

Effect of Sitagliptin on serum adiponectin levels in type 2 diabetic patients and the relationship with Body Mass Index

Dr. Lina Saker^{*}
Dr. Ruba Salman^{**}
Ola Albahloul^{***}

(Received 15 / 9 / 2023. Accepted 17 / 10 / 2023)

□ ABSTRACT □

The prevalence of type 2 diabetes mellitus around the world has greatly worsened during the last two decades, infection with this disease leads to the development of many serious complications over time, at the level of both small and large blood vessels. Insulin resistance plays a major role in the development of type 2 diabetes and Reducing this resistance is a therapeutic strategy aimed at limiting the progression of type 2 diabetes and other metabolic disorders which are associated with this resistance. Adipose tissue plays a role as a metabolically active endocrine gland through the secretion of a group of mediators called adipokines, including adiponectin, which has properties that increase tissue sensitivity to insulin Thus, the search for compounds that increase the levels of this adipokine may be a new therapeutic tool to reduce the development of diseases associated with insulin resistance. Multiple studies have been conducted to investigate the effect of sitagliptin, a member of the group of DPP-4 inhibitors, on adiponectin, but the results were inconsistent. Therefore, in this study, we examined the effect of sitagliptin on serum adiponectin levels.

The study was conducted on a number of patients with type 2 diabetes attending the Endocrinology Clinic at Tishreen University Hospital. They were distributed into two groups: First group (the control group) included newly diagnosed patients who received metformin treatment, whereas the second group (the sitagliptin group), included patients diagnosed previously with type 2 diabetes for a period of 3 months or more, who were undergoing treatment with metformin, then sitagliptin was added to their treatment plan. the follow-up period lasted for 3 months. Fasting blood glucose, glycated hemoglobin, body mass index, and plasma adiponectin levels were measured.

At the end of the study, a statistically significant increase in adiponectin levels was observed in both groups, and this increase was higher in metformin group (the control group) without statistically significant difference between the two groups. Therefore, the addition of sitagliptin to the treatment plan as an add-on therapy to metformin leads to an improvement in glucose control, but it does not play a significant role in raising serum adiponectin levels compared to treatment by metformin alone.

On the other hand, this study showed that the addition of sitagliptin as an add-on therapy to metformin in (sitagliptin group) led to an increase in serum levels of adiponectin, and this increase was greater and statistically significant in patients with BMI (≥ 30 kg/m²) compared to patients with BMI (< 30 kg/m²), and this statistical significance appeared in (sitagliptin group) only. without observing any significant statistical difference in (control group).

Key Words:Type 2 diabetes mellitus (T2DM), Insulin resistance (IR), Sitagliptin, Adiponectin



Copyright :Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

^{*}Professor, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Syria.

^{**}professor, Faculty of Human Medicine, Tishreen University, Syria

^{***}Postgraduate Student, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Syria

تأثير السيتاغليبين في مستويات الأديبونيكتين المصلية لدى مرضى الداء السكري نمط 2 والعلاقة مع مشعر كتلة الجسم

د. لينا صقر*

د. ربا سلمان**

علا البهلول***

(تاريخ الإيداع 15 / 9 / 2023. قبل للنشر في 17 / 10 / 2023)

□ ملخص □

تفاقم انتشار الداء السكري نمط 2 عالمياً بشكل كبير خلال العقدين الأخيرين، وتؤدي الإصابة بهذا الداء مع الوقت إلى تطوير العديد من المضاعفات الخطيرة على مستوى كل من الأوعية الدموية الدقيقة أو الكبيرة. تلعب مقاومة الأنسولين دور رئيسي في تطوير هذا الداء ويشكل الحد من هذه المقاومة استراتيجية علاجية للحد من تطور الداء السكري نمط 2 والاضطرابات الاستقلابية المرافقة لها. يلعب النسيج الشحمي دور غدة صماء فعالة استقلابياً من خلال إفرازه مجموعة من الوسائط والتي تدعى الأديبونيكتينات ومنها الأديبونيكتين والذي يتمتع بخواص تزيد من حساسية الأنسجة للأنسولين، وبالتالي قد يشكل البحث عن مركبات تزيد من مستويات هذا الأديبونيكتين استراتيجية علاجية للحد من تطور الأمراض المرافقة لمقاومة الأنسولين. أجريت عدة دراسات بهدف تحري تأثير السيتاغليبين وهو أحد أفراد عائلة مثبطات الـ DPP-4 في مستويات الأديبونيكتين لكن كانت النتائج غير متوافقة ولذلك قمنا في دراستنا هذه بدراسة تأثير السيتاغليبين في مستويات هذا الأديبونيكتين المصلية.

تم إجراء الدراسة على عدد من مرضى الداء السكري نمط 2 من مرافقي مستشفى تشرين الجامعي، توزعوا ضمن مجموعتين: أولاً مجموعة الشاهد وتضم مرضى مشخصين حديثاً والذين تلقوا العلاج بالميتفورمين، ثانياً مجموعة السيتاغليبين والتي تضم مرضى مشخصين مسبقاً، وكانوا خاضعين للعلاج بالميتفورمين وتمت إضافة السيتاغليبين كمشاركة إلى خطة علاجهم، واستمرت المتابعة لمدة 3 أشهر تم خلالها قياس مستويات سكر الدم الصيامي، الخضاب السكري، مشعر كتلة الجسم ومستويات الأديبونيكتين المصلية.

