

Research Paper:

The Frequency of Optimal Glycemic Control After Adding Sitagliptin on Treatment Regimen of Patient With Type 2 Diabetic



Fatemeh Boustani<sup>1</sup>, \*Homeira Rashidi<sup>2</sup>, Alireza Sedaghat<sup>2</sup>

1. Department of Internal Medicine, Internal Medicine Residency, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

2. Diabetes Research Center, Health Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.



**Citation** Boustani F, Rashidi H, Sedaghat A. The Frequency of Optimal Glycemic Control After Adding Sitagliptin on Treatment Regimen of Patient With Type 2 Diabetic. Jundishapur Scientific Medical Journal. 2021; 20(4):334-345. <https://doi.org/10.32598/JSMJ.20.4.2324>

<https://doi.org/10.32598/JSMJ.20.4.2324>



Received: 04 Jun 2021

Accepted: 27 Aug 2021

Available Online: 01 Oct 2021

**Keywords:**

DPP-4 inhibitor, Type 2 diabetes mellitus, Sitagliptin, Glycemic control

**ABSTRACT**

**Background and Objectives** Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP4-I) including sitagliptin is a new therapeutic class of oral anti-hyperglycemic drugs for T2DM. The aim of this study was to evaluate the frequency of glycemic control after adding sitagliptin on treatment regimen of patient with type 2 diabetic.

**Subjects and Methods** This cross-sectional study conducted on 120 patients with type 2 diabetes mellitus referring to diabetes clinic of Imam Hospital, Ahvaz in 2019-2020. Sitagliptin (100 mg/day) was added to the preexisting therapy for type 2 diabetes (metformin / metformin + gliclazide / metformin + insulin). Therapeutic effects and glycemic control (Changes in the glycated hemoglobin (HbA1c) level) after 3 months of treatment were compared with the baseline.

**Results** The result of this study showed that after 3 months of treatment the level of FBS, BS-2h and HbA1C in 3 groups were significantly reduced compared with before treatment ( $P < 0.0001$ ), but the patients weight in the three groups were not significantly changed ( $P = 0.568$ ). There was no significant difference in the frequency of glycemic control between the patients treated with different concomitant drugs ( $P = 0.501$ ). The results revealed that patients younger age ( $P = 0.041$ ), shorter disease duration ( $P = 0.021$ ) and with higher HbA1c levels at baseline ( $P < 0.0001$ ) were likely to show more decreased in HbA1c levels.

**Conclusion** Our study shows that sitagliptin (in combination with different type of treatment regimens) has the potential to improve glycemic control and prevent hypoglycemia and weight gain, and can be considered a useful drug in patients with type 2 diabetes mellitus.

**\* Corresponding Author:**

Homeira Rashidi, PhD.

Address: Diabetes Research Center, Health Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Tel: +98 (912) 3142337

E-Mail: hrashidi2002@gmail.com

## مقاله پژوهشی:

## بررسی فراوانی کنترل مطلوب گلیسمیک پس از اضافه شدن داروی سیتاگلیپتین به رژیم درمانی در بیماران دیابتی نوع ۲

فاطمه بوستانی<sup>۱</sup>، حمیرا رشیدی<sup>۲</sup>، علیرضا صداقت<sup>۲</sup>

۱. گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.  
 ۲. پژوهشکده سلامت، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

## چکیده

تاریخ دریافت: ۱۴ خرداد ۱۴۰۰  
 تاریخ پذیرش: ۰۵ شهریور ۱۴۰۰  
 تاریخ انتشار: ۰۹ مهر ۱۴۰۰

**زمینه و هدف:** مهار کننده‌های دی پپتیدیل پپتیداز-۴ (DPP-4) شامل سیتاگلیپتین یک کلاس جدید از داروهای آنتی‌هاپرگلیسمیک خوراکی برای دیابت ملیتوس نوع ۲ هستند. هدف این مطالعه بررسی فراوانی کنترل گلیسمیک پس از اضافه شدن داروی سیتاگلیپتین به رژیم درمانی در بیماران دیابت نوع ۲ است.

**روش بررسی:** این مطالعه اپیدمیولوژیک تحلیلی بر روی ۱۲۰ بیمار دیابتی نوع ۲ مراجعه کننده به درمانگاه دیابت بیمارستان امام خمینی در سال ۱۳۹۸-۱۳۹۹ انجام شد. سیتاگلیپتین (۱۰۰ میلی گرم در روز) به درمان‌های قبلی دیابت نوع ۲ (متفورمین / متفورمین+گلی کلزاید / متفورمین+انسولین بازال) اضافه شد. اثرات درمانی و کنترل گلیسمی (تغییرات HbA1C) بعد از ۳ ماه درمان، با ابتدای مطالعه مقایسه شد.

**یافته‌ها:** نتایج این مطالعه نشان داد بعد از ۳ ماه درمان سطح FBS، BS-2h و HbA1C در سه گروه در مقایسه با ابتدای مطالعه، به طور معنی داری کاهش یافت ( $P < 0/0001$ )، اما وزن بیماران تغییر معنی داری را نشان نداد ( $P = 0/568$ ). اختلاف معنی داری در فراوانی کنترل گلیسمی بین بیماران تحت درمان با سیتاگلیپتین با داروهای مختلف وجود نداشت ( $P = 0/501$ ). نتایج نشان داد بیماران جوان تر ( $P = 0/041$ )، با مدت ابتلا به دیابت کوتاه تر ( $P = 0/021$ ) و سطح HbA1C بالاتر در ابتدا ( $P < 0/0001$ ) کاهش بیشتری در سطح HbA1C را نشان دادند.

**نتیجه گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد سیتاگلیپتین (در ترکیب با انواع مختلف رژیم‌های درمانی) قابلیت بهبود کنترل گلیسمی و جلوگیری از هیپوگلیسمی و افزایش وزن را دارد و می‌تواند به عنوان یک داروی مفید در بیماران دیابتی نوع ۲ استفاده شود.

## کلیدواژه‌ها:

مهار کننده DPP-4،  
 دیابت ملیتوس تیپ دو،  
 سیتاگلیپتین، کنترل  
 گلیسمیک

## مقدمه

برای کنترل سطح گلوکز خون در بیماران دیابتی از انواع مختلف مدیریت استفاده می‌شود که عبارت‌اند از: تغییرات شیوه زندگی، رژیم غذایی و ورزش. درمان طبی شامل تجویز داروهای هیپوگلیسمیک خوراکی از جمله و انسولین است [۳]. درمان انسولین اگر چه می‌تواند میزان موفقیت درمان و ثبات گلوکز خون را بهبود بخشد، اما می‌تواند میزان بروز چاقی را افزایش دهد و منجر به هیپوگلیسمی یا هایپرگلیسمی شود [۵، ۶].

