

ตัวยับยั้งโซเดียมกลูโคสโคทรานสปอร์ต ชนิดที่ 2  
และยาเสริมตัวรับเพปไทด์คล้ายกลูคากอน ชนิดที่ 1:  
ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มใหม่กับผลต่อหัวใจและหลอดเลือด  
Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor  
and Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonist:  
New Glucose-lowering Medications  
and Cardiovascular Outcome

กจิณัฐ์ เชียงเงินธัญกุล  
โรงพยาบาลเดิมบางนางบวช จังหวัดสุพรรณบุรี  
Kittanat Chiang-ngernthanyakun  
Doembangnangbuat Hospital, Suphanburi

ชม. ทันตสาร 2564; 42(1) : 199-215  
CM Dent J 2021; 42(1) : 199-215

Received: 7 May, 2020  
Revised: 25 June, 2020  
Accepted: 28 August, 2020

### บทคัดย่อ

ยากลุ่มตัวยับยั้งโซเดียมกลูโคสโคทรานสปอร์ต ชนิดที่ 2 และยาเสริมตัวรับเพปไทด์คล้ายกลูคากอน ชนิดที่ 1 เป็นยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มใหม่ที่ใช้เสริมจากยาหลัก การศึกษาทางคลินิกสนับสนุนว่ามีผลดีช่วยลดเหตุการณ์ทางโรคหัวใจและหลอดเลือด ทำให้เป็นทั้งยารักษาโรคเบาหวานรวมถึงโรคหัวใจและหลอดเลือดด้วย ทั้งนี้ทันตแพทย์มีแนวโน้มพบผู้ป่วยที่มีโรคทางระบบได้มากขึ้นจึงควรมี

### Abstract

Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor and glucagon-like peptide 1 receptor agonist are new types of glucose-lowering medications for treatment of diabetes mellitus type 2. They are usually prescribed in form of additional therapy to the first-line drug. Clinical trials have shown benefit on cardiovascular event reduction. In clinical practice,

Corresponding Author:

กจิณัฐ์ เชียงเงินธัญกุล  
ทันตแพทย์ โรงพยาบาลเดิมบางนางบวช จังหวัดสุพรรณบุรี 72120

Kittanat Chiang-ngernthanyakun  
Dentist, Doembangnangbuat Hospital,  
Suphanburi 72120, Thailand  
E-mail: kittanutks@gmail.com

ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับยาดังกล่าว บทความนี้นำเสนอเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ของยา ผลต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ผลทางหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงผลต่อระบบอื่นๆ โดยสังเขป

**คำสำคัญ:** ตัวยับยั้งโซเดียม กลูโคสโคทรานสปอร์ต ชนิดที่ 2 ยาเสริมตัวรับเพปไทด์คล้ายกลูคาگون ชนิดที่ 1 โรคหัวใจและหลอดเลือด

dentists may encounter the patients with these new drugs more prevalingly. Therefore, understanding in basic of the drugs is quite necessary. This article mainly performs major drug profile in terms of mechanism of action, effect on glycemc control, associated cardiovascular studies and some characteristics.

**Keywords:** sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, glucagon-like peptide 1 receptor agonist, cardiovascular disease

## บทนำ

ในปี 2562 มีการศึกษาเพื่อคาดการณ์ความชุกของโรคเบาหวานในประชากรทั่วโลกว่ามีจำนวนประมาณ 463 ล้านคน (ร้อยละ 9.3) ซึ่งอาจเพิ่มขึ้นเป็น 578 ล้านคน (ร้อยละ 10.2) ภายในปี 2573 และกว่า 700 ล้านคน (ร้อยละ 10.9) ภายในปี 2588<sup>(1)</sup> ในขณะที่ผลสำรวจจากกองโรคไม่ติดต่อกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุขเมื่อปี 2561 พบว่ามีผู้ป่วยโรคเบาหวานในอัตรา 14,035 คน /ประชากร 100,000 คน และเสียชีวิต 21.87 คน/ประชากร 100,000 คน<sup>(2)</sup> จึงนับว่าเป็นโรคสำคัญซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตและการพัฒนาประเทศเป็นอย่างมาก

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes mellitus; T2DM) เกิดจากภาวะดื้อต่อฮอร์โมนอินซูลิน (insulin resistance) ร่วมกับเบตาเซลล์หลั่งอินซูลินได้ไม่เพียงพอ (insufficient  $\beta$ -cell insulin secretion) ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าคนทั่วไป พบได้มากกว่าร้อยละ 95 ของผู้ป่วยเบาหวานในประเทศไทย มักพบในคนอายุ 30 ปีขึ้นไป รูปร่างอ้วน อาการมักค่อยเป็นค่อยไป ความเสี่ยงเป็นโรคเบาหวานชนิดนี้จะเพิ่มขึ้นเมื่อมีอายุมากขึ้น ขาดการออกกำลังกาย หรือหญิงที่เคยมีประวัติเป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์<sup>(3-4)</sup> โรคเบาหวานทำให้เกิดปัญหาทางเมแทบอลิซึม (metabolism) ของร่างกาย เสี่ยงติดเชื้อง่าย มีภาวะแทรกซ้อนที่อวัยวะอื่นๆ เช่น หัวใจ หลอดเลือด สมอง ปลายประสาท ตา ไต เท้า รวมทั้งปัญหาในช่องปากได้

