



Research Article

Prevalence of Adverse Events and Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Novel Antidiabetic Medications

Ebrahim Mohammadi^{1*} , Laya Hooshmand¹ , Arash Masumi¹ 

¹ Department of Internal Medicine, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

* **Corresponding author:** Ebrahim Mohammadi, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran. Email: dremohammadi90@gmail.com

DOI: [10.61186/jams.28.1.43](https://doi.org/10.61186/jams.28.1.43)

How to Cite this Article:

Mohammadi E, Hooshmand L, Masumi A. Prevalence of Adverse Events and Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Novel Antidiabetic Medications. *J Arak Uni Med Sci.* 2025;**28**(1): 43-52. DOI: [10.61186/jams.28.1.43](https://doi.org/10.61186/jams.28.1.43)

Received: 18.12.2024

Accepted: 24.02.2025

Keywords:

Drug-induced hypoglycemia;
Adverse event;
Relative frequency;
Type-2 diabetes mellitus

© 2024 Arak University of Medical Sciences

Abstract

Introduction: Novel antidiabetic medications are employed to manage glycemic control and mitigate the long-term complications of type 2 diabetes. This study aimed to investigate the prevalence of adverse events, including hypoglycemia, associated with these novel antidiabetic agents in a cohort of patients with type 2 diabetes.

Methods: This cross-sectional analytical study was conducted on 157 patients with type 2 diabetes mellitus attending the Endocrinology Clinic at Imam Khomeini Hospital, Urmia, during the summer of 2024. A convenience sampling method was employed to recruit participants. Data on demographics, the incidence of hypoglycemia, and reported adverse drug reactions were collected from all eligible patients through a structured interview. Subsequently, patients were stratified into three treatment groups based on the specific novel antidiabetic medication they received.

Results: In patients receiving sitagliptin, the most prevalent adverse events included arthralgia and rheumatic problems (26.31%), dermatological manifestations (36.84%), and allergic reactions (21.06%). Nausea (52.94%) and abdominal pain (17.65%) were the most frequent adverse events observed in patients treated with liraglutide. Polydipsia (28.72%), weakness and lethargy (26.6%), and dry mucous membranes (27.66%) were commonly reported in patients receiving empagliflozin. Hypoglycemia was observed predominantly in male patients aged 51-55 years receiving sitagliptin.

Conclusions: The findings of this study demonstrate a low incidence of hypoglycemia among patients treated with modern antidiabetic medications. Prevalent short-term adverse events observed included gastrointestinal disturbances, allergic reactions, and dermatological manifestations.

فراوانی عوارض دارویی و اپیزودهای هیپوگلیسمی در بیماران دیابتی نوع ۲ تحت درمان با داروهای نوین مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی ارومیه

ابراهیم محمدی^{۱*}، لعلیا هوشمند^۱، آرش معصومی^۱

^۱ گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

* نویسنده مسئول: ابراهیم محمدی، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.

ایمیل: dremohammadi90@gmail.com

DOI: 10.61186/jams.28.1.43

چکیده مقدمه: داروهای نوین ضد دیابت نوع ۲ به منظور کنترل قند خون و کاهش خطر عوارض جانبی دیابت به کار می‌روند. مطالعه حاضر با هدف ارزیابی شیوع عوارض جانبی و وقایع هیپوگلیسمی مرتبط با داروهای نوین ضد دیابت نوع ۲، شامل سیتاگلیپتین (مهارکننده DPP-4)، امپاگلیفلوزین (مهارکننده SGLT2) و لیراگلوتاید (آگونیست GLP-1)، در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شده است. روش کار: این پژوهش مقطعی-تحلیلی در ۱۵۷ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه کننده به کلینیک غدد بیمارستان امام خمینی ارومیه در تابستان ۱۴۰۳ انجام شد. کلیه بیماران واجد شرایط با استفاده از روش نمونه‌گیری در دسترس وارد مطالعه شدند. اطلاعات دموگرافیک و میزان بروز هیپوگلیسمی و عوارض جانبی گزارش شده توسط بیماران از طریق مصاحبه ساختاریافته جمع‌آوری شد. سپس بیماران به سه گروه درمانی بر اساس داروی مصرفی تقسیم شدند. یافته‌ها: فراوانی آرتراالژی و مشکلات روماتیسمی (۲۶/۳۱)، مشکلات درماتولوژیک (۳۶/۸۴ درصد) و واکنش‌های حساسیتی (۲۱/۰۶ درصد) از عوارض شایع در بیماران دریافت کننده سیتاگلیپتین بود. حالت تهوع (۵۲/۹۴ درصد) و درد شکم (۱۷/۶۵ درصد) از عوارض شایع بیماران دریافت کننده لیراگلوتاید بود. پلی دیپسی (۲۸/۷۲ درصد)، ضعف و بی‌حالی (۲۶/۶ درصد)، خشکی مخاطات (۲۷/۶۶ درصد)، سه عارضه شایع در بیماران دریافت کننده امپاگلیفلوزین بود. هیپوگلیسمی در بیماران دریافت کننده سیتاگلیپتین مرد و در محدوده سنی ۵۱ تا ۵۵ سال مشاهده شد. نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد، بروز هیپوگلیسمی در داروهای نوین در حداقل بوده و عوارض کوتاه مدت بیشتر شامل اختلالات گوارشی، واکنش‌های حساسیتی و درماتولوژیک می‌باشد.	تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۹/۲۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۲/۰۶ واژگان کلیدی: هیپوگلیسمی؛ عارضه جانبی؛ فراوانی؛ دیابت نوع ۲ تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.
ارجاع: محمدی ابراهیم، هوشمند لعلیا، معصومی آرش. فراوانی عوارض دارویی و اپیزودهای هیپوگلیسمی در بیماران دیابتی نوع ۲ تحت درمان با داروهای نوین مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی ارومیه. مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک ۱۴۰۴؛ ۲۸ (۱): ۴۳-۵۲.	

مقدمه

دیابت، یکی از شایع ترین و رو به رشدترین بیماری‌های مزمن در ایالات متحده و جهان است که به ترتیب ۱۲/۲ درصد (۳۰/۲ میلیون نفر) از بزرگسالان آمریکایی و ۸/۴ درصد (۴۲۲ میلیون نفر) از بزرگسالان جهان را مبتلا کرده است (۱-۳). اکثریت قریب به اتفاق مبتلایان، یعنی حدود ۹۰ درصد، به نوع ۲ دیابت مبتلا هستند (۱). دیابت به عنوان عامل اصلی نابینایی، نارسایی کلیوی، حملات قلبی، سکته مغزی و قطع عضو تحتانی شناخته می‌شود و هفتمین علت مرگ و میر در ایالات متحده محسوب می‌شود (۴). برای کاهش این خطرات، مدیریت دیابت با تمرکز بر کاهش سطح گلوکز خون از طریق اصلاح سبک زندگی و داروهای کاهش دهنده گلوکز انجام می‌شود (۵). اگرچه داروهای کاهش دهنده قند خون برای کنترل دیابت ضروری هستند، اما یکی از عوارض جانبی رایج آن‌ها، افت

شدید قند خون یا هیپوگلیسمی است که می‌تواند محدودیت‌هایی در درمان ایجاد کند (۶).