في نهاية الدراسة لوحظ ارتفاع هام احصائياً في قيم الأديبونيكتين المصلية في كلتا المجموعتين، وكان الارتفاع أكبر في مجموعة الميتفورمين لكن دون فرق احصائي هام بين المجموعتين، وبالتالي فإن إضافة السيتاغليبين إلى خطة العلاج كمشاركة مع الميتفورمين تؤدي لتحسن في ضبط السكر ولكن لا تلعب دوراً هاماً في رفع مستويات الأديبونيكتين المصلية بالمقارنة مع العلاج بالميتفورمين لوحده. من ناحية أخرى، بينت هذه الدراسة أن إضافة السيتاغليبين كمشاركة مع الميتفورمين (مجموعة السيتاغليبين) أدت إلى حدوث ارتفاع في المستويات المصلية للأديبونيكتين وكان هذا الارتفاع أكبر وبشكل هام احصائياً لدى المرضى ذوي الـ BMI ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) بالمقارنة مع المرضى ذوي الـ BMI ($< 30 \text{ kg/m}^2$)، وظهرت الأهمية الإحصائية في مجموعة السيتاغليبين فقط دون ملاحظة فرق احصائي هام في مجموعة الشاهد.

الكلمات المفتاحية: الداء السكري نمط 2 T2DM، مقاومة الأنسولين IR، السيتاغليبين، الأديبونيكتين Adiponectin



حقوق النشر : مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص

CC BY-NC-SA 04

* مدرسة، كلية الصيدلة، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية

** مدرسة، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية

*** طالبة ماجستير، كلية الصيدلة، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية

مقدمة:

يشكل النمط 2 من الداء السكري النسبة الأكبر من حالات هذا الداء حيث يمثل 90-95% من جميع حالاته (1). يعرف هذا النمط بأنه اضطراب غدي صمي مزمّن يتميز بارتفاع في مستويات سكر الدم، مقاومة أنسولين، إفراز غير فعال للأنسولين من البنكرياس وزيادة في اصطناع الجلوكوز في الكبد (2). يعتقد أن مقاومة الأنسولين تسبق تطور الداء السكري نمط 2 بحوالي 10-15 سنة ويكون تطوير هذا الداء هو النتيجة الرئيسية لهذه المقاومة (3)، يشكل الميتفورمين الخط العلاجي الأول للداء السكري نمط 2 (4)، إما كعلاج وحيد أو كمشاركة مع خافضات سكر فموية أخرى مثل مجموعة السلفونيل يوريا، التيازوليدينيونات، شادات مستقبلات الـ GLP-1، مثبطات الـ بيتيداز 4- (DPP-4) (5-8)، ومثبطات نواقل الصوديوم والجلوكوز المشتركة (SGLT2IS) (9). تتمثل آلية عمل الميتفورمين بإحداث انخفاض في إنتاج الجلوكوز الكبدي، زيادة في حساسية الأنسولين في الأنسجة المحيطية وانخفاض في مستويات الأنسولين الصيامية (2)، يضاف إلى ذلك تأثيره على نظام الانكريتينات المعوية - ويشكل الـ GLP-1 والـ GIP أهمها - حيث أنه يحفز إفراز الـ GLP-1 كما يحفز التعبير عن جين مستقبل الانكريتين في الخلايا بيتا مما يحسن من عمل هذه الخلايا (10-12)، تقوم الانكريتينات بتحفيز إفراز الأنسولين، تثبيط إفراز الغلوكاغون، تأخير الإفراغ المعدي وتعزيز الشعور بالشبع (13، 14)، لكن يتم هدم كل من الـ GLP-1 والـ GIP الداخليين بسرعة من خلال أنزيم دي بيتيداز 4 (DPP-4)، وللتغلب على هذا العائق تم التفكير باستراتيجيات علاجية حيث تم تطوير شادات لمستقبلات الـ GLP-1 مقاومة لأنزيم الـ DPP-4 والتي يكون عمرها النصف أطول، كذلك تم تطوير مثبطات لأنزيم الـ DPP-4 بهدف حماية الانكريتينات من الهدم المتواسط بهذا الأنزيم وزيادة مستوياتها الداخلية (15)

ظهر السيتاغليبتين وهو أول مركبات مجموعة مثبطات الـ DPP-4 عام 2006 ومن أفراد هذه المجموعة الأكثر استخداماً نذكر: Saxagliptin, Sitagliptin, Linagliptin, Vildagliptin (16)، تبدي هذه المركبات فعالية عالية في تثبيط أنزيم الـ DPP-4 حيث يؤدي تطبيقها سريرياً إلى تثبيط 70-90% من فعالية هذا الأنزيم، مما يقود إلى ارتفاع مستويات الـ GLP-1 البلازمية التالية للوجبات بنسبة 2-3 أضعاف (16)، يكون التطبيق الأبرز والأكثر أهمية لهذه المجموعة هو إضافتها كمشاركة مع الميتفورمين لدى مرضى السكري الذين لم يحققوا ضبط كافٍ لسكر الدم عند تطبيق الأخير كعلاج وحيد (16).

يلعب النسيج الشحمي دور هام كغدة صماء تنظم السبل الاستقلابية في الجسم وذلك من خلال إفراز مجموعة من الوسائط تدعى الأديبوكينات منها: الليبتين، عامل نخر الورم (TNF- α) والأديبونيكتين (17). يعرف الأديبونيكتين بأنه بروتين مؤلف من 244 حمض أميني، يرمز له Acrp30 أو AdipoQ (18، 19)، يتم اصطناعه بشكل أساسي في النسيج الشحمي الأبيض، وبتراكيز أقل في النسيج الشحمي البني، تكون تراكيزه البلازمية الطبيعية ضمن المجال 2-30 $\mu\text{g/ml}$ وذلك بالاعتماد على طريقة المعايرة المستخدمة (18). يتم توسط تأثيراته بعد ارتباطه بمستقبلاته عبر شلاي إشارة رئيسيين هما سبيل الـ AMPK وسبيل الـ PPAR α ، حيث يؤدي الأديبونيكتين إلى تأثيرات متعددة أهمها (18): (1) في النسيج الشحمي: زيادة تخزين الشحوم، زيادة قبط الجلوكوز وانخفاض الالتهاب، (2) في العضلات الهيكلية: زيادة أكسدة الأحماض الدسمة، زيادة عمل الأنسولين وانخفاض الـ TG، (3) في الكبد: انخفاض اصطناع كل من الشحوم، الجلوكوز والسيراميد. يزيد الأديبونيكتين عبر التأثيرات السابقة من الحساسية للأنسولين، وقد استطاع هذا