مهارکننده‌های دی پپتیدیل پپتیداز تیپ ۴ یک کلاس درمانی جدید از داروهای آنتی‌دیابتیک هستند که نتایج بسیاری

دیابت ملیتوس نوع ۲ یک اختلال متابولیک مزمن شایع با میزان ناتوانی و مورتالیتی بالاست. در حال حاضر، T2DM بیش از ۴۱۵ میلیون نفر در سرتاسر جهان را درگیر کرده است و بیشترین تعداد مرگ آن در بالغین است [۱، ۲]. بروز T2DM در حال افزایش است. پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۳۰، بیش از ۵۶۰ میلیون نفر و تا سال ۲۰۴۵ حدود از ۷۰۰ میلیون نفر در سرتاسر جهان به این بیماری مبتلا می‌شوند [۳، ۴].

2. DPP-4inhibitor

1. Type 2 Diabetes Mellitus

\* نویسنده مسئول:

دکتر حمیرا رشیدی

نشانی: اهواز، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، مرکز تحقیقات دیابت، پژوهشکده سلامت.

تلفن: ۳۱۴۲۳۳۷ (۹۱۲) ۹۸+

رایانامه: hrashidi2002@gmail.com

با  $HbA1C \geq 10\%$ ، هرگونه کانسر و مالیگننسی، زنان باردار و شیرده، اختلال عملکرد کلیوی ( $GFR < 60$ ) و سنگ کیسه صفرا و مجاری صفراوی از مطالعه خارج شدند.

اطلاعات لازم شامل مشخصات جمعیت‌شناختی و بالینی، سابقه پزشکی، پارامترهای آزمایشگاهی و نتایج درمان از پرونده بیماران جمع‌آوری شد.

اطلاعات لازم عبارت بودند از: مشخصات جمعیت‌شناختی شامل سن، جنس، مصرف سیگار، وزن، مشخصات بالینی و سابقه پزشکی، شامل مدت ابتلا به دیابت، نوع درمان قبلی و عوارض دیابت. درمان‌های قبلی بیماران شامل متفورمین (۲ هزار میلی‌گرم در روز) گلی‌کلازید کلامید (۱۶۰ میلی‌گرم در روز) و دُرهای مختلف انسولین‌های بازال آنالوگ یا انسولین‌های انسانی بود. همچنین دُر سیتاگلیپتین اضافه‌شده به درمان‌های قبلی ۱۰۰ میلی‌گرم در روز بود. وزن بیماران و نتایج آزمایشات مربوط به کنترل گلیسمیک از جمله  $HbA1C$  و  $FBS$  و  $BS\ 2\ hpp$  قبل و بعد از درمان بررسی و ثبت شد. عوارض جانبی ناشی از مصرف سیتاگلیپتین و همچنین بروز هیپوگلیسمی نیز بررسی و گزارش شد.

در نهایت اطلاعات جمع‌آوری‌شده مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. فراوانی کنترل مطلوب گلیسمیک ( $Hb1AC < 7$ ) یا کاهش  $HbA1C$  بیش از  $1/5$ ، نتایج آزمایش  $HbA1C$  و  $FBS$  و  $BS\ 2\ hpp$  و وزن بیماران قبل از درمان با سیتاگلیپتین و ۳ ماه بعد از درمان مقایسه شدند.

### تجزیه و تحلیل آماری

به منظور انجام آنالیزهای آماری نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ مورد استفاده قرار گرفت. نرمال بودن داده‌ها توسط آزمون کولموگروف اسمیرنوف و همگنی واریانس‌ها توسط آزمون لاون بررسی شد. جهت تحلیل داده‌ها از آزمون‌های آماری تی جفتی، من‌ویتنی و کای‌اسکوئر یا تست دقیق فیشر و همبستگی پیرسون استفاده شد. سطح معنی‌داری در آزمون‌ها  $0/05$  در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه ۱۲۰ بیمار دیابتی ۳۰ تا ۹۰ ساله شرکت داشتند. مشخصات پایه افراد شرکت‌کننده در این پژوهش در جدول شماره ۱ ارائه شده است. مقایسه پارامترهای کنترل گلیسمیک و وزن بیماران قبل و ۳ ماه بعد از درمان با سیتاگلیپتین در جدول شماره ۲ ارائه شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود وزن بیماران قبل و بعد از درمان با سیتاگلیپتین تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P = 0/568$ )، اما میزان  $BS2h$ ،  $FBS$  و  $HbA1C$  بعد از درمان به طور معنی‌داری کاهش یافت ( $P = 0/02$ ). پس از ۳ ماه درمان با سیتاگلیپتین، کنترل گلیسمیک شامل  $HbA1C < 7$  یا کاهش  $HbA1C$  بیش از  $1/5$  واحد

از مطالعات اثربخشی و ایمنی بالای آن‌ها را نشان داده است که از بین آن‌ها سیتاگلیپتین اولین دارویی بود که استفاده از آن در بسیاری از کشورها مورد تأیید قرار گرفت [۸، ۷]. سیتاگلیپتین از طریق مهار بسیار انتخابی فعالیت آنزیم DPP-4 از تخریب اندوژنوس هورمون‌های اینکرتین جلوگیری می‌کند و میزان پپتید ۱ شبیه گلوکاگون انسولینی (GLP-1) را افزایش می‌دهد، آزادسازی انسولین توسط سلول‌های بتا را تحریک و ترشح گلوکاگون از سلول‌های آلفا را مهار می‌کند. در نتیجه میزان گلوکز خون را با اثرات کمتری بر وزن بدن کنترل می‌کند و بروز هیپوگلیسمی را کاهش می‌دهد [۹]. علاوه بر این سیتاگلیپتین می‌تواند از فعالیت اینکرتین حفاظت کند، بازسازی B-cell را تحریک کند، تحمل گلوکز و حساسیت انسولین را بهبود بخشد و وقوع دیابت را به تأخیر اندازد [۱۰]. استفاده سیتاگلیپتین هم برای پزشکان و هم بیماران ساده است و مشکلات مربوط به دیابت از جمله افزایش وزن و تکرار دُر (مصرف دارو در دو یا سه نوبت در روز) با استفاده از سیتاگلیپتین حل می‌شوند [۱۱]. اگرچه اثربخشی و ایمنی سیتاگلیپتین در مقایسه با پلاسبو در مطالعات مختلف گزارش شده است [۱۲-۱۴]، محدودیت‌های زیادی در این مطالعات وجود داشته و باعث شده نتایج متناقضی در مورد اثربخشی آن گزارش شود.

