

## Comparison Sitagliptin/Metformin combination therapy with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus

Dr. Ruba Salman\*  
Dr. Ruba Hamdan\*\*  
Reem Zidan\*\*\*

(Received 3 / 8 / 2022. Accepted 14 / 9 / 2022)

### □ ABSTRACT □

**Background:** Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is considered as an important cause of morbidity worldwide due to the increased risk for microvascular complications leading to poor outcome. Early initiation of sitagliptin with metformin might improve the final outcome of patients.

**Aim:** The purpose of this study was to determine the effect of combination sitagliptin with metformin on glycemic control. In addition to, investigation alterations in serum lipids.

**Materials and Methods:** This was a Randomized Controlled Trial involved 85 patients with T2DM at Endocrinology unit, Internal Medicine Department, Tishreen University Hospital, Lattakia, during the period between April 2021-April 2022. Patients were divided into two groups: group 1 received treatment with metformin (44 patients), and group 2 who received sitagliptin with metformin (44 patients).

**Results:** Out of 85 patients, 36 were male and 49 were female, with mean age of the patients was  $56.51 \pm 9.8$ . There was no significant difference between two groups regarding of age, gender, and height, whereas body mass index (BMI) was significantly higher in patients who received sitagliptin with metformin. The rate of BMI decreasing was 2.9% in sitagliptin with metformin group versus 1.5% in metformin group without significant difference. HbA1c was decreased significantly in two groups but the higher rate of changes was in combined treatment group (16.6% versus 11.4%), and target HbA1c was obtained in 72.7% of patients in combined treatment group versus 52.3% in metformin group. There was a significant decreasing in fasting and postprandial blood glucose in metformin group; 22.6% and 22.8% and in sitagliptin with metformin group; 32.1% and 36.2% respectively. There was a significant decreasing in triglyceride (TG), total cholesterol (TC), and low density lipoprotein (LDL) in metformin group; 9.7%, 10.3%, and 11.3% versus 13.1%, 13.47%, and 16.1% in sitagliptin with metformin group respectively. High density lipoprotein (HDL) was increased significantly in metformin group ( $48.95 \pm 9.08$  after therapy versus  $46 \pm 8.8$  before therapy). Both treatments were well tolerated with no incidence of hypoglycaemia or abdominal disorders.

**Conclusion:** Initiation of sitagliptin with metformin in patients with T2DM is considered a valuable method in improving glycemic control and serum lipids with reducing the associated morbidity.

**Keywords:** Type 2 diabetes mellitus, sitagliptin, metformin

\*Assistant Professor-Endocrinology department-faculty of medicine-Tishreen University-Lattakia-Syria.

\*\*Assistant Professor -Endocrinology department - faculty of medicine-Tishreen University-Lattakia-Syria.

\*\*\*Postgraduate student - Endocrinology department (M.D.)-faculty of medicine-Tishreen University-Lattakia- Syria

## المقارنة بين العلاج الثنائي السيتاغلبتين مع الميتفورمين والعلاج بالميتفورمين فقط لدى مرضى الداء السكري النمط الثاني

د. ربا سلمان\*

د. ربا حمدان\*\*

ريم زيدان\*\*\*

(تاريخ الإيداع 3 / 8 / 2022. قُبل للنشر في 14 / 9 / 2022)

### □ ملخص □

**الخلفية:** يعتبر الداء السكري النمط الثاني من الأسباب الهامة للمراضة في جميع أنحاء العالم نتيجة الخطر المتزايد للاختلاطات الوعائية الدقيقة مما يؤدي إلى إضرار سيء. أدى الإدخال الباكر للسيتاغلبتين مع الميتفورمين إلى تحسين الإنذار النهائي للمرضى.  
**الهدف:** الهدف من هذه الدراسة تحديد تأثير مشاركة السيتاغلبتين مع الميتفورمين على ضبط سكر الدم لدى مرضى السكري النمط الثاني. بالإضافة لذلك، استقصاء التغيرات في شحوم المصل.

**المواد والطرق:** هذه تجربة عشوائية مضبوطة شملت 85 مريضاً بالداء السكري النمط الثاني في شعبة الأمراض الغدية، قسم الطب الباطني، مستشفى تشرين الجامعي، اللاذقية، خلال الفترة ما بين نيسان 2021-نيسان 2022. تم توزيع المرضى إلى مجموعتين: المجموعة الأولى تلقت العلاج بالميتفورمين (44 مريض) والمجموعة الثانية تم فيها مشاركة السيتاغلبتين مع الميتفورمين (41 مريض).