داروهای مهارکننده دی‌پپتیدیل پپتیداز-۴ (Dipeptidyl DPP-4 inhibitors) و مهارکننده‌های هم انتقال دهنده سدیم-گلوکز نوع ۲ (Sodium-glucose SGLT2 Inhibitors) (Cotransporter-2 SGLT2)، آگونیست‌های پپتید-۱ شبه گلوکاگون (Glucagon-like peptide-1 GLP-1) و مهارکننده‌های آمیلین، گروهی از داروهای نوین ضد دیابت هستند که با هدف کنترل دقیق گلوکز خون و پیشگیری از عوارض جانبی دیابت، همچون بیماری‌های قلبی-عروقی و آسیب به کلیه‌ها، طراحی شده‌اند و مصرف آن‌ها تحت نظر پزشک متخصص ضروری است (۷).

هدف بررسی عوارض جانبی این سه گروه دارویی به شدت احساس می‌شود (۱۶، ۱۷). با توجه به اینکه در این مرکز مطالعه‌ای در مورد فراوانی عوارض داروهای فوق و اپیزودهای هیپوگلیسمی احتمالی ناشی از این داروها انجام نشده است، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی فراوانی انواع عوارض دارویی و اپیزودهای انواع هیپوگلیسمی احتمالی در بیماران دیابتی نوع دو تحت درمان با داروهای نوین دیابت مراجعه‌کننده به کلینیک غدد بیمارستان امام خمینی ارومیه انجام شد که نتایج آن می‌تواند در اتخاذ راهکارهای رفع موانع درمان دیابت نوع دو مفید واقع شود.

روش کار

این مطالعه مقطعی-تحلیلی بعد از اخذ کد اخلاق از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (کد: IR.UMSU.HIMAM.REC.1403.021) و کسب رضایت آگاهانه از بیماران با بررسی فراوانی عوارض دارویی و اپیزودهای هیپوگلیسمی احتمالی منتسب به داروهای نوین مورد بررسی در بیماران دیابت نوع ۲ مراجعه‌کننده به کلینیک غدد بیمارستان امام خمینی ارومیه در سه ماهه تابستان ۱۴۰۳ انجام شد. تمامی بیماران به روش در دسترس وارد مطالعه شدند.

معیارهای ورود: همه بیماران مبتلا به دیابت نوع دو (از هر دو جنس) که به مدت حداقل ۳ ماه دوره درمانی لازم برای کنترل HbA1c یکی از داروهای سیتاگلیپتین در گروه DPP-4 inhibitors و اپیگلیفلوزین در گروه SGLT-2 inhibitors و لیراگلویتاید در گروه GLP-1 را استفاده و در بازه زمانی عنوان شده طبق برنامه روتین مراقبت مراجعه نموده بودند. همچنین بیماران بالای ۱۸ سال وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج از مطالعه: دیابت نوع ۱ یا اشکال ثانویه دیابت، اختلال عملکرد کبدی (آسپارات ترانس آمیناز و/یا آلانین)، آمینوترانسفراز بیش از ۳ برابر حد بالای نرمال، نئوپلاسم بدخیم فعال، عفونت یا آسیب شدید. جهت جمع‌آوری اطلاعات ابتدا چک‌لیستی با توجه به متغیرهای مورد مطالعه تهیه و در مراقبت‌های روتین بیماران اطلاعات تکمیل شد.

پس از ثبت‌نام، از همه بیمارانی که هر ۳ ماه به کلینیک غدد مراجعه نموده و تحت معاینه قرار گرفته‌اند، اطلاعات جمعیت‌شناختی شامل توزیع سنی و جنسی و فراوانی اپیزودهای هیپوگلیسمی گزارش شده توسط بیمار در دوره مصرف دارو و عوارض دارویی منتسب به داروهای مورد استفاده در چک‌لیست مربوطه ثبت گردیدند. لازم به توضیح است که تمامی سوابق پزشکی بیمار و اختلالات مختلف شامل اختلالات کبدی، کلیوی، قلبی، گوارشی و غیره از پرونده پزشکی موجود در کلینیک غدد و نیز طی معاینه دوره‌ای بیمار در پیگیری ۳ ماهه استخراج و در چک‌لیست ثبت گردید.

متغیرهای مورد بررسی شامل عوارض جانبی دارویی بوده که در بیماران مصرف‌کننده سیتاگلیپتین شامل: آرتراژی و مشکلات رماتیسمی، مشکلات درماتولوژیک، نارسایی قلبی، آنافیلاکسی و آنژیوادم، اختلال پانکراس، در بیماران مصرف‌کننده اپیگلیفلوزین شامل: پلی‌اور، پلی‌دیپسی، عفونت‌های ادراری، عفونت‌های قارچی سیستم ژنتال، DKA، یوگلیسمیک، ضعف و بی‌حالی و خشکی مخاطات و در بیماران مصرف‌کننده لیراگلویتاید شامل: AKI، اختلالات صفراوی شامل کوله سیستیت، کوله

سیتاگلیپتین، لیناگلیپتین و ساکساگلیپتین به عنوان مهارکننده‌های DPP-4 نسل جدید، با کاهش تجزیه هورمون GLP-1 به کنترل گلوکز خون کمک می‌کنند (۸). در سوی دیگر، لیراگلویتاید، دولاگلویتاید و سماگلویتاید به عنوان آگونیست‌های GLP-1، با افزایش ترشح این هورمون از روده، به تنظیم گلوکز خون کمک شایانی می‌نمایند (۹). مطالعات بالینی نشان داده‌اند که تجویز همزمان مهارکننده‌های SGLT2 با سولفونیل اوره‌ها در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، با افزایش خطر بروز هیپوگلیسمی همراه است (۱۰). داروهای نوین دیابت نظیر همه داروهای دیگر به نوبه خود عوارض جانبی متعددی دارند که در بعضی موارد باعث محدودیت مصرف و ترک آنها از طرف بیمار می‌گردد. از عوارض مهم دارویی که برای عوامل دارویی مورد مطالعه ذکر شده می‌توان به آرتراژی و مشکلات رماتیسمی، مشکلات درماتولوژیک، نارسایی قلبی، آنافیلاکسی و آنژیوادم، اختلال پانکراس در سیتاگلیپتین، پلی‌اور، پلی‌دیپسی، عفونت‌های ادراری، عفونت‌های قارچی سیستم ژنتال، (Diabetic ketoacidosis) DKA، یوگلیسمیک، ضعف و بی‌حالی و خشکی مخاطات در اپیگلیفلوزین، AKI (Acute Kidney Injuries)، اختلالات صفراوی شامل کوله سیستیت، کوله لیتیاژیس و کلانژیت، علایم گوارشی شامل اسهال، تهوع، استفراغ، یبوست، دیس پپسی و درد شکم، واکنش‌های حساسیتی، بروز و پانکراتیت در لیراگلویتاید اشاره نمود (۱۱).

