เภสัชวิทยาของยารักษาโรคเบาหวาน
(Pharmacology of Antidiabetic Drugs)

ผศ. ดร. ภก.สุรศักดิ์ วิชัยโย
Ph.D. (Clinical and Experimental Medicine)
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังเสร็จสิ้นการเรียนการสอนแล้ว นักศึกษาสามารถ

1. อธิบายกลไกการออกฤทธิ์และเภสัชพลศาสตร์ของยารักษาโรคเบาหวาน
2. อธิบายเภสัชจลนศาสตร์ของยารักษาโรคเบาหวาน
3. อธิบายอาการไม่พึงประสงค์และอันตรกิริยาระหว่างยาของยารักษาโรคเบาหวาน

บทนำ

โรคเบาหวาน (diabetes mellitus) เป็นกลุ่มของความผิดปกติทางเมแทบอลิซึม (metabolic disorders) ที่เกี่ยวข้องกับคาร์โบไฮเดรต โดยที่กลูโคสถูกนำไปใช้เป็นแหล่งพลังงานน้อยกว่าปกติ อีกทั้งถูกสร้างมากกว่าปกติจากกระบวนการสร้างกลูโคสด้วยสารตั้งต้นที่ไม่ใช่คาร์โบไฮเดรต (gluconeogenesis) และการสลายไกลโคเจน (glycogenolysis) ที่ไม่เหมาะสม จนทำให้มีระดับน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia)[1] โรคเบาหวานสามารถแบ่งออกเป็นชนิดที่ 1 ซึ่งเกิดจากภูมิต้านตนเอง (autoimmune) ทำลายเซลล์บีตา (β cells) ของตับอ่อน จนทำให้ไม่สามารถสร้างอินซูลิน และชนิดที่ 2 ที่เกิดจากการหลั่งอินซูลินลดลงอย่างต่อเนื่อง โดยมักมีประวัติภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) และกลุ่มอาการผิดปกติทางเมแทบอลิซึม (metabolic syndrome) นอกจากนี้ พบโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (gestational diabetes) โดยเฉพาะช่วงไตรมาสที่ 2 และ 3 และจากสาเหตุอื่น เช่น ยาหรือความผิดปกติทางพันธุกรรม[1] ผู้ป่วยโรคเบาหวาน (ยกเว้นขณะตั้งครรภ์ซึ่งใช้เกณฑ์ต่ำกว่าเล็กน้อย) คือ ผู้ที่มีระดับกลูโคสที่จับกับฮีโมโกลบิน (glycated hemoglobin, Hb_{A1C}) ตั้งแต่ 6.5% ขึ้นไป หรือระดับกลูโคสในเลือดหลังจากอดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมง (fasting plasma glucose) มีค่าตั้งแต่ 126 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรขึ้นไป หรือระดับกลูโคสในเลือดหลังการทดสอบโดยให้รับประทานกลูโคส 75 กรัม นาน 2 ชั่วโมง (oral glucose tolerance test, OGTT) มีค่าตั้งแต่ 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรขึ้นไป โดยการตรวจซ้ำ 2 ครั้งในเวลาใกล้เคียงกันหรือห่างกัน ผู้ป่วยเหล่านี้จะได้รับการรักษาด้วยยาร่วมกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการรับประทานอาหาร เพื่อช่วยลดระดับน้ำตาลในเลือดให้ใกล้เคียงกับค่าปกติ ซึ่งจะช่วยลดความเสี่ยงต่อผลแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่อาจเกิดขึ้นในอนาคต เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคไต (diabetic nephropathy) ภาวะเบาหวานขึ้นจอประสาทตา (diabetic retinopathy) ปลายประสาทอักเสบ (diabetic peripheral neuropathy) และแผลที่เท้า (diabetic foot ulcers) เป็นต้น[1]

ยารักษาโรคเบาหวาน (antidiabetic drugs)

ปัจจุบันยารักษาโรคเบาหวานสามารถแบ่งออกเป็น 6 กลุ่มใหญ่ (ตารางที่ 1) มีทั้งยาที่ออกฤทธิ์ขึ้นและไม่ขึ้นกับอินซูลิน นอกจากผลลดระดับน้ำตาลในเลือดแล้ว ยาแต่ละชนิดมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอื่น ๆ ซึ่งสนับสนุนการเลือกใช้ยากับกลุ่มผู้ป่วยแตกต่างกัน มีรายละเอียดดังนี้

อินซูลิน

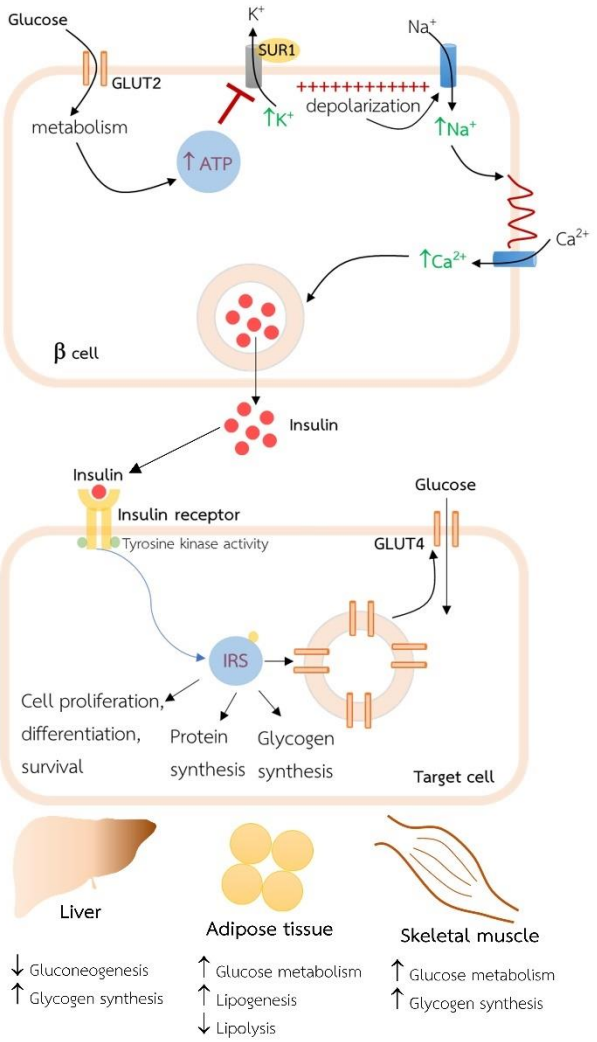
ฮอร์โมนอินซูลินถูกสร้างจากเซลล์บีตาบริเวณ islet of Langerhans ของตับอ่อน แล้วถูกหลั่งออกมาจากการกระตุ้นด้วยตัวกระตุ้นต่าง ๆ เช่น กลูโคสเมื่อเข้าสู่เซลล์บีตาผ่านตัวพา (glucose transporter, GLUT) ชนิด GLUT2 จะเข้าสู่กระบวนการเมแทบอลิซึม เช่น glycolysis และ tricarboxylic acid (TCA) cycle ได้ adenosine triphosphate (ATP) ซึ่ง ATP ที่เพิ่มขึ้นภายในเซลล์ทำให้ช่องพาโพแทสเซียมไอออนที่ไวต่อ ATP (ATP-sensitive potassium channel, K_{ATP}) ปิด เมื่อโพแทสเซียมไอออนไม่สามารถเคลื่อนออกจากเซลล์ จึงทำให้ภายในเซลล์มีศักย์ไฟฟ้าเป็นบวกมากขึ้น แล้วเหนี่ยวนำให้เกิด membrane depolarization จนกระตุ้นการเปิดออกของช่องพา

โซเดียมไอออน ซึ่งการเคลื่อนเข้าเซลล์ของโซเดียมไอออนจะทำให้เกิด action potential ไปกระตุ้นการเปิดออกของช่องพาแคลเซียมไอออน ส่งผลให้มีแคลเซียมภายในเซลล์เพิ่มขึ้นแล้วกระตุ้นการหลั่งอินซูลินออกสู่กระแสเลือด (รูปที่ 1)[2]

ตารางที่ 1 ยารักษาโรคเบาหวานแบ่งตามการออกฤทธิ์[2]

1. **อนุพันธ์ของอินซูลิน (insulin analogues)**
2. **ยาที่มีผลกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน (insulin secretagogues)** ได้แก่ – Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists – Dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)/GLP-1 receptor agonist – Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors – Sulfonylureas – Non-sulfonylureas (meglitinides)
3. **ยาส่งเสริมการตอบสนองต่ออินซูลิน (insulin sensitizers)** ได้แก่ – Biguanides – Thiazolidinediones
4. **ยายับยั้งการดูดซึมกลูโคส (inhibition of glucose absorption)** ได้แก่ α-glucosidase inhibitors
5. **ยาเพิ่มการขับออกกลูโคส (increase glucose excretion)** ได้แก่ sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors
6. **อื่น ๆ** ได้แก่ amylin analogues, colesevelam และ bromocriptine

หลังจากนั้น อินซูลินจะจับกับตัวรับ (receptor) บนเซลล์ที่อวัยวะต่าง ๆ เช่น เซลล์กล้ามเนื้อลาย เนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) และเซลล์ตับ ทั้งนี้ตัวรับของอินซูลินมีโครงสร้างส่วนที่อยู่ภายในเซลล์ซึ่งทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ไทโรซีนไคเนส (receptor tyrosine kinase, RTK) จึงสามารถเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) ให้โปรตีนอื่น ๆ เช่น insulin receptor substrate (IRS) แล้วส่งผลทางชีววิทยา โดยเฉพาะการกระตุ้นให้ GLUT4 เคลื่อนมาที่ผิวเซลล์เพิ่มขึ้นเพื่อเก็บกลูโคสเข้าไปใช้ภายในเซลล์ (รูปที่ 1)[2] ดังนั้น อินซูลินจึงเพิ่มเมแทบอลิซึมของกลูโคสและการสะสมไกลโคเจนภายในเซลล์กล้ามเนื้อ อีกทั้งเพิ่มเมแทบอลิซึมของกลูโคสและการสร้างไขมัน (lipogenesis) ร่วมกับลดการสลายไขมัน (lipolysis) ในเนื้อเยื่อไขมัน ส่วนผลที่ตับอินซูลินจะยับยั้ง gluconeogenesis และเพิ่มการสะสมไกลโคเจน[3] อย่างไรก็ตาม ฮอร์โมนอินซูลินมีค่าครึ่งชีวิตในเลือดสั้นมาก (ประมาณ 5-6 นาที) ดังนั้น อินซูลินที่ใช้เป็นยาจึงถูกผลิตจากเทคโนโลยีดีเอ็นเอสายผสม (recombinant DNA technology) แล้วปรับโครงสร้างเพื่อยืดค่าครึ่งชีวิตให้ยาวนานขึ้น[2]



รูปที่ 1 การหลั่งอินซูลินและผลทางชีววิทยาของอินซูลิน

เมื่อกลูโคสเข้าสู่เซลล์บีตาผ่านตัวพา (glucose transporter, GLUT) ชนิด GLUT2 จะเข้าสู่กระบวนการเมแทบอลิซึมได้ adenosine triphosphate (ATP) ซึ่ง ATP ที่เพิ่มขึ้นทำให้ช่องพาโพแทสเซียมไอออนที่ไวต่อ ATP (ATP-sensitive potassium channel, K_{ATP}) ปิด จึงมีโพแทสเซียมไอออนภายในเซลล์มากขึ้น แล้วเหนี่ยวนำให้เกิด depolarization จนกระตุ้นการเปิดออกของช่องพาโซเดียมไอออน เมื่อโซเดียมไอออนเข้าเซลล์มากขึ้นจะทำให้เกิด action potential ไปกระตุ้นการเปิดออกของช่องพาแคลเซียมไอออน จากนั้นแคลเซียมภายในเซลล์ที่เพิ่มขึ้นจะกระตุ้นการหลั่งอินซูลินออกสู่กระแสเลือด เพื่อจับกับตัวรับ (receptor) บนเซลล์ต่าง ๆ ซึ่งตัวรับจะมีโครงสร้างที่ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ไทโรซีนไคเนส (receptor tyrosine kinase, RTK) จึงสามารถเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) ให้โปรตีนอื่น ๆ เช่น insulin receptor substrate (IRS) แล้วส่งผลทางชีววิทยา โดยเฉพาะการกระตุ้นให้ GLUT4 เคลื่อนมาที่ผิวเซลล์เพิ่มขึ้นเพื่อเก็บกลูโคสเข้าไปใช้ภายในเซลล์, SUR1 = sulfonylurea receptor type 1

อนุพันธ์ของอินซูลินที่ใช้ในทางการแพทย์ แบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม (ตารางที่ 2) ได้แก่