الهرمون مؤخراً لفت انتباه الباحثين حيث لوحظ أنه على عكس بقية الأديبوكينات، يكون منخفضاً في حالة المقاومة للأنسولين والأمراض الاستقلابية المرافقة لهذه الحالة (20-23)، كذلك تم رصد انخفاض التعبير عن مستقبلاته في العضلات الهيكلية لدى مرضى الداء السكري نمط 2 (24)، وانطلاقاً من ذلك قد يشكل رفع مستويات هذا الهرمون أو زيادة التعبير عن مستقبلاته أو تطوير شادات لهذا المستقبلات استراتيجيات علاجية لعلاج الأمراض الاستقلابية المرافقة لمقاومة الأنسولين (25). وقد أجريت دراسات عديدة بهدف دراسة وتحري تأثير بعض الأدوية على مستويات هذا الهرمون، ومنها التيازوليدينيونات والتي ثبت أنها تزيد من مستويات الأديبونيكتين، وذلك إما عبر زيادة نسخه بشكل مباشر، أو من خلال زيادة عدد الخلايا الشحمية الصغيرة مقارنة بالخلايا الشحمية الكبيرة وهذه الخلايا الصغيرة تعبر عنه بشكل أكبر (25). كذلك، بينت الدراسات أن الميتفورمين يزيد من مستويات الأديبونيكتين عن طريق زيادة التعبير عنه (26). كما تمت دراسة تأثيرات السيتاغليبتين على المستويات المصلية للأديبونيكتين في العديد من الدراسات لكن كانت النتائج غير متوافقة حيث أدى تطبيق السيتاغليبتين لدى مرضى الداء السكري نمط 2 إلى ارتفاع المستويات المصلية للأديبونيكتين في بعض الدراسات في حين لم يظهر هذا التأثير في دراسات أخرى وهذا ما دفع للقيام بهذه الدراسة بهدف تحري تأثير هذا الدواء على المستويات المصلية لهذا الأديبوكين.

المرضى، المواد والطرائق:

شملت عينة البحث 40 مريضاً من مرضى الداء السكري نمط 2 المراجعين لعيادة الغدد في مستشفى تشرين الجامعي خلال الفترة الزمنية 2021-2022، والمحققين معايير الاشتمال وتم تقسيم المرضى إلى مجموعتين: المجموعة الأولى (مجموعة الشاهد): شملت 21 من المرضى المشخصين حديثاً بالداء السكري نمط 2، والذين تم وضعهم على الميتفورمين بجرعة 850 ملغ مرتان يومياً، وتمت مراقبتهم لمدة ثلاثة أشهر. المجموعة الثانية (مجموعة السيتاغليبتين): شملت 19 من المرضى المشخصين مسبقاً بالداء السكري نمط 2 منذ فترة ثلاثة أشهر أو أكثر والذين كانوا موضوعين على العلاج بالميتفورمين بنفس الجرعة السابقة وقدموا إلى عيادة الغدد بشكوى وعلامات عدم ضبط كافٍ لسكر الدم، وأضيف السيتاغليبتين إلى خطة العلاج كمشاركة مع الميتفورمين وذلك بجرعة 100 ملغ يومياً وتمت مراقبتهم لمدة ثلاثة أشهر انطلاقاً من نقطة إضافة السيتاغليبتين. تم استبعاد المرضى المعالجين بخافضات سكر فموية أخرى غير المطبقة في البحث وكذلك المرضى الذين يعانون من اضطرابات كبدية، كلوية أو قلبية.

تم ملء استمارات للمرضى تتضمن معلومات تتعلق بالعمر، الجنس، الوزن والطول، وتم حساب مؤشر كتلة الجسم، ثم تم جمع عينات الدم الوريدي لإجراء التحاليل الدموية اللازمة في بداية الدراسة وبعد 3 أشهر، حيث تم قياس كل من سكر الدم الصيامي، الخضاب السكري، ومستويات الأديبونيكتين المصلية.

تم استخدام عتيدة قياس سكر الدم من شركة Biosystem الأوروبية لمعايرة سكر الدم الصيامي واعتمدت تقنية المعايرة على طريقة أنزيمية لونية Enzymatic colorimetric method. تمت معايرة الخضاب السكري باستخدام عتيدة HbA1c Rapid Quantitative test لشركة Wondfo Finicare الصينية واعتمدت تقنية المعايرة على المقايسة المناعية المتألقة Sandwich Fluorescence immunoassay technology..

وأخيراً لمعايرة الأديبونيكتين تم استخدام عتيدة Human Adiponectin ELISA High Sensitivity لشركة Biovendor الأوروبية، حيث كانت تقنية المعايرة تعتمد على المقاييس الامتصاصية المناعية للإنزيم المرتبط بطريقة الـ Sandwich (Sandwich Enzyme-linked immunosorbent Assay).

