



دانستنی‌هایی درباره داروهای ضد دیابت نوع ۲

دکتر مرتضی ثمنی

استاد فارماکولوژی

میلی گرم در دسی‌لیتر نمی‌رسد که دیابت اطلاق شود. هر سال درصدی از این افراد به بیماران دیابتی می‌پیوندند.

۳- دیابت نوع ۲ حاملگی: دیابت نوع ۲ می‌تواند در سه ماهه دوم و سوم حاملگی (gestational diabetes) یا در بیماری پانکراس با فیروز کیستیک نیز ایجاد شود.

۴- دیابت نوع ۲ ناشی از درمان با داروها: دیابت نوع ۲ ممکن است در اثر مصرف بعضی از داروها ایجاد شود که به این نوع دیابت، دیابت iatrogenic اطلاق می‌شود. به‌عنوان مثال دیابت نوع ۲ می‌تواند از مصرف دوز زیاد گلوکوکورتیکوئیدها، یا در بیماران مبتلا به ایدز تحت درمان با مهارکننده‌های پروتئاز مانند ساکوئیناویر و ایندیناویر ایجاد شود، حالت پیش‌دیابتی نیز ممکن است با مصرف مدرهای تیازیدی، ضدسایکوزهای آتیپیکال و استاتین‌ها

۱- دیابت ملیتوس یک بیماری مزمن کمپلکس همراه با هیپرگلیسمی است که به‌علت افزایش تولید گلوکز توسط کبد، کاهش ترشح انسولین توسط پانکراس و مقاومت به انسولین در بافت‌های محیطی یا ترکیبی از این علت‌ها ایجاد می‌شود. در این بیماری، عدم تعادل متابولیکی طولانی‌مدت، بیمار را در معرض خطر عوارض ماکروواسکولار و میکروواسکولار قرار می‌دهد که در صورت عدم توجه، منجر به افزایش خطر بروز بیماری‌های قلبی - عروقی مثل سکته قلبی، سکته مغزی، آسیب دید، آسیب کلیوی و مرگ زودرس می‌شود.

۲- میزان وقوع دیابت نوع ۲ در کشورهای مختلف حدود ۱۰ درصد است و این درصد در حال افزایش می‌باشد. حالت پیش‌دیابتی (Prediabetes condition) نیز در جوامع مختلف در حال افزایش است. در این افراد، خون ناشتا به بالاتر از حد نرمال رسیده ولی به بالاتر ۱۰۰ تا ۱۲۶

ایجاد شود.

۵- انواع داروهای ضددیابت نوع ۲: این داروها امروزه در دو گروه Traditional (داروهای مرسوم) و داروهای جدید (New drugs) طبقه‌بندی می‌شوند.

۶- گروه داروهای مرسوم شامل سولفونیل اوره‌ها، بی‌گوانیدها، مگلی‌تینایدها، گلی‌تازون‌ها (تیازولیدین‌دیون‌ها)، آنالوگ‌های آمیلین و مهارکننده‌های آلفا - گلوکوزیداز می‌باشند.

۷- گروه داروهای جدید شامل اینکرتین میمیتیک‌ها (مقلدهای هورمون‌های اینکرتین طبیعی) و مهارکننده‌های سدیم - گلوکز کوترانسپورتر (SGLT₂) می‌باشند.

۸- سولفونیل اوره‌ها (Sulfonylureas) از سال ۱۹۵۴، از اولین داروهای ضددیابت بوده‌اند که برای درمان دیابت نوع ۲ مصرف شده‌اند. این داروها با بلاک کردن کانال‌های K_{ATP} در غشاء سلول‌های بتای پانکراس، باعث افزایش آزاد شدن انسولین و در نتیجه کاهش غلظت گلوکز خون می‌شوند.

۹- در دیابت نوع ۲ وقتی میزان آسیب به سلول‌های بتا زیاد نباشد استفاده از داروهای آزادکننده انسولین منطقی به نظر می‌رسد. درمان با این داروها، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) را ۱ تا ۳ درصد و آسیب میکروواسکولار (سکته قلبی) را به‌طور قابل توجه کاهش داده است.

۱۰- اثرات دیگر سولفونیل اوره‌ها شامل کاهش کلیرانس انسولین در کبد و محدود کردن گلوکونئوژنز در کبد است.

