



Original Article

Investigation of the Anti-Inflammatory Effects of Sitagliptin in a Carrageenan-Induced Inflammatory Model in the Rat Foot

Fatemeh Ghofrani¹, Bahram Bibak², Seyede Reyhaneh Ramezanzadeh Sekeh³, Bahareh Bahmani Mahmoud⁴, Ameneh Mohammadi⁵, Maryam Rameshrad^{6,7,8*}

¹ Student Research Committee, School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

² Associate Professor, Department of Physiology, School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

³ Assistant Professor, Department of Anatomy and Pathology, School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

⁴ Department of Traditional Pharmacy, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

⁵ MSc in Phytochemistry, Natural Products and Medicinal Plants Research Center, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

⁶ Associate Professor, Natural Products and Medicinal Plants Research Center, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

⁷ Associate Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

⁸ Associate Professor, Department of Pharmacodynamics and Toxicology, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

***Corresponding author:** Maryam Rameshrad, Department of Pharmacodynamics and Toxicology, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. Email: mrameshrad@gmail.com

DOI: [10.66224/nkums.18.1.43](https://doi.org/10.66224/nkums.18.1.43)

How to Cite this Article:

Ghofrani F, Bibak B, Ramezanzadeh Sekeh SR, Bahmani Mahmoud B, Mohammadi A, Rameshrad M. Investigation of the Anti-Inflammatory Effects of Sitagliptin in a Carrageenan-Induced Inflammatory Model in the Rat Foot. J North Khorasan Univ Med Sci. 2026;18(1): 43-48 DOI: 10.66224/nkums.18.1.43

Received: 15 July 2025

Accepted: 29 November 2025

Keywords:

Carrageenan
Dipeptidyl peptidase 4
inhibitors
Inflammation
Rat
Sitagliptin

Abstract

Introduction: Inflammatory processes play the main background role in many diseases. One of the most common methods for investigating inflammation is the rat paw edema model. Sitagliptin is used as a blood sugar controller, and it can have anti-inflammatory properties. Therefore, this study was conducted to investigate this process.

Methods: In this study, rats (male Wistar weighing 180-200 grams) were selected. Doses of 5, 15, and 45 mg/kg of sitagliptin were evaluated. A group receiving solvent was considered a negative control, and another group received intraperitoneal indomethacin (2.5 mg/kg), a positive control. To induce edema, 100 microliters of carrageenan colloidal suspension (1%) were locally injected into the sole of the left paw of the rat. Paw volume was measured by calipers immediately before the carrageenan injection and then every hour after the injection until the fourth hour. The obtained measurements were calculated as the percentage increase in paw volume and compared with the values of the control group. Statistical analysis was performed using SPSS software (version 20).

Results: The results of this study showed that sitagliptin, compared to carrageenan, at doses of 5 and 45 mg/kg of rat body weight, led to a significant ($P < 0.001$) decrease in the amount of edema in the paw of the animal, where mild to moderate neutrophil infiltration was observed. Slight edema in the dermis and a mild spongy appearance in the epidermis were also visible.

Conclusions: Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, could reduce the intensity of inflammation potentially improving and alleviating the complications of various diseases.



بررسی آثار ضدالتهابی سیتاگلیپتین در مدل التهابی ناشی از کاراژنین در پای رت

فاطمه غفرانی^۱، بهرام بیباک^۲، سیده ریحانه رمضانزاده سکه^۳، بهاره بهمنی محمود^۴، آمنه محمدی^۵، مریم رامش راد^{۶*} ^{۸۰۷۰۶}id

^۱ دانشجوی دکترای عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
^۲ دانشیار، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
^۳ استادیار، گروه علوم تشریح و آسیب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
^۴ دانشجوی دکترای تخصصی، گروه داروسازی سنتی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
^۵ کارشناس ارشد فیتوشیمی، مرکز تحقیقات فراورده‌های طبیعی و گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
^۶ مرکز تحقیقات فراورده‌های طبیعی و گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
^۷ مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
^۸ دانشیار، گروه سم‌شناسی و داروشناسی، دانشکده داروسازی مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

*نویسنده مسئول: مریم رامش راد، گروه سم‌شناسی و داروشناسی، دانشکده داروسازی مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
ایمیل: mrameshrad@gmail.com