ทั้งนี้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่เป็นเพียงโรคเบาหวานเท่านั้น แต่อาจพบโรคอื่นๆ ร่วมด้วยโดยเฉพาะ ความดันโลหิตสูง (hypertension) ไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease: CKD)<sup>(5)</sup> ซึ่งมีแนวโน้มเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerotic cardiovascular disease; ASCVD) ที่สำคัญคือ กลุ่มโรคหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease: IHD) โรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular disease) รวมทั้งภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure: HF) ซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้

โรคปริทันต์เป็นหนึ่งในปัญหาสุขภาพช่องปากของผู้ป่วยโรคเบาหวาน พบความชุกโรคปริทันต์อักเสบรุนแรงในผู้ป่วยโรคเบาหวานสูงกว่าผู้ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานถึง 3 เท่า<sup>(6)</sup> ส่วนที่ผู้เป็นโรคปริทันต์อักเสบรุนแรงแม้ยังไม่เป็นโรคเบาหวาน แต่เมื่อเวลาผ่านไปหากไม่ควบคุมโรคปริทันต์ให้ดีขึ้นกลับพบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ HbA1c ที่เพิ่มขึ้นและอุบัติการณ์โรคเบาหวาน จึงกล่าวได้ว่าโรคเบาหวานและโรคปริทันต์มีความสัมพันธ์กันแบบสองทาง (bidirectional relationship) คือ ผู้ที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ไม่ดีมีโอกาสเกิดโรคปริทันต์ได้มากกว่าผู้ที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้ดีกว่า ในขณะที่การควบคุมโรคปริทันต์ไม่ให้อาการรุนแรงยังช่วยส่งผลการควบคุมระดับน้ำตาลให้ดีขึ้นได้เช่นกัน นอกจากนี้ ผู้ป่วยเบาหวานยังพบอาการปากแห้ง น้ำลายน้อย แสบร้อนในช่องปาก รวมถึงการรับรสเปลี่ยนไป<sup>(7-9)</sup> ทันตแพทย์จึงเป็นหนึ่งใน

สหวิชาชีพที่เข้ามามีบทบาทในการดูแลผู้ป่วยโรคเบาหวานด้วย

### การวินิจฉัยโรคเบาหวาน

#### การวินิจฉัยมักใช้ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการดังนี้<sup>(10)</sup>

1. ระดับน้ำตาลกลูโคสในพลาสมาหลังงดอาหารและเครื่องดื่ม (fasting plasma glucose: FPG)  $\geq 126$  mg/dL หรือ
2. ระดับน้ำตาลกลูโคสหลังทานอาหารแล้ว 2 ชั่วโมง (2-hour post prandial glucose: 2-h PPG)  $\geq 200$  mg/dL หรือ
3. ไกลโคซีเลต ฮีโมโกลบิน (glycosylated hemoglobin: HbA1c)  $\geq$  ร้อยละ 6.5 หรือ
4. ระดับน้ำตาลกลูโคสในพลาสมาแบบสุ่ม (random plasma glucose: RPG)  $\geq 200$  mg/dL

### หลักการรักษาโรคเบาหวาน

มาตรฐานการดูแลรักษา-2020 (Standard of care-2020) ของสมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา (American Diabetes Association: ADA) แนะนำว่านอกเหนือจากการวินิจฉัยโรคเบาหวานแล้ว ยังต้องมีการจัดการในด้านอื่นร่วมด้วย ดังนี้<sup>(11)</sup>

1. ประเมินความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวาน
  - a. ประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็งรวมถึงภาวะหัวใจล้มเหลว
  - b. ปัจจัยเสี่ยงเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและประเมินความเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในช่วงเวลา 10 ปี (10-year ASCVD risk assessment)
  - c. โรคไตวายเรื้อรัง
  - d. ความเสี่ยงเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia)
2. ตั้งเป้าหมายการรักษา
  - a. กำหนด HbA1c เป้าหมาย (glycemic target) ซึ่งแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล
  - b. หากมีโรคความดันโลหิตสูงให้ตั้งเป้าหมายค่าความดันโลหิตด้วย