۱۱- سولفونیل اوره‌ها معمولاً به‌عنوان داروی Second line یا add-on-treatment برای

کنترل دیابت نوع ۲ به‌صورت رایج تجویز می‌شوند. مزیت این داروها داشتن فرمولاسیون‌های متعدد، ارزان بودن، کم‌عارضه بودن، کارایی ثابت شده در کنترل هیپرگلیسمی و امکان مصرف آن‌ها به‌صورت منوتراپی و همراه با انسولین و سایر داروهای ضددیابت خوراکی می‌باشد.

۱۲- انواع سولفونیل اوره‌ها: سولفونیل اوره‌ها در دو نسل گروه‌بندی می‌شوند. سولفونیل اوره‌های نسل اول مثل کلرپروپامید، تولازامید و تولبوتامید و سولفونیل اوره‌های نسل دوم مثل گلی‌بنکلامید (گلی‌بوراید)، گلی‌پیزاید و گلی‌مپیراید. سولفونیل اوره‌های نسل دوم به علت داشتن قدرت بیشتر و اثرات جانبی کمتر در کلینیک به نسل اول ترجیح داده می‌شوند.

۱۳- اثرات جانبی سولفونیل اوره‌ها: هیپوگلیسمی اثر جانبی اصلی سولفونیل اوره‌ها است. اثرات جانبی دیگر شامل سردرد، سرگیجه، تهوع، آلرژی و افزایش وزن هستند. مصرف این داروها در بیماران مبتلا به بیماری‌های کبدی و کلیوی و در بیماران حامله (به‌علت ایجاد هیپوگلیسمی در اطفال) ممنوع است.

۱۴- تداخل اثر سولفونیل اوره‌ها با داروهای دیگر: آسپیرین، آلوپورینول، سولفونامیدها و فیبرات‌ها اثر سولفونیل اوره‌ها را طولانی می‌کنند. برای اجتناب از هیپوگلیسمی، مصرف توام سولفونیل اوره‌ها با این داروها باید با احتیاط انجام گیرد.

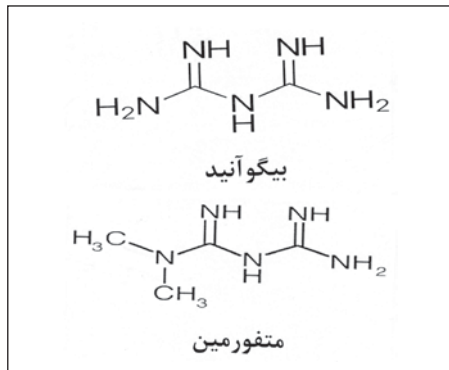
مصرف هم‌زمان با سایر ضددیابت‌های خوراکی یا انسولین می‌تواند ایجاد هیپوگلیسمی را افزایش دهد. در بیماران تحت درمان با بتا - بلاکرها

معده و کم کردن حرکات روده و نیز اثر مستقیم در تنظیم اشتها باعث کم شدن اشتها و کاهش وزن می‌شوند.

۱۸- از مزایای متفورمین تحمل خوب آن توسط بیماران و کم بودن اثرات جانبی و افزایش ندان وزن بیمار است. این دارو پیشرفت دیابت نوع ۲ را به تأخیر انداخته و خطر بروز عوارض دیابت را کاهش می‌دهد.

۱۹- فارماکوکینتیکس متفورمین: متفورمین از راه خوراکی جذب می‌شود. در بدن متابولیزه نشده و راه اصلی دفع آن کلیه‌ها است. در بیماران مبتلا به نارسایی شدید کلیوی (با GFR کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه) مصرف متفورمین ممنوع است ولی اگر در این بیماران نیاز به درمان با متفورمین باشد باید دوز آن کاهش داده شود. در صورت بروز اسهال و استفراغ یا هر علت دیگری که باعث دهایدریشن شود برای جلوگیری از کتواسیدوز، مصرف متفورمین باید قطع شود. قبل از شروع درمان با این دارو باید عمل کرد کلیه بررسی شود.

۲۰- عوارض جانبی متفورمین: متفورمین داروی نسبتاً کم عارضه است ولی تقریباً در ۳۰ درصد بیماران عوارض گوارشی (تهوع، اسهال و سوء هاضمه) ایجاد می‌کند. آغاز درمان با دوزهای کوچک معمولاً باعث تحمل بهتر دارو می‌شود. متفورمین به ندرت (۱ نفر از هر ۳۰۰۰ نفر) ایجاد اسیدوز لاکتیک می‌کند که علت آن مداخله در اکسیداسیون هوازی گلوکز و بنابراین، افزایش اکسیداسیون بی‌هوازی (تولید اسیدلاکتیک) است. این عارضه در بیماران با کلیه‌های نارسا بیشتر اتفاق می‌افتد.