**النتائج:** من بين 85 مريضاً، بلغ عدد الذكور 36 مريض والإناث 49 مريضة، مع متوسط عمر المرضى  $56.51 \pm 9.8$  سنة. لم يلاحظ وجود اختلافات ذات دلالة معنوية بين المجموعتين فيما يتعلق بالعمر، الجنس، وطول المرضى، ولكن كانت قيم مؤشر كتلة الجسم أعلى بشكل هام إحصائياً في مجموعة السيتاغلبتين مع الميتفورمين. بلغ معدل انخفاض BMI في مجموعة السيتاغلبتين مع الميتفورمين 2.9% مقابل 1.5% في مجموعة الميتفورمين دون وجود فروقات ذات دلالة معنوية. حدث انخفاض هام إحصائياً في قيم الخضاب الغلوكوزي في كلا المجموعتين ولكن أعلى في مجموعة المشاركة (16.6% مقابل 11.4%)، وتم الوصول إلى المستوى الهدف عند 72.7% في مجموعة المشاركة مقابل 52.3% في مجموعة الميتفورمين. تطور انخفاض هام في قيم سكر الدم الصيامي وسكر الدم بعد الوجبة بساعتين في مجموعة الميتفورمين بمعدل 22.6% و 22.8% ومجموعة السيتاغلبتين مع الميتفورمين بمعدل 32.1% و 36.2% على التوالي. لوحظ حدوث انخفاض هام إحصائياً في قيم الشحوم الثلاثية، الكوليسترول والبروتين الشحمي المنخفض الكثافة في مجموعة الميتفورمين بمعدل: 10.3%، 9.7%، و 11.3% على التوالي مقابل 13.1%، 13.47%، و 16.1% في مجموعة السيتاغلبتين مع الميتفورمين على التوالي. تطورت زيادة هامة في قيم البروتين الشحمي عالي الكثافة في مجموعة الميتفورمين ( $48.95 \pm 9.08$ ) بعد العلاج مقابل  $46 \pm 8.8$  قبل بدء العلاج، ( $p:0.03$ ). وسجل المرضى في مجموعتي الدراسة تحملاً جيداً للعلاج دون أي حدوث لنوب نقص سكر الدم أو اضطرابات هضمية.

**الخلاصة:** يعتبر البدء بمشاركة السيتاغلبتين مع الميتفورمين لدى مرضى الداء السكري النمط الثاني ذا قيمة في تحسين ضبط سكر الدم وشحوم المصل مما يؤدي إلى تقليل المراضة المرتبطة.

**الكلمات المفتاحية:** الداء السكري النمط الثاني، السيتاغلبتين، الميتفورمين

\* مدرس - قسم الأمراض الباطنة (أمراض الغدد الصم) - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

\*\* مدرس - قسم الأمراض الباطنة (أمراض الغدد الصم) - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

\*\*\* طالبة دراسات عليا في قسم الأمراض الباطنة (أمراض الغدد الصم) (ماجستير) - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

## مقدمة

يصف الداء السكري (DM) متلازمة فرط سكر الدم الناتجة عن اضطراب استقلاب الكربوهيدرات، ويصنف اعتماداً على السبب إلى الأنماط التالية: النمط الأول (T1DM)، النمط الثاني (T2DM)، والسكري الحلمي (GDM). [1]

يمثل T2DM اضطراباً غير متجانس مع نسبة حدوث مرتفعة وقد تم اعتباره وباءً عالمياً مع ازدياد حدوث البدانة وتبدلات نمط الحياة، حيث بلغ عدد المصابين به حوالي 415 مليون شخص في العالم كله ومن المتوقع أن يصل العدد عام 2040 إلى 642 مليون شخص. يحدث بشكل متواتر عند النساء مع داء سكري حملي سابق أو متلازمة المبيض متعدد الكيسات، وكذلك عند الأشخاص مع وجود فرط توتر شرياني أو اضطراب في شحوم الدم. يترافق غالباً مع استعداد جيني هام أو وجود قصة عائلية عند أقارب الدرجة الأولى [2,3].

تكون الآلية المرضية متعددة العوامل و تشمل وجود درجات متنوعة من المقاومة للأنسولين وإفراز الأنسولين المعيب (خلل وظيفة خلايا beta). تحدث زيادة في تحلل الشحوم ومستويات الحموض الدسمة الحرة (FFA)، نقص قبط الغلوكوز، مع تحرر غير ملائم من adipokines (العامل المنخر للورم TNF- $\alpha$ ) من النسيج الشحمي.