همچنین مزایای سیتاگلیپتین در پروگنوز دیابت نوع ۲ مشخص نشده است و نتایج گاه متناقضی در این زمینه وجود دارد [۱۵-۱۷]. از آنجایی که در درمان بیماران دیابتی، کنترل گلیسمیک اغلب با مونوتراپی مشکل است و نیاز به مصرف داروهای متعددی دارد، مطالعات جامع و گسترده‌ای بر روی مصرف سیتاگلیپتین همراه با دیگر داروهای آنتی‌دیابتیک وجود ندارد [۱۱، ۱۲].

مطالعات زیادی در این زمینه اثربخشی سیتاگلیپتین در کنترل قند و وزن در بیماران دیابتی انجام شده و نشان‌دهنده نقش مؤثر سیتاگلیپتین در کنترل قند و وزن است، اما در ایران مطالعات محدودی در این زمینه انجام شده است. بنابراین این مطالعه با هدف بررسی فراوانی کنترل گلیسمیک پس از اضافه شدن داروی سیتاگلیپتین به رژیم درمانی افراد با دیابت نوع ۲ انجام شد.

### روش بررسی

این مطالعه توصیفی مقطعی بر روی بیماران دیابت نوع ۲ مراجعه‌کننده به درمانگاه دیابت بیمارستان امام خمینی اهواز در سال ۱۳۹۸-۱۳۹۹ انجام شد. حجم نمونه بر اساس میزان FPG در مقالات مشابه و با در نظر گرفتن  $\alpha = 0/05$  و  $\beta = 0/1$  برابر با ۱۲۰ نفر به دست آمد. پرونده بیماران که برای درمان دیابت ملیتوس نوع ۲، حداقل برای مدت ۳ ماه با سیتاگلیپتین درمان شده بودند مورد بررسی قرار گرفت. معیارهای ورود: بیماران دیابتی نوع ۲، سن بیش از ۳۰ سال، شروع مصرف سیتاگلیپتین یا اضافه شدن سیتاگلیپتین به رژیم درمانی در ۳ ماه گذشته. همچنین بیماران

درمان‌های دیگر در **جدول شماره ۵** ارائه شده است. در هر سه گروه درمانی هر سه پارامتر HbA1C و FBS، BS2h و HbA1C بعد از درمان کاهش معنی‌داری را نشان داد، اما وزن بیماران قبل و بعد از درمان تغییر معنی‌داری را نشان نداد. مقایسه اختلاف پارامترهای کنترل گلیسمیک و وزن بیماران بین ۳ گروه درمان همراه با سیتاگلیپتین در **جدول شماره ۶** ارائه شده است و بر این اساس تغییرات وزن، FBS، BS2h و HbA1C قبل و بعد از درمان در بین ۳ گروه اختلاف معنی‌داری را نشان داد ( $P=0/07$ ).

نتایج آزمون همبستگی پیرسون نشان داد ارتباط مستقیم و معنی‌داری بین HbA1C بیماران دیابتی در ابتدای درمان با سیتاگلیپتین با میزان کاهش HbA1C در انتهای درمان وجود دارد. به طوری که بیماران با میزان HbA1C بالاتر در ابتدای مطالعه، بعد از درمان کاهش بیشتری را در میزان HbA1C نشان می‌دهند ( $P<0/0001$ ;  $r=0/343$ ).

## بحث

نتایج مطالعه ما نشان داد کنترل گلیسمیک مطلوب ( $HbA1C<7$ ) یا کاهش HbA1C بیش از ۱/۵ واحد) پس از ۳ ماه درمان با سیتاگلیپتین در ۴۷/۵ درصد بیماران مشاهده شد.

در ۵۷ بیمار (۴۷/۵ درصد) مشاهده شد. به طوری که ۳ ماه پس از درمان با سیتاگلیپتین، ۴۲ نفر (۳۵/۰ درصد) دارای  $HbA1C<7$  و ۲۳ نفر (۱۹/۲ درصد) دارای کاهش HbA1C بیش از ۱/۵ بودند.

در طول مدت درمان با سیتاگلیپتین عوارض بیماری شامل سردرد، تهوع، اسهال و غیره در ۵۴ نفر (۴۵ درصد) از بیماران مشاهده شد. فراوانی عوارض مشاهده‌شده در طول درمان با سیتاگلیپتین در بیماران دیابتی نوع ۲ در **تصویر شماره ۱** ارائه شده است. اختلاف معنی‌داری در فراوانی عوارض درمان بین ۳ گروه درمان با سیتاگلیپتین، با داروهای خوراکی و انسولین وجود نداشت ( $P=0/726$ ).

فراوانی کنترل گلیسمیک بر حسب متغیرهای مختلف در بیماران دیابتی نوع ۲ تحت درمان با سیتاگلیپتین در **جدول شماره ۳ و ۴** ارائه شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود اختلاف معنی‌داری بین سن بیماران و مدت ابتلا به دیابت با کنترل گلیسمیک وجود داشت (به ترتیب  $P=0/041$  و  $P=0/021$ ). اما ارتباط معنی‌داری بین فراوانی کنترل گلیسمیک بر حسب جنسیت بیماران، عوارض دیابت، مصرف سیگار، عوارض درمان و نوع درمان خوراکی یا انسولین همراه با سیتاگلیپتین وجود نداشت ( $P=0/08$ ).

نتایج مربوط به مقایسه پارامترهای کنترل گلیسمیک و وزن بیماران دیابتی قبل و بعد از درمان با سیتاگلیپتین به همراه

جدول ۱. مشخصات پایه بیماران دیابتی نوع ۲

متغیر	گروه	تعداد (درصد)/ میانگین ± انحراف معیار
جنسیت	مرد	۵۶(۴۶/۷)
	زن	۶۴(۵۲/۳)
سن (سال)	حداقل- حداکثر (۳۰-۹۰)	۵۰/۹۹±۷/۹۳
مدت ابتلا به دیابت (۳۰-۱ سال)	حداقل- حداکثر (۱-۳۰)	۶/۸۹±۴/۲۵
مصرف سیگار	بله	۱۲(۱۰)
	خیر	۱۰۸(۹۰)
درمان همراه با سیتاگلیپتین	متفورمین + گلی کلازید	۳۶(۳۰)
	متفورمین + انسولین	۵۸(۴۸/۳)
فشار خون (mmHg)	سیستولیک/ حداقل- حداکثر (۱۰۰-۱۵۰)	۱۲۲/۹۲±۱۳/۳۰
	دیاستولیک/ حداقل- حداکثر (۶۵-۹۰)	۷۶/۹۶±۷/۷۸
عوارض دیابت	نفروپاتی	۲۱(۱۷/۵)
	رتینوپاتی	۱۶(۱۳/۳)
	کاردیوواسکولار	۲۱(۱۷/۵)

جدول ۲. مقایسه پارامترهای کنترل گلیسمیک و وزن بیماران قبل و بعد از درمان با سیتاگلیپتین

p*	میانگین ± انحراف معیار			متغیر
	اختلاف	۳ ماه بعد از درمان	قبل از شروع درمان	
۰/۵۶۸	۰/۴۲ ± ۱/۱۸	۸۱/۹۰ ± ۱۷/۰۴	۸۲/۳۳ ± ۱۵/۲۵	وزن
< ۰/۰۰۰۱	۴۲/۴۵ ± ۴۶/۶۷	۱۴۲/۵۴ ± ۴۳/۶۸	۱۸۶/۰۰ ± ۵۳/۹۷	FBS
< ۰/۰۰۰۱	۷۱/۳۵ ± ۶۲/۳۹	۲۰۲/۲۶ ± ۶۰/۵۳	۲۷۳/۶۱ ± ۶۴/۸۸	BS2h
< ۰/۰۰۰۱	۰/۹۷ ± ۰/۱۹	۷/۶۹ ± ۱/۴۳	۸/۶۶ ± ۱/۳۹	HbA1C

\* P < ۰/۰۵ معنی دار است.