شکل ۱- مقایسه ساختار شیمیایی بی‌گوآنید و متفورمین

می‌توانند هیپوگلیسمی بدون علامت ایجاد کنند. در این بیماران، سولفونیل اوره‌ها باید با احتیاط مصرف شوند.

۱۵- بی‌گوآنیدها: گالگا (galega) که گیاهی علفی حاوی بی‌گوآنید است از سال ۱۹۵۷ برای کنترل دیابت مورد استفاده بوده است. متفورمین یک دارو با ساختار بی‌گوآنیدی است که برای درمان دیابت نوع ۲، انتخاب اول می‌باشد (شکل ۱).

۱۶- نحوه عملکرد متفورمین: این دارو در کبد با اثر روی آنزیم‌های موجود در میتوکندری‌ها، باعث افزایش برداشت گلوکز و مهار گلوکونئوزنیز می‌شود. اثر دیگر متفورمین فعال‌سازی بیان ژن مولد گیرنده انسولین است که باعث افزایش حساسیت بافت‌های محیطی به انسولین می‌شود.

۱۷- اثر متفورمین بر اشتها و وزن بدن: متفورمین در افراد چاق مستعد به دیابت سودمند است زیرا باعث کاهش اشتها و وزن می‌شود. این اثر احتمالاً از طریق افزایش هورمون‌های اینکرتین مثل GLP-1 است که با به تأخیر انداختن تخلیه

۲۱ - مشکل اساسی با متفورمین کم شدن کارایی آن با پیشرفت شدت دیابت است که علت آن وابسته بودن اثر آن به وجود انسولین است و در مواردی که دیابت نوع ۲ به مرحله‌ای می‌رسد که سلول‌های بتا خیلی ناتوان شده باشند متفورمین کارایی خود را از دست می‌دهد. انسولین ذخیره شدن گلوکز به صورت گلیکوژن در کبد و سنتز گلیکوژن را تحریک می‌کند.

۲۲ - متفورمین و حاملگی: متفورمین در طبقه‌بندی FDA برای مصرف داروها در دوران حاملگی، در گروه B قرار دارد و مصرف آن در دوران حاملگی سالم می‌باشد. بیمار تحت درمان با متفورمین اگر حامله شود نباید داروی خود را قطع کند زیرا بالا رفتن قندخون در طول حاملگی، شانس تولد بچه با birth defect و مشکلات دیگر را افزایش می‌دهد.

۲۳ - مصرف متفورمین همراه کلومیفن: در بیماران مبتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک (PCO) که نابارور باشند اضافه شدن متفورمین به کلومیفن، اثر کلومیفن برای تحریک تخمک‌گذاری را افزایش می‌دهد. مصرف متفورمین در طول حاملگی بیماران مبتلا به تخمدان پلی کیستیک، بروز بعضی از مشکلات مثل دیابت حاملگی و هیپرتانسیون را کاهش می‌دهد.

۲۴ - مگلی تینایدها (Meglitinides): مکانیسم اثر مگلی تینایدها شبیه به سولفونیل اوره‌ها است. این داروها گیرنده‌های سولفونیل اوره روی سلول‌های بتای پانکراس را تحریک کرده و آزاد شدن انسولین را از این سلول‌ها افزایش می‌دهند. برای آزاد شدن انسولین توسط این داروها باید قبلاً

گلوکز خون از طریق خوردن غذا بالا رفته باشد. نمونه این داروها رپاگلی‌ناید و ناته‌گلی‌ناید هستند که در سال ۱۹۹۷ برای درمان دیابت نوع ۲ تأیید شده‌اند. این دو دارو HbA1c را به ترتیب ۱/۵ تا ۲ و ۰/۶ تا ۱/۲ درصد کاهش می‌دهند. ناته‌گلی‌ناید کمتر ایجاد هیپوگلیسمی می‌کند.