تم معالجة البيانات باستخدام برنامج IBM SPSS statistics، وتم تقييم منحني توزيع المتغيرات باستخدام اختبار Kolmogorov-Smirnov، وتم اختيار الاختبارات الإحصائية المطبقة بحسب توزيع المتغيرات المدروسة حيث تم استخدام اختبار chi-square لدراسة العلاقة بين متغيرين وصفيين، اختبار Independent T-test لمقارنة عينتين مستقلتين، اختبار Paired T-test لمقارنة عينتين مرتبطتين. كذلك تم دراسة الارتباط باستخدام معامل الارتباط بيرسون للمتغيرات الكمية وتم اعتبار الفروق هامة احصائياً عند عتبة الدلالة ($p < 0.05$).

النتائج:

في هذه الدراسة، شملت عينة البحث 40 مريضاً من مرضى الداء السكري نمط 2 وتم تقسيم المرضى إلى مجموعتين شملت المجموعة الأولى (مجموعة الشاهد) 21 من المرضى المشخصين حديثاً بالداء السكري نمط 2، والذين تم وضعهم على الميتفورمين بجرعة 850 ملغ مرتان يومياً بينما شملت المجموعة الثانية (مجموعة السيتاغليبتين) 19 من المرضى المشخصين مسبقاً بالداء السكري نمط 2 منذ فترة ثلاثة أشهر أو أكثر والذين كانوا موضوعين على الميتفورمين بنفس الجرعة السابقة وقدموا إلى عيادة الغدد بشكوى وعلامات عدم ضبط كافٍ لسكر الدم، وتم إضافة السيتاغليبتين إلى خطة علاجهم كمشاركة مع الميتفورمين، بجرعة 100 ملغ يومياً وتمت مراقبتهم لمدة ثلاثة أشهر انطلاقاً من نقطة إضافة السيتاغليبتين. وعند المقارنة بين مجموعتي الدراسة، في بداية الدراسة، لم نجد هناك فروقات هامة احصائياً في الخصائص البدئية بين المجموعتين، حيث نلاحظ من الجدول (1) أن قيم (P-value) مرتفعة وهذا يدل على التجانس بين المجموعتين من حيث الجنس، العمر، مؤشر كتلة الجسم، قيم الخضاب السكري، مستويات سكر الدم الصيامي والأديبونيكتين.

الجدول (1): خصائص المرضى في بداية الدراسة

P-value	مجموعة السيتاغليبتين	مجموعة الشاهد	المشعر المدروس
0.525	N=8 N=11	N=8 N=13	الجنس N ذكر انثى
0.157	7.64±53.84	6.88±50.52	العمر SD±M
0.411	2.27±29.07	2.52±29.70	مشعر كتلة الجسم كغ/م ² SD±M
0.675	0.78±8.02	1.18±8.15	الخضاب السكري % SD±M
0.155	38.34±173.03	60.3±196.5	سكر الدم الصيامي ملغ/دل SD±M
0.637	1.007±4.8	0.90±5.03	الأديبونيكتين مكغ/مل SD±M

بعد ذلك قمنا بدراسة تغير المشعرات المدروسة خلال مدة الدراسة في كل مجموعة من مجموعتي الدراسة الجداول (2) و(3). يبين الجدول (2) مدى تغير قيم المشعرات المدروسة في (مجموعة الشاهد) المعالجين بالميتفورمين فقط، حيث أنه في نهاية الدراسة، انخفض متوسط قيم مشعر كتلة الجسم من (29.7 كغ/م² إلى 29 كغ/م²) أي بنسبة (2.36%) وكان هذا الانخفاض هام احصائياً ($P\text{-value}=0.000$). كذلك انخفض متوسط قيم السكر الصيامي بعد 3 أشهر من

(196.5 ملغ/دل إلى 142.1 ملغ/دل) أي بنسبة (27.68%) وكان هذا الانخفاض هام احصائياً (P-value=0.00004) كما انخفض متوسط قيم الخضاب السكري من (8.15% إلى 7%) أي بنسبة (14.1%) وكان هذا الانخفاض هام احصائياً (P-value=0.001). بينما لوحظ ارتفاع في متوسط قيم الأديبونيكتين المصلية حيث ارتفعت من (5.03 مكغ/مل إلى 5.47 مكغ/مل) أي بنسبة (8.75%) وكان هذا الارتفاع هام من الناحية الإحصائية (P-value=0.000).

يبين الجدول (3) مدى تغير قيم المشعرات المدروسة في (مجموعة السيتاغليبتين) المعالجين بالسيتاغليبتين كمشاركة مع الميتفورمين، حيث لوحظ في هذه المجموعة في نهاية الدراسة، انخفاض متوسط قيم مشعر كتلة الجسم من (29.07 كغ/م² إلى 28 كغ/م²) أي بنسبة (2.99%) وكان هذا الانخفاض هام احصائياً (P-value=0.000). كما انخفض متوسط قيم السكر الصيامي بعد 3 أشهر من (173.03 ملغ/دل إلى 130.56 ملغ/دل) أي بنسبة (24.54%) وكان هذا الانخفاض هام احصائياً (P-value=0.00003). كما انخفض متوسط قيم الخضاب السكري من (8.02% إلى 6.59%) أي بنسبة (17.83%) وكان هذا الانخفاض هام احصائياً (P-value=0.00004). بينما لوحظ ارتفاع في متوسط قيم الأديبونيكتين المصلية حيث ارتفعت من (4.8 مكغ/مل إلى 5.12 مكغ/مل) أي بنسبة (6.66%) وكان هذا الارتفاع هام احصائياً (P-value=0.006). وبناءً على تلك المعطيات وجد انخفاض هام احصائياً في كل من مشعر كتلة الجسم، سكر الدم الصيامي والخضاب السكري بينما حصل ارتفاع هام احصائياً في مستويات الأديبونيكتين في كلتا المجموعتين.