تصبح النسج الحساسة للسكر (الخلايا العضلية الهيكلية والخلايا الشحمية) غير قادرة على التكيف مع زيادة تركيز السكر، ويحرض المستوى المنخفض من الأنسولين الكبد على زيادة إنتاج السكر في الدم [4]. يكون الغالبية العظمى من المرضى لا عرضيين، وتشمل الأعراض الكلاسيكية لفرط سكر الدم: البوال، السهاف، البوال الليلي، تشوش الرؤية، وفقدان الوزن [5]. يترافق البدء الباكر بالعلاج مع تحسن ضبط سكر الدم وتناقص الاختلالات طويلة الأمد التي تتمثل بالاختلالات الوعائية الدقيقة وتطور المرض القلبي الوعائي، الكلوي، الاعتلال العصبي، واعتلال الشبكية السكري.

يوجد عدد من العلاجات الدوائية المتنوعة بسبب الآلية المرضية متعددة العوامل للداء السكري، والتي تهدف إلى تدبير الأوجه المتعددة للآلية المرضية: زيادة تحرر الأنسولين، تحسين الحساسية للأنسولين، تأخير نقل وامتصاص الكربوهيدرات من السبيل المعدي المعوي، أو زيادة طرح السكر عن طريق البول [6].

يعتبر Metformin واحداً من أكثر الأدوية استخداماً كخط علاجي أول لخفض سكر الدم، حيث يتم استخدامه من قبل أكثر من 150 مليون شخص سنوياً بسبب الكلفة المنخفضة، الأمان، وتأثيراته متعددة الاتجاهات الهامة من حيث التأثير الإيجابي على ضبط سكر الدم، المقاومة للأنسولين، تحسين التأثيرات الالتهابية المرتبطة بالبدانة وإنقاص وزن الجسم. يعد فعالاً كعلاج مفرد أو بالتشارك مع خافضات السكر الفموية الأخرى، ويكون مُحتملاً بشكل جيد مع حدوث عدد قليل من الآثار الجانبية [7]. يمثل Sitagliptin الصنف الأول من مثبطات DPP-4 الانتقائية بشكل هام والذي تم ترخيصه من قبل FDA لعلاج T2DM بشكل مفرد أو بالتشارك مع خافضات السكر الأخرى، وقد أظهرت الدراسات أن مشاركة مثبطات DPP-4 (Sitagliptin) مع Metformin تسبب تناقصاً إضافياً في HbA1c، FPG مقارنة مع التناقص الملاحظ بالعلاج الوحيد بالMetformin [8]. لذلك، كان الهدف من هذا البحث هو تحديد تأثير مشاركة السيتاغليبتين مع الميتفورمين في تدبير مرضى السكري النمط الثاني المراجعين شعبة الأمراض الغدية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية.

## أهمية البحث وأهدافه

يعتبر الداء السكري اضطراب استقلابي مزمن، متعدد الأجهزة، كثير التواتر مع وجود خطر متزايد للعديد من الاختلاطات، ويوجد دليل متنامٍ حول أهمية مشاركة العلاج بالسيتاغليبتين مع الميتفورمين بشكل باكر في تحسين الحصلة النهائية من المحافظة على الخلايا beta وتأخير تطور الداء السكري.

### الهدف الرئيسي

تحديد معدل التغيير في HBA1C بعد 12 أسبوع من العلاج المشترك (Metformin/Sitagliptin) مقارنة مع العلاج الوحيد بالـ Metformin .

### الأهداف الثانوية

- تحديد تأثير العلاج المشترك على BMI.
- تحديد تأثير العلاج المشترك على FPG وسكر الدم بعد ساعتين من الوجبة
- تحديد تأثير العلاج المشترك على شحوم الدم (TC, TG, HDL, LDL)

### عينة البحث

شملت الدراسة جميع المرضى المصابين بالـ T2DM المشخص حديثاً أو سابقاً وغير المعالجين منذ أربعة أشهر وأكثر المراجعين للعيادة الغدية في مستشفى تشرين الجامعي خلال الفترة الزمنية الممتدة من 2021-2022 وممن تبلغ أعمارهم 18 سنة وأكبر بعد تطبيق معايير الاستبعاد.

### معايير الاستبعاد من الدراسة

تضمنت وجود واحد ممايلي:

- مرضى الداء السكري النمط الأول (T1DM)
- الحمل
- القصور الكلوي (تصفية الكرياتينين أقل من 60 مل/د)
- المعالجة بالستيروئيدات
- مرضى خناق الصدر أو الخاضعين لجراحة القلب
- وجود ارتفاع في خمائر الكبد (أعلى من الحد الأعلى للطبيعي حوالي الضعفين).