بروز هیپوگلیسمی ناشی از دارو در بیماران دیابتی تحت درمان با انسولین و محرک‌های ترشح آن، به مراتب شایع‌تر از سایر کلاس‌های داروهای ضد دیابت است که در برخی موارد، این عارضه می‌تواند شدت یافته و نیازمند بستری بیمار در بیمارستان باشد (۱۲). هیپوگلیسمی نه تنها فعالیت‌های روزمره بیماران را مختل می‌نماید، بلکه خطر بروز آسیب‌های جسمی، عوارض قلبی-عروقی و مغزی را نیز افزایش می‌دهد (۱۳). با وجود آنکه هیپوگلیسمی معمولاً به عنوان یک عارضه جانبی اجتناب‌ناپذیر در روند کنترل طولانی‌مدت دیابت تلقی می‌شود و همواره مورد پذیرش بیماران و ارائه‌دهندگان خدمات درمانی قرار گرفته است، مطالعات اخیر نشان می‌دهند که هیپوگلیسمی به عنوان یک عامل مهم و قابل پیشگیری در بروز عوارض، مرگ‌ومیر، افزایش هزینه‌های درمانی، کاهش بهره‌وری و افت کیفیت زندگی شناخته می‌شود (۱۴، ۱۵).

در یکی از مطالعات انجام شده در داخل کشور فراوانی هیپوگلیسمی در بیماران تحت درمان با سیتاگلیپتین ۶/۸ درصد، تهوع در ۱۷/۵ درصد، سردرد در ۱۴/۲ درصد، گلودرد در ۱/۷ درصد، گرفتگی بینی در ۰/۸ درصد، درد معده در ۰/۸ درصد و اسهال در ۷/۵ درصد از موارد گزارش شده بود (۱۴). در مطالعه دیگری در کشور که به صورت چند مرکزی بیماران دیابتی نوع دو را با هدف بررسی کنترل گلیسمیک و عوارض میکرو و ماکرو واسکولار دیابت مورد بررسی قرار داده بود، کنترل گلیسمیک در بیماران ضعیف و بروز عوارض دیابت به وفور گزارش شده بود، با اینحال ناتوانی در بررسی فراوانی اپیزودهای هیپو گلیسمی در بیماران دیابتی مورد بررسی به عنوان یکی از محدودیت‌های این مطالعه عنوان شده بود (۱۵). مطالعات مروری متعددی به ارزیابی کارایی داروهای نسل جدید در مدیریت دیابت نوع ۲ پرداخته‌اند؛ با این حال، ضرورت انجام مطالعاتی با

بیشتر از مردان گزارش شده بودند، درد شکم (۱۸/۱۸ درصد)، تهوع (۵۴/۵۴ درصد) بوده و استفراغ در ۹/۱ درصد و کوله لیتیاژیس در ۴/۵۴ درصد از زنان گزارش شده بود و مودی از آن در مردان گزارش نشده بود. شایع‌ترین عارضه گزارش شده در مردان تهوع بوده است (۵۰ درصد) و درد شکم نیز بعد از تهوع (۱۶/۶۶ درصد) در مقایسه با سایر عوارض فراوانی بالاتری داشته است.

نمودار ۲، توزیع فراوانی عوارض قابل انتساب به سیتاگلیپتین بر اساس توزیع جنسی در بیماران مورد بررسی را نشان می‌دهد. مودی از هیپوگلیسمی، هیپوتانسیون و نارسای قلبی در زنان و مردان دریافت‌کننده سیتاگلیپتین در بیماران مورد بررسی گزارش نشده بود و همچنین در بیماران زن مورد بررسی مودی از هیپوگلیسمی گزارش نشده است. شایع‌ترین عوارض گزارش شده در زنان مشکلات درمان‌تولوژیک (۵۰ درصد) و هیپوگلیسمی (۳۳/۳۴ درصد) در مردان بوده است.

نمودار ۳، توزیع فراوانی عوارض قابل انتساب به امپاگلیفلوزین بر اساس توزیع جنسی در بیماران مورد بررسی را نشان می‌دهد. خشکی مخاطات در مردان (۳۳/۳۳ درصد) و پلی دیپسی (۲۸/۳۴) از فراوان‌ترین عوارض قابل انتساب به امپاگلیفلوزین بوده است. در بیماران زن مبتلا به دیابت مصرف‌کننده امپاگلیفلوزین، پلی دیپسی (۲۹/۴۱ درصد) و ضعف و بی‌حالی (۲۰/۵۹ درصد) از فراوان‌ترین عوارض مورد بررسی بوده است. در بیماران زن و مرد بررسی مودی از آمپوتاسیون اندام تحتانی، Bone fracture، یوگلیسمیک DKA، پلی اوری گزارش نشده بود. در کل بیماران مورد بررسی، هیپوگلیسمی گزارش نشده بود.

لیتیاژیس و کلانژیت، علایم گوارشی شامل اسهال، تهوع، استفراغ، یبوست، دیس پپسی و درد شکم، واکنش‌های حساسیتی و پانکراتیت بودند. بیماران مبتلا به دیابت به ۳ گروه درمانی با داروهای نوین دیابت شامل سیتاگلیپتین، امپاگلیفلوزین و لیراگلویتاید تقسیم شدند.

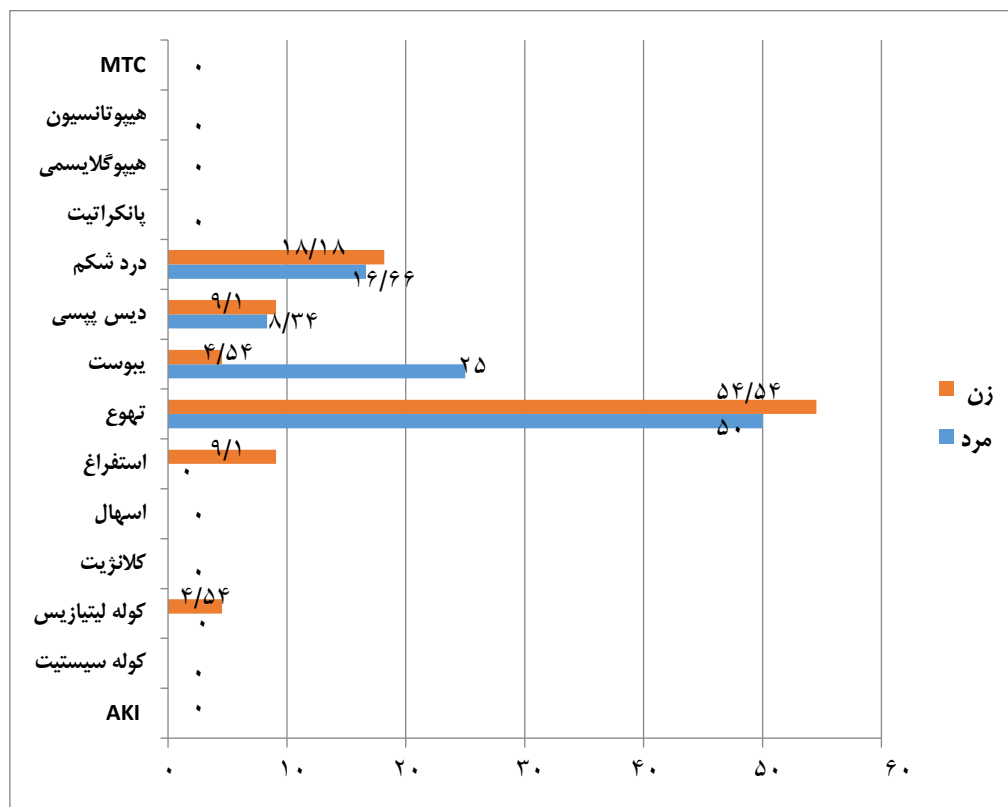
روش تحلیل داده‌ها

برای داده‌های کمی شاخص مرکزی و پراکندگی (میانگین و انحراف معیار) و برای داده‌های کیفی فراوانی و درصد فراوانی محاسبه شد. از نمودارها و جداول آماری بر حسب نیاز برای نمایش داده‌ها استفاده شد. از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ (IBM Corporation, version 22, Armonk, NY) و Excel برای تحلیل داده‌ها و آرایه نتایج استفاده شد. سطح معنی‌داری در آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

