an autoimmune disorder characterized by pancreatic β-cell destruction and insulin deficiency. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor, enhances endogenous incretin activity and is widely used in type 2 diabetes. This study evaluated the effects of sitagliptin on glycemic control, insulin requirements, and inflammatory markers in T1DM patients.

Methods: A 12-week, randomized, triple-blind, placebo-controlled trial was conducted at Isfahan University of Medical Sciences. Thirty-two T1DM patients (aged 16–60 years, disease duration <5 years) were randomized to receive sitagliptin 100 mg/day (n = 16) or placebo (n = 16). Outcomes included weekly blood glucose levels, insulin dose, HbA1c, and inflammatory cytokines (IFN-γ, IL-4). Data were analyzed using Paired T-tests, ANCOVA.

Findings: The sitagliptin group showed a significant reduction in weekly mean blood glucose (−39.6 mg/dL, $P < 0.001$) and IFN-γ levels ($P = 0.001$) compared to placebo. No significant changes were observed in fasting glucose, HbA1c, insulin dose, or IL-4 levels. Adverse events were comparable between groups.

Conclusion: Sitagliptin improved daily glycemic variability and reduced IFN-γ, suggesting anti-inflammatory effects in T1DM. However, it did not alter HbA1c or insulin requirements. Longer-term studies are needed to assess clinical outcomes.

Keywords: Diabetes Mellitus, Type 1; Sitagliptin Phosphate; Glycemic Control; Inflammation; Blood Glucose

Citation: Akbari M, Rahmati H, Shakerian B, Golbidi M, Adelnia R, Siavash M. **The Effect of Sitagliptin on Total Daily Insulin Dose, Glycemic Indices, and Hypoglycemic Episodes in Patients with Type 1 Diabetes: A Triple-Blind Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial.** J Isfahan Med Sch 2026; 44(877): 2276- 83.

1- Isfahan Endocrine and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Immunology Department of Shariati Hospital, The Islamic Azad University, Najafabad Branch, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Mansour Siavash, Isfahan Endocrine and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: msiavash@gmail.com