۲۵ - تیزولیدین دیون‌ها (گلی‌تازون‌ها) مانند بی‌گونیدها باعث افزایش اثر انسولین می‌شوند. نمونه این داروها پیوگلی‌تازون و رُزی‌گلی‌تازون هستند. گلی‌تازون‌ها، آگونیست گیرنده PPAR- γ بوده و با تحریک این گیرنده درون هسته‌ای در بافت‌های حاوی گیرنده انسولین (مثل بافت آدیپوز، عضلات و کبد) باعث افزایش تولید گیرنده انسولین و Glu T4 (انتقال‌دهنده گلوکز خون به درون سلول‌ها) شده و در نتیجه باعث افزایش حساسیت به انسولین می‌شوند.

۲۶ - اثرات سودمند گلی‌تازون‌ها شامل کم کردن اسیدهای چرب آزاد، حفاظت سلول‌های بتا و اصلاح عملکرد آن‌ها، کم کردن سایتوکین‌های التهابی و افزایش دادن مقدار آدیپونکتین می‌باشد. آدیپونکتین پروتئینی است که کمبود آن ایجاد مقاومت به انسولین و افزایش آن باعث افزایش حساسیت به انسولین می‌شود.

۲۷ - جایگاه گلی‌تازون‌ها در درمان دیابت نوع ۲: این داروها ایجاد عوارض کبدی، احتباس آب و ادم و افزایش وزن می‌کنند و در درمان دیابت نوع ۲، داروهای انتخاب اول نمی‌باشند.

۲۸ - آنالوگ‌های آمیلین: آمیلین یک پروتئین مرکب از ۳۷ اسیدامینه است که همراه انسولین از سلول‌های بتای پانکراس آزاد شده و با آهسته

آلفا - گلوکوزیداز از دستگاه گوارش جذب نمی‌شود و به این جهت فقط اثرات جانبی گوارشی مثل نفخ، اسهال و شکم‌درد ایجاد می‌کنند.

۳۰ - incretin mimetics یا مقلدهای

اینکرتین: پس از مصرف گلوکز خوراکی، بیش از ۵۰ درصد انسولین ترشح شده ناشی از اثر اینکرتین است. دو هورمون اینکرتین طبیعی که نقش مهم در کنترل گلوکز دارند GLP-1 و GIP هستند که به دنبال خوردن غذا از سلول‌های موسوم به L-cells در روده و نیز بعضی اعصاب مرکزی آزاد شده و سه نوع اثر ایجاد می‌کند:

۱- در دستگاه گوارش، تخلیه معده را به تأخیر

انداخته و سرعت جذب گلوکز را کاهش می‌دهند.

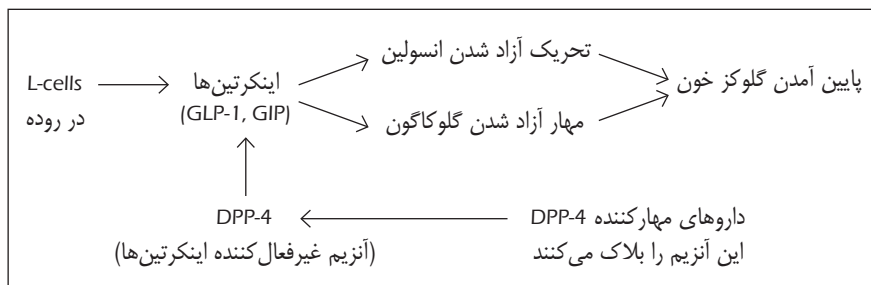
۲- با اثر مستقیم اشتها را کم کرده و از افزایش وزن جلوگیری می‌کنند.

۳- پس از جذب از طریق خون به پانکراس رسیده و باعث تحریک آزاد شدن انسولین و مهار آزاد شدن گلوکاگون شده و در نتیجه گلوکز خون را پایین می‌آورند (شکل ۲). نیمه عمر GLP-1 و GIP بسیار کوتاه است و به سرعت توسط آنزیم

کردن تخلیه معده و تسریع احساس سیری، در تنظیم قندخون شرکت کرده و در نتیجه از بالا رفتن قندخون به دنبال خوردن غذا، جلوگیری می‌کند. پراملینتاید (Pramlintide) یک آنالوگ آمیلین با اثر مشابه آمیلین است که FDA آن را برای دیابت نوع ۱ و ۲ تأیید کرده است. این دارو همیشه همراه انسولین مصرف می‌شود و برای پیشگیری از هیپوگلیسمی، باید دوز انسولین کم شود. پراملینتاید وزن بیمار را کم می‌کند. این دارو با نام برند Symlin (به صورت Symlin Pen) ۶۰ و ۱۲۰ می‌گروگرمی برای تزریق زیرجلدی عرضه شده است.