## طرائق البحث ومواده

تصميم البحث: تجربة عشوائية مضبوطة Randomized controlled trial

مكان البحث: شعبة الأمراض الغدية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية.

مدة البحث: شهر نيسان 2021 - شهر نيسان 2022.

تم جمع البيانات في هذه الدراسة بشكل استقبالي وكان جميع المرضى على دراية تامة بالإجراء وقد تم أخذ موافقتهم الخطية المستنيرة على المشاركة في البحث بعد تلقي المعلومات الكافية. تم إجراء استجواب المرضى مع إجراء فحص سريري شامل وقياس وزن، طول المريض، حساب الـ BMI(kg/m<sup>2</sup>) وتصنيف المرضى تبعاً لـ BMI إلى:  
ناقص الوزن BMI<18.5 / طبيعي الوزن 18.5-24.9 / زيادة الوزن 24.9-29.9 / البدانة BMI>30.

مع إجراء التحاليل الدموية التالية: في عينة الدم الوريدية الصيامية (صيام 12 ساعة) وذلك قبل بدء العلاج: سكر الدم الصيامي، سكر الدم بعد ساعتين، الكوليسترول الكلي TC، الشحوم الثلاثية TG، HDL، LDL، Crea ، AST، ALT و HBA1c.

مع استبعاد المرضى الذين لديهم قيم TG أعلى من 250 mg/dL و TC أعلى من 230mg/dL. تم وضع المرضى بشكل عشوائي إما على العلاج بالميتفورمين 850/50 مرتين يومياً (44 مريض) أو علاج مشترك Metformin/Sitagliptin عيار 850/50 مرتين يومياً (41 مريض). تمت إعادة التحاليل السابقة جميعها عند كافة المرضى بعد 3 أشهر من العلاج والمقارنة بالقيم الأولية مع مقارنة قيم ال BMI بعد العلاج مع القيم القاعدية في كلا المجموعتين.

### الطرق الإحصائية المتبعة

أجري التحليل الإحصائي باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة 20، IBM Corporation). تم اعتبار القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 ( $P \text{ Value} < 0.05$ ) هامة إحصائياً.

الإحصاء الوصفي (Description statistical)

للمتغيرات الفئوية: تم الاعتماد على التكرار، النسب المئوية والأشكال البيانية.

للمتغيرات المتواصلة: تم استخدام مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، المجال).

الإحصاء الاستدلالي (Inferential statistical)

اختبار Independent T student للدراسة الفرق بين متوسطي مجموعتين مستقلتين.

اختبار chi-square أو Fisher exact لدراسة العلاقة بين المتغيرات النوعية.

اختبار Paired T student للدراسة الفرق بين متوسط مجموعتين مرتبطتين.

### النتائج والمناقشة

#### النتائج

بلغ متوسط عمر مرضى عينة الميتفورمين  $56.59 \pm 9.6$  سنة، شكل الذكور 43.1% والإناث 56.9%، مع متوسط BMI  $29.95 \pm 5.2$ . في مجموعة الميتفورمين مع سيتاغليبتين، بلغ متوسط عمر المرضى  $56.43 \pm 10.2$ ، شكل الذكور 51.2% والإناث 48.87% مع متوسط BMI  $32.99 \pm 6.6$ . لم يلاحظ وجود فروقات ذات دلالة معنوية فيما يتعلق بالعمر والجنس بين المجموعتين، ولكن كانت قيم BMI أعلى بشكل هام إحصائياً في مجموعة الميتفورمين مع سيتاغليبتين ( $p:0.02$ )، جدول (1).

جدول (1) الخصائص الديموغرافية لمجموعة البحث

P value	الميتفورمين مع سيتاغليبتين	الميتفورمين	الخصائص
0.1	21 (51.2%)	15 (43.1%)	الجنس
	20 (48.87%)	29 (65.9%)	الذكور الإناث
0.9	$56.43 \pm 10.2$	$56.59 \pm 9.6$	العمر
0.7	$165.95 \pm 12.7$	$165.09 \pm 9.1$	الطول