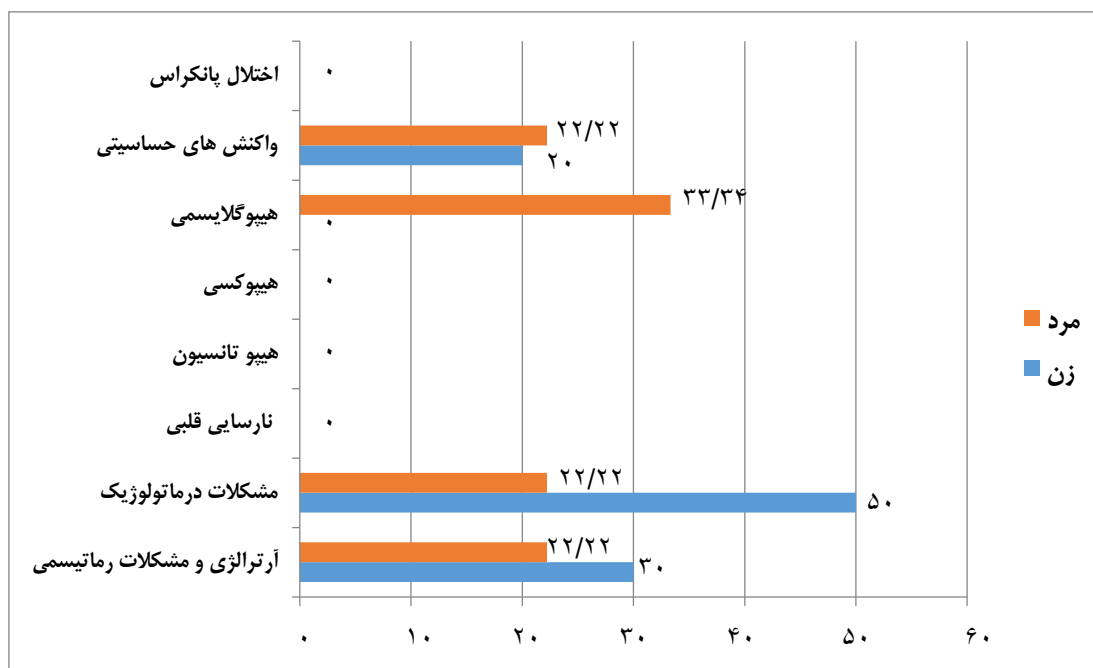
یافته‌ها

مطالعه حاضر با هدف بررسی فراوانی عوارض دارویی و اپیزودهای هیپوگلیسمی در بیماران مبتلا به دیابت تحت درمان با داروهای نوین دیابت شامل سیتاگلیپتین، امپاگلیفلوزین و لیراگلویتاید مراجعه‌کننده به بیمارستان امام خمینی (ره) ارومیه در سه ماهه تابستان ۱۴۰۳ انجام شد. در فاصله زمانی مورد بررسی ۱۵۷ بیمار اندیکاسیون بررسی در مطالعه حاضر را داشتند. از ۱۵۷ بیمار مورد بررسی ۶۰ بیمار سیتاگلیپتین، ۷۵ بیمار امپاگلیفلوزین و ۳۲ بیمار لیراگلویتاید دریافت نموده بودند.

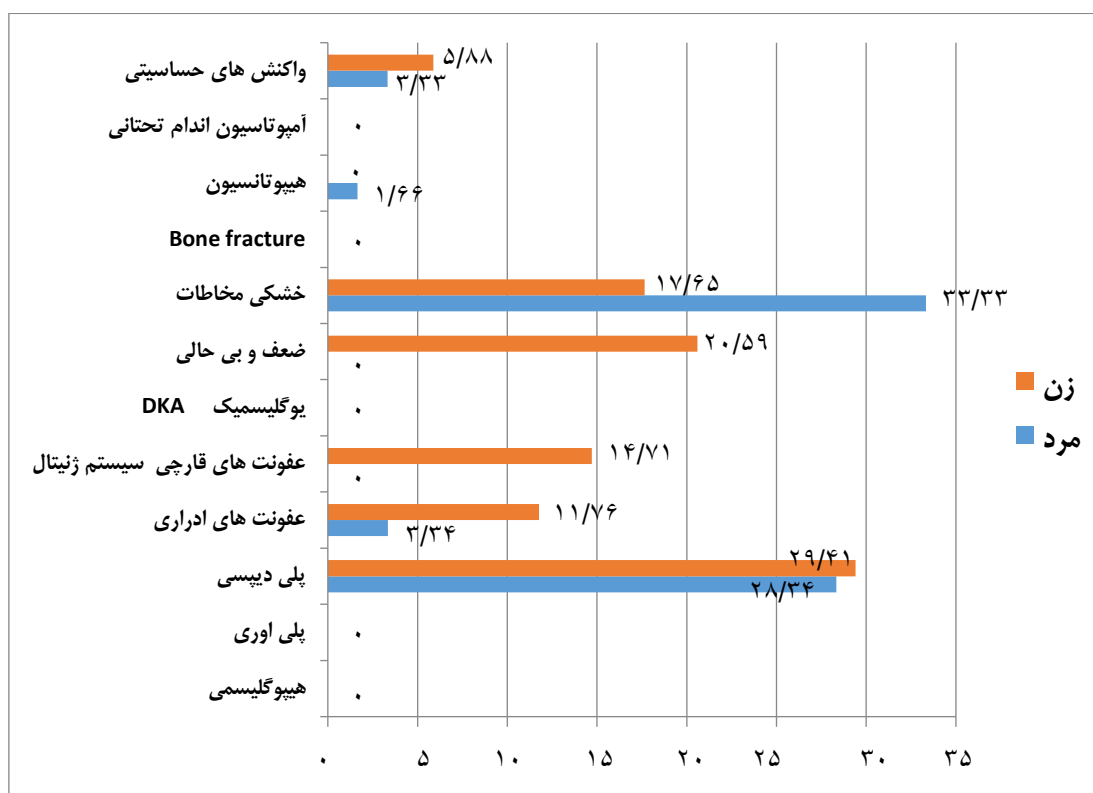
نمودار ۱، توزیع فراوانی عوارض قابل انتساب به لیراگلویتاید بر اساس توزیع جنسی در بیماران مورد بررسی را نشان می‌دهد. عارضی که در زنان



نمودار ۱. توزیع فراوانی عوارض قابل انتساب به لیراگلویتاید بر اساس توزیع جنسی در بیماران مورد بررسی



نمودار ۲. توزیع فراوانی عوارض قابل انتساب به سیناگلیپتین بر اساس توزیع جنسی در بیماران مورد بررسی



نمودار ۳. توزیع فراوانی عوارض قابل انتساب به امپاگلیفلوزین بر اساس توزیع جنسی در بیماران مورد بررسی

بی حالی، خشکی مخاطات در بیماران محدوده سنی ۴۱ تا ۶۰ سال بوده است. عفونت های ادراری در بیماران محدوده سنی ۵۱ تا ۶۰ سال بوده است. واکنش های حساسیتی در بیماران ۵۱ تا ۵۵ سال بوده است. بیمار گزارش هیپوتانسیون در محدوده سنی ۴۶ تا ۵۰ سال بوده است.