1) ชนิดออกฤทธิ์สั้น (short-acting) เช่น regular insulin ซึ่งเหมือนกับอินซูลินที่พบในร่างกาย (native insulin), insulin aspart, insulin lispro และ insulin glulisine ยากลุ่มนี้มักมีลักษณะเป็นน้ำใส (solution) ออกฤทธิ์เร็ว (ภายใน 15-30 นาที) และหมดฤทธิ์เร็ว (4-6 ชั่วโมง) จึงมักถูกใช้สำหรับควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดหลังรับประทานอาหาร (postprandial หรือ bolus insulin) ซึ่งอาจต้องใช้ยาบ่อยครั้ง นอกจากนี้ เมื่อถึงระดับยาสูงสุด (peak level) ที่เวลาประมาณ 30 นาที ถึง 3 ชั่วโมงหลังได้รับยา อาจเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ง่าย เช่น ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia)[2]
2) ชนิดออกฤทธิ์นานปานกลาง (intermediate-acting) เช่น neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า isophane insulin ซึ่งได้จากการนำ regular insulin มาทำให้เกิดเป็นสารประกอบกับ protamine และสังกะสี (zinc) ในสภาวะ pH 7.2 (neutral) เพื่อช่วยให้มีการปลดปล่อยอินซูลินอย่างช้า ๆ ยามีลักษณะเป็นน้ำแขวนตะกอน (suspension) สีขาวขุ่น ยาเริ่มออกฤทธิ์ภายใน 30 นาที และออกฤทธิ์นานประมาณ 10-16 ชั่วโมง จึงอาจต้องใช้ยาวันละ 2 ครั้งเพื่อช่วยควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดตลอดทั้งวัน (basal insulin) อีกทั้งเมื่อถึงระดับยาสูงสุด (6-10 ชั่วโมงหลังได้รับยา) อาจเสี่ยงต่อภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้ง่ายเช่นกัน[2]
3) ชนิดออกฤทธิ์ยาวนาน (long-acting) เช่น insulin detemir, insulin glargine และ insulin degludec ซึ่งมีลักษณะเป็นน้ำใส ยาเริ่มออกฤทธิ์ภายใน 1-4 ชั่วโมง และออกฤทธิ์นานประมาณ 24 ชั่วโมง จึงสามารถใช้ยาวันละครั้งเพื่อช่วยควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดตลอดทั้งวัน อีกทั้งไม่ทำให้เกิดระดับยาสูงสุด (ระดับยาค่อนข้างคงที่ตลอดระยะเวลาการออกฤทธิ์) จึงเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำน้อยกว่ากลุ่มอื่น[2]

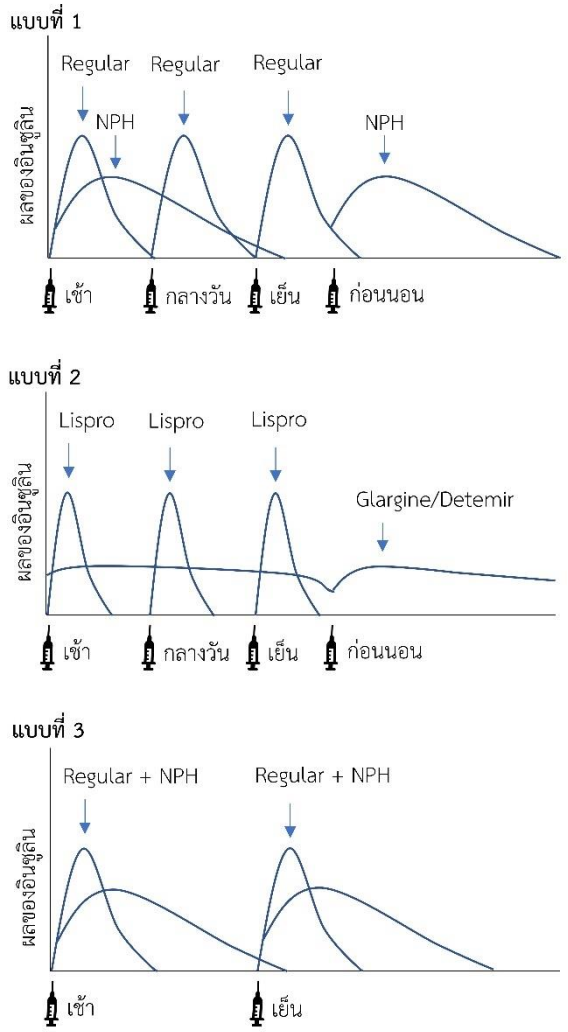
นอกจากนี้ มีการผสมอนุพันธ์ของอินซูลินชนิดออกฤทธิ์สั้นกับชนิดออกฤทธิ์นานปานกลางในอุปกรณ์ฉีดยาเดียวกัน ซึ่งอาจสะดวกต่อผู้ป่วย เนื่องจากช่วยลดจำนวนครั้งที่ต้องฉีดยา อีกทั้งปัจจุบันเริ่มมีการผลิตยาชนิดสูดเข้าจมูก (inhaled insulin) (ตารางที่ 2) อย่างไรก็ตาม ส่วนใหญ่อนุพันธ์ของอินซูลินมักให้โดยการฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง[2] ยกเว้นบางกรณีที่อาจฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (โดยเฉพาะกลุ่มที่ออกฤทธิ์สั้น) เช่น ในผู้ป่วยภาวะวิกฤต[4]

ตารางที่ 2 อนุพันธ์ของอินซูลิน[2]

ชื่อยา	เริ่มออกฤทธิ์ (onset)	เวลาที่พบระดับยาสูงสุด (peak)	ระยะเวลาการออกฤทธิ์
Short-acting			
– Regular insulin	30 นาที – 1 ชั่วโมง	2-3 ชั่วโมง	4-6 ชั่วโมง
– Insulin aspart – Insulin lispro – Insulin glulisine – Afrezza® (inhaled)	<15 นาที	30 นาที – 1.5 ชั่วโมง	3-4 ชั่วโมง
Intermediate-acting			
– NPH	1-2 ชั่วโมง	6-10 ชั่วโมง	10-16 ชั่วโมง
Long-acting			
– Insulin detemir	1-4 ชั่วโมง	ไม่มี	12-20 ชั่วโมง
– Insulin glargine	1-4 ชั่วโมง	ไม่มี	12-24 ชั่วโมง
– Insulin degludec	1-4 ชั่วโมง	ไม่มี	24-42 ชั่วโมง

NPH = neutral protamine Hagedorn, การปรับโครงสร้าง เช่น *insulin aspart*: เปลี่ยนกรดอะมิโนตำแหน่งที่ 28 บน B chain จาก proline เป็น aspartate, *insulin lispro*: กรดอะมิโน proline ตำแหน่งที่ 28 และ lysine ตำแหน่งที่ 29 บน B chain มีการสลับตำแหน่งกัน, *insulin glulisuine*: เปลี่ยนกรดอะมิโนบน B chain ตำแหน่งที่ 3 (จาก aspartate เป็น lysine) และตำแหน่งที่ 29 (จาก lysine เป็น glutamate), *insulin glargine*: เปลี่ยนกรดอะมิโนบน A chain ตำแหน่งที่ 21 (จาก asparagine เป็น glysine) และเติมกรดอะมิโน arginine ตำแหน่งที่ 31 และ 32 ของ B chain, *insulin detemir*: เติมกรดไขมัน myristic acid ที่ lysine ตำแหน่งที่ 29 บน B chain, *insulin degludec*: เปลี่ยนกรดอะมิโนตำแหน่งที่ 29 บน B chain จาก lysine เป็น glutamate ซึ่งเชื่อมต่อกับกรดไขมัน (hexadecandioyl) อีกทั้งตัดกรดอะมิโน threonine ตำแหน่งที่ 30

ปัจจัยที่อาจส่งผลต่อการดูดซึมอินซูลินหลังจากฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง ได้แก่ 1) บริเวณที่ฉีดยาโดยพบว่าการฉีดที่หน้าท้องช่วยให้ยาถูกดูดซึมเร็วกว่าการฉีดบริเวณแขนประมาณ 20-30%, 2) การไหลเวียนเลือดบริเวณชั้นใต้ผิวหนังเพิ่มขึ้น เช่น จากการนวด การแช่ตัวในน้ำอุ่น หรือการออกกำลังกาย ช่วยเพิ่มอัตราการดูดซึมยา, 3) ความลึกของการฉีดยา โดยหากฉีดลึกจนถึงชั้นกล้ามเนื้ออาจทำให้ยาถูกดูดซึมเร็วจนออกฤทธิ์เร็วขึ้น และ 4) การสูบบุหรี่อาจส่งผลเพิ่มการดูดซึมอินซูลิน โดยเฉพาะชนิดสูดเข้าจมูก เนื่องจากบุหรี่เพิ่มการให้ซึมผ่านได้ของหลอดเลือดในปอด (pulmonary permeability)[2, 5]



รูปที่ 2 ตัวอย่างรูปแบบการใช้อนุพันธ์ของอินซูลิน

แบบที่ 1: ฉีดชนิดออกฤทธิ์สั้นก่อนมื้ออาหาร ร่วมกับฉีดชนิดออกฤทธิ์นานปานกลาง (neutral protamine Hagedorn, NPH) ตอนเช้าและก่อนนอน

แบบที่ 2: ฉีดชนิดออกฤทธิ์สั้นก่อนมื้ออาหาร ร่วมกับฉีดชนิดออกฤทธิ์ยาวนานเฉพาะก่อนนอน

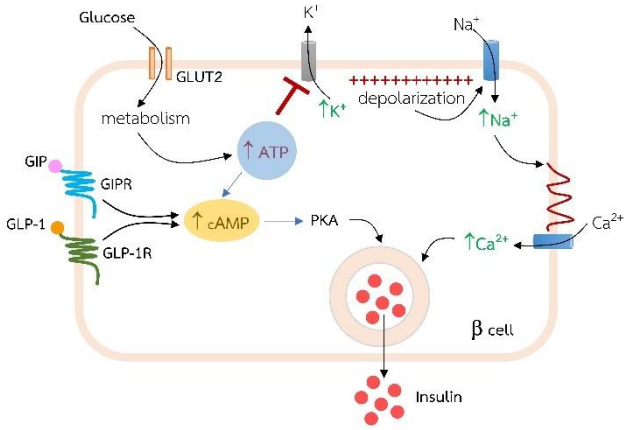
แบบที่ 3: ในหนึ่งเข็มประกอบด้วยทั้งชนิดออกฤทธิ์สั้นและชนิดออกฤทธิ์นานปานกลาง ซึ่งแบ่งฉีดตอนเช้าและเย็น

หลักการทั่วไปของการให้อินซูลิน มักมีการใช้ทั้งชนิดออกฤทธิ์สั้นร่วมกับชนิดออกฤทธิ์นาน โดยแบ่ง 40-50% ของขนาดยาอินซูลินเป็นชนิดออกฤทธิ์นานเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดตลอดทั้งวัน ส่วนที่เหลือจะเป็นขนาดยาสำหรับชนิดออกฤทธิ์สั้น (ฉีดก่อนรับประทานอาหาร 15-30 นาที) เพื่อใช้ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดหลังรับประทานอาหาร (รูปที่ 2) ทั้งนี้อินซูลินสามารถลดระดับ Hb_{A1C} ได้มากที่สุด (ประมาณ 1.5-3.5%)[2]

อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบจากการใช้อนุพันธ์ของอินซูลิน ได้แก่ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ โดยเฉพาะการรับประทานคาร์โบไฮเดรตน้อยกว่าปกติขณะใช้ยา อีกทั้งการใช้ร่วมกับยากลุ่ม β-blockers สามารถบดบังอาการของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ เช่น อาการใจสั่น มือสั่น และเหงื่อออก เป็นต้น นอกจากนี้อินซูลินอาจทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเล็กน้อยถึงปานกลาง และผู้ป่วยบางคนอาจมีปฏิกิริยาการแพ้ ส่วนผู้ที่ฉีดยาต่ำแหน่งเดิมซ้ำ ๆ พบความผิดปกติของไขมันในชั้นผิวหนัง (lipodystrophy) โดยผิวหนังอาจมีลักษณะนูนขึ้นจากการสะสมของไขมัน (lipohypertrophy) หรือยุบลงจากการที่ไม่มีเนื้อเยื่อไขมันบริเวณดังกล่าว (lipoatrophy) ดังนั้น จึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยเปลี่ยนตำแหน่งที่ฉีดยาไปเรื่อย ๆ[2]