DOI: 10.66224/nkums.18.1.43

چکیده	تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۴/۲۴
مقدمه: فرایندهای التهابی در بسیاری از بیماری‌ها نقش مهمی بازی می‌کنند. یکی از شایع‌ترین روش‌ها برای بررسی التهاب، مدل ادم پای رت است. سیتاگلیپتین به‌عنوان کنترل‌کننده قند خون استفاده می‌شود و می‌تواند خواص ضدالتهابی داشته باشد. ازاین‌رو ما بر آن شدیم که این فرایند را بررسی کنیم.	تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۹/۰۸
روش کار: در این مطالعه، رت‌های نر ویستار با وزن ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم انتخاب شدند. دوزهای ۵، ۱۵ و ۴۵ mg/kg از سیتاگلیپتین بررسی شد. گروه دریافت‌کننده حلال به‌عنوان کنترل منفی و گروه کنترل مثبت ایندومتاسین (۲/۵ mg/kg) را داخل صفاقی دریافت کرد. به‌منظور ایجاد ادم به کف پای چپ رت، ۱۰۰ میکرولیتر از سوسپانسیون کلونیدی کاراژنین ۱ درصد به‌طور موضعی تزریق شد. حجم پا با کولیس قبل از تزریق کاراژنین و سپس بعد از تزریق، هر ساعت تا ساعت چهارم اندازه‌گیری شد. اعداد به‌دست‌آمده برحسب درصد افزایش حجم پا، محاسبه و با مقادیر گروه کنترل مقایسه شدند. تجزیه و تحلیل‌های آماری با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام شد.	واژگان کلیدی: التهاب رت سیتاگلیپتین کاراژنین مهارکننده‌های دی‌پپتیدیل پپتیداز ۴
یافته‌ها: نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که گروه سیتاگلیپتین با دوزهای ۵ و ۴۵ mg/kg به کاهش معنی‌دار ($P < 0.001$) در میزان التهاب منجر شد، به‌طوری که انفیلتراسیون نوتروفیلی خفیف تا متوسط مشاهده شد و ادم خفیف در درم و نمای اسفنجی خفیفی نیز در اپیدرم قابل مشاهده بود. نتیجه‌گیری: سیتاگلیپتین با استفاده از مهارکننده آنزیم دی‌پپتیدیل پپتیداز با کاهش شدت التهاب می‌تواند به بهبود و کاهش عوارض بیماری‌های مختلف کمک کند.	

مقدمه

غشای سلول‌های مختلف، ازجمله لکوسیت‌ها، بیان می‌شود که در آن‌ها به‌عنوان واسطه التهابی شناخته می‌شود. در واقع، مهار آن به کاهش شدت التهاب در موقعیت‌های مختلف منجر می‌شود. با توجه به این موضوع، داروهای دسته مهارکننده دی‌پپتیدیل پپتیداز ۴، مانند سیتاگلیپتین، به‌طور بالقوه می‌توانند آثار ضدالتهابی داشته باشند [۲]. پرمصرف‌ترین مهارکننده‌های DPP-4، سیتاگلیپتین، ویلداگلیپتین، ساکساگلیپتین،

در سال‌های اخیر، مهارکننده‌های دی‌پپتیدیل پپتیداز ۴ (DPP-4)، نوعی داروی کاهنده قند خون، به‌طور گسترده در فضای بالینی استفاده شده است. DPP-4 نوعی آنزیم چند عملکردی است که روی سطح انواع سلول‌ها وجود دارد و می‌تواند اینکرتین‌ها، ازجمله پپتید ۱ شبه‌گلوکاگون (GLP-1) و پپتید بازدارنده گاستریک (GIP) را غیرفعال کند، تا آثار ضدهیپرگلیسمی آن‌ها را از بین ببرد [۱]. DPP-4 به‌صورت CD26 روی

جدول ۱. گروه‌های مورد مطالعه

گروه اول	سیتاگلیپتین ۵ mg/kg، گاواژ، ۰/۵ سی‌سی + کاراژنین ۱ درصد، ۰/۱ سی‌سی
گروه دوم	سیتاگلیپتین ۱۵ mg/kg، گاواژ، ۰/۵ سی‌سی + کاراژنین ۱ درصد، ۰/۱ سی‌سی
گروه سوم	سیتاگلیپتین ۴۵ mg/kg، گاواژ، ۰/۵ سی‌سی + کاراژنین ۱ درصد، ۰/۱ سی‌سی
گروه چهارم	ایندومتاسین ۰/۵، ۲/۵ mg/kg سی‌سی داخل صفاقی + کاراژنین ۱ درصد، ۰/۱ سی‌سی
گروه پنجم (کنترل)	حلال + کاراژنین ۱ درصد، ۰/۱ سی‌سی