مجله علمی پزشکی  
جندی شاپور

جدول ۳. ارتباط بین کنترل گلیسمیک با سن و مدت ابتلا به بیماری در بیماران دیابتی نوع ۲ تحت درمان با سیتاگلیپتین

P	میانگین ± انحراف معیار		کنترل گلیسمیک
	کنترل غیر مطلوب (۶۳ نفر)	کنترل مطلوب (۵۷ نفر)	
۰/۰۴۱	۵۲/۳۸ ± ۸/۰۷	۴۹/۴۶ ± ۹/۶۳	سن
۰/۰۲۱	۷/۶۸ ± ۴/۶۴	۶/۰۲ ± ۳/۶۰	مدت ابتلا به بیماری

مجله علمی پزشکی  
جندی شاپور

با سیتاگلیپتین تفاوت معنی داری نداشت در مطالعات مختلف در زمینه مقایسه اثربخشی اضافه کردن سیتاگلیپتین به گروه‌های مختلف دارویی اختلاف معنی داری بین

در هر سه گروه درمانی سیتاگلیپتین + متفورمین، سیتاگلیپتین + متفورمین + گلی کلازید و سیتاگلیپتین + متفورمین انسولین بازال میزان پارامترهای FBS، BS2h و HbA1C بعد از درمان به طور معنی داری کاهش یافت. اما وزن بیماران قبل و بعد از درمان

جدول ۴. فراوانی کنترل گلیسمیک بر متغیرهای مختلف در بیماران دیابتی نوع ۲ تحت درمان با سیتاگلیپتین

p*	تعداد (درصد)		گروه	متغیر
	عدم کنترل گلیسمیک	کنترل گلیسمیک		
۰/۱۸۵۶	۳۰ (۵۳/۵۷)	۲۶ (۴۶/۴۳)	مرد (۵۶ نفر)	جنسیت
	۳۳ (۵۱/۵۶)	۳۱ (۴۸/۴۴)	زن (۶۴ نفر)	
۰/۲۳۹	۸ (۳۸/۱۰)	۱۳ (۶۱/۹۰)	نفریپاتی (۲۱ نفر)	عوارض دیابت
	۸ (۵۰)	۸ (۵۰)	رتینوپاتی (۱۶ نفر)	
۰/۳۷۰	۱۴ (۶۶/۶۷)	۷ (۳/۳۳)	کاردیوواسکولار (۲۱ نفر)	مصرف سیگار
	۸ (۶۶/۶۷)	۴ (۳۳/۳۳)	بله (۱۲ نفر)	
۰/۷۱۴	۵۵ (۵۰/۹۳)	۵۳ (۴۹/۰۷)	خیر (۱۰۸ نفر)	عوارض درمان
	۲۷ (۵۰)	۲۷ (۵۰)	بله (۵۴ نفر)	
۰/۵۰۱	۳۰ (۴۵/۴۵)	۳۶ (۵۴/۵۵)	خیر (۶۶ نفر)	نوع درمان همراه
	۱۶ (۴۴/۴۵)	۲۰ (۵۵/۵۵)	متفورمین (۳۶ نفر)	
۰/۵۰۱	۳۲ (۵۵/۱۸)	۲۶ (۴۴/۸۲)	متفورمین + گلی کلازید (۵۸ نفر)	نوع درمان همراه
	۱۵ (۵۷/۷۰)	۱۱ (۴۲/۳۰)	متفورمین + انسولین (۲۶ نفر)	

مجله علمی پزشکی  
جندی شاپور

\* P < ۰/۰۵ معنی دار است.

جدول ۵. مقایسه پارامترهای کنترل گلیسمیک و وزن بیماران قبل و بعد از درمان در گروه‌های مختلف درمانی

p*	میانگین ± انحراف معیار		متغیر	درمان
	۳ ماه بعد از درمان	قبل از درمان		
۰/۲۶۲	۸۱/۴۱ ± ۱۵/۳۲	۸۱/۷۷ ± ۱۴/۹۲	وزن	متفورمین + سیتاگلیپتین
< ۰/۰۰۰۱	۱۳۶/۳۹ ± ۴۶/۲۰	۱۷۷/۸۶ ± ۵۴/۹۲	FBS	
< ۰/۰۰۰۱	۱۹۳/۶۹ ± ۶۱/۳۷	۲۴۷/۶۱ ± ۶۴/۰۱	BS2h	
< ۰/۰۰۰۱	۷/۲۸ ± ۱/۴۶	۸/۰۳ ± ۱/۴۸	HbA1C	
۰/۵۹۲	۷۹/۳۷ ± ۱۷/۸۲	۸۰/۲۰ ± ۱۴/۲۵	وزن	متفورمین + سیتاگلیپتین + گلی کلازید
< ۰/۰۰۰۱	۱۴۱/۱۶ ± ۴۱/۳۲	۱۸۹/۵۵ ± ۵۴/۴۵	FBS	
< ۰/۰۰۰۱	۲۰۳/۴۳ ± ۶۳/۹۵	۲۷۶/۸۱ ± ۵۹/۷۹	BS2h	
< ۰/۰۰۰۱	۷/۸۹ ± ۱/۵۱	۸/۹۰ ± ۱/۵۰	HbA1C	
۰/۴۳۷	۸۸/۲۰ ± ۱۶/۵۱	۸۷/۸۴ ± ۱۷/۰۱	وزن	سیتاگلیپتین + متفورمین انسولین
۰/۰۱۶	۱۵۸/۷۷ ± ۴۳/۲۷	۱۸۹/۳۵ ± ۵۲/۴۰	FBS	
< ۰/۰۰۰۱	۲۱۱/۵۰ ± ۵۱/۴۵	۳۰۲/۴۶ ± ۶۵/۴۸	BS2h	
< ۰/۰۰۰۱	۷/۷۹ ± ۱/۰۸	۹/۰۱ ± ۱/۲۴	HbA1C	

\* P &lt; ۰/۰۵ معنی دار است.