ยากระตุ้นตัวรับของ GLP-1

เปปไทด์ฮอร์โมนกลุ่ม incretins ประกอบด้วย GLP-1 และ GIP ซึ่งถูกหลั่งอย่างรวดเร็วจาก L cells และ K cells บริเวณลำไส้เล็ก ตามลำดับ เพื่อตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วยอาหาร เช่น กลูโคส[6] จากนั้นจึงไปจับกับตัวรับบนเซลล์บีต้าเพื่อกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน (รูปที่ 3)[6] อย่างไรก็ตาม ฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลินขึ้นกับความเข้มข้นของกลูโคส[7, 8] โดยพบว่าหากความเข้มข้นของกลูโคสต่ำ GLP-1 จะไม่ส่งผลต่อการหลั่งอินซูลิน แต่หากความเข้มข้นของกลูโคสเพิ่มขึ้นจะส่งเสริมให้ GLP-1 กระตุ้นการหลั่งอินซูลินได้มากขึ้น[7] ซึ่งสนับสนุนว่าอาจพบภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้น้อยมากจากยากระตุ้นตัวรับของ GLP-1[9, 10] ทั้งนี้กลไกที่เกี่ยวข้องเชื่อว่าส่วนหนึ่งอาจเกิดจากระดับ ATP ที่เพิ่มขึ้นภายในเซลล์บีต้าจากผลของกลูโคสสามารถถูกเปลี่ยนเป็น cyclic adenosine monophosphate (cAMP) ซึ่งเป็นโมเลกุลถ่ายทอดสัญญาณขั้นที่สอง (second messenger) ของตัวรับ GLP-1 (รูปที่ 3) จึงส่งเสริมผลกระตุ้นการหลั่งอินซูลินของ GLP-1[11]



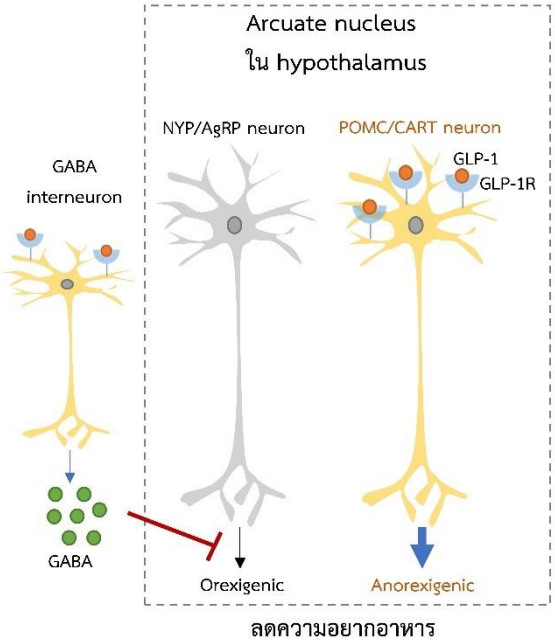
รูปที่ 3 กลไกการออกฤทธิ์ของ GIP และ GLP-1

เมื่อ glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) และ glucagon-like peptide-1 (GLP-1) จับกับตัวรับบนเซลล์บีตา ซึ่งเป็นชนิด Gs-coupled จึงเพิ่มระดับ cyclic adenosine monophosphate (cAMP) ในเซลล์แล้วกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน ทั้งนี้ฤทธิ์ดังกล่าวของ GIP และ GLP-1 ขึ้นกับระดับกลูโคส โดยเชื่อว่าระดับกลูโคสที่เพิ่มขึ้นทำให้ adenosine triphosphate (ATP) เพิ่มขึ้นภายในเซลล์แล้วสามารถเปลี่ยนเป็น cAMP ส่งเสริมฤทธิ์ของ GIP และ GLP-1 ดังนั้น หากระดับกลูโคสต่ำ ผลกระตุ้นการหลั่งอินซูลินของ GIP และ GLP-1 จึงน้อยลง

นอกจากนี้ GLP-1 สามารถยับยั้งการหลั่งกลูคากอนและมีผลทางชีววิทยาอื่น ๆ[12] ได้แก่ ฤทธิ์ต้านการอักเสบ ต้านอนุมูลอิสระ ลดการตายของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ และต้านการเพิ่มจำนวนของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด ซึ่งมีส่วนช่วยปกป้องหัวใจและหลอดเลือด[13] ช่วยลดการเสื่อมของไตจากผลเพิ่มการขับโซเดียมทางปัสสาวะและลดการรั่วของอัลบูมินมากับปัสสาวะ[14] อีกทั้งช่วยลดความอยากอาหาร ซึ่งเกิดจากผลลดการเคลื่อนไหวของลำไส้ (decreased gastric emptying) ทำให้รู้สึกอิ่มหลังรับประทานอาหารนานขึ้น ร่วมกับ GLP-1 สามารถกระตุ้นความรู้สึกอิ่มในสมองโดยจับกับตัวรับบนเซลล์ประสาทที่มี pro-opiomelanocortin (POMC)/cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) บริเวณ arcuate nucleus ในสมองส่วนไฮโปธาลามัส แล้วส่งเสริมผลยับยั้งความอยากอาหาร (anorexigenic) (รูปที่ 4) อีกทั้ง GLP-1 กระตุ้นการหลั่ง gamma-aminobutyric acid (GABA) บริเวณ arcuate nucleus แล้วยับยั้งการทำงานของเซลล์ประสาทที่มี neuropeptide Y (NPY)/agouti-related peptide (AgRP) จึงยับยั้งความอยากอาหาร (orexigenic) ซึ่งกลไกเหล่านี้สนับสนุนว่ายากระตุ้นตัวรับ GLP-1 อาจช่วยลดน้ำหนักตัว[15, 16]

อย่างไรก็ตาม GLP-1 และ GIP ที่สร้างขึ้นเองในร่างกายมีค่าครึ่งชีวิตในเลือดสั้นมาก (ไม่เกิน 5 นาที) เนื่องจากถูกทำลายอย่างรวดเร็วด้วยเอนไซม์ DPP-4 ในกระแสเลือด[17] ปัจจุบัน ยากระตุ้นตัวรับ GLP-1 ถูกสร้างจากเทคโนโลยีดีเอ็นเอสายผสม แล้วนำมาปรับโครงสร้างให้กระตุ้นตัวรับแรงกว่า และถูกทำลายด้วยเอนไซม์ DPP-4 ยากกว่า จึงมีค่าครึ่งชีวิตนานกว่า GLP-1 ตามธรรมชาติ[2] ยากลุ่มนี้สามารถลดระดับ Hb_{A1C} ได้ดี (ประมาณ 0.6-1.7%) และช่วยลดน้ำหนักตัวประมาณ 1-4 กิโลกรัม[18] ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มย่อย (ตารางที่ 3) ได้แก่

1) อนุพันธ์ของ exendin-4 เนื่องจากเริ่มแรกพบว่าสาร exendin-4 ที่อยู่ในน้ำลายของกิ้งก่ามีพิษ (Gila monster) สามารถกระตุ้นตัวรับ GLP-1 จึงมีการพัฒนายาที่มีลำดับกรดอะมิโนใกล้เคียงกับสารชนิดนี้[2, 19, 20] ยาในกลุ่มนี้ลดระดับน้ำตาลหลังรับประทานอาหารได้ดี จึงแนะนำใช้ยาก่อนรับประทานอาหาร[18, 21] ยามีค่าครึ่งชีวิตสั้น (2-5 ชั่วโมง) จึงจัดเป็นยาที่ออกฤทธิ์สั้น ซึ่งต้องฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังวันละ 1-2 ครั้ง เช่น exenatide และ lixisenatide[2, 18, 20]



รูปที่ 4 กลไกการลดความอยากอาหารในสมองของ GLP-1

บริเวณ arcuate nucleus ในสมองส่วนไฮโปธาลามัส มีเซลล์ประสาท 2 ชนิดที่ทำงานตรงข้ามกันในการควบคุมความอยากอาหาร ได้แก่ เซลล์ประสาทที่มี neuropeptide Y (NPY)/agouti-related peptide (AgRP) ซึ่งกระตุ้นความอยากอาหาร (orexigenic) ขณะที่เซลล์ประสาทที่มี pro-opiomelanocortin (POMC)/cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) ต้านความอยากอาหาร (anorexigenic) ผลช่วยลดความอยากอาหารของ glucagon-like peptide-1 (GLP-1) เกิดจากการกระตุ้นตัวรับ (GLP-1R) บนเซลล์ประสาท POMC/CART และบนเซลล์ประสาทที่หลั่ง gamma-aminobutyric acid (GABA) บริเวณข้างเคียงให้หลั่ง GABA เพิ่มขึ้นเพื่อยับยั้งการทำงานของเซลล์ประสาท NPY/AgRP

ตารางที่ 3 คุณสมบัติของยากระตุ้นตัวรับของ GLP-1[20, 21]

พารามิเตอร์	อนุพันธ์ของ exendin-4	อนุพันธ์ของ GLP-1
ชื่อยา	Exenatide (BID) Lixisenatide (OD) Exenatide-LAR (QW)	Liraglutide (OD) Albiglutide (QW) Dulaglutide (QW) Semaglutide (QW)
ค่าครึ่งชีวิต	2-5 ชั่วโมง	5-7 วัน (ยกเว้น liraglutide: 13 ชั่วโมง)
ผลต่อ gastric emptying	ลดลง	ไม่ค่อยมีผล
ผลลดระดับน้ำตาลหลังรับประทานอาหาร	ลดได้มาก	ลดได้ปานกลาง
ผลลดระดับน้ำตาลเมื่ออดอาหาร	ลดได้ปานกลาง	ลดได้น้อย
ผลลดน้ำหนักตัว	1-4 กิโลกรัม	

LAR = long-acting release (ค่อย ๆ ปลดปล่อยยา), OD = once daily, BID = twice daily, QW = every week

2) อนุพันธ์ของ GLP-1 โดยยากลุ่มนี้มีลำดับกรดอะมิโนคล้ายกับ GLP-1 ธรรมชาติมากกว่า 90% และมีการเติมสารอื่นเพื่อยืดระยะเวลาการออกฤทธิ์ ยากลุ่มนี้ ได้แก่ liraglutide, albiglutide (อนุพันธ์ของ GLP-1 เชื่อมกับอัลบูมิน), dulaglutide (อนุพันธ์ของ GLP-1 ทั้ง 2 โมเลกุลเชื่อมต่อกันด้วยส่วน Fc ของอิมมูโนโกลบูลิน) และ semaglutide (อนุพันธ์ของ GLP-1 เชื่อมกับกรดไขมัน) ยากลุ่มนี้มีค่าครึ่งชีวิต 13 ชั่วโมง (liraglutide จึงต้องฉีดยาวันละครั้ง) ถึง 5-7 วัน (ฉีดยาสัปดาห์ละครั้ง)[2, 19, 20] และเนื่องจากยาสามารถลดระดับน้ำตาลขณะอดอาหารได้ดี จึงไม่จำเป็นต้องใช้ยาก่อนรับประทานอาหาร[18, 20, 21] นอกจากนี้ มีการผลิตยา semaglutide ในรูปแบบยาเม็ดรับประทานวันละครั้ง โดยเติมสาร sodium N-(8 - [2 - hydroxybenzoyl]amino) caprylate (SNAC) เพื่อช่วยปรับลดความเป็นกรดในกระเพาะอาหารจึงลดการทำลายยา และยังช่วยเพิ่มการดูดซึมยาผ่านเซลล์เยื่อบุผิวกระเพาะอาหาร[22] แม้ว่ายารับประทานจะให้ระดับยาในร่างกายต่ำกว่ายาฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง แต่ยังสามารถมีประสิทธิผลลดระดับน้ำตาลในเลือดใกล้เคียงกัน[23]

การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ของยากระตุ้นตัวรับ GLP-1 โดยเฉพาะ liraglutide, dulaglutide และ semaglutide (ชนิดฉีด) พบว่าช่วยลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่มีสาเหตุมาจากหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) เช่น ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) และโรคหลอดเลือดสมองที่มีสาเหตุมาจากการขาดเลือด (ischemic stroke)[24] อีกทั้งยาทั้ง 3 ชนิดช่วยชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2[24] จึงเหมาะกับการเลือกใช้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงดังกล่าว[25] ขณะที่ liraglutide[26] และ semaglutide (ทั้งชนิดฉีด[27] และชนิดรับประทาน[28]) ในขนาดสูงกว่าการใช้รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้รับการอนุมัติสำหรับการรักษาโรคอ้วนและภาวะน้ำหนักเกิน นอกจากนี้ มีเพียง semaglutide ชนิดฉีดที่ได้รับข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ที่มีตับอักเสบจากภาวะไขมันพอกตับ (metabolic dysfunction–associated steatohepatitis, MASH) ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคเบาหวานและโรคอ้วน[29, 30]