الجدول (2): تغير قيم المشعرات المدروسة خلال مدة الدراسة في مجموعة الشاهد

مجموعة الشاهد			
P-value	نهاية الدراسة	بداية الدراسة	المشعر المدروس
0.000	2.58±29	2.52±29.70	مشعر كتلة الجسم كغ/م ² SD±M
0.00004	37.99±142.1	60.3±196.5	سكر الدم الصيامي ملغ/دل SD±M
0.001	1.32±7.000	1.18±8.15	الخضاب السكري % SD±M
0.000	0.86±5.47	0.90±5.03	الأديبونيكتين مكغ/مل SD±M

الجدول (3): تغير قيم المشعرات المدروسة خلال مدة الدراسة في مجموعة السيتاغليبتين

مجموعة السيتاغليبتين			
P-value	نهاية الدراسة	بداية الدراسة	المشعر المدروس
0.000	2.15±28.2	2.27±29.07	مشعر كتلة الجسم كغ/م ² SD±M
0.00003	26.6±130.56	38.34±173.03	سكر الدم الصيامي ملغ/دل SD±M
0.00004	0.84±6.59	0.78±8.02	الخضاب السكري % SD±M
0.006	0.81±5.12	1.007±4.8	الأديبونيكتين مكغ/مل SD±M

وعند مقارنة قيم المشعرات في نهاية الدراسة بين مجموعتي الدراسة، لم نجد هناك فروقات هامة احصائياً في متوسط قيم المشعرات المدروسة بين المجموعتين حيث نلاحظ من الجدول (4) أن قيم (P-value) مرتفعة، وبناءً على هذه

المعطيات يمكن القول إن إضافة السيتاغليبتين كمشاركة مع الميتفورمين لم تحدث تغير هام احصائياً في مشعرات الدراسة بالمقارنة مع مجموعة الشاهد التي تتلقى علاج بالميتفورمين فقط.

الجدول (4): مقارنة بين المجموعتين من حيث متوسطات قيم المشعرات في نهاية الدراسة

P-value	مجموعة السيتاغليبتين	مجموعة الشاهد	المشعر المدروس
0.2688	2.15±28.2	2.58±29	مشعر كتلة الجسم كغ/م ² SD±M
0.277	26.6±130.56	37.99±142.1	سكر الدم الصيامي ملغ/دل SD±M
0.253	0.84±6.59	1.32±7.000	الخصاب السكري % SD±M
0.195	0.81±5.12	0.86±5.47	الأديبونيكتين مكغ/مل SD±M

كذلك تم دراسة تأثير القيم البدئية لمشعر كتلة الجسم على التغير في المستويات المصلية للأديبونيكتين خلال مدة الدراسة حيث تم تقسيم الأفراد ضمن كل مجموعة تبعاً لقيم الـ BMI إلى مجموعتين ($30 \text{ kg/m}^2 <$ و $30 \text{ kg/m}^2 \geq$) وتمت مقارنة متوسط قيم التغير في مستويات الأديبونيكتين في كلتا المجموعتين الجداول (5) و(6)، بالاعتماد على حساب الفرق في مستويات الأديبونيكتين بين بداية الدراسة ونهايتها لكل مريض وحساب المتوسط لقيم التغير.

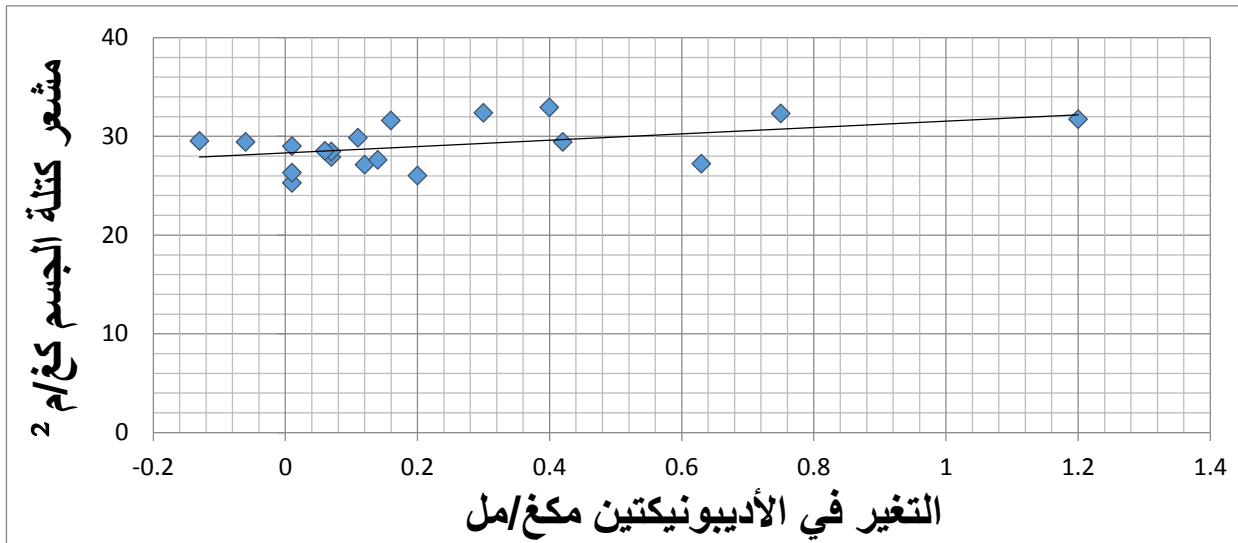
الجدول (5): تأثير القيم البدئية للـ BMI على التغير في مستويات الأديبونيكتين في مجموعة الشاهد

مجموعة الشاهد N=21			
P-value	BMI \geq 30 N=10	BMI < 30 N=11	المشعر المدروس
0.802	0.255±0.454	0.225±0.427	متوسط قيم التغير في مستويات الأديبونيكتين SD±M