0.01	89.85±15.9	81.55±13.9	<u>الوزن</u>
0.02	32.99±6.6	29.95±5.2	<u>BMI</u>

بلغ معدل الانخفاض في وزن مرضى مجموعة الميتفورمين 1.4% حيث كانت القيمة قبل البدء بالعلاج 81.55±13.9 وانخفضت إلى 80.40±14.02 بعد 3 أشهر ومن دون وجود فروقات ذات دلالة معنوية (p:0.3). بلغ معدل الانخفاض في وزن مرضى مجموعة الميتفورمين مع السيتاغليبتين 2.4% حيث كانت القيمة قبل البدء بالعلاج 89.85±15.9 وانخفضت إلى 87.69±15.6 بعد 3 أشهر ومن دون وجود فروقات ذات دلالة معنوية (p:0.08). كانت قيمة BMI قبل البدء بالعلاج في مجموعة الميتفورمين 29.95±5.2 وانخفضت إلى 29.50±5.1 (معدل الانخفاض 1.5%) ومن دون وجود فروقات ذات دلالة معنوية (p:0.09)، أما في مجموعة الميتفورمين مع السيتاغليبتين بلغ معدل الانخفاض 2.9% (32.99±6.6 قبل البدء بالعلاج مقابل 32.03±6.3) ومن دون وجود فروقات ذات دلالة معنوية (p:0.05).

جدول (2) مقارنة التغيرات في وزن المرضى و BMI بعد البدء بالعلاج بين كلا المجموعتين

P value	الميتفورمين مع سيتاغليبتين	الميتفورمين	الخصائص
0.01	89.85±15.9	81.55±13.9	<u>الوزن</u> قبل البدء بالعلاج
0.02	87.69±15.6	80.40±14.02	بعد 3 أشهر
	2.4%	1.4%	<u>معدل الانخفاض</u>
	0.08	0.3	<u>P value</u>
0.02	32.99±6.6	29.95±5.2	<u>BMI</u> قبل البدء بالعلاج
0.04	30.03±6.3	29.50±5.1	بعد 3 أشهر
	2.9%	1.5%	<u>معدل الانخفاض</u>
	0.05	0.09	<u>P value</u>

بلغ معدل الانخفاض في سكر الدم الصيامي عند مرضى مجموعة الميتفورمين 22.6% حيث كانت القيمة قبل البدء بالعلاج 139.2±18.3 وانخفضت إلى 107.75±13.3 بعد 3 أشهر وبوجود فروقات ذات دلالة معنوية (p:0.001). بلغ معدل الانخفاض في سكر الدم الصيامي لمرضى مجموعة الميتفورمين مع السيتاغليبتين 32.1% حيث كانت القيمة قبل البدء بالعلاج 165.48±32.3 وانخفضت إلى 112.30±20.2 بعد 3 أشهر وبوجود فروقات ذات دلالة معنوية (p:0.0001). كانت قيمة سكر الدم بعد الوجبة بساعتين وذلك قبل البدء بالعلاج في مجموعة الميتفورمين 170.45±34.8 وانخفضت إلى 131.61±21.1 (معدل الانخفاض 22.8%) وبوجود فروقات ذات دلالة معنوية (p:0.0001)، أما في مجموعة الميتفورمين مع السيتاغليبتين بلغ معدل الانخفاض 36.2% (216.74±40.2 قبل البدء بالعلاج مقابل 138.36±21.6) وبوجود فروقات ذات دلالة معنوية (p:0.0001). بلغ معدل الانخفاض في HbA1c عند مرضى مجموعة الميتفورمين 11.4% حيث كانت القيمة قبل البدء بالعلاج 7.83±0.5 وانخفضت إلى 6.94±0.4 بعد 3 أشهر وبوجود فروقات ذات دلالة معنوية (p:0.001). بلغ معدل الانخفاض في HbA1c لمرضى مجموعة الميتفورمين مع السيتاغليبتين 16.6% حيث

كانت القيمة قبل البدء بالعلاج  $8.20 \pm 0.6$  وانخفضت إلى  $6.84 \pm 0.4$  بعد 3 أشهر وبوجود فروقات ذات دلالة معنوية ( $p:0.0001$ ). تم الوصول إلى الخضاب الهدف عند 52.3% من المرضى في مجموعة الميتفورمين و72.7% في مجموعة الميتفورمين مع السيتاغليبتين.