بررسی آثار سیتاگلیپتین بر روی ادم ناشی از کاراژنین در پای رت
ابتدا سیتاگلیپتین در دوزهای ذکر شده به‌طور گاواژ به رت‌ها در گروه‌های اول تا سوم تجویز شد و گروه چهارم ایندومتاسین و گروه پنجم حلال کنترل را دریافت کردند. شصت دقیقه پس از تجویزهای انجام‌شده برای ایجاد ادم، به کف پای چپ رت‌ها ۱۰۰ میکرولیتر از سوسپانسیون کلونیدی کاراژنین (سیگما، USA) ۱ درصد به‌طور موضعی تزریق شد. تزریق کاراژنین به قرمزی و تورم قابل مشاهده در پای رت منجر شد که در ساعت چهارم به اوج خود رسید. حجم پا با کولیس بلافاصله قبل از تزریق کاراژنین و سپس بعد از تزریق، هر ساعت تا ساعت چهارم اندازه‌گیری شد. اعداد به‌دست‌آمده برحسب درصد افزایش حجم پا محاسبه و با مقادیر گروه کنترل مقایسه شد [۱۰، ۱۱]. محاسبه درصد افزایش ادم = (ضخامت پنجه پا حیوان گروه کنترل در زمان مدنظر - ضخامت پنجه پا حیوان گروه‌های درمان) / ضخامت پنجه پا حیوان گروه کنترل در زمان مدنظر) * ۱۰۰.

در انتها، پس از بیهوش کردن رت‌ها و پاسخ‌ندادن آن‌ها به استرس دردناک، پای آن‌ها برای بررسی هیستوپاتولوژیک با گیوتین قطع شد و پس از آن، با ایجاد برش با قیچی و پنس در قسمت فوقانی شکم رت، به دیافراگم حیوان دسترسی پیدا کرده و با ایجاد برش در آن، به ادامه حیات رت خاتمه داده شد. در گروه دریافت‌کننده سیتاگلیپتین، بهترین دوز دارای اثر ضد ادم برای مطالعه پاتولوژی انتخاب شد.

بررسی هیستوپاتولوژیک سیتاگلیپتین در ادم ناشی از کاراژنین در پای رت

برای مطالعه هیستوپاتولوژیک، بافت جدا شده و در محلول فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد. سپس، در پارافین قالب‌گیری و مقاطع ۵ میکرومتری تهیه شد. برای ارزیابی هیستولوژیکی میزان خون‌ریزی بافتی خارج رگی، میزان انفیلتراسیون نوتروفیل‌ها و میزان ادم و التهاب مقاطع تهیه‌شده با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شد و در نهایت، پاتولوژیست تغییرات هیستوپاتولوژیکی را گزارش داد.

روش‌های آماری تجزیه و تحلیل داده‌ها

داده‌های کمی به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ نشان داده شد و برای مقایسه گروه‌ها از ANOVA (آنالیز واریانس یک‌طرفه) استفاده شد. در صورت وجود اختلاف معنی‌دار ($P < 0.05$) گروه‌ها با پست تست LSD مقایسه شد. آنالیزهای آماری با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام شد. متغیرهای کیفی به‌صورت توصیفی شرح داده شده‌اند.

لیناگلیپتین و آلوگلیپتین، عموماً به‌عنوان درمان دیابت به صورت تک‌درمانی یا ترکیبی با دیگر عوامل استفاده می‌شوند [۱].