جدول ۱، توزیع فراوانی عوارض قابل انتساب به امپاگلیفلوزین بر اساس توزیع سنی در بیماران مورد بررسی را نشان می دهد. کلیه عوارض گزارش شده در بیماران مصرف کننده امپاگلیفلوزین در بیماران بالای ۴۰ سال بوده است. پلی دیپسی در بیماران محدوده سنی ۴۱ تا ۵۵ سال بوده است. ضعف و

جدول ۲ توزیع فراوانی عوارض قابل انتساب به لیراگلوتاید بر اساس توزیع سنی در بیماران مورد بررسی را نشان می‌دهد. تهوع گزارش شده در بیماران محدوده ۴۱ تا ۶۰ سال بوده است. استفراغ و یبوست گزارش شده در بیماران ۴۶ تا ۵۵ سال بوده است. موارد گزارش شده، دیس پپسی و درد شکم در بیماران محدوده سنی ۴۱ تا ۵۰ سال بوده است.

جدول ۳، توزیع فراوانی عوارض قابل انتساب به سیتاگلیپتین بر اساس توزیع سنی در بیماران مورد بررسی را نشان می‌دهد. همانطور که در جدول مشاهده می‌شود این عوارض در بیماران بالای ۵۰ سال گزارش شده‌اند و هیچ یک از عوارض گزارش شده در بیماران مصرف‌کننده سیتاگلیپتین در زیر ۵۰ سال نبوده است و موارد هیپوگلیسمی نیز در بیماران ۵۱ تا ۵۵ سال بوده است.

جدول ۱. توزیع فراوانی عوارض قابل انتساب به امپاگلیفلوزین بر اساس توزیع سنی در بیماران مورد بررسی

۶۰<	۵۶-۶۰	۵۱-۵۵	۴۶-۵۰	۴۱-۴۵	۳۶-۴۰	۳۰-۳۵
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
۰	۰	۱۱	۹	۴	۰	۰
۰	۳	۱	۰	۰	۰	۰
۰	۲	۲	۱	۰	۰	۰
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
۰	۲	۱۰	۸	۵	۰	۰
۰	۶	۱۰	۶	۴	۰	۰
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
۰	۰	۰	۱	۰	۰	۰
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
۰	۰	۲	۰	۰	۰	۰

جدول ۲. توزیع فراوانی عوارض قابل انتساب به لیراگلوتاید بر اساس توزیع سنی در بیماران مورد بررسی

۶۰<	۵۶-۶۰	۵۱-۵۵	۴۶-۵۰	۴۱-۴۵	۳۶-۴۰	۳۰-۳۵
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
۰	۲	۵	۶	۵	۰	۰
۰	۰	۲	۰	۰	۰	۰
۰	۰	۱	۲	۰	۰	۰
۰	۰	۰	۱	۲	۰	۰
۰	۰	۰	۲	۴	۰	۰
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰

جدول ۳. توزیع فراوانی عوارض قابل انتساب به سیتاگلیپتین بر اساس توزیع سنی در بیماران مورد بررسی

۶۰<	۵۶-۶۰	۵۱-۵۵	۴۶-۵۰	۴۱-۴۵	۳۶-۴۰	۳۰-۳۵
۰	۰	۴	۰	۰	۰	۰
۰	۵	۲	۰	۰	۰	۰
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
۰	۰	۳	۰	۰	۰	۰
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
۰	۲	۰	۰	۰	۰	۰

بحث

دیابت، یک اختلال متابولیسمی مزمن با عوارض جدی از جمله بیماری‌های قلبی - عروقی، نوروپاتی، نفروپاتی و رتینوپاتی است که می‌تواند به ناتوانی و حتی مرگ منجر شود. کنترل مؤثر این بیماری مستلزم پایبندی دقیق بیمار به رژیم درمانی، ورزش منظم و مصرف داروهای تجویزی است (۱۸). مطالعات متعدد نشان داده‌اند که عدم پایبندی به درمان، از جمله مصرف نامنظم داروها، می‌تواند به تشدید بیماری و افزایش خطر عوارض آن منجر شود. یکی از دلایل مهم عدم پایبندی بیماران به درمان، بروز عوارض جانبی داروهای ضد دیابت است (۱۹، ۲۰). مطالعه حاضر با هدف ارزیابی شیوع عوارض جانبی دارو و هیپوگلیسمی در بیماران مبتلا به دیابت تحت درمان با نسل جدید داروهای خوراکی و تزریقی ضد دیابت، از جمله سیتاگلیپتین (مهارکننده‌های DPP-4)، امپاگلیفلوزین (مهارکننده‌های SGLT-2) و لیراگلو تاید (آگونیست‌های GLP-1) انجام شده است. در مطالعه حاضر، شیوع آرتالژی و مشکلات روماتولوژیک (۲۶ درصد)، مشکلات پوستی (۳۶ درصد) و حساسیت (۲۱ درصد) در بیماران تحت درمان با سیتاگلیپتین به طور قابل توجهی بالاتر از یافته‌های مطالعات پیشین و گزارش‌های موجود در پایگاه داده‌های معتبر همچون UpToDate بوده است (۲۱-۲۳).

سیتاگلیپتین به عنوان یک داروی خط اول در درمان دیابت نوع ۲، معمولاً به همراه رژیم غذایی و ورزش تجویز می‌شود (۲۴، ۲۵). با این حال، گزارش‌هایی از درد مفصلی شدید و ناتوان‌کننده در طول دوره پس از بازآزمایی این دارو و سایر مهارکننده‌های DPP-4 مانند آلوگلیپتین، لیناگلیپتین، ساکساگلیپتین وجود دارد که می‌تواند کیفیت زندگی بیماران را به شدت تحت تأثیر قرار دهد (۲۶). شروع این عوارض جانبی از چند روز تا چند سال پس از آغاز درمان متغیر بوده و ممکن است با علائمی مانند تب، لرز، بثورات پوستی و تورم مفاصل همراه باشد که نشان‌دهنده یک واکنش ایمنی احتمالی است. در برخی موارد، شدت این عوارض به حدی بوده که نیاز به بستری شدن بیمار در بیمارستان را ایجاب کرده است (۲۷). خوشبختانه، با قطع مصرف مهارکننده‌های DPP-4، معمولاً این علائم ظرف کمتر از یک ماه بهبود می‌یابند. در برخی موارد، با شروع مجدد همان دارو یا داروی مشابه از این دسته، عوارض مجدداً عود کرده‌اند (۲۸). با توجه به یافته‌های این مطالعه و شواهد موجود در ادبیات، مهارکننده‌های DPP-4 باید به عنوان یکی از علل احتمالی درد مفصلی شدید در نظر گرفته شوند و در صورت مشاهده چنین عوارضی، قطع مصرف دارو و ارزیابی دقیق بیمار ضروری است (۲۶).