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการใช้ยากระตุ้นตัวรับของ GLP-1 ได้แก่ ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา และอาการต่อระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก ซึ่งสัมพันธ์กับฤทธิ์ลดการเคลื่อนไหวลำไส้ของยา อีกทั้งพบอาการท้องเสีย ท้องอืด และกรดไหลย้อน ซึ่งไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด[31] ส่วนอาการอื่น ๆ ที่พบน้อย ได้แก่ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (แต่อาจมีความเสี่ยงมากขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับยากระตุ้นการหลั่งอินซูลินชนิดอื่น เช่น sulfonylureas) ตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis) และคอหอยส่วนจมูกอักเสบ (nasopharyngitis) เป็นต้น[31]

ยากระตุ้นตัวรับของ GIP และ GLP-1 (dual GIP/GLP-1 receptor agonist)

ปัจจุบันมียา tirzepatide (LY3298176) ซึ่งเป็นเปปไทด์สังเคราะห์เพียงชนิดเดียวที่มีฤทธิ์กระตุ้นทั้งตัวรับของ GIP และ GLP-1 โครงสร้างของยาประกอบด้วยลำดับกรดอะมิโนที่คล้ายกับทั้ง GLP-1, GIP และ exendin-4 ร่วมกับมีการเติม amino iso-butyric acid (กรดอะมิโนที่ไม่พบในร่างกาย) เพื่อไม่ให้ถูกทำลายโดยเอนไซม์ peptidase อีกทั้งใช้ C-20 free fatty di-acid เชื่อมต่อสายเปปไทด์กับอัลบูมิน ซึ่งมีส่วนช่วยให้ยาจับกับตัวรับได้ดีและมีค่าครึ่งชีวิตนาน (5 วัน)[32] ยาสามารถกระตุ้นการหลั่งอินซูลินแบบขึ้นกับระดับกลูโคส และขึ้นกับความเข้มข้นของยา[33] เนื่องจาก tirzepatide เป็นเปปไทด์และมีขนาดใหญ่ จึงต้องฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้ง ยาสามารถลดระดับ Hb_{A1C} ได้ดีมาก (ประมาณ 2-2.5%)[32] และลดน้ำหนักตัวประมาณ 10-

20%[32, 34, 35] จึงเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ต้องลดระดับน้ำตาลร่วมกับน้ำหนักตัวให้ถึงเป้าหมายการรักษา ทั้งนี้แม้จะยังไม่มีข้อมูลว่า tirzepatide จับกับตัวรับ GLP-1 หรือ GIP บริเวณ arcuate nucleus ของไฮโปธาลามัส แต่การศึกษาในหนูทดลองพบว่ายาผ่านเข้าสู่สมองได้ แต่ช้ากว่าและน้อยกว่า dulaglutide และ albiglutide[21] ซึ่งข้อมูลนี้อาจสนับสนุนผลลดความอยากอาหารและน้ำหนักตัวเช่นเดียวกับยากระตุ้นตัวรับ GLP-1 (รูปที่ 4)

ปัจจุบันยา tirzepatide ได้รับการอนุมัติให้ใช้สำหรับ

1) ควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2

2) ลดน้ำหนักตัวในผู้ป่วยโรคอ้วน (ดัชนีมวลกาย ≥ 30 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) หรือผู้ที่มีน้ำหนักเกิน (ดัชนีมวลกาย ≥ 27 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) ที่มีปัจจัยเสี่ยงร่วมอย่างน้อยหนึ่งข้อ ได้แก่ ความดันโลหิตสูง โรคเบาหวานชนิดที่ 2 และภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ

3) รักษาภาวะหยุดหายใจขณะหลับ (obstructive sleep apnea) ระดับปานกลางถึงรุนแรง ในผู้ป่วยโรคอ้วน in adults with obesity เนื่องจากมีการศึกษาทางคลินิกแสดงให้เห็นว่าช่วยลดอุบัติการณ์การหยุดหายใจขณะหลับ และลดน้ำหนักตัว อีกทั้งทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพการนอนหลับดีขึ้น[36]

ล่าสุดผลการศึกษาทางคลินิกของยา tirzepatide (SURPASS-CVOT) พบว่าให้ผลไม่ด้อยกว่า dulaglutide ต่ออุบัติการณ์การเกิด ASCVD[37] อีกทั้งการศึกษา SYNERGY-NASH พบว่ายาช่วยลด MASH[38] จึงเป็นไปได้ว่าในอนาคตยา tirzepatide อาจมีบทบาทสำคัญในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากยา tirzepatide คล้ายกับยากระตุ้นตัวรับ GLP-1 ได้แก่ อาการต่อระบบทางเดินอาหาร (เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก ปวดท้อง ไม่อยากอาหาร อาหารไม่ย่อย และท้องเสีย) และอาจพบปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา ส่วนภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำพบน้อยมาก[32, 34, 35] นอกจากนี้ พบรายงานการเกิดเนื้องอกของเซลล์ชนิด C cells ในต่อมไทรอยด์ของสัตว์ทดลองที่ได้รับ tirzepatide และยากระตุ้น GLP-1 ซึ่งอาจเกิดจากการกระตุ้นตัวรับ GLP-1 และ GIP บน C cells แล้วส่งผลให้มีการสร้าง calcitonin เพิ่มขึ้น จนเหนี่ยวนำการเกิดเนื้องอกและมะเร็งไทรอยด์ชนิด medullary thyroid carcinoma (MTC) แม้จะยังไม่มีข้อมูลในมนุษย์ แต่ห้ามใช้ยา tirzepatide และยากระตุ้น GLP-1 ทุกชนิดในผู้ที่มีประวัติหรือมีคนในครอบครัวเคยเป็นมะเร็งไทรอยด์ชนิด MTC หรือโรคมะเร็ง multiple endocrine neoplasia syndrome type 2 (MEN 2) ซึ่งมักพบ MTC[39]

ยายับยั้งเอนไซม์ DPP-4

เนื่องจากเอนไซม์ DPP-4 สามารถทำลายฤทธิ์ GLP-1 และ GIP ธรรมชาติ ดังกล่าวข้างต้น จึงมีการพัฒนายายับยั้งเอนไซม์นี้ โดยยาส่วนใหญ่สามารถลดฤทธิ์เอนไซม์มากกว่า 95% ภายใน 12 ชั่วโมง แล้วส่งผลเพิ่มระดับ GLP-1 ในเลือดประมาณ 2 เท่า[40] ยากลุ่มนี้ ได้แก่ sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin, linagliptin, teneligliptin, evogliptin, trelagliptin และ gemigliptin ซึ่งทั้งหมดเป็นยาเม็ดและส่วนใหญ่รับประทานวันละครั้ง เนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตนาน (ตารางที่ 4) ยกเว้น vildagliptin ที่ต้องรับประทานวันละ 2 ครั้ง (ค่าครึ่งชีวิตประมาณ 1.5-4.5 ชั่วโมง) ส่วน saxagliptin แม้จะมีค่าครึ่งชีวิตสั้น (2-4 ชั่วโมง) แต่ยาจับกับ DPP-4 นาน และมีเมแทบอไลต์ที่มีฤทธิ์ (ค่าครึ่งชีวิตประมาณ 3-7 ชั่วโมง) จึงสามารถใช้ยาวันละครั้ง อีกทั้ง saxagliptin ผ่านการเมแทบอลิซึมด้วย cytochrome P450 (CYP) 3A4 จึงควรระมัดระวังการใช้ร่วมกับยาที่มีผลยับยั้งหรือเหนี่ยวนำเอนไซม์นี้ นอกจากนี้ ยาบางชนิดถูกขับออกทางไตในรูปเดิมปริมาณสูง (ตารางที่ 4) จึงต้องปรับลดขนาดยาในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง[40, 41 42]

ยายับยั้งเอนไซม์ DPP-4 สามารถลดระดับ Hb_{A1C} ได้ปานกลาง (0.5-1%) ซึ่งยาไม่มีผลต่อน้ำหนักตัว และไม่พบผลในการลดการเกิด ASCVD และผลต่อไต จึงมักถูกใช้เป็นยาเสริมสำหรับลดระดับน้ำตาลในเลือด[40, 41 42] อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากยา เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก ปวดท้อง ท้องเสีย คอหอยส่วนจมูกอักเสบ และผื่นผิวหนัง ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อย เช่น ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ และตับอ่อนอักเสบ[40, 41 42]

ยากลุ่ม Sulfonylurea

บริเวณช่องพาโพแทสเซียมไอออนที่ไวต่อ ATP บนเซลล์บีต้ามีตัวรับ sulfonylurea (sulfonylurea receptor, SUR) ชนิดที่ 1 (SUR1) ซึ่งการกระตุ้นตัวรับชนิดนี้สามารถทำให้ช่องพาโพแทสเซียมไอออนปิด แล้วส่งผลกระตุ้นการหลั่งอินซูลินคล้ายกับผลของกลูโคส (รูปที่ 1) ยากลุ่ม sulfonylurea จึงออกฤทธิ์เพิ่มการหลั่งอินซูลิน[2, 43, 44] ยารุ่นแรก (first generation) ได้แก่ tolbutamide, chlorpropamide และ tolazomide ซึ่งปัจจุบัน

ไม่นิยมใช้ และยารุ่นที่สอง (second generation) ได้แก่ glibenclamide (glyburide), gliclazide, glipizide, glimepiride และ gliquidone (ส่วนใหญ่ออกฤทธิ์นาน จึงสามารถใช้ยาวันละ 1-2 ครั้ง) (ตารางที่ 5) ยากลุ่ม sulfonylurea สามารถลดระดับ Hb_{A1C} ได้ดี (ประมาณ 1-2%)[2, 43, 44] อย่างไรก็ตาม ไม่มีหลักฐานทางวิชาการชัดเจนเกี่ยวกับผลดีต่อหัวใจและหลอดเลือด และไตจากยากลุ่มนี้ อีกทั้งยาบางชนิด เช่น glibenclamide และ glimepiride อาจจับกับตัวรับ sulfonylurea ชนิดที่ 2 (SUR2) ที่หัวใจและหลอดเลือดจนมีแนวโน้มที่จะยับยั้ง ischemic preconditioning (การปรับตัวของหัวใจและหลอดเลือด เพื่อให้เนื้อเยื่อทนสภาวะขาดเลือด) นอกจากนี้ ยากลุ่มนี้มีข้อเสีย คือ พบภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้บ่อย ซึ่งบางกรณีรุนแรงจนทำให้ผู้ป่วยหมดสติ (coma) และยังทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นประมาณ 1-3 กิโลกรัม[2, 43, 44]

ยากลุ่ม sulfonylurea ควรรับประทานก่อนอาหารประมาณ 30 นาที เพื่อให้ยาถูกดูดซึมเพียงพอต่อการลดระดับน้ำตาลที่สูงขึ้นหลังรับประทานอาหาร ยาส่วนใหญ่ผ่านการเมแทบอลิซึมด้วย CYP2C9 เป็นหลัก (ตารางที่ 5) จึงควรระมัดระวังการเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นที่มีผลเหนี่ยวนำหรือยับยั้ง CYP2C9 นอกจากนี้ ไม่ควรดื่มแอลกอฮอล์ขณะใช้ยากลุ่มนี้ เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ อีกทั้งการใช้ยา chlorpropamide ร่วมกับแอลกอฮอล์อาจทำให้เกิด disulfiram-like reaction ได้[2, 43-45]

ตารางที่ 4 เภสัชจลนศาสตร์ของยายับยั้งเอนไซม์ DPP-4[42, 46-50]

พารามิเตอร์	Sitagliptin	Vildagliptin	Saxagliptin	Linagliptin	Alogliptin	Gemigliptin	Teneligliptin	Evogliptin	Trelagliptin
Bioavailability (%)	87	85	75	30	70	>63	43-74	50	ไม่พบข้อมูล
ค่าครึ่งชีวิต (ชั่วโมง)	8-14	1.5-4.5	2-4 เมแทบอไลต์: 3-7	79-260	12-21	17.1	18.9-26.9	33	18.5-54.3
ขนาดยา (มิลลิกรัม)	100	50x2	5	5	25	50	20	5	100
ความถี่ในการใช้ยา	วันละครั้ง	วันละ 2 ครั้ง	วันละครั้ง	วันละครั้ง	วันละครั้ง	วันละครั้ง	วันละครั้ง	วันละครั้ง	สัปดาห์ละครั้ง
เมแทบอลิซึม	-	-	CYP3A4	-	-	-	-	-	-
ขับออกทางไตรูปเดิม (%)	74	22.6	23.5	3.9	71.8	39	14.8	34	76
ปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต	ลดขนาดยา	ลดขนาดยา	ลดขนาดยา	ไม่จำเป็นต้องปรับ	ลดขนาดยา	ไม่จำเป็นต้องปรับ	ไม่จำเป็นต้องปรับ	ไม่จำเป็นต้องปรับ	ลดขนาดยา
ปรับขนาดยาในผู้ป่วยตับทำงานบกพร่อง	ไม่จำเป็นต้องปรับ								