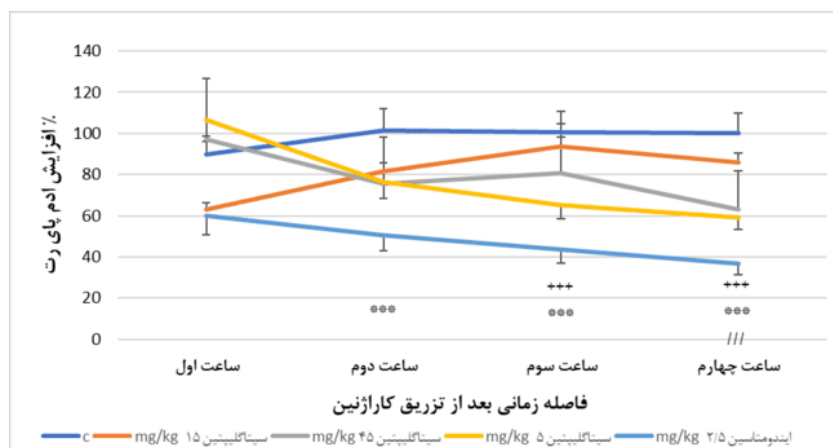
در حال حاضر، سیتاگلیپتین در درمان دیابت نوع دو استفاده می‌شود و نشان داده شده است که این دارو اثر ضدالتهابی قوی بر عملکرد سیستم ایمنی اعمال می‌کند. آثار سرکوب‌کننده سیتاگلیپتین بر عملکرد سلول Th احتمالاً با ایجاد تغییرات پیچیده در تولید سیتوکین‌ها انجام می‌شود. علاوه بر این، درمان سیتاگلیپتین ممکن است نسبت زیرجمعیت‌های Th را در بیماران مبتلا به دیابت تیپ دو تغییر دهد [۲]. سیتاگلیپتین نوعی مهارکننده قوی، رقابتی و برگشت‌پذیر آنزیم DPP-4 است. این دارو برای DPP-4 بسیار انتخابی است و QPP یا DPP-8 یا DPP-9 را مهار نمی‌کند. این موضوع بسیار مهم است، زیرا آنزیم‌های DPP-8 و DPP-9 بسیار شبیه DPP-4 هستند، اما مهار آن‌ها باعث ایجاد سمیت جدی در مدل‌های حیوانی شده است [۴]. سیتاگلیپتین فعالیت آنزیم DPP4 (SDPP4) در گردش را مهار می‌کند، نیمه عمر گردش پپتید شبه‌گلوکاگون ۱ (GLP-1) و پلی پپتید بازدارنده معده (GIP) را طولانی می‌کند و به‌طور غیرمستقیم، ترشح و عملکرد انسولین را افزایش می‌دهد. GLP-1 و GIP گیرنده‌های همراه پروتئین G را، که در همه‌جا بیان می‌شوند، فعال می‌کنند که چندین عمل متابولیک را انجام می‌دهند [۵]. از آنجا که آثار ضدالتهابی سیتاگلیپتین گزارش شده است، در پژوهش حاضر تلاش کردیم تا پتانسیل ضدالتهابی آن را در یک مدل ادماتوز حاد به‌صورت درون‌تن و ویژگی‌های بیولوژیکی مربوط به فعالیت ضدالتهابی آن را بررسی کنیم.

روش کار

در این مطالعه از رت‌های آلبینو نر گونه ویستار در محدوده وزنی ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات در قفس‌های مناسب تحت شرایط استاندارد با درجه حرارت 27 ± 2 سانتی‌گراد در یک چرخه برابر روشنایی - تاریکی دوازده ساعته نگهداری شدند و تمامی حیوانات تا زمان انجام آزمایش‌های آزادانه، به آب و غذای کافی دسترسی داشتند. تمامی مراحل جراحی و آزمایش‌ها در فاز روشنایی انجام گرفت. هر کدام از حیوانات که در حین مطالعه دچار مرگ یا خون‌ریزی در محل تزریق در پنجه پا می‌شدند، از مطالعه خارج شدند و داده‌های آن‌ها در مطالعه لحاظ نشد. موازین کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد. دوزهای ۵، ۱۵ و ۴۵ mg/kg از سیتاگلیپتین (اوسینا شیمی، ایران)، به‌صورت نیم سی‌سی گاواژ هر کدام در یک گروه، بررسی شد [۶، ۷]، به‌طوری که هر گروه شامل شش رت بود. یک گروه دریافت‌کننده حلال (آب مقطر تزریقی حاوی کمتر از ۰/۱ درصد توپین ۸۰) به‌عنوان کنترل منفی در نظر گرفته شد [۸]. گروه دیگری نیز به‌عنوان کنترل مثبت به‌جای سیتاگلیپتین، ایندومتاسین (۲/۵ mg/kg) (باختر بیوشیمی، ایران) را داخل صفاقی و به حجم نیم سی‌سی دریافت کرد [۹]. سیتاگلیپتین و ایندومتاسین در آب مقطر تزریقی حاوی کمتر از ۰/۱ درصد توپین ۸۰ حل شدند. گروه‌های مورد مطالعه در جدول ۱ آمده است.