جدول (3) مقارنة التغيرات في مشعرات سكر الدم بعد البدء بالعلاج بين كلا المجموعتين

P value	الميتفورمين مع سيتاغليبتين	الميتفورمين	الخصائص
0.001	$165.48 \pm 32.3$	$139.2 \pm 18.3$	<u>سكر الدم الصيامي</u>
0.2	$112.30 \pm 20.2$	$107.75 \pm 13.3$	قبل البدء بالعلاج
	32.1%	22.6%	بعد 3 أشهر
	0.0001	0.001	<u>معدل الانخفاض</u>
			<u>P value</u>
0.0001	$216.74 \pm 40.2$	$170.45 \pm 34.8$	<u>سكر الدم بعد الوجبة بساعتين</u>
0.1	$138.36 \pm 21.6$	$131.61 \pm 21.1$	قبل البدء بالعلاج
	36.2%	22.8%	بعد 3 أشهر
	0.0001	0.0001	<u>معدل الانخفاض</u>
			<u>P value</u>
0.001	$8.20 \pm 0.6$	$7.83 \pm 0.5$	<u>HbA1C</u>
0.06	$6.84 \pm 0.4$	$6.94 \pm 0.4$	قبل البدء بالعلاج
	16.6 %	11.4%	بعد 3 أشهر
	0.0001	0.0001	<u>معدل الانخفاض</u>
			<u>P value</u>

بلغ معدل الانخفاض في TG عند مرضى مجموعة الميتفورمين 9.7% حيث كانت القيمة قبل البدء بالعلاج  $171.61 \pm 56.2$  وانخفضت إلى  $155 \pm 45.3$  بعد 3 أشهر وبوجود فروقات ذات دلالة معنوية ( $p:0.001$ ). بلغ معدل الانخفاض في TG لمرضى مجموعة الميتفورمين مع السيتاغليبتين 13.1% حيث كانت القيمة قبل البدء بالعلاج  $160.19 \pm 38.8$  وانخفضت إلى  $139.17 \pm 44.2$  بعد 3 أشهر وبوجود فروقات ذات دلالة معنوية ( $p:0.005$ ). كانت TC قبل البدء بالعلاج في مجموعة الميتفورمين  $186.56 \pm 37.1$  وانخفضت إلى  $167.29 \pm 26.4$  (معدل الانخفاض 10.3%) وبوجود فروقات ذات دلالة معنوية ( $p:0.0001$ )، أما في مجموعة الميتفورمين مع السيتاغليبتين بلغ معدل الانخفاض 13.47% ( $193.48 \pm 34.5$  قبل البدء بالعلاج مقابل  $167.41 \pm 35.5$ ) وبوجود فروقات ذات دلالة معنوية ( $p:0.0001$ ). بلغ معدل الانخفاض في LDL عند مرضى مجموعة الميتفورمين 11.3% حيث كانت القيمة قبل البدء بالعلاج  $101.11 \pm 30.1$  وانخفضت إلى  $89.68 \pm 27.4$  بعد 3 أشهر وبوجود فروقات ذات دلالة معنوية ( $p:0.0001$ ). بلغ معدل الانخفاض في LDL لمرضى مجموعة الميتفورمين مع السيتاغليبتين 16.1% حيث كانت القيمة قبل البدء بالعلاج  $114.24 \pm 35.6$  وانخفضت إلى  $95.92 \pm 30.8$  بعد 3 أشهر وبوجود فروقات ذات دلالة معنوية ( $p:0.0001$ ). بلغ معدل الزيادة في مستويات HDL في مجموعة الميتفورمين 6.4% ( $46 \pm 8.8$ ) قبل العلاج و48.95  $\pm$  9.08 (في نهاية العلاج) و 4.9% في مجموعة الميتفورمين مع السيتاغليبتين ( $46.2 \pm 7.8$ ) مقابل ( $48.5 \pm 7.2$ ) ومن دون وجود فروقات ذات دلالة معنوية.

جدول (4) مقارنة التغيرات في شحوم المصل بعد البدء بالعلاج بين كلا المجموعتين

P value	الميتفورمين مع سيتاغليبين	الميتفورمين	الخصائص
0.07	160.19±38.8	171.61±56.2	<u>TG</u> قبل البدء بالعلاج
0.5	139.17±44.2	155±45.3	بعد 3 أشهر
	13.1%	9.7%	<u>معدل الانخفاض</u>
	0.005	0.001	<u>P value</u>
0.3	193.48±34.5	186.56±37.1	<u>TC</u> قبل البدء بالعلاج
0.9	167.41±35.5	167.29±26.4	بعد 3 أشهر
	13.47%	10.3%	<u>معدل الانخفاض</u>
	0.0001	0.0001	<u>P value</u>
0.6	46.2±7.8	46±8.8	<u>HDL</u> قبل البدء بالعلاج
0.3	48.5±7.2	48.95±9.08	بعد 3 أشهر
	4.9%	6.4%	<u>معدل الزيادة</u>
	0.6	0.03	<u>P value</u>
0.07	114.24±35.6	101.11±30.1	<u>LDL</u> قبل البدء بالعلاج
0.07	95.92±30.8	89.68±27.4	بعد 3 أشهر
	16.1%	11.3%	<u>معدل الانخفاض</u>
	0.0001	0.0001	<u>P value</u>

### المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية

أجريت هذه الدراسة على 85 مريضاً من مراجعي شعبة الأمراض الغدية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية والمحققين معايير الاشتمال في الدراسة وتم تطبيق العلاج لديهم إما بالـ Metformin (44 مريض) أو مشاركة Metformin مع Sitagliptin (41 مريض) وأظهرت الدراسة ما يلي:

لم يلاحظ وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين فيما يتعلق بالمتغيرات الديموغرافية العمر والجنس ( $p>0.05$ ). لوحظ وجود انخفاض هام إحصائياً في مستويات سكر الدم الصيامي، وسكر الدم بعد الوجبة بساعتين في كلا المجموعتين ولكن بشكل أعلى في مجموعة المشاركة. بالإضافة لذلك، حدوث انخفاض هام إحصائياً في قيم الخضاب الغلوكوزي في مجموعتي العلاج بعد 3 أشهر ولكن كان معدل الانخفاض أكبر في مجموعة المشاركة ( $p:0.001$ )، وأن 4.5% من الموضوعين على Metformin لديهم HbA1c بقيم قريبة من المجال الهدف. كان الوصول إلى قيم HbA1c الهدف أعلى في مجموعة المشاركة على الرغم من أن HbA1c عند القبول كان أقل لدى المرضى المعالجين بالـ Metformin وبالتالي البدء بالمشاركة قد يكون أكثر فعالية. يمكن تفسير التبدلات التالية بما يلي: تسبب مثبطات DPP-4 انخفاض HbA1c عن طريق زيادة مستويات GLP-1/GIP البلازما مؤدية إلى



زيادة إفراز الأنسولين المحرض بالغلوكوز وتثبيط إفراز الغلوكاغون. يسبب Metformin أيضاً زيادة مستويات GLP-1 البلازما وبذلك فإن تشارك المركبين يؤدي إلى تأثير إضافي في إنقاص HbA1c .

لوحظ حدوث انخفاض في كل من الوزن ومشعر كتلة الجسم للمرضى في كلا المجموعتين ولكنه أعلى في مجموعة العلاج المتشارك ودون وجود فروقات ذات أهمية إحصائية ( $p>0.05$ ). يمكن تفسير ذلك بالتأثير المتشارك للعلاج بإنقاص الوارد من الطعام ووزن الجسم، وإبطاء إفراغ المعدة، وبالتالي أهمية البدء الباكر بالمشاركة عند المرضى الذين لديهم زيادة في الوزن. حدوث انخفاض هام إحصائياً في قيم الكوليسترول الكلي TC، الشحوم الثلاثية TG، و LDL في كلا المجموعتين ولكن بشكل أعلى في مجموعة المشاركة الدوائية. يمكن تفسير التبدلات في شحوم المصل من خلال التأثير المفيد لـ Sitagliptin من خلال ضبط سكر الدم والمقاومة للأنسولين، فقدان الوزن، أو تأخير الإفراغ المعدي، حيث تمارس مثبطات DPP-4 تأثيرها بتعطيل incretin الذي يتحرر من الخلايا المعوية بعد الوجبة. يمكن تفسير الارتفاع الهام إحصائياً في قيم HDL عن طريق تحسين استقلاب السكر داخل الكبد وإنقاص المقاومة للأنسولين خارج الكبد، والتأثير الهام على تركيب البروتينات الشحمية في المعى، تناقص تركيز الدقائق الكيلوسية الذي قد ينتج عن تركيز GLP-1 المرتفع في المعى المحرض بالـ Metformin . و قد سجل المرضى في مجموعتي الدراسة تحملاً جيداً للعلاج دون أي حدوث لنوب نقص سكر الدم، أو اضطراب هضمي ( ألم بطني، غثيان أو إقياء).

أظهرت دراسة أجريت في USA من قبل Reasner et al عام 2011 أن التغير في HbA1c كان أعلى في مجموعة المشاركة 2.4- مقابل 1.8- في مجموعة الميتفورمين، وكذلك فإن التغير في FPG كان أكبر بشكل هام في مجموعة المشاركة 3.8- مقابل 3-،  $p=0.001$  في الأسبوع 18، وإن الجزء الأكبر من مرضى مجموعة المشاركة مع HbA1c أقل من 7% (49.2% مقابل 34.2%). كان التناقص الأكبر عند المرضى مع HbA1c أكبر من 9.7% بالإضافة لذلك، إن تناقص TC وارتفاع HDL كان متماثلاً في المجموعتين، أما تناقص TG كان أكبر بشكل هام إحصائياً في مجموعة المشاركة [9].