CYP = cytochrome P450, - = ไม่ผ่านหรือผ่าน CYP น้อย

ตารางที่ 5 เภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่ม sulfonylurea[44, 51, 52]

พารามิเตอร์	Glibenclamide	Gliclazide	Glipizide	Glimepiride	Glipizide XL	Gliclazide MR
Bioavailability (%)	99	80	100	100	100	97
ค่าครึ่งชีวิต (ชั่วโมง)	10	8-12	2-5	5 ± 4	2-5	16
ระยะเวลาการออกฤทธิ์ (ชั่วโมง)	16-24	10-24	12-24	24	> 24	> 24
ความถี่ในการใช้ยา	วันละ 1-2 ครั้ง	วันละ 1-2 ครั้ง	วันละ 1-2 ครั้ง	วันละครั้ง	วันละครั้ง	วันละครั้ง
เมแทบอลิซึม	<---------- CYP2C9 เป็นหลัก ---------->					
ขับออกทางไต (%)	50	80	80	60	80	< 60-70

CYP = cytochrome P450, XL = extended release, MR = modified release

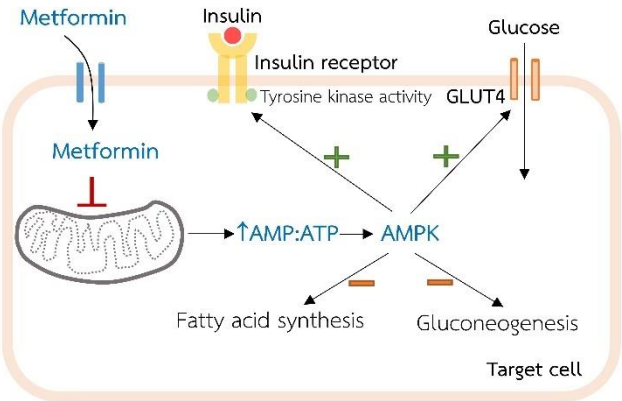
ยากลุ่ม non-sulfonylurea

แม้จะยังไม่ทราบกลไกแน่ชัด แต่เชื่อว่ายากลุ่ม non-sulfonylurea จับกับตัวรับที่ตำแหน่งใกล้เคียงกับ SUR1 บริเวณช่องพาโพแทสเซียมไอออนที่ไวต่อ ATP บนเซลล์บีต้า แล้วกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน[2, 53] ยากลุ่มนี้ ได้แก่ nateglinide และ repaglinide ซึ่งออกฤทธิ์เร็ว (ภายใน 15-30 นาที) และหมดฤทธิ์เร็ว (ค่าครึ่งชีวิตประมาณ 1 ชั่วโมง) จึงมักถูกใช้ลดระดับน้ำตาลในเลือดหลังรับประทานอาหาร และต้องรับประทานก่อนอาหาร 15-30 นาที วันละ 2-3 ครั้ง ยาสามารถลดระดับ Hb_{A1C} ได้ดี (ประมาณ 0.5-1.5%) อย่างไรก็ตาม ไม่มีหลักฐานทางวิชาการชัดเจนเกี่ยวกับผลดีต่อหัวใจและหลอดเลือด และไตจากยากลุ่มนี้ อีกทั้งยาทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น และพบภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้บ่อยเช่นเดียวกับยากลุ่ม sulfonylurea[2, 53]

ยา nateglinide ผ่านการเมแทบอลิซึมด้วย CYP2C9 (70%) และ CYP3A4 (30%) ส่วน repaglinide ผ่านการเมแทบอลิซึมด้วย CYP3A4 เป็นหลัก จึงควรระมัดระวังการเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นที่มีผลเหนี่ยวนำหรือยับยั้ง CYP เหล่านี้[2, 53]

Metformin

ยา metformin เป็นยาเพียงชนิดเดียวในกลุ่ม biguanide และเป็นยาเม็ดรับประทาน ยาออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดจากผลเพิ่มการตอบสนองต่ออินซูลินที่อวัยวะส่วนปลาย เช่น กล้ามเนื้อลาย เนื้อเยื่อไขมัน และตับ โดยเมื่อ metformin เข้าสู่เซลล์จะยับยั้งการทำงานของไมโทคอนเดรียทำให้มีสัดส่วนของ adenosine monophosphate (AMP) ต่อ ATP เพิ่มขึ้น แล้วกระตุ้นเอนไซม์ AMP-activated protein kinase (AMPK) ภายในเซลล์ ส่งผลให้ตัวรับของอินซูลินทำงานดีขึ้น (รูปที่ 5) เพิ่มการเก็บกลูโคสเข้าเซลล์กล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อไขมันผ่าน GLUT4 ลดการสร้างกรดไขมันจากเนื้อเยื่อไขมันและตับ อีกทั้งลด gluconeogenesis ในตับ[2, 54-56] metformin มักถูกเลือกใช้เป็นยาตัวแรกสำหรับการเริ่มรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เนื่องจากยาสามารถลดระดับ Hb_{A1C} ได้ดี (ประมาณ 1-2%) ไม่มีผลต่อน้ำหนักตัว (บางการศึกษาพบผลลดน้ำหนักตัวเล็กน้อย) และราคาไม่แพง อีกทั้งพบการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำน้อยกว่ายาที่มีผลกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน เช่น sulfonylurea[2, 54-56] นอกจากนี้ metformin มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ และลดการเพิ่มจำนวนของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบรอบหลอดเลือด ซึ่งเกี่ยวข้องกับพยาธิสรีรวิทยาของ ASCVD จึงอาจช่วยลดผลเสียต่อหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต[57] โดยการศึกษาย้อนหลัง (retrospective cohort study) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่า ในช่วง 7.5 ปีที่ผ่านมา ผู้ที่ใช้ยา metformin มีอุบัติการณ์การเข้าโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว หรือการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดน้อยกว่าผู้ที่ใช้ยากลุ่ม sulfonylurea[58] อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) เพื่อยืนยันประสิทธิผลดังกล่าว นอกจากนี้ metformin มีบทบาทในการรักษากลุ่มอาการถุงน้ำรังไข่หลายใบ (polycystic ovary syndrome, PCOS) ซึ่งสาเหตุหนึ่งมาจากภาวะดื้อต่ออินซูลิน[59]



รูปที่ 5 กลไกการออกฤทธิ์ของ metformin

เมื่อ metformin เข้าเซลล์เป้าหมายจะยับยั้งการทำงานของไมโทคอนเดรีย ทำให้ลดการสร้างพลังงานจึงมีสัดส่วนของ adenosine monophosphate (AMP) ต่อ adenosine triphosphate (ATP) เพิ่มขึ้น จากนั้น AMP กระตุ้นเอนไซม์ AMP-activated protein kinase (AMPK) แล้วส่งผลกระตุ้นให้ตัวรับของอินซูลินทำงานดีขึ้น เกิดการเก็บกลูโคสเข้าเซลล์ผ่าน glucose transporter 4 (GLUT4) เพิ่มขึ้น ขณะที่มีผลยับยั้ง gluconeogenesis และการสร้างกรดไขมัน

ยา metformin ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดี (bioavailability ประมาณ 70-80%) และไม่จำเป็นต้องรับประทานก่อนอาหาร ยาไม่จับกับโปรตีนในเลือด มีค่าครึ่งชีวิต 4-5 ชั่วโมง จึงต้องใช้ยาวันละ 2-3 ครั้ง และ metformin ถูกขับออกทางไตในรูปเดิมประมาณ 60% จึงควรปรับลดขนาดยาในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง[60, 61] อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากยา metformin ได้แก่ คลื่นไส้ ปวดท้อง มีลมในท้อง อาหารไม่ย่อย และท้องเสีย ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงแต่พบน้อย ได้แก่ ภาวะเลือดเป็นกรดจากการคั่งของแลคติก (lactic acidosis) ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการที่ metformin ยับยั้งการทำงานของไมโทคอนเดรีย ทำให้กระบวนการเมแทบอลิซึมของกลูโคสเปลี่ยนไปสร้างกรดแลคติกมากขึ้น[62] ทั้งนี้ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ

ดังกล่าวมักมีปัญหาเกี่ยวกับเลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อไม่ดีร่วมด้วย เช่น ไตวาย ติดเชื้อในกระแสเลือด ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และภาวะหัวใจล้มเหลว เป็นต้น นอกจากนี้ metformin สามารถรบกวนการดูดซึมวิตามิน บี 12 จากทางเดินอาหาร ขณะที่ยา cimetidine, furosemide และ nifedipine อาจรบกวนการการขับออกของ metformin[2, 54-56]

ยากลุ่ม thiazolidinedione (TZD)

ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับ peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-γ) ซึ่งทำหน้าที่เป็นปัจจัยถอดรหัสยีน (transcription factor) ร่วมกับตัวรับอื่น เช่น retinoid X receptor (RXR) แล้วเหนี่ยวนำการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นการทำงานของตัวรับของอินซูลิน และเพิ่มการเก็บกลูโคสเข้าเซลล์ผ่าน GLUT4 คล้ายกับผลของ metformin[56, 63] ยากลุ่ม TZD เช่น pioglitazone และ rosiglitazone (มีเฉพาะบางประเทศ) ซึ่งเป็นยาเม็ดรับประทาน สามารถลดระดับ Hb_{A1C} ได้ดี (ประมาณ 0.5-1.5%)[56] นอกจากนี้ ยามีฤทธิ์ต้านการอักเสบ และลดการเพิ่มจำนวนของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบรอบหลอดเลือด ลดระดับไตรกลีเซอไรด์ แต่เพิ่มระดับ low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ประมาณ 18-19%[64, 65]

ยา pioglitazone ผ่านการเมแทบอลิซึมด้วย CYP2C8 และ CYP3A4 ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 3-7 ชั่วโมง ส่วนยา rosiglitazone ผ่านการเมแทบอลิซึมด้วย CYP2C8/9 และมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 3-4 ชั่วโมง อย่างไรก็ตาม อาจใช้ยาวันละครั้งหรือแบ่งใช้วันละ 2-3 ครั้ง อีกทั้งไม่จำเป็นต้องปรับลดขนาดยาในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง แต่ต้องระมัดระวังการใช้ในผู้ที่ตับทำงานบกพร่อง[2, 56] อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบจากยากลุ่ม TZD ได้แก่ น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นประมาณ 2-4 กิโลกรัม อาการบวมน้ำ (edema) ซึ่งส่วนหนึ่งเกิดจากยาทำให้ช่องพาโซเดียมไอออน (epithelial sodium channel, ENaC) บริเวณ collecting duct มีจำนวนมากขึ้น จึงเพิ่มการดูดกลับโซเดียมและน้ำเข้าร่างกาย และจากการติดตามผู้ป่วยที่ใช้ยานี้เป็นเวลาหลายปี พบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะหัวใจล้มเหลว 2 เท่า จึงไม่ควรใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวระดับปานกลางถึงรุนแรง[56, 65, 66] อีกทั้งพบภาวะโลหิตจางจากการใช้ยา ซึ่งมีส่วนเกี่ยวข้องกับอาการบวมน้ำที่เจือจางระดับฮีโมโกลบิน และพบระดับ LDL-C เพิ่มขึ้นดังกล่าวข้างต้น แต่ไม่ค่อยทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ปัจจุบันไม่มีข้อมูลทางคลินิกที่ชัดเจนเกี่ยวกับผลดีต่อหัวใจและหลอดเลือดของยากลุ่ม TZD จึงมักถูกใช้เป็นยาเสริมสำหรับลดระดับน้ำตาลในเลือดเท่านั้น[56, 65, 66] และ pioglitazone อาจถูกเลือกใช้ในผู้ที่มี MASH ร่วมด้วย เนื่องจากมีการศึกษาทางคลินิกรายงานเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้[67-69]