یافته‌ها

آثار دوزهای مختلف سیتاگلیپتین (۵، ۱۵ و ۴۵ گاواژ) و ایندومتاسین (۲/۵ mg/kg داخل صفاقی) روی ادم پنجه ناشی از کاراژنین (C) در شکل ۱ نشان داده شده است. براساس داده‌های به‌دست‌آمده حاصل از مطالعه در مقایسه با گروه دریافت‌کننده کاراژنین به‌تنهایی، تجویز سیتاگلیپتین با دوزهای ۵ و ۴۵ mg/kg از وزن بدن رت، به کاهش معنی‌دار در میزان التهاب در پنجه پای حیوان،



شکل ۱. بررسی میزان افزایش ادم در پای رت به درصد در مقایسه با کنترل

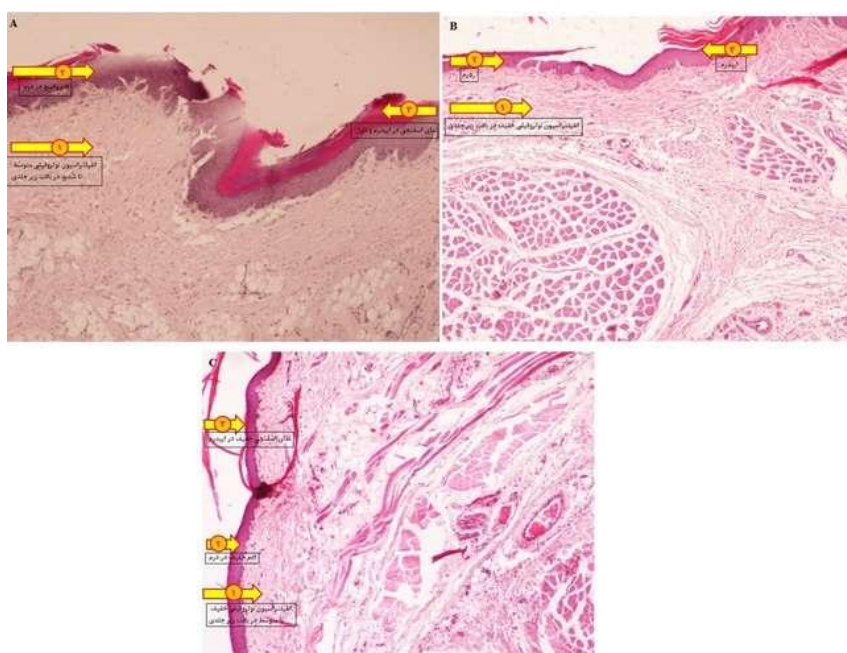
*** مقایسه گروه دریافت‌کننده کاراژنین به‌همراه ایندومتاسین با گروه کاراژنین (C) است ($P < 0.001$);

+++ مقایسه گروه دریافت‌کننده کاراژنین به‌همراه سیتاگلیپتین با دوز ۵ mg/kg با گروه دریافت‌کننده کاراژنین است ($P < 0.001$);

/// مقایسه گروه دریافت‌کننده کاراژنین به‌همراه سیتاگلیپتین با دوز ۴۵ mg/kg با گروه دریافت‌کننده کاراژنین است ($P < 0.001$).

انفیلتراسیون نوتروفیلی خفیف تا متوسط مشاهده شد و ادم خفیف در درم و نمای اسفنجی خفیفی نیز در اپیدرم قابل مشاهده بود (شکل ۲). در مطالعه انجام‌شده با تزریق موضعی کاراژنین در پای رت، شواهد افزایش التهاب به‌طور معناداری به‌ویژه بعد از دو ساعت دیده شد که شامل ایجاد تاول افزایش اندازه و اریتم پای رت‌ها بوده است.

در بررسی هیستوپاتولوژیک، در گروه دریافت‌کننده کاراژنین، انفیلتراسیون متوسط تا شدید نوتروفیلی، ادم واضح در درم، نمای اسفنجی در اپیدرم و تاول به‌صورت جداسدن اپیدرم از درم قابل مشاهده بود و در مواردی نیز نکروز مشاهده شد. در گروه دریافت‌کننده ایندومتاسین توأم با کاراژنین، انفیلتراسیون خفیف نوتروفیلی قابل مشاهده بود. در گروه‌های دریافت‌کننده سیتاگلیپتین ۵ mg/kg،



شکل ۲. بررسی هیستوپاتولوژیک کف پنجه‌های مختلف؛ A: تصویر پاتولوژی گروه کنترل دریافت‌کننده کاراژنین به‌صورت داخل جلدی با بزرگ‌نمایی ۲۰x؛ B: تصویر پاتولوژی گروه دریافت‌کننده ایندومتاسین به‌صورت داخل صفاقی و کاراژنین به‌صورت داخل جلدی بزرگ‌نمایی ۴۰x؛ C: تصویر پاتولوژی گروه دریافت‌کننده سیتاگلیپتین ۵ mg/kg به‌صورت گاواژ و کاراژنین به‌صورت داخل جلدی، بزرگ‌نمایی ۴۰x. (۱): انفیلتراسیون نوتروفیلی در بافت زیر جلدی، (۲): ادم در درم، (۳): نمای اسفنجی در اپیدرم.