بينت دراسة أجريت من قبل Herman et al عام 2010 في USA أن معدل الانخفاض في HbA1c كان أعلى في مجموعة العلاج المشترك وقد حقق جزء هام من مرضى مجموعة المشاركة HbA1c أقل من 7% خلافاً للعلاج الوحيد. كان تحسن سكر الدم الصيامي والتالي للوجبة بساعتين هاماً في جميع المجموعات [10].

بين Du et al في دراسة تحليلية أجريت في الصين عام 2015 حدوث تناقص هام في سكر الدم الصيامي HbA1c، والسكر بعد الوجبة بساعتين في جميع التجارب في مجموعة المشاركة، مع عدم حدوث تغير في قيم BMI في عدد من التجارب السريرية [11].

أظهرت دراسة Campbell et al التي أجريت في كندا عام 2019 أن التناقص في HbA1c كان هاماً في مجموعة المشاركة الباكرة لـ Sitagliptin مع الميتفورمين، وإن إضافة الأنسولين كانت في 15% من حالات المشاركة المتزامنة الباكرة مقابل 19.1% من المشاركة المتأخرة [12].

## الاستنتاجات والتوصيات

### الاستنتاجات

أظهرت الدراسة الحالية ما يلي:

- حدوث تحسن ملحوظ في مستويات سكر البلازما ودرجة ضبط الداء السكري (HbA1c) نتيجة إضافة Sitagliptin إلى العلاج الدوائي الأولي Metformin.
- انخفاض في مشعر كتلة الجسم.
- انخفاض مستويات شحوم المصل وزيادة مستوى الكوليسترول عالي الكثافة.

### التوصيات

يوصى بإدخال العلاج بالـ Sitagliptin باكراً لمرضى الداء السكري النمط الثاني نتيجة دوره في ضبط سكر الدم وشحوم المصل وبالتالي الفائدة العلاجية المرغوبة منه في اقلال المخاطر القلبية الوعائية وتحسين الإنذار النهائي. أهمية البدء الباكر بالمشاركة لدى مرضى T2DM مع زيادة وزن هامة. ضرورة البدء الباكر بالمعالجة المشتركة عند المرضى مع اضطراب باكر في شحوم الدم.

## Reference

- 1-Sawar N, Gao P, Seshasai S. *Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies*. Lancet 2010;375(10):2215-2222.
- 2-Zheng Y, Ley S, Hu F. *Global etiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications*. Nat Rev Endocrinol 2018;14(2):88-98.
- 3-Xu G, Liu B, Sun Y. *Prevalence of diagnosed type 1 and type 2 diabetes among US adults in 2016 and 2017: population based study*. BMJ 2018;362: 1497.
- 4-Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL. *Harrison's principles of internal medicine*. 19 th edition, New York: McGraw-Hill;2015;2,16:3178-3209.
- 5-Skyler J, Bakris G, Bonifacio E. *Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis*. Diabetes 2017;66:241-255.
- 6-Herman W, Ye W, Griffin S. *Early detection and treatment of type 2 diabetes reduce cardiovascular morbidity and mortality : a simulation of the results of the Anglo-Danish – Dutch Study of intensive treatment in people with Screen-Detected Diabetes in primary care*. Diabetes Care 2015;38:1449-1455.
- 7-Rena G, Hardie D, Pearson E. *The mechanisms of action of metformin*. Diabetologia 2017;60:1577.
- 8-Rosenstock J, Zinman B. *Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and the management of type 2 diabetes mellitus*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007;14:98-107.
- 9-Reasner C, Olansky L, Seck T. *The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus*. Diabetes Obes Metab 2011;13:644–652.
- 10-Herman D, Johnson J, Teng R. *Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes*. Diabetes, Obesity and Metabolism 2011; 12:442-451.

11-Du Q, Wang Y, Yang S. *Clinical utility and patient considerations in the use of the sitagliptin-metformin combination in Chinese patients*. Patient Preference and Adherence 2015;9:281-287.

12- Campbell A, Light P, Simpson S. *Costarting sitagliptin with metformin is associated with a lower likelihood of disease progression in newly treated people with type 2 diabetes: a cohort study*. Diabetic Medicine 2019: 1-8.