ยายับยั้งเอนไซม์ α-glucosidase

หลังจากรับประทานอาหารที่เป็นคาร์โบไฮเดรตจนถูกย่อยเป็นน้ำตาลโมเลกุลคู่ (disaccharides) ภายในทางเดินอาหารแล้ว น้ำตาลเหล่านี้จะถูกย่อยต่อด้วยเอนไซม์ α-glucosidase บริเวณ microvilli ของลำไส้เล็กจนได้น้ำตาลโมเลกุลเดี่ยว โดยเฉพาะกลูโคส ก่อนที่จะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด ดังนั้น การยับยั้งเอนไซม์ α-glucosidase จึงช่วยลดการดูดซึมกลูโคส และผลของยาไม่ขึ้นกับอินซูลิน ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ acarbose, voglibose และ miglitol ซึ่งเป็นยาเม็ดรับประทานก่อนอาหารประมาณ 30 นาที (เพื่อให้ออกฤทธิ์ได้ทันเวลา) วันละ 2-3 ครั้ง ยาลดระดับ Hb_{A1C} ได้ปานกลาง (ประมาณ 0.5-1%) และไม่มีข้อมูลทางคลินิกที่ชัดเจนเกี่ยวกับผลดีต่อหัวใจและหลอดเลือด จึงถูกใช้เป็นยาเสริมสำหรับลดระดับน้ำตาลในเลือดเท่านั้น[2, 56] ยา acarbose และ voglibose ถูกดูดซึมน้อยมาก ส่วน miglitol สามารถถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดประมาณ 50-100% แล้วถูกขับออกทางไต จึงควรปรับลดขนาดยาในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง[2, 56, 70]

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากยากลุ่มนี้ ได้แก่ การดูดซึมสารอาหารบกพร่อง ท้องอืด ท้องเสีย มีลมในท้อง ส่วนภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำพบน้อยมาก แต่มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับอินซูลินหรือยาที่มีผลกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน นอกจากนี้ยาอาจรบกวนการดูดซึมของยาอื่น เช่น acarbose ลดการดูดซึม digoxin และ miglitol ลดการดูดซึม propranolol และ ranitidine เป็นต้น[2, 56, 70]

ยายับยั้ง sodium-glucose co-transporter 2

ปกติกลูโคสที่ถูกกรองผ่านโกลเมอรูลัสที่ไตจะถูกดูดกลับร่วมกับโซเดียมบริเวณท่อขดส่วนต้น (proximal convoluted tubule) ซึ่งมีโปรตีนตัวพาชนิด SGLT2 ทำหน้าที่หลัก (90%) ร่วมกับ SGLT1 (10%)[71] อีกทั้งในผู้ป่วยโรคเบาหวานพบจำนวน SGLT2 เพิ่มขึ้นบริเวณท่อขดส่วนต้น ซึ่งเชื่อว่าเป็นการตอบสนอง

ของร่างกายเพื่อเพิ่มการดูดกลับกลูโคสที่ถูกกรองมาปริมาณมาก อย่างไรก็ตาม ยังพบกลูโคสปนมากับปัสสาวะของผู้ป่วย[72] ยายับยั้ง SGLT2 ถูกพัฒนาเพื่อเพิ่มการขับกลูโคสออกมากับปัสสาวะ แล้วส่งผลลดระดับน้ำตาลในเลือดโดยไม่ขึ้นกับอินซูลิน ยาทั้งกลุ่มมีความแรงไม่แตกต่างกันมากนัก และยาส่วนใหญ่ (dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin และ bexagliflozin) จำเพาะต่อ SGLT2 สูง ยกเว้น canagliflozin และ sotagliflozin ที่จำเพาะต่อ SGLT2 น้อยกว่ายาอื่น ซึ่งอาจสัมพันธ์กับขนาดยาที่ใช้สูงกว่ายาอื่น (ตารางที่ 6)[73-76] อีกทั้ง sotagliflozin ถูกจัดอยู่ในกลุ่มยายับยั้งทั้ง SGLT1 และ SGLT2 (dual SGLT1/2 inhibitors) นอกจากนี้ SGLT1 ทำหน้าที่หลักในการดูดซึมกลูโคสบริเวณทางเดินอาหาร ดังนั้น ยาที่ยับยั้ง SGLT1 ได้ดีอาจช่วยลดระดับน้ำตาลในเลือดจากกลไกนี้ร่วมด้วย[76]

ตารางที่ 6 ความจำเพาะ ความแรง และขนาดยาของยายับยั้ง SGLT2[73-76]

ชื่อยา	การศึกษาในหลอดทดลอง		ขนาดยาที่ใช้
	ความจำเพาะต่อ SGLT2*	ความแรง (IC_{50}, nM)	
Canagliflozin	160	2.7	100-300 mg OD
Dapagliflozin	1400	1.2	5-10 mg OD
Empagliflozin	2700	3.1	10-25 mg OD
Ertugliflozin	2200	0.9	5-15 mg OD
Bexagliflozin	2435	2.0	20 mg OD
Sotagliflozin	20	1.8	200-400 mg OD

IC_{50} = 50% inhibitory concentration (ความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้ง sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2 ได้ 50%) หาก IC_{50} น้อย = ยามีความแรงมาก, *ได้จากการนำค่า IC_{50} ต่อ sodium-glucose co-transporter 1 (SGLT1) หารด้วย IC_{50} ต่อ SGLT2, OD = once daily

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยายับยั้ง SGLT2 สามารถจำแนกได้ ดังนี้[77, 78]

1) ลดระดับน้ำตาลในเลือด ซึ่งยากลุ่มนี้ลดระดับ Hb_{A1C} ได้ปานกลาง (ประมาณ 0.5-1%)
2) เพิ่มการขับน้ำ เนื่องจากกลูโคสและโซเดียมที่เพิ่มขึ้นในท่อไตดึงน้ำออกมาด้วย จึงเพิ่มปริมาณปัสสาวะ แล้วส่งผลลดความดันโลหิต (2-5 มิลลิเมตรปรอท) และน้ำหนักตัว (ผลบางส่วน)
3) ลดน้ำหนักตัว (ประมาณ 1-3 กิโลกรัม) ซึ่งอาจเกิดจากการสูญเสียแคลอรี เนื่องจากกลูโคสถูกขับมาทางปัสสาวะ ร่วมกับเพิ่มการขับน้ำ
4) ปกป้องหัวใจ ซึ่งยังไม่ทราบกลไกแน่ชัด แต่อาจเกี่ยวข้องกับการเพิ่มการขับน้ำ แล้วช่วยลดภาระของหัวใจ[79, 80] อีกทั้งมีการศึกษาพบว่ายาออกฤทธิ์ที่หัวใจและหลอดเลือดโดยตรง เช่น การยับยั้ง sodium-hydrogen exchanger 1 แล้วลดความเข้มข้นของโซเดียมและแคลเซียมภายในเซลล์ ซึ่งช่วยลดการทำงานหนักของหัวใจและพยาธิสภาพอื่นที่เกิดจากอนุมูลอิสระและการอักเสบ[81] นอกจากนี้ พบว่ายากลุ่มนี้เพิ่ม ATP ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจจากเมแทบอลิซึมของคีโตน โดยเชื่อว่ายายับยั้ง SGLT2 ทำให้สัดส่วนระหว่างอินซูลินต่อกลูคากอนลดลง จึงส่งผลให้ตับสร้างคีโตนมากขึ้นแล้วถูกใช้เป็นแหล่งพลังงานของหัวใจ[82, 83]
5) ปกป้องไต ซึ่งเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับ tubuloglomerular feedback นั่นคือ การที่ SGLT2 บริเวณท่อขดส่วนต้นมีจำนวนเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ส่งผลเพิ่มการดูดกลับทั้งโซเดียมและกลูโคสบริเวณดังกล่าว จึงทำให้ความเข้มข้นของโซเดียมที่ท่อขดส่วนปลาย (distal convoluted tubule) ลดลง ซึ่งถูกตรวจจับโดย macula densa แล้วกระตุ้นการหลั่ง renin จาก juxtaglomerular cells จึงมีการสร้าง angiotensin II เพิ่มขึ้น จนทำให้หลอดเลือด efferent arteriole บีบตัว ดังนั้น ในผู้ป่วยโรคเบาหวานซึ่งมีการคลายตัวของหลอดเลือด afferent arteriole อยู่แล้ว (ทำให้มีปริมาตรเลือดในโกลเมอรูลัสเพิ่มขึ้น) ประกอบกับหลอดเลือด efferent arteriole บีบตัวดังกลไกที่กล่าวข้างต้น จึงทำให้เลือดไหลออกได้ยาก จนเกิดแรงดันภายในโกลเมอรูลัส (glomerular pressure) มากขึ้น ส่งผลให้เกิดการรั่วของอัลบูมินออกมากับปัสสาวะ (albuminuria) ทั้งนี้ ยายับยั้ง SGLT2 ซึ่งลดการดูดกลับโซเดียม จึงให้ผลตรงกันข้าม คือ หลอดเลือด efferent arteriole ไม่บีบตัว และอาจช่วยลดการคลายตัวของ afferent arteriole ได้ด้วย (พบการหลั่ง adenosine เพิ่มขึ้นจากเซลล์บริเวณ macula densa แล้วมาจับกับ A1 receptor ที่ afferent arteriole)[74, 84] นอกจากนี้ ยาอาจลดอนุมูลอิสระและการทำลายไตโดยตรง[85]

ประโยชน์ของยายับยั้ง SGLT2 ต่อหัวใจและไต ถูกรายงานจากการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ก่อนที่จะมีการศึกษาถึงกลไกที่อาจเกี่ยวข้องดังที่กล่าวมา นอกจากนี้ มีการศึกษาแสดงถึงประสิทธิภาพของยายับยั้ง SGLT2 โดยเฉพาะ empagliflozin และ dapagliflozin ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว และโรคไตเรื้อรัง ซึ่งสามารถสรุปได้ดังแสดงในตารางที่ 7

ยายับยั้ง SGLT2 ทั้งหมดเป็นยาเม็ดรับประทาน ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตยาว (ประมาณ 12 ชั่วโมง) จึงสามารถใช้ยาวันละครั้ง โดยแนะนำให้รับประทานตอนเช้า เพื่อหลีกเลี่ยงการมีปัสสาวะมากในตอนกลางคืน ยากลุ่มนี้ผ่านการเมแทบอลิซึมด้วยเอนไซม์ uridine diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT) โดยเฉพาะ UGT1A9 (ตารางที่ 8)[75, 76, 86-88] และแม้ว่า rifampicin (เหนี่ยวนำ UGT1A9) หรือ mefenamic acid (ยับยั้ง UGT1A9) จะสามารถลดหรือเพิ่มระดับยาในเลือด ตามลำดับ[89] แต่ยังไม่พบอันตรกิริยาที่ส่งผลทางคลินิกอย่างชัดเจน ประการสำคัญ คือ ต้องปรับลดขนาดยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง โดยเฉพาะกรณี estimated glomerular filtration rate (eGFR) ต่ำกว่า 30 mL/min/1.73 m^2 เนื่องจากเป้าหมายการออกฤทธิ์ของยา (SGLT2) มีปริมาณลดลง จึงไม่จำเป็นต้องใช้ยาขนาดปกติ ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา[90, 91]

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากยายับยั้ง SGLT2 ได้แก่ การติดเชื้อแบคทีเรียและเชื้อราที่ทางเดินปัสสาวะและอวัยวะเพศ โดยเฉพาะในเพศหญิง ซึ่งเกิดจากกลูโคสที่ปนมากับปัสสาวะอาจส่งเสริมการเจริญของเชื้อบริเวณดังกล่าว อย่างไรก็ตาม สามารถรักษาด้วยยาต้านจุลชีพตามความเหมาะสมกับอาการ และควรแนะนำสุขลักษณะในการดูแลตัวเองหลังการปัสสาวะให้แก่ผู้ป่วย นอกจากนี้ ยาอาจทำให้ปริมาตรน้ำในร่างกายลดลง (volume depletion) ซึ่งเสี่ยงต่อความดันโลหิตต่ำในผู้ป่วยบางคน ขณะที่การเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำพบน้อยมาก[92, 93] ส่วนอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงแต่พบน้อย ได้แก่ ภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตน แม้ระดับน้ำตาลในเลือดไม่สูง (euglycemic diabetic ketoacidosis)[92, 93] ซึ่งเชื่อว่าอาจเกิดจากยาทำให้สัดส่วนระหว่างอินซูลินต่อกลูคากอนลดลง จึงส่งผลให้ตับสร้างคีโตนมากขึ้น[94] ทั้งนี้ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงมากขึ้น เช่น รับประทานคาร์โบไฮเดรตน้อยลง เปลี่ยนมารับประทานอาหารคีโตเจนิก (ketogenic diet) มีการสูญเสียน้ำจากร่างกาย หรือลดขนาดยาอินซูลิน เป็นต้น[94]