۲۹ - مهارکننده‌های آلفا - گلوکوزیداز: آکاربوز

(Acarbose) و وگلی‌بوز (Voglibose) با مهار آنزیم آلفاگلوکوزیداز عمل می‌کنند. این آنزیم در دستگاه گوارش، دی‌ساکاریدها و نشاسته را به گلوکز تبدیل می‌کند. این داروها سرعت جذب گلوکز بعد از صرف غذا را کاهش داده و از ایجاد هیپرگلیسمی بعد از صرف غذا در بیماران دیابتی جلوگیری می‌کنند. این داروها ایجاد هیپوگلیسمی نمی‌کنند. مهارکننده‌های



شکل ۲ - نقش اینکرتین‌ها در کم کردن قندخون و نحوه غیرفعال شدن آن‌ها

GLP-1: Glucagon - like peptide

GIP: Glucose - dependent insulinotropic polypeptide

DPP-4: Dipeptidyl peptidase 4

DPP-1 هیدرولیز می‌شوند (شکل ۲).
در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، اثر اینکرتین کاهش می‌یابد.

امروزه برای جبران این کمبود، دو استراتژی درمانی فراهم شده است.

۱- تقلید اثر اینکرتین با به کارگیری آگونیست‌های گیرنده اینکرتین

۲- جلوگیری از تجزیه شدن انزیماتیک اینکرتین‌های طبیعی و در نتیجه افزایش مقدار آن‌ها در مجاورت گیرنده و اثر آن‌ها روی گیرنده‌های اینکرتین

استراتژی اول، تولید پپتیدهای مشابه GLP-1 طبیعی به روش مهندسی ژنتیک که به‌عنوان آگونیست گیرنده GLP-1 عمل کرده و با تحریک این گیرنده‌ها باعث آزاد شدن انسولین و پایین آمدن گلوکز خون می‌شوند. مزیت این داروها مقاوم‌تر بودن در برابر DPP-4 و در نتیجه طولانی‌تر بودن اثر آن‌ها می‌باشد. متأسفانه این داروها از راه خوراکی قابل مصرف نبوده و باید تزریقی مصرف شوند.

۳۱- نمونه این داروها اگره‌ناتاید (Exenatide)، لیراگلوتاید (Liraglutide)، لیگزین‌سناتاید (Lixisenatide)، آلبی‌گلو‌تاید، دول‌گلو‌تاید و سما‌گلو‌تاید هستند.

۳۲- اگره‌ناتاید: مصرف اگره‌ناتاید در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که قندخون آن‌ها با متفورمین و سولفونیل اوره‌ها یا مصرف توام آن‌ها به خوبی کنترل نشود به‌صورت add-on therapy مورد تأیید قرار گرفته است. در مقایسه با متفورمین تنها، مصرف متفورمین همراه ۱۰ میکروگرم اگره‌ناتاید دو بار در روز باعث کاهش قابل توجه قندخون می‌شود.

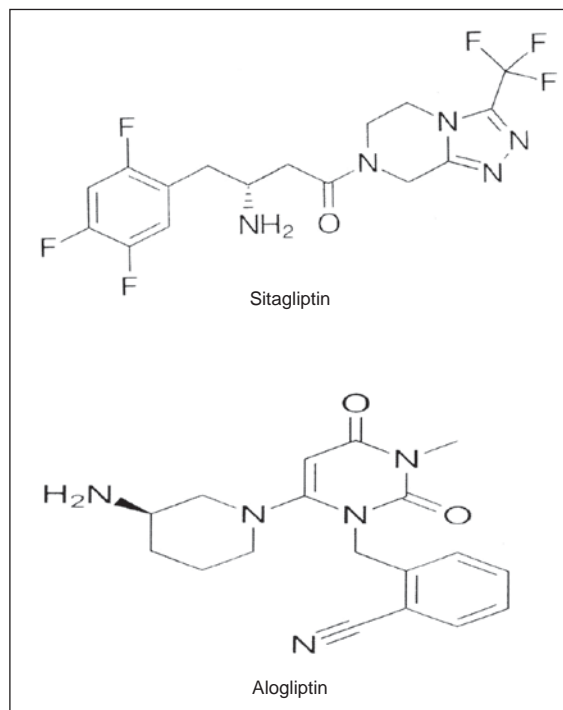
اگره‌ناتاید معمولاً به خوبی تحمل می‌شود و فقط بعضی عوارض گوارشی خفیف ایجاد می‌کند.