الجدول (6): تأثير القيم البدئية للـ BMI على التغير في مستويات الأديبونيكتين في مجموعة السيتاغليبتين

مجموعة السيتاغليبتين N=19			
P-value	BMI \geq 30 N=5	BMI < 30 N=14	المشعر المدروس
0.031	0.489±0.48	0.181±0.13	متوسط قيم التغير في مستويات الأديبونيكتين SD±M

بالاعتماد على القيم البدئية للـ BMI يتبين أنه في مجموعة الشاهد كان مقدار ارتفاع قيم الأديبونيكتين في نهاية الدراسة أعلى لدى المرضى البدنيين بالمقارنة مع غير البدنيين لكن دون فرق احصائي هام بين المجموعتين ($P=0.802$) (الجدول 5)، بينما في مجموعة السيتاغليبتين كان مقدار الارتفاع في قيم الأديبونيكتين في نهاية الدراسة أعلى لدى المرضى البدنيين ويفرق هام احصائياً بالمقارنة مع غير البدنيين ($P=0.031$) (الجدول 6). عند دراسة علاقة الارتباط بين الـ BMI البدئي وتغير الأديبونيكتين في مجموعة الشاهد وذلك باستخدام معامل ارتباط بيرسون لم يكن هناك أي علاقة ارتباط هامة بين المشعرتين ($r=0.036$, $p\text{-value}=0.877$)، في حين لوحظ في مجموعة السيتاغليبتين وجود ارتباط إيجابي متوسط القوة هام احصائياً بين قيم الـ BMI البدئي وتغير قيم الأديبونيكتين خلال مدة الدراسة ($r=0.519$, $p=0.033$) (الشكل 1):



الشكل (1): منحني الانتشار للعلاقة بين تغيرات الأديبونيكتين والـ BMI البدني في مجموعة السيتاغليبتين

المناقشة:

تم في هذه الدراسة تحري تأثير السيتاغليبتين في مستويات الأديبونيكتين المصلية لدى مرضى الداء السكري نمط 2، وذلك من خلال مجموعتي دراسة شملت المجموعة الأولى (مجموعة الشاهد) مرضى مشخصين حديثاً بالداء السكري نمط 2 طبق لديهم الميتفورمين فقط، وشملت المجموعة الثانية (مجموعة السيتاغليبتين) مرضى سكري نمط 2 كانوا معالجين بالميتفورمين فقط ولم يحصلوا على ضبط كافٍ لسكر الدم وتمت إضافة السيتاغليبتين كمشاركة وبدأت متابعتهم منذ إضافة الأخير وكانت مدة المتابعة ثلاثة أشهر في كلتا المجموعتين. كانت المجموعتان متجانستين في بداية الدراسة دون فروق هامة احصائياً من حيث العمر، الجنس، مشعر كتلة الجسم، سكر الدم الصيامي، الخضاب السكري والأديبونيكتين (الجدول 1).

في نهاية الدراسة لوحظ حدوث ارتفاع هام احصائياً في المستويات المصلية للأديبونيكتين بعد العلاج بالمقارنة مع قبل العلاج في كلتا المجموعتين وكان الارتفاع أكبر في مجموعة الميتفورمين ولكن دون فرق هام احصائياً بين مجموعتي الدراسة أي أن السيتاغليبتين لم يحدث ارتفاع هام في هذا المشعر بالمقارنة مع الميتفورمين. وفي دراسة أجراها الباحث Giuseppe Derosa وآخرون عام 2012 في إيطاليا، وشملت مجموعتين من مرضى الداء السكري نمط 2 المعالجين بالميتفورمين فقط في البداية، ثم أضيف الدواء الغفل لعلاج المجموعة الأولى والسيتاغليبتين لعلاج المجموعة الثانية حدث ارتفاع هام احصائياً في المستويات المصلية للأديبونيكتين في كلتا المجموعتين دون فرق احصائي هام بينهما (27). كذلك في دراسة أجراها الباحث Hiroki Oe وآخرون عام 2015 في اليابان، لم يلاحظ حدوث ارتفاع هام احصائياً في المستويات المصلية للأديبونيكتين بعد 6 أشهر من تطبيق السيتاغليبتين (28). في حين في دراسة أجراها الباحث Toshiyuki Hibuse وآخرون عام 2014 في اليابان، لوحظ حدوث ارتفاع هام احصائياً في المستويات المصلية للأديبونيكتين بعد 3 أشهر من تطبيق السيتاغليبتين بالمقارنة مع مجموعة الشاهد (29)، يمكن أن نفسر حدوث هذا الارتفاع في الدراسة ضمن هذه المدة القصيرة للمتابعة بأن المرضى في هذه الدراسة كانوا خاضعين لحمية منخفضة السعرات الحرارية و/أو تمارين رياضية كما أنه تم إضافة خافضات سكر فموية من مجموعة السلفونيل

يوربا و/أو البيغوانيدات خلال مدة المتابعة بهدف الوصول لضبط كافٍ لسكر الدم مما يخفض من الشدة التأكسدية وبالتالي قد يخفف من انخفاض الأديبونيكتين المرافق لها (30).