c. เป้าหมายในการดูแลตนเอง

3. วางแผนการบำบัดรักษา

a. เริ่มต้นด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม

b. ปรึกษาเพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือด

c. ปรึกษาเพื่อรักษา/ป้องกันปัจจัยเสี่ยงเกิดโรคหัวใจ

และหลอดเลือดรวมทั้งโรคไต

d. ติดตามระดับน้ำตาลในเลือด หรือพิจารณาใช้ยาฉีดอินซูลิน

e. ให้ความรู้ความเข้าใจ หรือส่งต่อผู้เชี่ยวชาญตามความเหมาะสม

จะเห็นได้ว่าการรักษาโรคเบาหวานไม่ได้มุ่งเน้นเฉพาะเรื่องระดับน้ำตาลในเลือดเพียงอย่างเดียว แต่ยังพิจารณาถึงโรคร่วม (comorbidity) ด้วยแนวทางการรักษาจึงต้องควบคู่กันไป นับเป็นความท้าทายประการสำคัญในการพัฒนาที่มีประสิทธิภาพทั้งลดระดับน้ำตาลในเลือดรวมทั้งผลดีต่อหัวใจและหลอดเลือดด้วย

### ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด

การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดมีความสำคัญอย่างยิ่งในการรักษาโรคเบาหวาน จุดประสงค์สำคัญคือ เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนต่างๆ โดยเฉพาะปัญหาทางหัวใจและหลอดเลือด การรักษาเริ่มตั้งแต่การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมจนถึงการใช้ยาซึ่งมักเรียกว่ายาลดระดับน้ำตาลกลูโคส (glucose-lowering medication) หรือยาลดระดับน้ำตาลในเลือดซึ่งมีหลายชนิด (ตารางที่ 1) ทั้งรูปแบบยารับประทานและยาฉีด<sup>(12)</sup> หากแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์หลักสามารถแบ่งได้ 4 ประเภท ได้แก่

1. กระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อน (insulin secretagogue) ได้แก่ อินซูลิน กลุ่มซัลโฟนิลยูเรีย (sulfonylureas: SU) เช่น ไกลเบนคลาไมด์ (glibenclamide) กลิพิไซด์ (glipizide) ไกลเมพิไรด์ (glimepiride) กลิกาไซด์ (glicazide) และกลุ่มที่ไม่ใช่ซัลโฟนิลยูเรีย (non-sulfonylurea) หรือไกลไนด์ (glinides) เช่น รีแพไกลไนด์ (repaglinide) เนทีไกลไนด์ (nateglinide) ข้อควรระวังสำคัญคือ เพิ่มโอกาสเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้ง่ายกว่ายากลุ่มอื่น<sup>(13)</sup>
2. ส่งเสริมการทำงานของอินซูลิน (insulin sensitization) ได้แก่ ไบควาโนด์ (biguanide) คือ เม็ตฟอร์มิน

(metformin) และกลุ่มไทอะโซลิดีนีไอออน (thiazolidinediones: TZD) เช่น ไพโอกลิทาโซน (pioglitazone) โรซิกลิทาโซน (rosiglitazone)

3. เลียนแบบการทำงานของฮอร์โมนอินครีติน (incretin mimetics) ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ ยาเสริมตัวรับเพปไทด์คล้ายกลูคากอน ชนิดที่ 1 (glucagon-like peptide 1 receptor agonist: GLP-1 RA) เช่น ลิซิกซีเนโทด (lixisenatide) ไลรากลูโทด (liraglutide) เซมากลูโทด (semaglutide) แอลบิกลูโทด (albiglutide) เอซีนานาโทด (exenatide) และตัวยับยั้งเอนไซม์ไดเพปทิเดส-4 (dipeptidyl dipeptidase – 4 inhibitor: DPP-4i) เช่น ซิทากลิปทิน (sitagliptin) ลินากลิปทิน (linagliptin) แซกซากลิปทิน (saxagliptin) แอลโลลิปทิน (alogliptin)

4. ขับกลูโคสทางปัสสาวะ (glucose excretion) ได้แก่ กลุ่มตัวยับยั้งโซเดียม กลูโคสโคทรานสปอร์เตอร์ชนิดที่ 2 (sodium glucose cotransporter 2 inhibitor: SGLT-2i) เช่น เอ็มแพกลีโฟซิน (empagliflozin) แคนากลิโฟซิน (canagliflozin) ดาพากลิโฟซิน (dapagliflozin) เออร์ทูลีโฟซิน (ertugliflozin)<sup>(14-16)</sup>

นอกจากนี้ ยังมียาอื่นๆ เช่น ตัวยับยั้งแอลฟา กลูโคซิเดส ( $\alpha$ -glucosidase inhibitor) ได้แก่ อะคาร์โบส (acarbose) โวลีโบส (voglibose) กลุ่มซีควีสเตรนต์ของน้ำดี (bile sequestrant) ตัวเสริมโดพามีน-2 (dopamine-2 agonist) ตัวเลียนแบบอะไมลิน (amylin mimetics)<sup>(12,14)</sup>

หลักการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ด้วยยาตาม standard of care-2020 และแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน พ.ศ. 2560 ที่ควรทราบ คือ<sup>(17,18)</sup>

1. การเลือกใช้ยากขึ้นกับระดับน้ำตาลในเลือด โรคร่วมอื่นๆ โดยเฉพาะโรคหัวใจและหลอดเลือด ความเสี่ยงเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ผลข้างเคียง การควบคุมน้ำหนัก ราคา ความร่วมมือและความพึงพอใจของผู้ป่วยและญาติ

2. แนะนำให้ใช้ metformin เป็นยาขนานแรก (first-line drug) ในการควบคุมระดับน้ำตาล

3. หากมีข้อพิจารณาโรคหัวใจและหลอดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง ภาวะหัวใจล้มเหลว และโรคไตเรื้อรังเป็นสิ่งสำคัญ แนะนำให้ใช้ SGLT-2i หรือ GLP-1 RA โดยไม่ขึ้นกับระดับ HbA1c ในผู้ป่วยที่เคยเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็งมาก่อน หรือมีปัจจัยเสี่ยง

สูงเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง เช่น อายุมากกว่า 55 ปี ที่มีการตีบตัน (stenosis) ของหลอดเลือดโคโรนารี (coronary) คาโรทิด (carotid) หลอดเลือดแดงที่ขา (lower extremities) มากกว่าร้อยละ 50 หรือหัวใจห้องล่างซ้ายโต (left ventricular hypertrophy) มีประวัติภาวะหัวใจล้มเหลว โรคไตเรื้อรัง

4. หากไม่มีข้อพิจารณาโรคหัวใจและหลอดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง ภาวะหัวใจล้มเหลว และโรคไตเรื้อรังเป็นสิ่งสำคัญและยังควบคุมได้ไม่ถึง HbA1c เป้าหมาย ให้เพิ่มยาชนิดที่ 2 โดยที่

a. หากต้องการลดความเสี่ยงเกิดภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำพิจารณาให้ DPP-4i, GLP-1RA, SGLT-2i หรือ TZD

b. หากไม่ต้องการเพิ่มน้ำหนักหรือส่งเสริมให้น้ำหนักลดลง แนะนำให้ GLP-1 RA หรือ SGLT-2i

c. หากคำนึงถึงราคาเป็นสิ่งสำคัญ พิจารณาให้ SU หรือ TZD โดยในประเทศไทยแนะนำให้ SU ก่อน

5. หากยังควบคุมไม่ได้ตาม HbA1c เป้าหมาย พิจารณาให้ยาชนิดที่ 3

6. ผู้ที่มีระดับน้ำตาลสูงมากตั้งแต่วินิจฉัยแรกเริ่มอาจพิจารณาใช้ยากกลุ่มอื่นร่วมด้วยตั้งแต่เริ่มการรักษา

7. ติดตามผลการรักษาเป็นระยะ เช่น ทุก 3-6 เดือน การใช้ยารักษาโรคเบาหวานมีมาอย่างยาวนาน จนกระทั่งผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ของการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial: RCT) ในผู้ที่ได้รับ rosiglitazone เทียบกับกลุ่มควบคุมพบว่าเพิ่มความเสี่ยงเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction: MI) อย่างมีนัยสำคัญและเสียชีวิตจากหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death) อย่างมีนัยสำคัญระดับก้ำกึ่ง (borderline significance)<sup>(19)</sup>

สอดคล้องกับการศึกษาต่อมาที่พบว่าเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวมากกว่ากลุ่มควบคุม<sup>(20)</sup> แม้ความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับ rosiglitazone กับกล้ามเนื้อหัวใจตายยังไม่ชัดเจนเพียงพอ แต่แสดงให้เห็นว่า rosiglitazone มีแนวโน้มเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular event) ได้มากต่อมาองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (Food and Drug Administration of America: FDA) และองค์การยาแห่งสหภาพยุโรป (European Medicines Agency: EMA)

ออกข้อกำหนดให้มีการศึกษาเชิงคลินิกด้านผลต่อหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular outcome trial: CVOT) ของยารักษาเบาหวานด้วย<sup>(21)</sup> จึงเป็นที่มาของการศึกษาผลของยารักษาเบาหวานชนิดใหม่กับการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดในลักษณะ non-inferiority คือ ผลไม่ด้อยไปกว่ายาเดิมโดยอาจจะดีกว่าหรือไม่ก็ได้ แต่ไม่เป็นอันตราย (no harm) รวมถึงเกณฑ์อื่นๆ เพื่อช่วยลดโอกาสเสียชีวิต (mortality) ผลการศึกษาส่วนใหญ่ผ่านเกณฑ์ non-inferiority ที่กำหนดไว้ บทความนี้กล่าวถึงเฉพาะ SGLT-2i และ GLP-1 RA บางตัว ซึ่งมีผลดีช่วยลดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด หรือกล่าวได้ว่ามีผลเชิงบวก (benefit) ต่อหัวใจและหลอดเลือดด้วย

### Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT-2i)

ในการรักษาสมดุลร่างกาย กลูโคสจะถูกดูดกลับเข้าสู่กระแสเลือดผ่านทางตัวนำส่งร่วม (cotransporter) ที่หน่วยไตทำให้ไม่มีกลูโคสในปัสสาวะ ตัวนำส่งสำคัญคือกลุ่มโซเดียม กลูโคสโคทรานสปอร์เตอร์ (sodium glucose cotransporter: SGLT) ซึ่งมีหลายชนิดโดยเฉพาะชนิดที่ 2 มีจำนวนมากที่ท่อรวมส่วนต้น (proximal convoluted tubule) ลักษณะสำคัญคือ สามารถจับกับกลูโคสได้มาก (high capacity) แต่ไม่แข็งแรงนัก (low affinity) และเป็นการทำงานที่ไม่ขึ้นกับอินซูลิน (insulin independence) ดังนั้น หากสามารถยับยั้งกระบวนการดูดกลับกลูโคสนี้ได้จึงน่าจะลดระดับกลูโคสในเลือดได้ จึงมีการพัฒนายาที่ยับยั้งตัวนำส่งร่วมนี้ เรียกว่า SGLT-2i เรียกแนวทางนี้อีกชื่อว่า glucuretic therapy หรือการบำบัดโดยขับกลูโคสออกทางปัสสาวะ<sup>(22)</sup>

ยากลุ่มนี้มีชื่อลงท้ายด้วย-กลีโฟซิน (-gliflozin) มีหลายตัว เช่น dapagliflozin canagliflozin empagliflozin ertugliflozin ลูซิโกลีโฟซิน (luseogliflozin) อีพรากลีโฟซิน (ipragliflozin) โทโฟกลีโฟซิน (tofogliflozin) โดย 4 ตัวแรกใช้ในสหรัฐอเมริกาและยุโรป ในขณะที่ 3 ตัวหลังใช้ในญี่ปุ่น (ส่วนโซทาไกลีโฟซิน (sotagliflozin) เป็น dual SGLT inhibitor) ซึ่งในประเทศไทยได้ขึ้นทะเบียนมาระยะหนึ่งแล้วแต่ยังใช้เฉพาะในโรงเรียนแพทย์และโรงพยาบาลขนาดใหญ่ ไม่อยู่ในรายการบัญชียาหลักแห่งชาติ ใช้เป็นยา

เสริม (add-on or combination) จากยาหลัก มี 4 ตัว ได้แก่

1. Dapagliflozin ขนาด 5 mg และ 10 mg
2. Canagliflozin ขนาด 100 mg และ 300 mg
3. Empagliflozin ขนาด 10 mg และ 25 mg
4. Luseogliflozin ขนาด 2.5 mg และ 5 mg

นอกจากนี้ยังมีรูปแบบที่ผสมกับ metformin รวมเป็นเม็ดเดียวกัน (duo) ได้แก่

1. Metformin and empagliflozin ขนาด 12.5 mg/1,000 mg
2. Metformin and canagliflozin ขนาด 150 mg/500 mg
3. Metformin and dapagliflozin ขนาด 10 mg/1,000 mg<sup>(23)</sup>

### ผลการศึกษาทางคลินิก

ผลการควบคุมระดับน้ำตาล (glycemic control)

การศึกษาประสิทธิภาพ (efficacy) ของยาในการควบคุมระดับน้ำตาลมักใช้ HbA1c เป็นพารามิเตอร์หลัก ร่วมกับระดับ FPG หรือ 2-h PPG เมื่อติดตามผลหลังให้ยาตามระยะเวลาที่กำหนดว่าลดจากค่าเริ่มต้น (baseline) เดิมเท่าใดซึ่งขึ้นกับแต่ละการศึกษา ผลโดยรวมของยากลุ่มนี้เป็นไปในทางเดียวกัน คือ เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว (monotherapy) ช่วยลดระดับ HbA1c ลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก หรือเมื่อใช้เป็นยาเสริมยังคงลด HbA1c ได้จากค่าเริ่มต้น แต่จะลดลงอย่างมีนัยสำคัญหรือไม่นั้นมีความหลากหลายจากรูปแบบการศึกษาซึ่งมีตั้งแต่ร้อยละ 0.5-1 ส่วนภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำพบได้น้อยมาก<sup>(24-28)</sup>

ผลต่อหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular outcome)