در مطالعه حاضر، شیوع هیپوگلیسمی در مقایسه با مطالعات مشابه، از جمله مطالعه Gilbert و Pratley در ایالات متحده، به طور قابل توجهی بالاتر بوده است (۹). در حالی که مطالعه مذکور شیوع هیپوگلیسمی را حدود ۱/۵ تا ۵ درصد گزارش کرده است، این رقم در مطالعه ما به ۱۵/۸ درصد رسیده است. این تفاوت قابل ملاحظه است به عوامل متعددی از جمله تفاوت در سبک زندگی، رژیم غذایی، نوع اشتغال، داروهای همراه، آگاهی بیماران، روش ثبت وقایع هیپوگلیسمی و حجم نمونه محدود مطالعه حاضر مرتبط باشد. از سوی دیگر، عارضه نازوفارنژیت که در مطالعات دیگر با شیوعی بیش از ۵ درصد گزارش شده است (۲۹) که در

مطالعه حاضر مشاهده نشد. این یافته متناقض با نتایج مطالعات قبلی بود و ممکن است به دلایل مختلفی از جمله ویژگی‌های خاص جمعیت مطالعه، تفاوت در تعریف و ثبت این عارضه و یا عوامل محیطی مرتبط باشد. برای روشن شدن بیشتر این تفاوت‌ها و ارائه نتایج دقیق‌تر، انجام مطالعات آینده با حجم نمونه بزرگ‌تر و طراحی دقیق‌تر توصیه می‌شود.

سازمان غذا و داروی آمریکا (Food and Drug Administration) FDA نسبت به خطر بروز عفونت نادر اما جدی فاشییت نکروزان پرینه (قانقاریای فورنیه) در ارتباط با مصرف مهارکننده‌های سدیم-گلوکوز (SGLT2) هشدار داده است (۳۰). این داروها که برای کنترل قند خون در بیماران دیابتی نوع ۲ مورد استفاده قرار می‌گیرند، با افزایش دفع گلوزک از طریق ادرار عمل می‌کنند (۳۱).

در مطالعه حاضر، بیماران تحت درمان با امپاگلیفلوزین عوارضی از جمله پلی‌دیپسی، عفونت‌های دستگاه ادراری تناسلی، عفونت‌های قارچی ژنیتال، ضعف و بی‌حالی، هیپوتانسیون و واکنش‌های حساسیتی را تجربه کرده‌اند. شیوع این عوارض در مقایسه با برخی مطالعات دیگر بالاتر بوده است (۱۹). با این حال، لازم به توضیح است که تفاوت در طراحی مطالعات، جمعیت مورد مطالعه و سایر عوامل ممکن است بر این نتایج تأثیرگذار باشد. نکته قابل توجه، عدم مشاهده موارد هیپوگلیسمی در مطالعه حاضر مشابه مطالعه‌ای در کره جنوبی است (۳۲). این یافته برخلاف تصور رایج در مورد افزایش خطر هیپوگلیسمی با مصرف برخی داروهای ضد دیابت است. با توجه به نتایج این مطالعه و مطالعات دیگر، توصیه می‌شود که بیماران تحت درمان با مهارکننده‌های SGLT2 به طور مرتب از نظر بروز عوارض جانبی، به ویژه عفونت‌های ناحیه تناسلی، مورد پایش قرار گیرند. همچنین، انتخاب دوز مناسب دارو و در نظر گرفتن سایر عوامل خطر در بیماران، می‌تواند به کاهش احتمال بروز عوارض کمک کند.

لیراگلو تاید، به عنوان یک آگونیست گیرنده GLP-1، به طور گسترده در درمان دیابت نوع ۲ و مدیریت وزن به کار می‌رود. مطالعات متعدد، ارتباط بین مصرف لیراگلو تاید و بروز پانکراتیت را نشان داده‌اند که مکانیسم اصلی آن، تأثیر دارو بر سیستم صفراوی و کاهش تحرک کیسه صفرا است (۳۳، ۳۴). با این حال، مطالعات دیگر، گسترش غدد پانکراس را نیز به عنوان یک عامل احتمالی در ایجاد پانکراتیت مطرح کرده‌اند (۳۵).

در مطالعه حاضر، عوارض جانبی شایع در بیماران تحت درمان با لیراگلو تاید شامل کوله‌لیتازیس، تهوع، استفراغ، بی‌بوست و درد شکم بود. به طور قابل توجهی، هیچ موردی از پانکراتیت، هیپوگلیسمی و سایر عوارض جدی گزارش نشد. مقایسه نتایج این مطالعه با مطالعات قبلی، از جمله مطالعه Gilbert و Pratley، نشان‌دهنده تفاوت‌هایی در شیوع برخی عوارض است (۹). به عنوان مثال، شیوع تهوع در مطالعه حاضر بالاتر و شیوع استفراغ پایین‌تر از مطالعات قبلی بوده است. همچنین، شیوع بی‌بوست در مطالعه حاضر به طور قابل توجهی بیشتر از متوسط گزارش شده در منابع معتبر بوده است. تفاوت‌های مشاهده شده در شیوع عوارض جانبی ممکن است به عوامل مختلفی از جمله خصوصیات جمعیت مطالعه، دوز مصرفی دارو، مدت زمان درمان و همچنین تفاوت در روش‌های گزارش‌دهی و تشخیص عوارض مرتبط باشد. به علاوه، مکانیسم دقیق ایجاد این عوارض و عوامل خطر مرتبط با آن‌ها هنوز به طور کامل شناخته شده نیست. با

برخلاف مطالعات و منابع موجود موردی از کلانژیت، اسهال، MTC گزارش نشده است (۴۱). این عوارض مواردی هستند که می‌توانند در ترک دارو از سوی بیمار موثر باشد. از سویی دیگر عدم مشاهده این عوارض در بیماران مورد بررسی می‌تواند ناشی از عدم مراجعه بیمارانی باشد که قبلاً دارو را مصرف کرده و آن را به دلایل احتمالی ترک نموده باشند و در جامعه مورد بررسی ما به حساب نیامده باشد که ضرورت انجام مطالعات با متدولوژی را ایجاب می‌نماید. در نهایت لازم است به این نکته اشاره نمود که با توجه به بارز بودن میزان تهوع آزاردهنده، درد شکم و یبوست در مطالعه ما و از سویی دیگر پذیرش ادامه درمان در بیماران لازم است برای تداوم درمان از سوی بیمار، اقدامات پیشگیرانه و درمانی جهت کاهش عوارض جانبی داروهای GLP-1agonist در نظر گرفته شود. تک مرکزی بودن و مدت زمان کم برای انجام مطالعه از جمله محدودیت این مطالعه بود.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه، شیوع عوارض آلرژیک و واکنش‌های حساسیت‌زایی ناشی از مصرف سیتاگلیپتین به طور قابل توجهی بالاتر از مطالعات مشابه گزارش شده است. این اختلاف ممکن است به عوامل جغرافیایی، ژنتیکی و سبک زندگی متفاوت در جمعیت مورد مطالعه نسبت داده شود. همچنین، در گروه دریافت‌کننده لیراگلوتاید، شیوع عوارض گوارشی مانند درد شکم و یبوست به مراتب بیشتر از مطالعات پیشین بود که ضرورت اتخاذ تدابیر پیشگیرانه در تجویز این دارو را نشان می‌دهد. در مورد امپاگلیفلوزین نیز، با توجه به تنوع و شدت علائم بالینی گزارش شده، توصیه می‌شود که در جمعیت‌های مستعد، از دوزهای اولیه پایین‌تر استفاده شود.

تشکر و قدردانی

تمامی نویسندگان از واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام خمینی جهت ویراستاری مقاله تقدیر و تشکر دارد.