كذلك لوحظ في نهاية الدراسة حدوث انخفاض هام احصائياً في كل من سكر الدم الصيامي والخضاب السكري في كلتا المجموعتين دون فرق هام احصائياً بين المجموعتين، وكانت نسبة انخفاض سكر الدم الصيامي أكبر في مجموعة الشاهد بينما كانت نسبة انخفاض الخضاب السكري أكبر في مجموعة السيماغليبتين. وفي الدراسة التي أجراها الباحث Giuseppe Derosa وآخرون عام 2012 في إيطاليا، لوحظ حدوث انخفاض هام احصائياً في كل من سكر الدم الصيامي والخضاب السكري في كل من مجموعتي الدراسة دون وجود فرق احصائي هام بين المجموعتين، حتى الوصول بالمتابعة لـ 12 شهر حيث لوحظ عندها ظهور الفرق الاحصائي بين المجموعتين وذلك بانخفاض أكبر في كل من سكر الدم الصيامي والخضاب السكري في مجموعة السيماغليبتين (27). بينما في الدراسة التي أجراها الباحث Hiroshi Nomoto وآخرون عام 2016 في اليابان، أدى تطبيق السيماغليبتين لمدة 6 أشهر لدى مرضى سكري نمط 2 إلى انخفاض هام احصائياً في كل من سكر الدم الصيامي والخضاب السكري (31). كذلك في الدراسة التي أجراها الباحث Hiroki Oe وآخرون عام 2015 في اليابان، أدى تطبيق السيماغليبتين لمدة 6 أشهر لدى مرضى سكري نمط 2 إلى انخفاض هام احصائياً في كل من سكر الدم الصيامي والخضاب السكري (28). وقد يعود عدم ظهور الفرق الاحصائي بين المجموعتين في الخضاب السكري في دراستنا إلى قصر فترة المتابعة المتمثلة بثلاثة أشهر حيث إن نسبة الانخفاض كانت أكبر في هذا المشعر في مجموعة السيماغليبتين لكن قصر فترة المتابعة لم تسمح بظهور تعبير احصائي هام، كما يمكن أن نفسر نسبة الانخفاض الأكبر في سكر الدم الصيامي في مجموعة الشاهد في دراستنا بأن المرضى في مجموعة السيماغليبتين خضعوا للعلاج بالميتفورمين بجرعة هجومية وحصلوا على الاستجابة له قبل إضافة دواء الدراسة.

كذلك لوحظ في نهاية الدراسة حدوث انخفاض هام احصائياً في مشعر كتلة الجسم في كلتا المجموعتين دون فرق هام احصائياً بين المجموعتين، وكانت نسبة الانخفاض في هذا المشعر أكبر في مجموعة السيماغليبتين. وفي الدراسة التي أجراها الباحث Giuseppe Derosa وآخرون عام 2012 في إيطاليا لوحظ حدوث انخفاض هام احصائياً في مشعر كتلة الجسم في مجموعتي الدراسة دون وجود فرق احصائي هام بين المجموعتين بعد 12 شهر من المتابعة (27). كذلك الأمر في الدراسة التي أجراها الباحث Hiroshi Nomoto وآخرون عام 2016 في اليابان، أدى تطبيق السيماغليبتين لمدة 6 أشهر لدى مرضى سكري نمط 2 إلى عدم حدوث تغير هام في مشعر كتلة الجسم (31). أيضاً في الدراسة التي أجراها الباحث Giuseppe Derosa وآخرون عام 2010 في إيطاليا، لم يكن هناك تغير هام احصائياً في مشعر كتلة الجسم بعد 3، 6، 9 و12 شهر من تطبيق السيماغليبتين بالمقارنة مع البداية بينما حصل انخفاض هام احصائياً في هذا المشعر بعد 12 شهر من تطبيق الميتفورمين (32). في حين في الدراسة التي أجراها الباحث Qiu Wang وآخرون عام 2021 في الصين، ترافق تطبيق السيماغليبتين لدى مرضى سكريين لمدة 4 أشهر مع انخفاض هام احصائياً في مشعر كتلة الجسم، وقد فسّر الباحثون ذلك بأن السيماغليبتين كان يستخدم كمعالجة بدئية بالإضافة لأنه تم تطبيق تغييرات في نمط الحياة كعلاج مساعد (33). تم كذلك دراسة تأثير القيم البدئية لمشعر كتلة الجسم على تغير المستويات المصلية للأديبونيكتين خلال مدة الدراسة، ولوحظ أن ارتفاع قيم الأديبونيكتين كان أكبر لدى المرضى البدنيين بالمقارنة مع المرضى ذوي الوزن الزائد في كلتا المجموعتين لكن دون فرق احصائي هام في مجموعة الشاهد في حين كان الفرق هام احصائياً في مجموعة السيماغليبتين. وفي دراسة أجراها الباحث

Hiroshi Nomoto وآخرون عام 2016 في اليابان، لوحظ لدى المرضى وجود ارتباط سلبي هام بين القيم البدئية لمشعر كتلة الجسم وتغيرات الأديبونيكتين ولم يكن لدى الباحثين تفسير لنتيجتهم (31)، قد يعود الاختلاف إلى أن قيم الـ BMI البدئية لديهم كانت مختلفة عن القيم في دراستنا و تطبيقهم حمية خلال مدة الدراسة.

الاستنتاجات والتوصيات

تبين هذه الدراسة أن إضافة السيتاغليبتين كمشاركة مع الميتفورمين لدى مرضى السكري نمط 2 أدت إلى تحسن في ضبط الخضاب السكري، انخفاض في مشعر كتلة الجسم بالمقارنة مع الميتفورمين كعلاج وحيد. كما تبين أن العلاج بالميتفورمين سبب ارتفاع هام احصائياً في المستويات المصلية للأديبونيكتين لدى مرضى السكري نمط 2، لكن لم تحدث إضافة السيتاغليبتين ارتفاع هام احصائياً في مستويات هذا الأديبوكين بالمقارنة مع الميتفورمين. وأخيراً تبين من خلال هذه الدراسة أن إضافة السيتاغليبتين كمشاركة مع الميتفورمين أدت إلى حدوث ارتفاع هام احصائياً في المستويات المصلية للأديبونيكتين لدى المرضى ذوي BMI ($\geq 30\text{kg/m}^2$) بالمقارنة مع ذوي BMI ($< 30\text{kg/m}^2$)، وظهرت الأهمية الإحصائية في مجموعة السيتاغليبتين فقط دون ملاحظة فرق احصائي هام في مجموعة الشاهد. من الجدير بالذكر، أنه في هذه الدراسة كان عدد المرضى قليل ومدة المتابعة قصيرة، ويعتبر هذا من محدوديات البحث وهذا بدوره يشجع على اقتراح إجراء أبحاث في المستقبل ذات مدة متابعة أطول وعدد مرضى أكبر لزيادة الأهمية الإحصائية للنتائج.