## جندی شاپور

بروز هیپوگلیسمی داشت. این نتایج با یافته‌های مطالعه حاضر هم‌راستاست.

نتایج مطالعه کریم و همکاران [۷] نیز نشان داد سیتاگلیپتین در بیماران دیابتی تأثیر معناداری بر کاهش FBS و RBS و HbA1C داشت. تأثیر سیتاگلیپتین به صورت مونوتراپی و یا در ترکیب با داروهای آنتی دیابتیک مختلف، بر کاهش معنی دار HbA1C و کنترل گلیسمیک مطلوب بدون بروز هیپوگلیسمی در مطالعه جیهارا<sup>۵</sup> و همکاران [۱۷] نیز گزارش شد.

در یک مطالعه دیگر، ساکورا<sup>۵</sup> و همکاران [۸] تأثیر سیتاگلیپتین

نسبت بیماران که به سطح گلیسمیک هدف ( $HbA1C < 7\%$ ) دست یافته بودند گزارش نشد [۱۹، ۱۸]. این نتایج با یافته‌های مطالعه حاضر مطابقت دارد. همچنین لینگ<sup>۳</sup> و همکاران [۱۳] یک متآنالیز برای بررسی اثربخشی و ایمنی مهارکننده‌های دی پپتیدیل پپتیداز تیپ چهار (DPP-4)، از جمله سیتاگلیپتین برای دیابت ملیتوس نوع دو انجام دادند. نتایج نشان داد میزان HbA1C و گلوکز پلاسمای ناشتا (2HPPG)، (FPG) وزن و BMI پس از درمان با این داروها به طور معنی داری کاهش یافت. این گروه از داروها باعث کاهش سطح گلیسمیک (HbA1C) و (FPG) می‌شوند و sitagliptin 100QD بیشترین اثر را بر کاهش

4. Ujihara  
5. Sakura

3. Ling

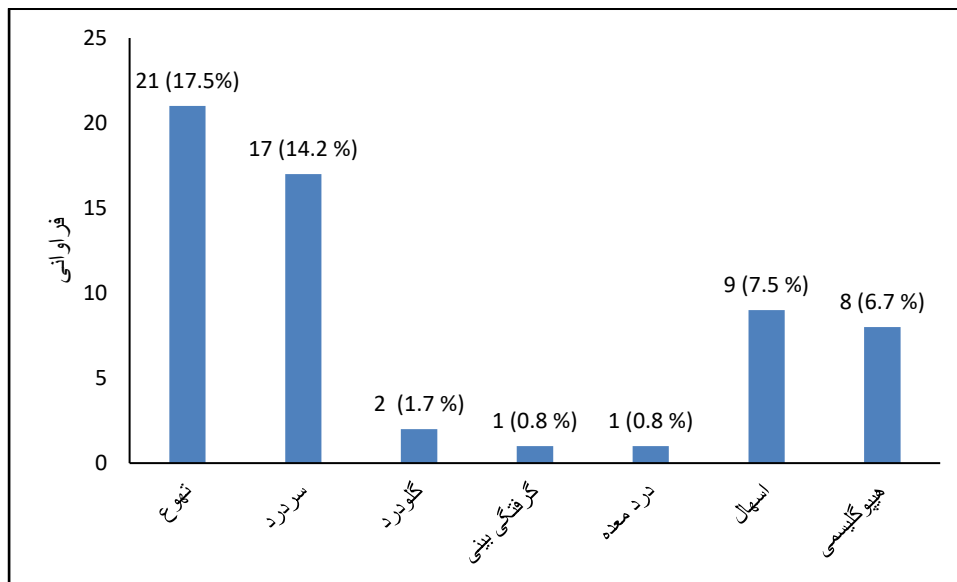
جدول ۶. مقایسه تغییرات پارامترهای کنترل گلیسمیک و وزن بیماران قبل و بعد از درمان بر اساس درمان همراه با سیتاگلیپتین

p*	میانگین ± انحراف معیار			متغیر
	متفورمین + انسولین (۲۶ نفر)	متفورمین + گلی کلازید (۵۸ نفر)	متفورمین (۳۶ نفر)	
< ۰/۰۰۰۱	۰/۳۶ ± ۲/۳۳	-۰/۸۲ ± ۱/۱۶۱	-۰/۳۶ ± ۱/۹۰	وزن
۰/۰۲۸	-۳۰/۵۷ ± ۶۰/۳۳	-۴۸/۳۹ ± ۴۴/۰۵	-۴۱/۴۷ ± ۳۸/۴۷	FBS
< ۰/۰۰۰۱	-۹۰/۹۶ ± ۶۶/۶۸	-۷۳/۲۷ ± ۵۰/۱۸	-۵۳/۹۱ ± ۷۳/۱۵	BS2h
۰/۰۰۲	-۱/۲۳ ± ۱/۰۶	-۱/۰۰ ± ۲۰/۷۵	-۰/۷۵ ± ۰/۵۴	HbA1C

\* P &lt; ۰/۰۵ معنی دار است.

## جندی شاپور





مجله علمی پزشکی  
جندی شاپور

تصویر ۱. عوارض درمان با سیتاگلیپتین در بیماران دیابتی نوع ۲

گروه سیتاگلیپتین+متفورمین+انسولین بود.

لی ۲ و همکاران [۲۵] در مطالعه‌ای تأثیر سیتاگلیپتین در درمان بیماران دیابتی نوع ۲ تحت درمان با انسولین را بررسی کردند. نتایج نشان داد پس از ۶ ماه درمان، میزان وزن و شاخص توده بدن (BMI) در دو گروه انسولین+متفورمین و انسولین+سیتاگلیپتین در مقایسه با ابتدای مطالعه کاهش و در گروه کنترل (انسولین به تنهایی) افزایش یافت و بروز هیپوگلیسمی در گروه انسولین+سیتاگلیپتین به طور معناداری کمتر از ۲ گروه دیگر بود. اما بعد از درمان، میزان FPG و HbA1C و پروفایل لیپیدی (توتال کلسترول، تری گلیسرید و LDL) در هر ۳ گروه تغییر قابل توجهی را نسبت به ابتدای مطالعه نشان نداد. در نتیجه سیتاگلیپتین می‌تواند باعث کاهش وزن، BMI و هیپوگلیسمی در بیماران چاق مبتلا به دیابت ملیتوس تحت درمان با انسولین شود، اما بروز هیپوگلیسمی را افزایش نمی‌دهد. بنابراین اثر آن بهتر از متفورمین است. اگرچه گروه‌های درمانی و مدت درمان در مطالعه ما و مطالعه لی [۲۵] مشابه نبود، اما نتایج به دست آمده تا حدودی با هم مطابقت دارد، زیرا در مطالعه حاضر نیز در گروه درمانی حاوی انسولین وزن بیماران افزایش یافت. در حالی که دو گروه دیگر کاهش وزن را نشان دادند که این افزایش وزن مربوط به انسولین است. همچنین در مطالعه ما نیز فراوانی دست‌یابی به کنترل گلیسمی در هر ۳ گروه درمانی مشابه بود.