سهم نویسندگان

طراحی مطالعه: ابراهیم محمدی و لعلیا هوشمند، جمع‌آوری داده‌ها: آرش معصومی، تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها: آرش معصومی، نوشتن مقاله: ابراهیم محمدی و لعلیا هوشمند.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند هیچ گونه تضاد منافی ندارند.

References

1. CDC. National Diabetes Statistics Report, 2017: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. [Jan 21 2018]. Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf>.
2. WHO. World Health Organization Global Report on Diabetes. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
3. Silbert R, Salcido-Montenegro A, Rodriguez-Gutierrez R, Katabi A, McCoy RG. Hypoglycemia among patients with type 2 diabetes: epidemiology, risk factors, and prevention strategies. *Curr Diab Rep*. 2018;18(8):53. [pmid: 29931579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29931579/) [doi: 10.1007/s11892-018-1018-0](https://doi.org/10.1007/s11892-018-1018-0).
4. Fan W. Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Cardiovasc Endocrinol*. 2017;6(1):8-16. [pmid: 31646113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31646113/) [doi: 10.1097/XCE.0000000000000116](https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000116).
5. Sugandh F, Chandio M, Raveena F, Kumar L, Karishma F, Khuwaja S, et al. Advances in the Management of Diabetes

توجه به نتایج این مطالعه و مطالعات قبلی، توصیه می‌شود که بیماران تحت درمان با لیراگلوتاید به طور مرتب از نظر بروز عوارض جانبی، به‌ویژه علائم گوارشی، مورد پایش قرار گیرند. همچنین، انجام مطالعات آینده‌با طراحی قوی‌تر و حجم نمونه بزرگ‌تر برای بررسی دقیق‌تر پروفایل ایمنی لیراگلوتاید ضروری است.

در این مطالعه، ما به بررسی تأثیر جنسیت بر شیوع عوارض جانبی داروهای مورد استفاده در بیماران مبتلا به دیابت پرداختیم. نتایج نشان داد که برخی از عوارض جانبی در زنان شایع‌تر و برخی دیگر در مردان متداول‌تر بودند. این یافته با نتایج مطالعات قبلی، از جمله مطالعات Jung و همکاران که بر روی بیماران مبتلا به دیابت انجام شد، همخوانی داشت (۳۶). با این حال، در این مطالعات، با وجود مشاهده تفاوت در شیوع برخی عوارض بین دو جنس، رابطه آماری معنی‌داری بین جنسیت و بروز عوارض دارویی گزارش نشده است.

در این مطالعه، سن، به عنوان یک عامل خطر مستقل برای بروز عوارض دارویی در بیماران دیابتی نوع ۲ مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که بیماران مسن‌تر (بالای ۴۵ سال) مستعدتر به تجربه عوارض جانبی ناشی از داروها هستند. تغییرات فیزیولوژیکی مرتبط با افزایش سن، از جمله کاهش عملکرد کبد و کلیه، به طور قابل توجهی بر فارماکوکینتیک داروها تأثیر می‌گذارد (۳۷). کاهش کلیرانس داروها در افراد مسن، منجر به افزایش غلظت دارویی در پلاسما و در نتیجه افزایش خطر بروز عوارض جانبی، به ویژه هیپوگلیسمی می‌شود (۳۸). علاوه بر این، کاهش توانایی بدن در تنظیم سطح گلوکز خون در افراد مسن، آن‌ها را مستعدتر به نوسانات قند خون و در نتیجه افزایش خطر هیپوگلیسمی می‌کند (۳۹). همچنین، افزایش تعداد بیماری‌های هم‌زمان در افراد مسن (پلی‌فارماسی) منجر به مصرف هم‌زمان چندین دارو می‌شود که احتمال تداخلات دارویی و افزایش حساسیت به هیپوگلیسمی را افزایش می‌دهد (۳۷). یافته‌های این مطالعه با مطالعات قبلی نیز همخوانی داشت که نشان‌دهنده افزایش خطر هیپوگلیسمی در بیماران دیابتی مسن بود (۴۰). در نتیجه، سن به عنوان یک عامل خطر مهم در بروز عوارض دارویی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ شناخته می‌شود و لذا در هنگام تجویز دارو برای این گروه از بیماران، باید با احتیاط بیشتری عمل نمود و دوز داروها را با توجه به سن و وضعیت کلی بیمار تنظیم نمود.

یکی از مهم‌ترین تفاوت‌های مشاهده شده مطالعه ما با پژوهش‌های قبلی، گزارش درد شکم از طرف بیماران بوده که در مطالعه ما ۱۷ درصد و در سایر منابع به عنوان عارضه لیراگلوتاید به آن اشاره ای نشده است (۳۴، ۹). همانطور که قبلاً عنوان شد در بیماران دریافت‌کننده لیراگلوتاید در مطالعه ما