بحث

در پژوهش مشابهی در سال ۲۰۱۶، اثر کارائنین و سیتوکین‌های مؤثر در فرایند التهاب کف پنجه ناشی از آن انجام شد، ۱۹ رت ویستار تزریق موضعی کارائنین داشتند که بیشترین میزان التهاب در ساعت سوم مشاهده شده بود [۱۲]. پژوهشگران به آثار ضدالتهابی داروهای مختلفی در کنار مدل التهابی پای موش ناشی از کارائنین توجه نشان داده‌اند. برای مثال، مالکی و همکاران در بررسی اثر داروهای سروتونرژیک در التهاب ناشی از کارائنین، به این نتیجه دست یافتند که سروتونین، به‌عنوان یک انتقال‌دهنده عصبی در سیستم عصبی مرکزی، ممکن است در تعدیل التهاب محیطی نقش داشته باشد [۱۳]. در مطالعه دیگری که اسپیلر و همکاران درباره اثر عصاره فلفل قرمز در ادم ناشی از کارائنین در مدل پای رت انجام دادند، به این نتیجه دست یافتند که کپسایسین قادر به مهار مهاجرت نوتروفیل به سمت کانون التهابی بود. علاوه بر این، اثر ضدالتهابی ناشی از فلفل قرمز ممکن است با مهار تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی در محل التهاب باشد [۱۴]. شواهد و مطالعات زیادی نشان می‌دهند که سیتاگلیپتین آثار ضدالتهابی قابل انتظاری دارد. در مطالعه‌ای که درباره آثار ضدالتهابی سیتاگلیپتین در بیماران قلبی همراه با دیابت نوع دو انجام شد، ۲۲ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ به‌طور تصادفی برای دریافت ۱۰۰ mg سیتاگلیپتین یا دارونما، به مدت دوازده هفته در روز انتخاب شدند. نمونه خون ناشتا در ابتدا و در دو، چهار و شش ساعت پس از یک دوز سیتاگلیپتین و در دو، چهار، هشت و دوازده هفته درمان گرفته شد؛ هموگلوبین گلیکوزیله در بیماران تحت درمان با سیتاگلیپتین از $7/6 \pm 0/4$ به $6/9 \pm 0/3$ درصد کاهش یافت. غلظت GLP-1 ناشتا به‌طور قابل توجهی افزایش یافت، درحالی‌که در سلول منونوکلئار CD26 بیان mRNA، سیتوکین پیش‌التهابی مانند TNF- α ، گیرنده اندوتوکسین، گیرنده TLR-4، TLR-2 و کینازهای پیش‌التهابی مانند C-Jun N-terminale کیناز-۱ و کیناز-kB مهاری (IKK β) و گیرنده کموکاین CCR-2 به‌طور قابل توجهی پس از دوازده هفته استفاده از سیتاگلیپتین کاهش یافت. بیان CCR-2، IKK β و TLR-2 و CD26 و اتصال فاکتور هسته‌ای-kB نیز پس از یک دوز واحد سیتاگلیپتین کاهش یافت. کاهش بیان پروتئین c-Jun N-terminal kinase-1 و IKK β و TLR-4 و غلظت پلاسمایی پروتئین واکنشی C، IL-6 و اسیدهای چرب آزاد دوازده هفته پس از تزریق سیتاگلیپتین کاهش یافت. این آثار با اثر ضدالتهابی قوی و سریع سیتاگلیپتین سازگار است و ممکن است به‌طور بالقوه در مهار آترواسکلروز نقش داشته باشد. سرکوب بیان CD26 نشان می‌دهد که سیتاگلیپتین ممکن است سنتز DPP-4 را علاوه بر مهار عمل آن مهار کند [۲].