การศึกษาทางคลินิก (trial) เปรียบเทียบผลของยาที่ให้กับยาหลอก มักวัดผลลัพธ์ปฐมภูมิ (primary outcome) เป็นการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางหัวใจและหลอดเลือดที่สำคัญ 3 ประการ (3-point major adverse cardiovascular events : 3P-MACE) ในลักษณะผลลัพธ์รวม (composite outcome) ของเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด คือ การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality) กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต (non-fatal MI) โรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิต (non-fatal stroke) แล้วจึงวิเคราะห์

แยกในรายละเอียดอื่นๆ (ตารางที่ 2) การศึกษาทางคลินิกที่สำคัญ ได้แก่

1. EMPA-REG OUTCOME ศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดแล้วและได้รับ empagliflozin พบว่ามีการเสียชีวิตจากหัวใจและหลอดเลือดนอนโรงพยาบาลจากหัวใจวาย (hospitalization for heart failure) รวมถึงการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ นับเป็นการศึกษาแรกที่แสดงให้เห็นถึงผลประโยชน์ทางหัวใจและหลอดเลือดของยา SGLT-2i นั่นคือ ไม่เพิ่มเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด แม้ว่าเกิดการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิตและโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิตไม่ต่างกันจากกลุ่มควบคุม<sup>(29)</sup>

2. CANVAS Program ศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือมีความเสี่ยงสูง (high ASCV risk) และได้รับยา canagliflozin พบว่าผลลัพธ์รวมปฐมภูมิ (primary composite outcomes) ของ 3P-MACE ต่ำกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อวิเคราะห์แยกรายละเอียดพบว่า ลดอัตราการนอนโรงพยาบาลจากหัวใจวายได้อย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ การเสียชีวิตจากหัวใจและหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต และโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิตต่ำกว่ายาหลอกอย่างไม่มีนัยสำคัญ<sup>(30)</sup>

3. DECLARE TIMI-58 ศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือมีความเสี่ยงสูง และได้รับยา dapagliflozin พบว่า ลดผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตจากหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งการนอนโรงพยาบาลจากหัวใจวายได้อย่างมีนัยสำคัญ แม้ผลลัพธ์ 3P-MACE ได้ผลเพียง non-inferiority แต่เมื่อวิเคราะห์แยกรายละเอียดพบว่าลดการนอนโรงพยาบาลจากหัวใจวายได้มากอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ผลด้านการเสียชีวิตจากหัวใจและหลอดเลือด และโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิตไม่ต่างจากยาหลอก ส่วนการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิตต่ำกว่ายาหลอกอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(31)</sup>

4. VERTIS-CV ศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง และได้รับ ertugliflozin ผลการศึกษาได้เพียงผ่านเกณฑ์ non-inferiority for MACE เท่านั้น กล่าวคือ ไม่มีผลช่วยลด MACE อย่างมีนัยสำคัญรวมถึงการเสียชีวิตจากหัวใจ

และหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต โรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิตด้วย เพียงแต่มีผลเหนือกว่าในด้านลดอัตราการนอนโรงพยาบาลจากหัวใจวายอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก<sup>(32)</sup>

จะเห็นได้ว่าผลการรักษาของยาทั้ง 4 ตัวผ่านเกณฑ์ non-inferiority ทั้งหมดในขณะที่ยาบางตัวผ่านเกณฑ์ superiority ด้วย นอกจากนี้ ยาทุกตัวแสดงคุณสมบัติลดอัตราการนอนโรงพยาบาลจากหัวใจวายได้อย่างมีนัยสำคัญ

ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณของการศึกษาทั้ง 3 เรื่อง ได้แก่ EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program และ DECLARE TIMI-58 ที่มีประชากรมากถึง 34,322 คน และกว่าร้อยละ 60.2 เคยเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดแสดงให้เห็นว่า

1. ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด ยากลุ่มนี้ช่วยลด 3P-MACE อัตราการนอนโรงพยาบาลจากหัวใจวายและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ผู้มีเพียงปัจจัยเสี่ยงหลายประการ (multiple risk factors) พบว่าผลเป็นกลาง (neutral) คือ ไม่เกิดประโยชน์มากขึ้นหรือแย่ลง

2. ผลการวิเคราะห์ที่ไม่รวมการศึกษา EMPA-REG OUTCOME ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด พบว่า ยากลุ่มนี้ช่วยลดการนอนโรงพยาบาลจากหัวใจวายและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญ แม้ว่าช่วยลดการนอนโรงพยาบาลจากหัวใจวายและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้อย่างไม่มีนัยสำคัญในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงหลายประการ (multiple risk factors) แต่แสดงให้เห็นว่ายังมีประโยชน์ทางหัวใจและหลอดเลือดอยู่มาก