در مطالعه حاضر سن بیماران و مدت ابتلا به بیماری در افراد با کنترل گلیسمی مطلوب به طور معنی‌داری کمتر از افراد بدون کنترل گلیسمی بود. این نتایج نشان می‌دهد سیتاگلیپتین در

بر کنترل قند خون در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس نوع ۲ را بررسی کردند و نتایج نشان داد بعد از ۳ ماه درمان، درصد بیمارانی که به سطح گلیسمیک هدف ( $HbA1C < 0.07\%$ ) رسیدند به طور معناداری افزایش یافت. در نتیجه سیتاگلیپتین یک داروی مفید برای کاهش سطح پارامترهای قند خون از جمله HbA1C و گلوکز ناشتا در این گروه از بیماران است. نتایج مطالعه شانکار و همکاران [۲۰] نیز نشان داد تجویز سیتاگلیپتین در درمان سالمندان (بالای ۶۵ سال) مبتلا به دیابت ملیتوس نوع ۲ برای مدت ۳ ماه باعث کاهش معنی‌دار میزان HbA1C و FPG و وزن بیماران در مقایسه با ابتدای مطالعه می‌شود و خطر هیپوگلیسمی نیز کاهش می‌یابد.

اثر داروهای مهارکننده DPP-4 بر کاهش سطح گلیسمیک بیماران دیابتی در دیگر مطالعات گذشته نیز تأیید شده است [۲۱، ۲۲]. همچنین مطالعات مختلف نشان دادند مهارکننده‌های DPP-4 باعث افزایش وزن نمی‌شوند [۲۳، ۲۴]. افزایش وزن یکی از مهم‌ترین ریسک‌فاکتورهای دیابت و عوارض ناشی از آن است و حدود ۸۰ درصد از افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ دارای اضافه‌وزن یا چاقی هستند. بنابراین جلوگیری از افزایش وزن یک مسئله مهم در طول درمان بیماران دیابتی است [۱۳].

در این مطالعه تغییرات وزن، BS2h، FBS و HbA1C قبل و بعد از درمان بین ۳ گروه اختلاف معنی‌داری را نشان داد و گروه بیماران تحت درمان با سیتاگلیپتین+متفورمین+انسولین افزایش وزن را نشان دادند. بیشترین کاهش FBS در گروه سیتاگلیپتین+متفورمین+گلی کلایزید و بیشترین کاهش BS2h و HbA1C در

HbA1C را تجربه می‌کنند [۲۶، ۲۷، ۲۸، ۲۹].

نتایج این مطالعه همچنین نشان داد در طول مدت درمان با سیتاگلیپتین عوارض بیماری شامل سردرد، تهوع، اسهال و غیره در ۵۴ نفر (۴۵ درصد) از بیماران مشاهده شد و اختلاف معنی‌داری بین فراوانی عوارض درمان بین ۳ گروه درمانی وجود نداشت. هیپوگلیسمی در ۶/۷ درصد موارد مشاهده شد، که ۵۰ درصد (۴ مورد) از آن‌ها در گروه درمان همراه با انسولین بودند. فراوانی بیشتر هیپوگلیسمیک در گروه دریافت‌کننده انسولین می‌تواند مربوط به نحوه مصرف انسولین توسط بیماران و یا افزایش دوز انسولین دریافتی باشد. در دیگر مطالعات نیز گزارش شده است که درمان با انسولین باعث افزایش چاقی و سخت شدن کاهش گلوکز خون و همچنین افزایش عوارض ناشی از مصرف انسولین مانند هیپوگلیسمی یا هایپرگلیسمی می‌شود [۵]. نتایج متاآنالیز انجام شده توسط لینگ و همکاران [۱۳] نشان داد مصرف داروهای مهارکننده DPP-4 و از همه بیشتر سیتاگلیپتین در درمان بیماران دیابتی نوع ۲ باعث کاهش بروز هیپوگلیسمی می‌شود. همچنین داروهای مهارکننده DPP-4 در مقایسه با دیگر درمان‌های آنتی‌دیابتیک، کمترین عوارض جانبی گوارشی را به دنبال دارند [۱۳]. ایمنی بالای سیتاگلیپتین به‌ویژه کاهش بروز هیپوگلیسمی در دیگر مطالعات نیز گزارش شده است [۳۰، ۲۸، ۲۰].

در مجموع مطالعه حاضر نتایج مطلوبی برای بیماران دریافت‌کننده سیتاگلیپتین نشان داد که با وجود تفاوت در شرایط مطالعه، مشابه یافته‌های دیگر مطالعات بود. این نتایج نشان می‌دهد سیتاگلیپتین می‌تواند هم برای بهبود کنترل گلیسمیک و هم جلوگیری از هیپوگلیسمی و افزایش وزن در ترکیب با دیگر داروهای آنتی‌دیابتیک در درمان بیماران دیابتی نوع ۲ مورد استفاده قرار گیرد.

### نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد اضافه کردن سیتاگلیپتین باعث بهبود کنترل گلیسمیک می‌شود و اختلاف معنی‌داری در فراوانی افراد با کنترل گلیسمیک مطلوب بین ۳ گروه درمانی وجود نداشت. همچنین در هر ۳ گروه بین پارامترهای FPG، BS2h و HbA1C قبل و بعد از درمان اختلاف معنی‌داری وجود داشت، اما وزن بیماران تغییر معنی‌داری را نشان نداد. نتایج این مطالعه نشان داد فراوانی کنترل گلیسمیک مطلوب در افراد مسن‌تر و با مدت ابتلا به دیابت طولانی‌تر کمتر بود. بنابراین اثربخشی سیتاگلیپتین در افراد مسن و با مدت بیماری بیشتر کمتر است و تجویز این دارو در این گروه از بیماران باید با احتیاط بیشتری انجام شود. در مجموع این نتایج نشان می‌دهد اضافه کردن سیتاگلیپتین به رژیم درمانی بیماران دیابتی نوع ۲ باعث کنترل گلیسمیک مطلوب به همراه عدم افزایش وزن و ریسک کمتر

افراد جوان‌تر و با مدت دیابت کمتر پاسخ درمانی بهتری داشته است و تجویز سیتاگلیپتین در افراد مسن و با مدت بیماری بیشتر باید با احتیاط انجام شود. با وجود این، نتایج متاآنالیز لینگ<sup>۸</sup> و همکاران [۱۳] در زمینه بررسی اثربخشی و ایمنی مهار DPP-4، از جمله سیتاگلیپتین (در مقایسه با پلاسبو) برای درمان دیابت ملیتوس نوع ۲ نشان داد هیچ اختلاف معنی‌داری بین سن بیماران و مدت ابتلا به دیابت با کنترل گلیسمیک وجود ندارد. این نتایج با یافته‌های مطالعه حاضر مطابقت ندارد که دلیل آن می‌تواند مربوط به مشخصات بیماران، مدت و نحوه درمان باشد.