۳۳- لیراناتاید: آنالوگ دیگر GLP-1 است که شباهت ساختاری بیشتری به GLP-1 طبیعی دارد و در مقایسه با اگره‌ناتاید اثر طولانی‌تر داشته و به تنهایی یا همراه ضددیابت‌های خوراکی، HbA1c را ۱/۵ درصد کاهش می‌دهد. این دارو به خوبی تحمل شده و در بعضی از بیماران تهوع و هیپوگلیسمی خفیف ایجاد می‌کند. ایجاد هیپوگلیسمی در صورت مصرف توام با سولفونیل اوره‌ها بیشتر است.

۳۴- استراتژی دوم، اصلاح کمبود اثر اینکرتین توسط داروهایی است که از طریق مهار DPP-4 (شکل ۲) باعث طولانی شدن اثر اینکرتین‌های طبیعی شده و مقدار آن‌ها را پس از غذا خوردن به سطح نرمال می‌رسانند. این داروها پسوند Gliptin داشته و به داروهای گلی‌پتین مشهور می‌باشند.

۳۵- گلی‌پتین‌ها شامل سیتاگلی‌پتین (Sitagliptin)، ساکساگلی‌پتین (Saxagliptin)، ویداگلی‌پتین (Vidagliptin)، لیناگلی‌پتین (Linagliptin) و آلوگلی‌پتین می‌باشند. ساختار شیمیایی سیتاگلی‌پتین و آلوگلی‌پتین در شکل (۳) نشان داده شده است.

۳۶- گلی‌پتین‌ها می‌توانند از راه خوراکی، تنها یا همراه با متفورمین، سولفونیل اوره‌ها و گلی‌تازون‌ها مصرف شوند. سیتاگلی‌پتین در آمریکا و اروپا برای درمان دیابت نوع ۲ تأیید شده است. از اثرات سودمند دیگر گلی‌پتین‌ها، کم کردن غلظت تری‌گلیسریدها است و نشان داده شده که سیتاگلی‌پتین فانکشن قلب و پرفیوژن شریان کورونری را بهتر می‌کند.



شکل ۳ - ساختار شیمیایی سیتاگلی‌پتین و آلوگلی‌پتین

گلوکز از گلومرول‌های کلیوی فیلتره شده و سپس از قسمت پروکسیمال لوله‌های کلیوی باز جذب پیدا می‌کند. این باز جذب توسط یک سری کوترانسپورترهای پاسیوگلوکز موسوم به گلوکز کوترانسپورترها و کوترانسپورترهای اکتیو موسوم به سدیم گلوکز کوترانسپورترها (SGLTs) انجام می‌شود. شش نوع از این کوترانسپورترها شناسایی شده که از بین آن‌ها SGLT2، مسؤؤل باز جذب ۹۸ درصد باز جذب گلوکز می‌باشد. دفع گلوکز از طریق ادرار، فقط موقعی اتفاق می‌افتد که حداکثر ظرفیت باز جذب کلیه (۳۵۰ میلی‌گرم گلوکز در

۳۷- اثرات جانبی گلی‌پتین‌ها: این داروها می‌توانند سردرد، عفونت‌های قسمت فوقانی دستگاه تنفس و نازوفارنژیت ایجاد کنند. در بعضی از بیماران تحت درمان با سیتاگلی‌پتین تنها و سیتاگلی‌پتین همراه متفورمین، پانکراتیت حاد گزارش شده است. با مصرف توام گلی‌پتین‌ها و سولفونیل اوره‌ها وقوع هیپوگلیسمی افزایش می‌یابد. در بیماران با نارسایی کلیوی مصرف دوزهای کم این داروها سالم می‌باشد.