ตารางที่ 7 ประโยชน์ทางคลินิกของยายับยั้ง SGLT2

ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2		ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว	ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง
ผลต่อหัวใจ	**ผลต่อไต**		
– ลดการเกิด major cardiovascular adverse event (MACE) เช่น myocardial infarction และ ischemic stroke ได้แก่ **empagliflozin**[95] **และ canagliflozin**[96] – ลดการตายและการเข้าโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว ได้แก่ **ยาทั้งกลุ่ม**[95-99] **ยกเว้น bexagliflozin** (ยังไม่มีการศึกษา)	ลดการเสื่อมของไต ได้แก่ **ยาทั้งกลุ่ม**[96, 97, 100-102] **ยกเว้น ertugliflozin** (ไม่พบผลดี)[99] **และ bexagliflozin** (ยังไม่มีการศึกษา)	ลดการตายและการเข้าโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว ทั้งชนิดที่การบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายปกติ (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) และลดลง (heart failure with reduced ejection fraction, HFpEF) จึงได้รับอนุมัติสำหรับข้อบ่งใช้นี้ ได้แก่ **empagliflozin**[103, 104], **dapagliflozin**[105, 106] **และ sotagliflozin**[98]	– ลดการดำเนินของโรค และลดการตายที่มีสาเหตุจากหัวใจและหลอดเลือด และ/หรือ จากโรคไต จึงได้รับอนุมัติสำหรับข้อบ่งใช้นี้ ได้แก่ **empagliflozin**[107] **และ dapagliflozin**[108] – ลดการตายและการเข้าโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว จึงได้รับอนุมัติสำหรับข้อบ่งใช้นี้ ได้แก่ **sotagliflozin**[102]

ตารางที่ 8 เภสัชจลนศาสตร์ของยายับยั้ง SGLT2[75, 76, 86-88]

	Canagliflozin	Dapagliflozin	Empagliflozin	Ertugliflozin	Bexagliflozin	Sotagliflozin
Bioavailability (%)	65	78	>60	100	78	25
การจับกับโปรตีนในเลือด (%)	98	91	86	95	93	>93
ปริมาตรการกระจายตัว (ลิตร)	119	118	74	85	262	9000
การเมแทบอลิซึม	UGT1A9, 2B4	UGT1A9 เป็นหลัก	UGT2B7, 1A3, 1A8, 1A9	UGT1A9, 2B7	UGT1A9	UGT1A9
ค่าครึ่งชีวิต (ชั่วโมง)	10-13	12.9	12.4	11-17	12	13.5-20.7
การขับออก	ไต: 30% (inactive) อุจจาระ: 50% (unchanged)	ไต: 70% (inactive) อุจจาระ: 20% (unchanged)	ไต: 50% (50% unchanged) อุจจาระ: 40% (unchanged)	ไต: 50% (inactive) อุจจาระ: 40% (unchanged)	ไต: 40% (inactive) อุจจาระ: 50% (unchanged)	ไต: 57% (inactive) อุจจาระ: 37% (unchanged)

UGT = uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyltransferase

หลักการใช้ยารักษาโรคเบาหวาน

การใช้ยารักษาโรคเบาหวาน นอกจากจะคำนึงถึงผลลดระดับน้ำตาลในเลือดแล้ว คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาอื่นของยาที่กล่าวมา เช่น ผลดีต่อหัวใจและหลอดเลือด ผลต่อไตและน้ำหนักตัว รวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ มีความสำคัญต่อการเลือกการรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคน (ข้อมูลโดยสรุปแสดงในตารางที่ 9 และตารางที่ 10) ดังจะเห็นได้จากแนวทางการใช้ยาที่แนะนำโดยสมาคมโรคเบาหวานของสหรัฐอเมริกา (American Diabetes Association) ในปี ค.ศ. 2026[69] โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 6 กลุ่ม ได้แก่

1) ผู้ที่มีความเสี่ยงหรือโรค ASCVD ร่วมด้วย จะแนะนำยากระตุ้นตัวรับของ GLP-1 หรือยายับยั้ง SGLT2 ที่มีการศึกษาทางคลินิกชัดเจน เป็นยาอันดับแรก
2) ผู้ที่มีความเสี่ยงหรือภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมด้วย จะแนะนำยายับยั้ง SGLT2 เป็นยาอันดับแรก
3) ผู้ที่มีความเสี่ยงหรือโรคไตเรื้อรังร่วมด้วย จะแนะนำยายับยั้ง SGLT2 หรือยากระตุ้นตัวรับของ GLP-1 ที่มีการศึกษาทางคลินิกชัดเจน เป็นยาอันดับแรก
4) ผู้ที่มี MASH ร่วมด้วย แนะนำให้ใช้ยากระตุ้นตัวรับของ GLP-1 โดยเฉพาะ semaglutide ชนิดฉีด, tirzepatide และ pioglitazone
5) ผู้ที่จำเป็นต้องควบคุมน้ำหนักตัว อาจพิจารณาเลือกใช้ tirzepatide หรือยากระตุ้นตัวรับของ GLP-1 โดยเฉพาะ semaglutide, dulaglutide และ liraglutide เป็นอันดับแรก หรือเลือกยายับยั้ง SGLT2 ซึ่งช่วยลดน้ำหนักตัวได้ปานกลาง หรืออาจเลือกใช้ยาที่ไม่มีผลต่อน้ำหนักตัว เช่น metformin และยายับยั้งเอนไซม์ DPP-4 (ไม่ใช้ร่วมกับ tirzepatide หรือยากระตุ้นตัวรับของ GLP-1)
6) ผู้ที่เน้นลดระดับน้ำตาลในเลือดเป็นหลัก อาจเลือกใช้ tirzepatide หรือยากระตุ้นตัวรับของ GLP-1 หรืออินซูลิน ซึ่งมีประสิทธิภาพลดน้ำตาลได้ดีมาก ส่วนยาที่ลดระดับน้ำตาลได้ดีที่อาจใช้ร่วม ได้แก่ ยายับยั้ง SGLT2, ยากลุ่ม TZD, metformin และ sulfonylurea

ตารางที่ 9 สรุปข้อมูลทางเภสัชวิทยาของยารักษาโรคเบาหวาน[109-111]

กลุ่มยา	ผลลด HbA_{1C} (%)	ผลต่อไขมันและความดันโลหิต	ผลต่อน้ำหนักตัว	อาการไม่พึงประสงค์
Biguanides	1.0-2.0	↓ TG & LDL-C ↑ HDL-C	Neutral/↓	GI disturbances, lactic acidosis
Sulfonylureas	1.0-2.0	No effect	↑	Hypoglycemia
Non-sulfonylureas	0.5-1.5	No effect	↑	Hypoglycemia
Thiazolidinediones	0.5-1.5	↓ TG ↑ LDL-C & HDL-C	↑	Fluid retention, ↓ Hb
GLP-1 receptor agonists	0.6-1.7	↓ TG ↑ HDL-C	↓	GI disturbances
GIP/GLP-1 receptor agonist	2.0-2.3	↓ TG & LDL-C ↑ HDL-C	↓	GI disturbances
DPP-4 inhibitors	0.6-1.5	Neutral	Neutral	Headache, URI
α-glucosidase inhibitors	0.5-1.0	No effect	Neutral	GI disturbances
SGLT2 inhibitors	0.5-1.0	↑LDL-C? ↓ BP	↓	Genitourinary infections, euglycemic DKA
Insulin	1.5-3.5	Neutral	↑	Hypoglycemia Lipodystrophy

GLP-1 = glucagon-like peptide 1, GIP = glucose-dependent insulinotropic polypeptide, DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4, SGLT2 = sodium glucose co-transporter 2, TG = triglyceride, LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C, BP = blood pressure, Hb = hemoglobin, URI = upper urinary tract infection, GI = gastrointestinal, DKA = diabetic ketoacidosis, ↑ = เพิ่มขึ้น, ↓ = ลดลง, ? = ผลไม่ชัดเจน

ตารางที่ 10 สรุปผลต่อหัวใจและหลอดเลือด และผลต่อไตของยารักษาโรคเบาหวาน[95-98, 100-102, 109]

กลุ่มยา	ผลต่อหัวใจและหลอดเลือด		
	ASCVD	HF	Renal
Biguanides	Potential benefit	Neutral	Potential benefit
Sulfonylureas	Neutral	Neutral	Neutral
Thiazolidinediones	Potential benefit: Pioglitazone	Risk	Neutral
GLP-1 receptor agonists	Neutral: Lixisenatide Benefit: Liraglutide, Dulaglutide, Semaglutide	Neutral	Benefit: Liraglutide, Dulaglutide, Semaglutide
GIP/GLP-1 receptor agonist[37]	Benefit	Neutral	Neutral
DPP-4 inhibitors	Neutral	Potential risk: Saxagliptin	Neutral
SGLT2 inhibitors	Benefit: Empagliflozin, Canagliflozin	Benefit: Empagliflozin, Canagliflozin, Dapagliflozin, Ertugliflozin, Sotagliflozin	Benefit: Empagliflozin, Canagliflozin, Dapagliflozin, Sotagliflozin
Insulin	Neutral	Neutral	Neutral

GLP-1 = glucagon-like peptide 1, GIP = glucose-dependent insulinotropic polypeptide, DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4, SGLT2 = sodium glucose co-transporter 2, ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease, HF = heart failure

บทสรุป

ยารักษาโรคเบาหวานมีหลายชนิดและมีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาแตกต่างกัน ซึ่งพื้นฐานความรู้เหล่านี้ ทั้งเภสัชพลศาสตร์ เภสัชจลนศาสตร์ อาการไม่พึงประสงค์ และการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา ประกอบกับผลการศึกษาทางคลินิกของยากลุ่มต่าง ๆ โดยเฉพาะผลต่อหัวใจและหลอดเลือด และผลต่อไต จะช่วยส่งเสริมให้สามารถเลือกใช้ยารักษาผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพ และมีความปลอดภัย

เอกสารอ้างอิง

1. American Diabetes Association Professional Practice C. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care. 2024;47(Suppl 1):S20-S42.
2. Brunton LL, Knollmann BrC. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw Hill,; 2023.
3. Poloz Y, Stambolic V. Obesity and cancer, a case for insulin signaling. Cell Death Dis. 2015;6(12):e2037.
4. Goyal A, Mathew UE, Golla KK, et al. A practical guidance on the use of intravenous insulin infusion for management of inpatient hyperglycemia. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2021;15(5).
5. Casey J. Absorption of inhaled insulin is higher in smokers than in nonsmokers. Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism. 2006;2(5):247-247.
6. Gribble FM, Reimann F. Function and mechanisms of enteroendocrine cells and gut hormones in metabolism. Nat Rev Endocrinol. 2019;15(4):226-237.
7. Schwetz TA, Reissaus CA, Piston DW. Differential stimulation of insulin secretion by GLP-1 and Kisspeptin-10. PLoS One. 2014;9(11):e113020.
8. Shigeto M, Ramracheya R, Tarasov AI, et al. GLP-1 stimulates insulin secretion by PKC-dependent TRPM4 and TRPM5 activation. J Clin Invest. 2015;125(12):4714-4728.
9. Zhang W, Li M, Zan Y, et al. Expression and Characterization of a Potent Long-Acting GLP-1 Receptor Like Agonist, Exendin-4-Fc. International Journal of Peptide Research and Therapeutics. 2021;27(4):2517-2526.
10. Ren L, Cui Q, Liu W, et al. Novel GLP-1 Analog Supaglutide Stimulates Insulin Secretion in Mouse and Human Islet Beta-Cells and Improves Glucose Homeostasis in Diabetic Mice. Frontiers in Physiology. 2019;10.
11. Tengholm A. Cyclic AMP dynamics in the pancreatic β-cell. Upsala Journal of Medical Sciences. 2012;117(4):355-369.
12. Kaneko S. Tirzepatide: A Novel, Once-weekly Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist for the Treatment of Type 2 Diabetes. Endocrinology. 2022;18(1).
13. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular Biology of the Incretin System. Endocrine Reviews. 2012;33(2):187-215.
14. Yu JH, Park SY, Lee DY, et al. GLP-1 receptor agonists in diabetic kidney disease: current evidence and future directions. Kidney Research and Clinical Practice. 2022;41(2):136-149.
15. Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptors in the brain: controlling food intake and body weight. Journal of Clinical Investigation. 2014;124(10):4223-4226.
16. Geloneze B, de Lima-Júnior JC, Velloso LA. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) in the Brain–Adipocyte Axis. Drugs. 2017;77(5):493-503.
17. Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. Journal of Diabetes Investigation. 2010;1(1-2):8-23.
18. Hinnen D. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for Type 2 Diabetes. Diabetes Spectrum. 2017;30(3):202-210.
19. Brown E, Cuthbertson DJ, Wilding JP. Newer GLP-1 receptor agonists and obesity-diabetes. Peptides. 2018;100:61-67.
20. Yu M, Benjamin MM, Srinivasan S, et al. Battle of GLP-1 delivery technologies. Advanced Drug Delivery Reviews. 2018;130:113-130.
21. White WB, Baker WL. Cardiovascular Effects of Incretin-Based Therapies. Annual Review of Medicine. 2016;67(1):245-260.
22. Kim HS, Jung CH. Oral Semaglutide, the First Ingestible Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist: Could It Be a Magic Bullet for Type 2 Diabetes? International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(18).
23. Bucheit JD, Pamulapati LG, Carter N, et al. Oral Semaglutide: A Review of the First Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist. Diabetes Technology & Therapeutics. 2020;22(1):10-18.
24. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. Cardiovascular Diabetology. 2021;20(1).
25. ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. 2024;47(Supplement_1):S158-S178.
26. Alruwaili H, Dehestani B, le Roux CW. Clinical Impact of Liraglutide as a Treatment of Obesity. Clinical Pharmacology: Advances and Applications. 2021;Volume 13:53-60.