در مطالعه حاضر ارتباط معنی‌داری بین فراوانی کنترل گلیسمیک بر حسب جنسیت بیماران، مصرف سیگار، عوارض دیابت و عوارض درمان و نوع درمان خوراکی یا انسولین همراه در بیماران دیابتی نوع ۲ تحت درمان با سیتاگلیپتین وجود نداشت.

نونوم<sup>۹</sup> و همکاران [۱۱] در مطالعه‌ای فاکتورهای دخیل در کاهش اثرات درمانی در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس نوع ۲ را در یک مدت ۳ ماهه بررسی کردند و نشان دادند مصرف سیگار، افزایش طول مدت ابتلا به دیابت و افزایش وزن در طول درمان فاکتورهای تأثیرگذار بر کاهش اثر کنترل قند خون (HbA1C) سیتاگلیپتین در بیماران دیابتی بودند، اما تأثیر سیتاگلیپتین بر کنترل گلیسمیک با مصرف داروهای آنتی‌دیابتیک هم‌زمان (sulfonylurea، thiazolidine، مهارکننده‌های آلفا گلوکوزیداز) هیچ ارتباطی نداشت. بنابراین این نتایج نیز نشان می‌دهد تجویز سیتاگلیپتین در بیماران با مدت ابتلا به دیابت کمتر، پاسخ درمانی بهتری دارد و تفاوت در مصرف داروهای هم‌زمان تأثیری بر کنترل گلیسمیک سیتاگلیپتین ندارد. این نتایج با یافته‌های مطالعه حاضر مطابقت دارد. بیماران با سن بالاتر و همچنین بیماران با مدت ابتلا به دیابت و مقاومت انسولین بیشتر برای کنترل گلیسمیک به داروهای آنتی‌دیابتیک بیشتر / افزایش دوز نیاز دارند که می‌تواند به دلیل فرسودگی پانکراس باشد [۱۱].

نتایج دیگر مطالعات نیز نشان داده است که مصرف داروهای متفاوت آنتی‌دیابتیک (از جمله، biguanide، glimepiride، thiazolidine، مهارکننده‌های آلفا گلوکوزیداز) هم‌زمان با سیتاگلیپتین تأثیر معنی‌داری در تغییرات HbA1C و کنترل گلیسمی ندارد [۲۰، ۱۲].

نتایج مطالعه ما نشان داد ارتباط معنی‌داری بین HbA1C ابتدای درمان با میزان کاهش HbA1C در انتهای درمان وجود دارد. به طوری که بیماران با میزان HbA1C بالاتر در ابتدای مطالعه، بعد از درمان، کاهش میزان HbA1C را نشان می‌دهند. بسیاری از مطالعات گذشته نیز گزارش کردند که بیماران با سطح HbA1C بالاتر در ابتدا، در طول درمان کاهش بیشتری در سطح

8. Ling  
9. Nunome



هیپوگلیسمی می‌شود.

این مطالعه با محدودیت‌هایی نیز مواجه بود. از جمله اینکه مطالعه حاضر یک مطالعه مشاهده‌ای بود (بیماران در گروه‌های درمانی اختصاص نیافتند) و بیماران بر اساس نوع درمان قبلی دیابت ملیتوس نوع ۲ گروه‌بندی شدند. بنابراین تعداد بیماران در گروه‌های مورد بررسی متفاوت بود. همچنین بیماران برای مدت کوتاه ۳ ماه فالوآپ شدند و این مسئله باعث شد امکان بررسی اثرات طولانی مدت بیماران سیتاگلیپتین وجود نداشته باشد. عدم بررسی نحوه مصرف داروها توسط بیماران، به‌ویژه تفاوت در دوز و نحوه مصرف انسولین از دیگر محدودیت‌ها بود. همچنین به دلیل اینکه سیتاگلیپتین تنها داروی DPP-4 مورد استفاده برای بیماران در این مطالعه بود، تعمیم نتایج به دیگر داروهای این گروه امکان‌پذیر نیست. بنابراین با انجام مطالعات بیشتر با حجم نمونه بیشتر به صورت چندمرکزی می‌توان به نتایج دقیق‌تری دست یافت.

## ملاحظات اخلاقی

### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مطالعه در مرکز تحقیقات دیابت دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز با شماره ۹۸۱۵-D تصویب شده است. این مطالعه پس از تأیید در شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز و تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اهواز انجام شد (کد اخلاق: IR.AJUMS.REC.1398.942). از تمامی بیماران قبل از شروع مطالعه، رضایت‌نامه آگاهانه و کتبی دریافت شد. همچنین در این مطالعه کلیه مفاد بیانیه اخلاق در پژوهش هلسینکی و اصول محرمانگی اطلاعات بیمار رعایت شد.

### حامی مالی

این مقاله برگرفته از رساله‌ی دکترای تخصصی نویسنده اول در گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز است. حمایت مالی این رساله توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز صورت گرفته است.

### مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی: حمیرا رشیدی؛ تحقیق و بررسی: فاطمه بوستانی، علیرضا صداقت؛ ویراستاری و نهایی‌سازی نوشته: تمامی نویسندگان.

### تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارد.

### References

- [1] Ruan Y, Yan QH, Xu JY, Yang QD, Yao HH, Li R, et al. Epidemiology of diabetes in adults aged 35 and older from Shanghai, China. *Biomed Environ Sci*. 2016; 29(6):408-16. [DOI:10.3967/bes2016.053] [PMID]
- [2] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(22):2117-28. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504720>
- [3] Li J, Gong YP, Li CL, Lu YH, Liu Y, Shao YH. Genetic basis of type 2 diabetes - recommendations based on meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19(1):138-48. [PMID]
- [4] International Diabetes Federation. Diabetes facts & figures [Internet]. 2021 [Updated: 2021]. Available from: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html#>
- [5] Baltzis D, Grammatikopoulou MG, Papanas N, Trakatelli CM, Kintiraki E, Hassapidou MN, et al. Obese patients with type 2 diabetes on conventional versus intensive insulin therapy: Efficacy of low-calorie dietary intervention. *Adv Ther*. 2016; 33(3):447-59. [DOI:10.1007/s12325-016-0300-2] [PMID]
- [6] Vilarrasa N, de Gordejuela AGR, Casajoana A, Duran X, Toro S, Espinet E, et al. Endobarrier® in grade I obese patients with long-standing type 2 diabetes: Role of gastrointestinal hormones in glucose metabolism. *Obes Surg*. 2017; 27(3):569-77. [DOI:10.1007/s11695-016-2311-0] [PMID]
- [7] Karim F, Najam K, Sharif A, Shakir L, Ajmal S, Anwar A, et al. The therapeutic effectiveness of sitagliptin with niacin and chromium picolinate on glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes mellitus patients. *Biomed Res Ther*. 2018, 5(8):2610-9. [DOI:10.15419/bmrat.v5i8.469]
- [8] Sakura H, Hashimoto N, Sasamoto K, Ohashi H, Hasumi S, Ujihara N, et al. Effect of sitagliptin on blood glucose control in patients with type 2 diabetes mellitus who are treatment naive or poorly responsive to existing antidiabetic drugs: The JAMP study. *BMC Endocr Disord*. 2016; 16:70. [DOI:10.1186/s12902-016-0149-z] [PMID] [PMCID]
- [9] Alshali KZ, Karawagh AM. A review of glycemic efficacy of liraglutide once daily in achieving glycated hemoglobin targets compared with exenatide twice daily, or sitagliptin once daily in the treatment of type 2 diabetes. *Saudi Med J*. 2016; 37(8):834-42. [DOI:10.15537/smj.2016.8.15800] [PMID] [PMCID]
- [10] Alba M, Ahrén B, Inzucchi SE, Guan Y, Mallick M, Xu L, et al. Sitagliptin and pioglitazone provide complementary effects on postprandial glucose and pancreatic islet cell function. *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15(12):1101-10. [DOI:10.1111/dom.12145] [PMID]
- [11] Nunome H, Sakura H, Hashimoto N, Sasamoto K, Ohashi H, Hasumi S, et al. Factors involved in decreasing the therapeutic effect of sitagliptin: A subanalysis of the JAMP study. *Diabetol Int*. 2017; 9(3):158-67. [DOI:10.1007/s13340-017-0340-0] [PMID] [PMCID]
- [12] Ujihara N, Sakura H, Hashimoto N, Sasamoto K, Ohashi H, Hasumi S, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and comparison of hypoglycemic action of concomitant medications: A subanalysis of the JAMP study. *Diabetol Int*. 2018; 9(1):56-65. [DOI:10.1007/s13340-017-0330-2]
- [13] Ling J, Cheng P, Ge L, Zhang DH, Shi AC, Tian JH, et al. The efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes: A Bayesian network meta-analysis of 58 randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2019; 56(3):249-72. [DOI:10.1007/s00592-018-1222-z] [PMID]
- [14] Wan LY, Zhang C, Guo WH, Cui J, Li HM. Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Adverse Drug React J*. 2013; 15(6):306-8. <http://www.cadrlj.com/EN/Y2013/V15/I6/306>
- [15] Ye Z, Li H, Lu H, Su Q, Li L. Long-term effects of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: Results from the PROLOGUE study. *Oncotarget*. 2017; 8(67):111979-97. [DOI:10.18632/oncotarget.22959] [PMID] [PMCID]
- [16] Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, Kumar A, González JG, Chan M, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes (DURATION-4): A 26-week double-blind study. *Diabetes Care*. 2012; 35(2):252-8. [DOI:10.2337/dc11-1107] [PMID] [PMCID]
- [17] Yoon KH, Shockey GR, Teng R, Golm GT, Thakkar PR, Meehan AG, et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and pioglitazone on glycemic control and measures of  $\beta$ -cell function in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2011; 65(2):154-64. [DOI:10.1111/j.1742-1241.2010.02589.x] [PMID]
- [18] Ahrén B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C, et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes Care*. 2014; 37(8):2141-8. [DOI:10.2337/dc14-0024] [PMID]
- [19] Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivanek Z, Milicevic Z. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care*. 2014; 37(8):2149-58. [DOI:10.2337/dc13-2761] [PMID] [PMCID]
- [20] Shankar RR, Xu L, Golm GT, O'Neill EA, Goldstein BJ, Kaufman KD, et al. A comparison of glycaemic effects of sitagliptin and sulfonylureas in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract*. 2015; 69(6):626-31. [DOI:10.1111/ijcp.12607] [PMID]
- [21] Cai L, Cai Y, Lu ZJ, Zhang Y, Liu P. The efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Pharm Ther*. 2012; 37(4):386-98. [DOI:10.1111/j.1365-2710.2011.01323.x] [PMID]
- [22] Bekiari E, Rizava Ch, Athanasiadou E, Papatheodorou K, Liakos A, Karagiannis T, et al. Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes. *Endocrine*. 2016; 52(3):458-80. [DOI:10.1007/s12020-015-0841-1] [PMID]
- [23] Kikuchi M, Abe N, Kato M, Terao Sh, Mimori N, Tachibana H. Vildagliptin dose-dependently improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009; 83(2):233-40. [DOI:10.1016/j.diabres.2008.10.006] [PMID]

- [24] Nonaka K, Kakikawa T, Sato A, Okuyama K, Fujimoto G, Kato N, et al. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008; 79(2):291-8. [DOI:10.1016/j.diabres.2007.08.021] [PMID]
- [25] Li S, Li H, Wang R, Zhang JP. The effect of sitagliptin on obese patients with insulin treatment-induced diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017; 21(15):3490-5. [PMID]
- [26] Kubota A, Maeda H, Kanamori A, Matoba K, Jin Y, Minagawa F, et al. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy and combination therapy in Japanese type 2 diabetes patients. *J Diabetes Investig.* 2012; 3(6):503-9. [DOI:10.1111/j.2040-1124.2012.00221.x] [PMID] [PMCID]
- [27] Maeda H, Kubota A, Tanaka Y, Terauchi Y, Matsuba I. The safety, efficacy and predictors for HbA1c reduction of sitagliptin in the treatment of Japanese type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012; 95(1):E20-2. [DOI:10.1016/j.diabres.2011.10.011] [PMID]
- [28] Mbanya JC, Al-Sifri S, Abdel-Rahim A, Satman I. Incidence of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus DPP-4 inhibitors during Ramadan: A meta-analytical approach. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015; 109(2):226-32. [DOI:10.1016/j.diabres.2015.04.030] [PMID]
- [29] Kim HM, Lim JS, Lee BW, Kang ES, Lee HC, Cha BS. Optimal candidates for the switch from glimepiride to sitagliptin to reduce hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab.* 2015; 30(1):84-91. [DOI:10.3803/EnM.2015.30.1.84] [PMID] [PMCID]
- [30] Round EM, Engel SS, Golm GT, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: A pooled analysis of 25 clinical studies. *Drugs Aging.* 2014; 31(3):203-14. [DOI:10.1007/s40266-014-0155-7] [PMID]

This Page Intentionally Left Blank