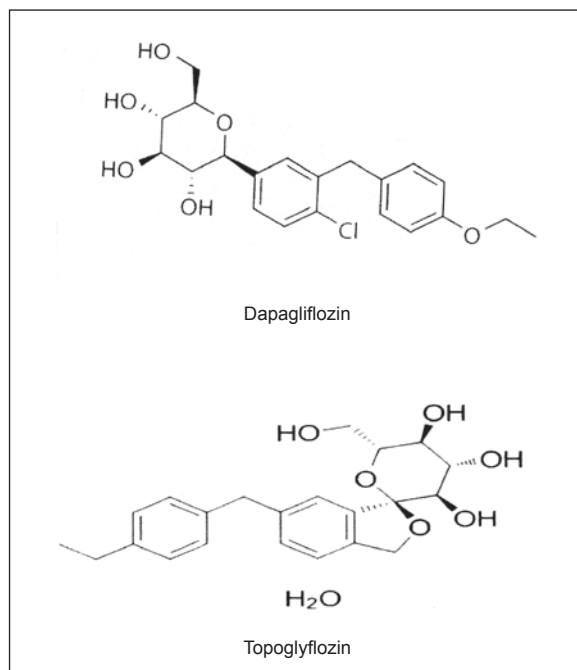
۳۸- مهارکننده‌های سدیم گلوکز کوترانسپورتر (SGLT2): در حالت نرمال، روزانه ۱۸۰ گرم

به انسولین نمی‌باشد (insulin independent) در بیمارانی که دیابت نوع ۲ پیشرفته دارند و سلول‌های بتای پانکراس آن‌ها کاملاً از بین رفته، مؤثر می‌باشند. گلی‌فلوزین‌ها ایجاد هیپوگلیسمی نمی‌کنند. این داروها می‌توانند همراه سایر داروهای ضددیابت مصرف شوند.

۴۰- عوارض جانبی مهارکننده‌های (SGLT2): در مدت نسبتاً کوتاهی که مصرف بالینی این داروها شروع شده عوارضی مثل ایجاد عفونت‌های دستگاه ادراری، genital mycosis، کتواسیدوز و موارد نادری بیماری قلبی و ریوی گزارش شده‌اند. اگر در حین مصرف این داروها علائم کتواسیدوز مثل

دقیقه) پر شده باشد. امروزه از داروهای مهارکننده SGLT2 به‌عنوان داروهای ضددیابت خوراکی استفاده می‌شود که محل اثر آن‌ها کلیه می‌باشد. نمونه این داروها کاناگلی‌فلوزین (canagliflozin)، داپاگلی‌فلوزین، امپاگلی‌فلوزین (Empagliflozin)، ایپراگلی‌فلوزین، لوزئوگلی‌فلوزین و توپوگلی‌فلوزین می‌باشند. ساختار شیمیایی داپاگلی‌فلوزین و توپوگلی‌فلوزین در شکل (۴) نشان داده شده است.

۳۹- داروهای گلی‌فلوزین با مهار SGLT2 جلو بازجذب گلوکز به خون را در قسمت پروکسیمال لوله‌های کلیوی گرفته و غلظت گلوکز خون را پایین می‌آورند. با توجه به این که اثر این داروها وابسته



شکل ۴- ساختار شیمیایی دو داروی گلی‌فلوزین

منابع

1. Chaudhury A et al. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: implication for type 2 Diabetes mellitus management. *Frontiers in Endocrinology*. 2172; 8:6
2. Choy M. Lam S. Sitagliptan: a novel drug for the treatment of type 2 diabetes. *Cardiol Rev*. 2007; 75(5): 264-271.
3. Clar C. et al. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ open* 2012; 2: e001007. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001007.
4. Gallwiz B. Review of sitagliptin phosphate: a novel treatment for type 2 diabetes. *Vasc Health Risk manag*. 2007; 3(2): 203-210.
5. Inzucchi SE et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA*. 2014; 312(24): 2668-2675.
6. Kalar S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes ther*. 2014; 5: 355-366.
7. Nauck MA et al. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(6): 525-536.

تهوع، استفراغ، احساس خستگی و ناراحتی در شکم مشاهده شود باید مصرف این داروها قطع و اقدامات لازم انجام شود.

۴۱ - انسولین و دیابت نوع ۲: اگر در عرض

سه ماه درمان با دوز حداکثر متفورمین، HbA1c مورد نظر ایجاد نشود یک ضد دیابت خوراکی دیگر از گروه مقلدهای اینکرتین یا Basal insulin می‌تواند به متفورمین اضافه شود. در بیمارانی که دیابت نوع ۲ آن‌ها همراه با وزن بالا، کتوزیز، علائم هیپرگلیسمی مثل پلی‌اوری و پلی‌دیپسی بوده یا قندخون آن‌ها ۳۰۰ تا ۳۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا بالاتر باشد درمان با انسولین تنها یا همراه با داروهای دیگر باید شروع شود.