3. ยากลุ่มนี้ช่วยลดการนอนโรงพยาบาลจากหัวใจวายและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้แม้จะมีประวัติหัวใจล้มเหลวหรือไม่ก็ตาม<sup>(33)</sup>

### ผลต่อไต

การศึกษาทางคลินิกที่กล่าวมาข้างต้นนั้นมักวัดผลลัพธ์ปฐมภูมิเป็น MACE แต่ยังคงติดตามตามผลทางไตด้วย โดย EMPA-REG OUTCOME และ CANVAS พบว่าอาจมีประโยชน์ต่อไต โดยลดการแพร่ขยาย (progression) ของภาวะแอลบูมินในปัสสาวะ (albuminuria) ได้ ส่วน

DECLARE TIMI-58 ซึ่งกำหนดผลลัพธ์ทุติยภูมิเป็นผลลัพธ์รวมทางไตร่วมด้วยนั้น พบว่าไม่เพิ่มเหตุการณ์ทางไตที่ไม่พึงประสงค์ (adverse renal event)<sup>(29-31)</sup> ในขณะที่การศึกษาของ CREDESCENCE ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีแมโครแอลบูมินในปัสสาวะ (macroalbuminuria) และได้รับ canagliflozin ศึกษาผลลัพธ์ปฐมภูมิเป็นผลทางไต (renal endpoint) พบว่าลดผลรวมของโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายได้<sup>(34)</sup>

ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเดียวกับที่ได้กล่าวถึงเรื่องประโยชน์ทางหัวใจและหลอดเลือดมาแล้วนั้นยังแสดงให้เห็นว่า

1. ในผู้ที่เคยเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดแล้ว ยากลุ่มนี้ช่วยลดผลลัพธ์รวมของอาการทางไตที่แย่ลง (renal worsening) โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายและการเสียชีวิตจากโรคไต (renal death) ได้อย่างมีนัยสำคัญ

2. ผลการวิเคราะห์ที่ไม่รวมการศึกษา EMPA-REG OUTCOME ในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงหลายประการพบว่า ช่วยลดผลลัพธ์รวมของอาการทางไตที่แย่ลง โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และการเสียชีวิตจากโรคไตได้อย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน<sup>(33)</sup>

จากที่กล่าวมา จะเห็นได้ว่ายากลุ่ม SGLT-2i ยังมีผลดีในลักษณะช่วยปกป้องไต (renoprotective) อีกด้วย<sup>(33,34)</sup>

### ผลข้างเคียง

มีผลทำให้น้ำหนักลด ความดันโลหิตลดลง ผลข้างเคียงสำคัญ คือ ติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะซึ่งพบได้บ่อยที่สุดแต่ไม่จำเป็นต้องหยุดยาหากอาการไม่รุนแรง แม้มีรายงานพบภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตน (diabetic ketoacidosis: DKA) ได้ไม่มาก แต่ FDA ได้ออกประกาศเตือนให้ระมัดระวังภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตนซึ่งอาจเกิดขึ้นได้แม้ระดับน้ำตาลในเลือดไม่สูงขึ้น<sup>(35)</sup> ส่วนด้านภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำนั้น แม้ในทางทฤษฎีกล่าวว่าการใช้ SGLT-2i เพียงตัวเดียวหรือใช้ร่วมกับยาอื่นจะมีผลทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้น้อยแต่ก็ควรระมัดระวังโดยเฉพาะเมื่อใช้ร่วมกับ SU insulin หรือยาอื่นๆ อีกหลายตัว

นอกจากนี้ ผู้ที่ได้รับ canagliflozin มีความเสี่ยงตัดขาทิ้ง (amputation) มากกว่าซึ่งขึ้นกับประวัติด้วยว่าเคยมีประวัติตัดขาหรือมีโรคหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral

vascular disease) หรือไม่ ทั้งยังพบว่าเกิดกระดูกหักได้ โดยยังไม่ทราบสาเหตุที่แท้จริงโดยที่อุบัติการณ์เกิดกระดูกหักระหว่างที่ใช้ยาทั้ง 3 ตัวนี้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามไม่ควรใช้ในผู้ที่ไตเสื่อมสภาพการทำงานรุนแรง ภาวะของโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายหรือได้รับการฟอกไต<sup>(29-31,35)</sup>