همچنین، در مطالعه‌ای که با هدف ارزیابی کارایی سیتاگلیپتین، یک مهارکننده DPP-4، در پیشگیری از آثار مضر دیابت بر کلیه در مدل حیوانی دیابت نوع ۲ انجام شد، موش‌های بیست هفته‌ای، موش‌های چاق دیابتی زوکر (ZDF)، با سیتاگلیپتین (۱۰ mg/kg/d) طی شش هفته تحت درمان قرار گرفتند. سطح گلوکز و HbA1c خون مانیتور و همچنین عملکرد کلیه کنترل شد. درمان با سیتاگلیپتین کنترل قند خون را بهبود بخشید. همچنین با کاهش قابل توجه سطوح گلاسمی و HbA1c (در حدود ۲۲/۵ و ۱/۲ درصد) و بهبود ضایعات

لوله بینابینی و گلوامرولی همراه بود. سیتاگلیپتین از افزایش سطح DPP-4 ناشی از دیابت و کاهش سطح GLP-1 در کلیه جلوگیری کرد. سیتاگلیپتین همچنین سطوح IL-1 و TNF- α را کاهش داد و از افزایش نسبت BAX/Bcl-2، سطح پروتئین Bid و سلول‌های TUNEL مثبت جلوگیری کرد که به این ترتیب، نشان‌دهنده آثار محافظتی در برابر التهاب و حالت پیش‌آپوپتوتیک در کلیه موش‌های دیابتی است. در نتیجه، سیتاگلیپتین ممکن است در جلوگیری از تکامل نفروپاتی دیابتی، به‌دلیل خواص ضدالتهابی و ضد آپوپتوز، نقش مهمی داشته باشد [۱۵].

در مطالعه ما نیز، همانند سایر مطالعات ذکر شده، سیتاگلیپتین در دو دوز ۵ و ۴۵ mg/kg خواص ضدالتهابی خود را نشان داده که تأییدکننده مطالعات گذشته نیز است.

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که گروه سیتاگلیپتین با دوزهای ۵ و ۴۵ mg/kg، به کاهش معنی‌دار در میزان التهاب منجر شد، به‌طوری‌که انفیلتراسیون نوتروفیلی خفیف تا متوسط مشاهده شد و ادم خفیف در درم و نمای اسفنجی خفیفی نیز در اپیدرم قابل مشاهده بود. شواهد موجود در این پژوهش می‌تواند نشان‌دهنده این موضوع باشد که سیتاگلیپتین با استفاده از مکانیسم مهار DPP بیان‌شده روی سلول‌های مختلف به کاهش شدت التهاب در موقعیت‌های مختلف منجر می‌شود و می‌تواند به بهبود و کاهش عوارض بیماری‌های مختلف کمک کند، اما برای اثبات قطعی این موضوع به انجام پژوهش‌های بیشتر و جامعه آماری گسترده‌تر نیاز است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از تمامی همکارانی که در جمع‌آوری اطلاعات، مساعدت و همکاری لازم را کردند، کمال تشکر و قدردانی را دارند.

ملاحظات اخلاقی

این پژوهش در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی با کد IR.NKUMS.REC.1400.111 تصویب شده است.

تضاد منافع

در این مقاله هیچ‌گونه تعارض منافی وجود ندارد.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در آماده‌سازی این مقاله مشارکت داشتند

حمایت مالی

این مطالعه با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران و تحت گرنت شماره ۴۰۰۱۳۴ انجام شده است.