27. Bergmann NC, Davies MJ, Lingvay I, et al. Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2022;25(1):18-35.

28. Wharton S, Lingvay I, Bogdanski P, et al. Oral Semaglutide at a Dose of 25 mg in Adults with Overweight or Obesity. New England Journal of Medicine. 2025;393(11):1077-1087.

29. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, et al. Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction–Associated Steatohepatitis. New England Journal of Medicine. 2025;392(21):2089-2099.

30. Cusi K, Abdelmalek MF, Apovian CM, et al. Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People With Diabetes: The Need for Screening and Early Intervention. A Consensus Report of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2025;48(7):1057-1082.

31. Smits MM, van Raalte DH, Tonneijck L, et al. GLP-1 based therapies: clinical implications for gastroenterologists. Gut. 2016;65(4):702-711.

32. Nauck MA, D'Alessio DA. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regrading glycaemic control and body weight reduction. Cardiovascular Diabetology. 2022;21(1).

33. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. Molecular Metabolism. 2018;18:3-14.

34. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. Nature Medicine. 2023;29(11):2909-2918.

35. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, et al. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity. Jama. 2024;331(1).

36. Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, et al. Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. New England Journal of Medicine. 2024;391(13):1193-1205.

37. Nicholls SJ, Pavo I, Bhatt DL, et al. Cardiovascular Outcomes with Tirzepatide versus Dulaglutide in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2025;393(24):2409-2420.

38. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, et al. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction–Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. New England Journal of Medicine. 2024;391(4):299-310.

39. Samuel SM, Varghese E, Kubatka P, et al. Tirzepatide—Friend or Foe in Diabetic Cancer Patients? Biomolecules. 2022;12(11).

40. Gallwitz B. Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. Frontiers in Endocrinology. 2019;10.

41. Saini K, Sharma S, Khan Y. DPP-4 inhibitors for treating T2DM - hype or hope? an analysis based on the current literature. Frontiers in Molecular Biosciences. 2023;10.

42. Kim S-H, Yoo J-H, Lee WJ, et al. Gemigliptin: An Update of Its Clinical Use in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes & Metabolism Journal. 2016;40(5).

43. Parkinson FE, Hatch GM. Is There Enhanced Risk of Cerebral Ischemic Stroke by Sulfonylureas in Type 2 Diabetes? Diabetes. 2016;65(9):2479-2481.

44. Kalra S, Aamir AH, Raza A, et al. Place of sulfonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus in South Asia: A consensus statement. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2015;19(5).

45. Gunaratne K, Austin E, Wu PE. Unintentional sulfonylurea toxicity due to a drug–drug interaction: a case report. BMC Research Notes. 2018;11(1).

46. Gu N, Park S-I, Chung H, et al. Possibility of pharmacokinetic drug interaction between a DPP-4 inhibitor and a SGLT2 inhibitor. Translational and Clinical Pharmacology. 2020;28(1).

47. McCormack PL. Evogliptin: First Global Approval. Drugs. 2015;75(17):2045-2049.

48. McKeage K. Trelagliptin: First Global Approval. Drugs. 2015;75(10):1161-1164.

49. Oh H, Nguyen HD, Yoon IM, et al. Efficacy and Tolerability of Evogliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis with Bayesian Inference Through a Quality-management System. Clinical Therapeutics. 2021;43(8):1336-1355.

50. Dutta D, Mohindra R, Surana V, et al. Safety and efficacy of once weekly dipeptidyl-peptidase-4 inhibitor trelagliptin in type-2 diabetes: A meta-analysis. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2022;16(4).

51. Farahani P. Non-Severe Hypoglycemia Risk Difference Between Sulfonylurea and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors (Sglt2-I) as an Add-On to Metformin in Randomized Controlled Trials. Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology. 2017;24(2).

52. McGavin JK, Perry CM, Goa KL. Gliclazide Modified Release. Drugs. 2002;62(9):1357-1364.

53. Nagashima K, Takahashi A, Ikeda H, et al. Sulfonylurea and non-sulfonylurea hypoglycemic agents: pharmachological properties and tissue selectivity. Diabetes Research and Clinical Practice. 2004;66:S75-S78.

54. Pernicova I, Korbonits M. Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. Nature Reviews Endocrinology. 2014;10(3):143-156.

55. Kaneto H, Kimura T, Obata A, et al. Multifaceted Mechanisms of Action of Metformin Which Have Been Unraveled One after Another in the Long History. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(5).

56. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral Antidiabetic Agents. Drugs. 2005;65(3):385-411.

57. Luo F, Das A, Chen J, et al. Metformin in patients with and without diabetes: a paradigm shift in cardiovascular disease management. Cardiovascular Diabetology. 2019;18(1).

58. Roumie CL, Min JY, D'Agostino McGowan L, et al. Comparative Safety of Sulfonylurea and Metformin Monotherapy on the Risk of Heart Failure: A Cohort Study. Journal of the American Heart Association. 2017;6(4).

59. Melin J, Forslund M, Alesi S, et al. The impact of metformin with or without lifestyle modification versus placebo on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. European Journal of Endocrinology. 2023;189(2):S38-S64.

60. Graham GG, Punt J, Arora M, et al. Clinical Pharmacokinetics of Metformin. Clinical Pharmacokinetics. 2011;50(2):81-98.

61. Mary Rebecca Y, Sudha V, Bharathiraja T, et al. Urinary excretion of metformin in diabetic patients with and without tuberculosis. Indian Journal of Tuberculosis. 2023;70(1):37-41.

62. Pan Q, Lu X, Zhao C, et al. Metformin: the updated protective property in kidney disease. Aging. 2020;12(9):8742-8759.

63. Hevener AL, Reichart D, Olefsky J. Exercise and thiazolidinedione therapy normalize insulin action in the obese Zucker fatty rat. Diabetes. 2000;49(12):2154-2159.

64. Qureshi M, Gammoh E, Shakil J, et al. Update on Management of Type 2 Diabetes for Cardiologists. Methodist DeBakey Cardiovascular Journal. 2018;14(4).

65. Sood V, Colleran K, Burge MR. Thiazolidinediones: A Comparative Review of Approved Uses. Diabetes Technology & Therapeutics. 2000;2(3):429-440.

66. Endo Y, Suzuki M, Yamada H, et al. Thiazolidinediones Enhance Sodium-Coupled Bicarbonate Absorption from Renal Proximal Tubules via PPARγ-Dependent Nongenomic Signaling. Cell Metabolism. 2011;13(5):550-561.

67. Stasi C, Mega A. Improvement of Liver Fibrosis in Patients with MASLD Undergoing Pioglitazone Treatment: An Update. Life. 2025;15(11).

68. Pereira IVA, de Oliveira ABS, Zitelli PMY, et al. Long-term pioglitazone use in MASLD patients: insights from a multicentric preliminary study. Clinics. 2025;80.

69. Bajaj M, McCoy RG, Balapattabi K, et al. 9 . Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2026. Diabetes Care. 2026;49(Supplement_1):S183-S215.

70. Dabhi AS, Bhatt NR, Shah MJ. Voglibose: An Alpha Glucosidase Inhibitor. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2013;7(12):3023–3027.

71. Bailey CJ. Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. Trends in Pharmacological Sciences. 2011;32(2):63-71.

72. Wang XX, Levi J, Luo Y, et al. SGLT2 Protein Expression Is Increased in Human Diabetic Nephropathy. Journal of Biological Chemistry. 2017;292(13):5335-5348.

73. van Bommel EJM, Muskiet MHA, Tonneijck L, et al. SGLT2 Inhibition in the Diabetic Kidney—From Mechanisms to Clinical Outcome. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2017;12(4):700-710.

74. Alicic RZ, Johnson EJ, Tuttle KR. SGLT2 Inhibition for the Prevention and Treatment of Diabetic Kidney Disease: A Review. American Journal of Kidney Diseases. 2018;72(2):267-277.

75. Hoy SM. Bexagliflozin: First Approval. Drugs. 2023;83(5):447-453.

76. Cefalo CMA, Cinti F, Moffa S, et al. Sotagliflozin, the first dual SGLT inhibitor: current outlook and perspectives. Cardiovascular Diabetology. 2019;18(1).

77. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. Nature Reviews Endocrinology. 2012;8(8):495-502.

78. Idris I, Donnelly R. Sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2008;11(2):79-88.

79. Scheen AJ. Cardiovascular Effects of New Oral Glucose-Lowering Agents. Circulation Research. 2018;122(10):1439-1459.

80. Connelly KA, Zhang Y, Visram A, et al. Empagliflozin Improves Diastolic Function in a Nondiabetic Rodent Model of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JACC: Basic to Translational Science. 2019;4(1):27-37.

81. Wichaiyo S, Saengklub N. Alterations of sodium-hydrogen exchanger 1 function in response to SGLT2 inhibitors: what is the evidence? Heart Failure Reviews. 2022;27(6):1973-1990.

82. Verma S, Rawat S, Ho KL, et al. Empagliflozin Increases Cardiac Energy Production in Diabetes. JACC: Basic to Translational Science. 2018;3(5):575-587.

83. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis. Diabetes Care. 2016;39(7):1108-1114.

84. Wanner C. A new era in therapeutics for diabetic kidney disease. Nature Reviews Nephrology. 2018;14(2):78-80.

85. Koya D. Diabetic kidney disease: Its current trends and future therapeutic perspectives. Journal of Diabetes Investigation. 2019;10(5):1174-1176.

86. Scheen AJ. Pharmacodynamics, Efficacy and Safety of Sodium–Glucose Co-Transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Drugs. 2014;75(1):33-59.

87. Fediuk DJ, Nucci G, Dawra VK, et al. Overview of the Clinical Pharmacology of Ertugliflozin, a Novel Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor. Clinical Pharmacokinetics. 2020;59(8):949-965.

88. Basak D, Gamez D, Deb S. SGLT2 Inhibitors as Potential Anticancer Agents. Biomedicines. 2023;11(7).

89. Kasichayanula S, Liu X, Griffen SC, et al. Effects of rifampin and mefenamic acid on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2012;15(3):280-283.

90. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Renal sodium-glucose cotransporter inhibition in the management of type 2 diabetes mellitus. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2015;309(11):F889-F900.

91. Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, et al. Pooled analysis of Phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1 c reductions with empagliflozin. Kidney International. 2018;93(1):231-244.

92. Patakfalvi L, Brazeau A-S, Dasgupta K. Physician experiences with sodium-glucose cotransporter (SGLT2) inhibitors, a new class of medications in type 2 diabetes, and adverse effects. Primary Health Care Research & Development. 2018;20.

93. Arnott C, Li Q, Kang A, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of the American Heart Association. 2020;9(3).

94. Branco A, Fatima R, Liblik K, et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis Associated With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors After Cardiac Surgery: A Review of Current Literature. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2022;36(10):3877-3886.

95. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2015;373(22):2117-2128.

96. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2017;377(7):644-657.

97. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2019;380(4):347-357.

98. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. New England Journal of Medicine. 2021;384(2):117-128.

99. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2020;383(15):1425-1435.

100. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2016;375(4):323-334.

101. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. New England Journal of Medicine. 2019;380(24):2295-2306.

102. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. New England Journal of Medicine. 2021;384(2):129-139.

103. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. New England Journal of Medicine. 2020;383(15):1413-1424.

104. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. New England Journal of Medicine. 2021;385(16):1451-1461.

105. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. New England Journal of Medicine. 2019;381(21):1995-2008.

106. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. New England Journal of Medicine. 2022;387(12):1089-1098.

107. Group TE-KC. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. New England Journal of Medicine. 2023;388(2):117-127.

108. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. New England Journal of Medicine. 2020;383(15):1436-1446.

109. ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2025;48(Supplement_1):S181-S206.

110. Cefalu WT, Waldman S, Ryder S. Pharmacotherapy for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Rationale and Specific Agents. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2007;81(5):636-649.

111. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetologia. 2008;52(1):17-30.