- Mellitus: A Focus on Personalized Medicine. *Cureus*. 2023;15(8):e43697. **pmid:** 37724233 **doi:** 10.7759/cureus.43697.
6. Vieira R, Souto SB, Sánchez-López E, Machado AL, Severino P, Jose S, et al. Sugar-lowering drugs for type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome-review of classical and new compounds: Part-I. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019;12(4):152. **pmid:** 31658729 **doi:** 10.3390/ph12040152.
 7. Phu A, Banghart M, Bahrainian M, Liu TYA, Wolf RM, Channa R. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, sodium glucose cotransporter 2 inhibitors, and glucagon-like peptide 1 receptor agonists do not worsen diabetic macular edema. *J Diabetes Complications*. 2024;38(8):108808. **pmid:** 39018897 **doi:** 10.1016/j.jdiacomp.2024.108808.
 8. Saini K, Sharma S, Khan Y. DPP-4 inhibitors for treating T2DM - hype or hope? an analysis based on the current literature. *Front Mol Biosci*. 2023;10:1130625. **pmid:** 37287751 **doi:** 10.3389/fmolb.2023.1130625.
 9. Gilbert MP, Pratley RE. GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy: review of head-to-head clinical trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:178. **pmid:** 32308645 **doi:** 10.3389/fendo.2020.00178.
 10. Horii T, Oikawa Y, Kunisada N, Shimada A, Atsuda K. Real-world risk of hypoglycemia-related hospitalization in Japanese patients with type 2 diabetes using SGLT2 inhibitors: a nationwide cohort study. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2020;8(2):e001856. **pmid:** 33246930 **doi:** 10.1136/bmjdc-2020-001856
 11. Shariff A, Sridhar SB, Bittar HR, Hamad A, Ahmed R, Kadour G. Frequency and predisposing factors for drug-induced hypoglycemia in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Res Pharm Pract*. 2019;8(2):64-68. **pmid:** 31367640 **doi:** 10.4103/jrpp.JRPP_18_58.
 12. 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. **pmid:** 26886777 **doi:** 10.1007/s12325-016-0300-2.
 13. Christou MA, Christou PA, Kyriakopoulos C, Christou GA, Tigas S. Effects of Hypoglycemia on Cardiovascular Function in Patients with Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9357. **pmid:** 26886777 **doi:** 10.3390/ijms24119357.
 14. Nakhleh A, Shehadeh N. Hypoglycemia in diabetes: An update on pathophysiology, treatment, and prevention. *World J Diabetes*. 2021;12(12):2036-2049. **pmid:** 35047118 **doi:** 10.4239/wjdv12i12.2036.
 15. Pawaskar M, Witt EA, Engel SS, Rajpathak SN, Iglay K. Severity of hypoglycaemia and health-related quality of life, work productivity and healthcare costs in patients with type 2 diabetes in Europe. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2018;1(2):e00011. **pmid:** 30815548 **doi:** 10.1002/edm2.11.
 16. Rashidi H, Boustani F, Sedaghat A. The frequency of optimal glycemic control after adding sitagliptin on treatment regimen of patient with type 2 diabetic [in Persian]. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2021; 20(4): 334-45. **doi:**10.32598/JSMJ.20.4.2324
 17. Sadeghi A, Bayazidi Y, Davari M, Kebriaeezadeh A, Assarian A, Esteghamati A, et al. Individualized glycemic control in type 2 diabetic patients in Iran: a multi-center data analysis. *Iran J Med Sci*. 2023;48(3):286-91. **pmid:** 37791332 **doi:**10.30476/ijms.2022.92805.2409.
 18. Ahmad F, Joshi SH. Self-care practices and their role in the control of diabetes: a narrative review. *Cureus*. 2023;15(7):e41409. **pmid:** 37546053 **doi:** 10.7759/cureus.41409.
 19. Aamir AH, Raja UY, Qureshi FM, Asghar A, Mahar SA, Ahmed I, et al. Safety and efficacy of Empagliflozin in Pakistani Muslim patients with type 2 diabetes (SAFE-PAK); a randomized clinical trial. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):295. **pmid:** 36443769 **doi:** 10.1186/s12902-022-01213-1.
 20. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, Takami A, EFC10887 GETGOAL-L Asia Study Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(10):910-7. **pmid:** 22564709 **doi:** 10.1111/j.1463-1326.2012.01618.x.
 21. Saleh AM. People with diabetes adherence to drug, dietary, and lifestyle changes in Erbil city, Iraq. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):305. **pmid:** 36476604 **doi:** 10.1186/s12902-022-01230-0.
 22. Baraniuk JN, Jamieson MJ. Rhinorrhea, cough and fatigue in patients taking sitagliptin. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):8. **pmid:** 20462426 **doi:** 10.1186/1710-1492-6-8.
 23. Chen HH, Li SY, Chen W, Kao CH. Association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and allergic rhinitis in Asian patients with diabetes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16(8):1323. **pmid:** 31013793 **doi:** 10.3390/ijerph16081323.
 24. 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(1):70. **pmid:** 27905912 **doi:** 10.1186/s12902-016-0149-z.
 25. Kitazawa M, Katagiri T, Suzuki H, Matsunaga S, H Yamada M, Ikarashi T, et al. A 52-week randomized controlled trial of ipragliflozin or sitagliptin in type 2 diabetes combined with metformin: the N-ISM study. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(3):811-21. **pmid:** 33416200 **doi:** 10.1111/dom.14288
 26. Makrilakis K. The role of DPP-4 inhibitors in the treatment algorithm of type 2 diabetes mellitus: when to select, what to expect. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(15):2720. **pmid:** 31366085 **doi:** 10.3390/ijerph16152720.
 27. Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS. Adverse effects of GLP-1 receptor agonists. *Rev Diabet Stud*. 2014;11(3-4):202-30. **pmid:** 26177483 **doi:** 10.1900/RDS.2014.11.202.
 28. Marín-Peñalver JJ, Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Del Cañizo-Gómez FJ. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2016;7(17):354-95. **pmid:** 27660695 **doi:** 10.4239/wjdv7i17.354.
 29. Campbell RK. Clarifying the role of incretin-based therapies in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2011;33(5):511-27. **doi:** 10.1016/j.clinthera.2011.04.015.
 30. Arshad M, Hoda F, Siddiqui NA, Najmi AK, Ahmad M. Genito urinary infection and urinary tract infection in patients with type 2 diabetes mellitus receiving sgl2 inhibitors: evidence from a systematic literature review of landmark randomized clinical trial. *Drug Res (Stuttg)*. 2024;74(7):307-13. **pmid:** 38991530 **doi:** 10.1055/a-2347-9824.
 31. Elian V, Popovici V, Karampelas O, Pircalabioru GG, Radulian G, Musat M. Risks and benefits of SGLT-2 inhibitors for type 1 diabetes patients using automated insulin delivery systems—a literature review. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):1972. **pmid:** 38396657 **doi:** 10.3390/ijms25041972
 32. Min SH, Yoon JH, Hahn S, Cho YM. Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review with indirect comparison meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(1). **pmid:** 27155214 **doi:** 10.1002/dmrr.2818.
 33. Dahlén AD, Dashi G, Maslov I, Attwood MM, Jonsson J, Trukhan V, et al. Trends in antidiabetic drug discovery: FDA approved drugs, new drugs in clinical trials and global sales. *Front Pharmacol*. 2022;807548. **pmid:** 35126141 **doi:** 10.3389/fphar.2021.807548.

34. Shafiee G, Mohajeri-Tehrani M, Pajouhi M, Larijani B. The importance of hypoglycemia in diabetic patients. *J Diabetes Metab Disord.* 2012;11(1):17. [pmid: 23497433](#) [doi: 10.1186/2251-6581-11-17](#)
35. Walkowska J, Zielinska N, Karauda P, Tubbs RS, Kurtys K, Olewnik Ł. The pancreas and known factors of acute pancreatitis. *J Clin Med.* 2022;11(19):5565. [pmid: 36233433](#) [doi: 10.3390/jcm11195565](#).
36. Joung KI, Jung GW, Park HH, Lee H, Park SH, Shin JY. Gender differences in adverse event reports associated with antidiabetic drugs. *Sci Rep.* 2020;10(1):17545. [pmid: 33067519](#) [doi: 10.1038/s41598-020-74000-4](#).
37. Cohen EB, Patwardhan M, Raheja R, Alpers DH, Andrade RJ, Avigan MI, et al. Drug-induced liver injury in the elderly: Consensus statements and recommendations from the IQ-DILI initiative. *Drug Saf.* 2024;47(4):301-19. [pmid: 38217833](#) [doi: 10.1007/s40264-023-01390-5](#)
38. Kratz T, Diefenbacher A. Psychopharmacological treatment in older people: avoiding drug interactions and polypharmacy. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(29-30):508-18. [pmid: 31452508](#) [doi: 10.3238/arztebl.2019.0508](#).
39. Chia CW, Egan JM, Ferrucci L. Age-related changes in glucose metabolism, hyperglycemia, and cardiovascular risk. *Circ Res.* 2018;123(7):886-904. [pmid: 30355075](#) [doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312806](#).
40. Remelli F, Ceresini MG, Trevisan C, Noale M, Volpato S. Prevalence and impact of polypharmacy in older patients with type 2 diabetes. *Aging Clin Exp Res.* 2022;34(9):1969-83. [pmid: 35723858](#) [doi: 10.1007/s40520-022-02165-1](#).
41. Nauck MA, Muus Ghorbani ML, Kreiner E, Saevereid HA, Buse JB; LEADER Publication Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Effects of liraglutide compared with placebo on events of acute gallbladder or biliary disease in patients with type 2 diabetes at high risk for cardiovascular events in the LEADER randomized trial. *Diabetes Care.* 2019;42(10):1912-20. [pmid: 31399438](#) [doi: 10.2337/dc19-0415](#).