Reference

1. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, et al. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S17-S38.
2. Blahova J, Martiniakova M, Babikova M, Kovacova V, Mondockova V, Omelka R. Pharmaceutical drugs and natural therapeutic products for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Pharmaceuticals*. 2021;14(8):806.
3. Freeman AM, Pennings N. Insulin resistance. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*; 2022.
4. Nathan D, Buse J, Davidson M, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:17-30.
5. Setter SM, Iltz JL, Thams J, Campbell RK. Metformin hydrochloride in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical review with a focus on dual therapy. *Clinical therapeutics*. 2003;25(12):2991-3026.
6. Garber AJ, Donovan Jr DS, Dandona P, Bruce S, Park J-S. Efficacy of glyburide/metformin tablets compared with initial monotherapy in type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(8):3598-604.
7. Deeks ED, Scott LJ. Pioglitazone/metformin. *Drugs*. 2006;66:1863-77.
8. Derosa G, Maffioli P. Patient considerations and clinical utility of a fixed dose combination of saxagliptin/metformin in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2011:263-71.

9. Milder TY, Stocker SL, Abdel Shaheed C, McGrath-Cadell L, Samocha-Bonet D, Greenfield JR, et al. Combination therapy with an SGLT2 inhibitor as initial treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(1):45.
10. Rines AK, Sharabi K, Tavares CD, Puigserver P. Targeting hepatic glucose metabolism in the treatment of type 2 diabetes. *Nature reviews Drug discovery*. 2016;15(11):786-804.
11. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577-85.
12. Viollet B, Guigas B, Garcia NS, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clinical science*. 2012;122(6):253-70.
13. Tasyurek HM, Altunbas HA, Balci MK, Sanlioglu S. Incretins: their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2014;30(5):354-71.
14. Ahrén B. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Management*. 2013;3(5):401.
15. Chon S, Gautier J-F. An update on the effect of incretin-based therapies on β -cell function and mass. *Diabetes & metabolism journal*. 2016;40(2):99-114.
16. Gallwitz B. Clinical use of DPP-4 inhibitors. *Frontiers in endocrinology*. 2019;10:389.
17. Picó C, Palou M, Pomar CA, Rodríguez AM, Palou A. Leptin as a key regulator of the adipose organ. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2022;23(1):13-30.
18. Caselli C. Adiponectin. In: Choi S, editor. *Encyclopedia of Signaling Molecules*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 223-9.
19. Ziemke F, Mantzoros CS. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. *The American journal of clinical nutrition*. 2010;91(1):258S-61S.
20. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J-i, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemical and biophysical research communications*. 1999;257(1):79-83.
21. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circulation journal*. 2004;68(11):975-81.
22. Yatagai T, Nagasaka S, Taniguchi A, Fukushima M, Nakamura T, Kuroe A, et al. Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2003;52(10):1274-8.
23. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Nishikai K, Saruta T. Adiponectin, an adipocyte-derived protein, predicts future insulin resistance: two-year follow-up study in Japanese population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(1):87-90.
24. Civitarese A, Jenkinson C, Richardson D, Bajaj M, Cusi K, Kashyap S, et al. Adiponectin receptors gene expression and insulin sensitivity in non-diabetic Mexican Americans with or without a family history of Type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47:816-20.
25. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(7):1784-92.
26. Su J-R, Lu Z-H, Su Y, Zhao N, Dong C-L, Sun L, et al. Relationship of serum adiponectin levels and metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Hormone and Metabolic Research*. 2016;48(02):92-8.

27. Derosa G, Carbone A, Franzetti I, Querci F, Fogari E, Bianchi L, et al. Effects of a combination of sitagliptin plus metformin vs metformin monotherapy on glycemic control, β -cell function and insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Diabetes research and clinical practice*. 2012;98(1):51-60.
28. Oe H, Nakamura K, Kihara H, Shimada K, Fukuda S, Takagi T, et al. Comparison of effects of sitagliptin and voglibose on left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes: results of the 3D trial. *Cardiovascular diabetology*. 2015;14:1-13.
29. Hibuse T, Maeda N, Kishida K, Kimura T, Minami T, Takeshita E, et al. A pilot three-month sitagliptin treatment increases serum adiponectin level in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus-a randomized controlled trial START-J study. *Cardiovascular diabetology*. 2014;13:1-8.
30. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Síndrome metabólica. A obesidade aumenta o estresse oxidativo e pode desencadear a síndrome metabólica. *J Clin Invest*. 2004;114(12):1752-61.
31. Nomoto H, Miyoshi H, Furumoto T, Oba K, Tsutsui H, Inoue A, et al. A randomized controlled trial comparing the effects of sitagliptin and glimepiride on endothelial function and metabolic parameters: Sapporo Athero-Incretin Study 1 (SAIS1). *PloS one*. 2016;11(10):e0164255.
32. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, Ferrari I, Ragonesi PD, Querci F, et al. Effects of sitagliptin or metformin added to pioglitazone monotherapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients. *Metabolism*. 2010;59(6):887-95.
33. Wang Q, Ma L, Zhang Y, Zhang L, An Y, Liu J, et al. Effect of sitagliptin on serum irisin levels in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Therapy*. 2021;12:1029-39.