References

1. Zhou Y, Guo Z, Yan W, Wang W. Cardiovascular effects of sitagliptin: an anti-diabetes medicine. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018;45(7):628-635. [DOI: [10.1111/1440-1681.12953](https://doi.org/10.1111/1440-1681.12953)] [PMID: [29679391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29679391/)]
2. Léger H, Leote C, Bufano L, Boia R, Santiago AR, Fernandes R, et al. Sitagliptin, an anti-diabetic drug, inhibits the pro-inflammatory microglia reactivity via dipeptidyl peptidase-4 (DPP4). *Assoc Res Vis Ophthalmol Annu Meet*. 2024;102(S279):26-28. [DOI: [10.1111/aos.15833](https://doi.org/10.1111/aos.15833)]
3. Borzouei S, Sheikh V, Ghasemi M, Zamani A, Telikani Z, Zareighane Z, et al. Anti-inflammatory effect of combined sitagliptin and vitamin D3 on cytokine profile in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Interferon Cytokine Res*. 2019;39(5):293-301. [DOI: [10.1089/jir.2018.0144](https://doi.org/10.1089/jir.2018.0144)] [PMID: [30855208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30855208/)]
4. Nagao M, Sasaki J, Sugihara H, Tanimura-Inagaki K, Harada T, Sakuma I, Oikawa S. Efficacy and safety of sitagliptin treatment in older adults with moderately controlled type 2 diabetes: the STREAM study. *Sci Rep*. 2023;13(1):134. [DOI: [10.1038/s41598-022-27301-9](https://doi.org/10.1038/s41598-022-27301-9)]
5. Rameshrad M, Razavi BM, Ferns GA, Hosseinzadeh H. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and its use in the management of metabolic syndrome: a comprehensive review on drug repositioning. *DARU J Pharm Sci*. 2019;27:341-360. [DOI: [10.1007/s40199-019-00238-7](https://doi.org/10.1007/s40199-019-00238-7)] [PMID: [30674032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30674032/)]
6. Ning MM, Yang WJ, Guan WB, Gu YP, Feng Y, Leng Y. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin protected against dextran sulfate sodium-induced experimental colitis by potentiating the action of GLP-2. *Acta Pharmacol Sin*. 2020;41(11):1446-1456. [DOI: [10.1038/s41401-020-0413-7](https://doi.org/10.1038/s41401-020-0413-7)] [PMID: [32398684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32398684/)]
7. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB J*. 2008;22(3):659-661. [DOI: [10.1096/fj.07-9574sf](https://doi.org/10.1096/fj.07-9574sf)] [PMID: [17942826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17942826/)]
8. Mashayekhi-Sardoo H, Razavi BM, Ekhtiari M, Kheradmand N, Imenshahidi M. Gastroprotective effects of both aqueous and ethanolic extracts of lemon verbena leaves against indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Iran J Basic Med Sci*. 2020;23(12):1639-1646. [DOI: [10.22038/ijbms.2020.44341.10377](https://doi.org/10.22038/ijbms.2020.44341.10377)] [PMID: [33489039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33489039/)]
9. Maleki N, Garjani A, Nazemiyeh H, Nilfouroushan N, Sadat AE, Allameh Z, Hasannia N. Potent anti-inflammatory activities of hydroalcoholic extract from aerial parts of *Stachys inflata* on rats. *J Ethnopharmacol*. 2001;75(2-3):213-218. [DOI: [10.1016/s0378-8741\(01\)00194-5](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(01)00194-5)] [PMID: [11297854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11297854/)]
10. Leite de Siqueira Patriota L, de Brito Marques Ramos D, Gama e Silva M, Santos ACLA, Araújo Silva Y, et al. Inhibition of carrageenan-induced acute inflammation in mice by the *Microgramma vacciniifolia* frond lectin (MvFL). *Polymers*. 2022;14(8):1609. [DOI: [10.3390/polym14081609](https://doi.org/10.3390/polym14081609)] [PMID: [35458359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35458359/)]
11. Banani A, Maleki-Dizaji N, Niknahad H, Garjani A, Ziaee M, Ghavimi H, et al. N-acetylaspartylglutamate (NAAG) exhibits anti-inflammatory effects on carrageenan-induced paw edema model of inflammation in rats. *Afr J Pharm Pharmacol*. 2012;6(23):1702-1709. [Link]
12. Annamalai P, Thangam EB. Local and systemic profiles of inflammatory cytokines in carrageenan-induced paw inflammation in rats. *Immunol Invest*. 2017;46(3):274-283. [DOI: [10.1080/08820139.2016.1248562](https://doi.org/10.1080/08820139.2016.1248562)] [PMID: [27967265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27967265/)]
13. Maleki N, Nayebei AM, Garjani A. Effects of central and peripheral depletion of serotonergic system on carrageenan-induced paw oedema. *Int Immunopharmacol*. 2005;5(12):1723-1730. [DOI: [10.1016/j.intimp.2005.05.012](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2005.05.012)] [PMID: [16102522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16102522/)]
14. Spiller F, Alves MK, Vieira SM, Carvalho TA, Leite CE, Lunardelli A, et al. Anti-inflammatory effects of red pepper (*Capsicum baccatum*) on carrageenan- and antigen-induced inflammation. *J Pharm Pharmacol*. 2008;60(4):473-478. [DOI: [10.1211/jpp.60.4.0010](https://doi.org/10.1211/jpp.60.4.0010)] [PMID: [18380920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18380920/)]
15. Marques C, Mega C, Gonçalves A, Rodrigues-Santos P, Teixeira-Lemos E, Teixeira F, et al. Sitagliptin prevents inflammation and apoptotic cell death in the kidney of type 2 diabetic animals. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:538737. [DOI: [10.1155/2014/538737](https://doi.org/10.1155/2014/538737)] [PMID: [24817793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24817793/)]