### Glucagon-like peptide 1 receptor agonist (GLP-1 RA)

อินครีติน (incretin) เป็นฮอร์โมนในลำไส้เล็กที่มีสมบัติกระตุ้นอินซูลิน (insulinotropic effect) ออกฤทธิ์เมื่อรับประทานอาหารแล้ว อินครีตินมี 2 ชนิด ได้แก่ glucagon-like peptide1 (GLP-1) และ glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) ข้อแตกต่างประการสำคัญของฮอร์โมน 2 ชนิดนี้ คือ GLP-1 ลดการหลั่งกลูคาгонได้ด้วย แต่ GIP ไม่มีผลนี้ อินครีตินมีครึ่งชีวิตสั้น ถูกสลายโดยเอนไซม์ DDP-4 ดังนั้น การพัฒนายาจึงกระตุ้นให้หลังอินครีติน หรือยับยั้ง DDP-4 ทำให้ระดับน้ำตาลลดลง แต่ด้านประโยชน์ทางหัวใจและหลอดเลือดพบว่ากลุ่ม DDP-4i เป็นกลาง ในขณะที่ยาบางตัวในกลุ่ม GLP-1 RA มีผลดีด้านหัวใจและหลอดเลือด บทความนี้กล่าวถึงเฉพาะกลุ่ม GLP-1 RA เท่านั้น<sup>(36,37)</sup>

GLP-1 RA เป็นยาฉีดทั้งหมด บรรจุภัณฑ์ในรูปแบบปากกา (pen) ยาที่ขึ้นทะเบียนในไทย ได้แก่

1. กลุ่มออกฤทธิ์สั้น (short acting) คือ Exenatide ขนาด 5 µg และ 10 µg Lixisenatide ขนาด 10 µg และ 20 µg
2. กลุ่มออกฤทธิ์ยาว (long acting) คือ Liraglutide ขนาด 18 mg Dulaglutide ขนาด 0.75 mg และ 1.5 mg Semaglutide ขนาด 0.25 mg, 0.5 mg และ 1 mg<sup>(23)</sup>

เมื่อไม่นานมานี้มีการพัฒนา oral semaglutide ขึ้นมาพบว่าลดระดับน้ำตาลได้ดี ไม่เพิ่มเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด แต่ยังไม่ขึ้นทะเบียนในไทย

### ผลการศึกษาทางคลินิก

#### ผลการควบคุมระดับน้ำตาล

สามารถลดระดับ HbA1c ได้ตั้งแต่ร้อยละ 0.4-1.5 รวมทั้ง FPG และ PPG ซึ่งกลุ่มออกฤทธิ์ยาวมักลดระดับน้ำตาล

ได้มากกว่ากลุ่มออกฤทธิ์สั้น หากเทียบกับกลุ่ม DPP-4i พบว่า GLP-1 RA ลดได้มากกว่าแต่น้อยกว่าอินซูลิน ในระดับไม่ถึงกับด้อยกว่ามากนักขึ้นกับแบบการศึกษาเป็นหลัก แต่ผลโดยรวมคือลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีและมีความเสี่ยงเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำน้อย<sup>(37-41)</sup>

**ผลต่อหัวใจและหลอดเลือด**

ผลการศึกษาของ exenatide, lixisenatide, liraglutide, semaglutide, albiglutide, dulaglutide และ oral semaglutide พบว่าผ่านเกณฑ์ข้อกำหนด CVOT ทั้งหมด กล่าวคือ ผ่านเกณฑ์ non-inferiority มีเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดเกิดขึ้นในระดับที่ยอมรับได้ ไม่ด้อยกว่ายาหลอก (ตารางที่ 3) แต่ยาที่มีการศึกษานับสนุนว่ามีประโยชน์ทางหัวใจและหลอดเลือด คือ liraglutide semaglutide albiglutide และ dulaglutide โดย

1. LEADER ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือปัจจัยเสี่ยง ได้รับยา liraglutide วัดผลลัพธ์รวมเป็นการเสียชีวิตจากหัวใจและหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต โรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิต โดยพบว่าต่ำกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อวิเคราะห์แยกพบว่า กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต โรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิต และการนอนโรงพยาบาลจากหัวใจวายต่ำกว่ายาหลอกอย่างไม่มีนัยสำคัญ ส่วนการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและการเสียชีวิตจากหัวใจและหลอดเลือดต่ำกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(42)</sup>

2. SUSTAIN-6 ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้รับยา semaglutide วัดผลลัพธ์ปฐมภูมิเป็น 3P-MACE เหมือน LEADER ผลการศึกษาพบว่า 3P-MACE เกิดในกลุ่มที่ได้ semaglutide น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญโดยเป็นผลหลักมาจากโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิต ส่วนกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิตต่ำกว่ายาหลอกอย่างไม่มีนัยสำคัญ ในขณะที่การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ การเสียชีวิตจากหัวใจ และการนอนโรงพยาบาลจากหัวใจวายไม่ต่างจากยาหลอก<sup>(43)</sup>

3. HARMONY แม้จะยกเลิกการผลิต albiglutide ไปแล้ว แต่การศึกษากายหลังพบว่าประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก โดยลดผลลัพธ์รวมสุดท้ายทางหัวใจและหลอดเลือดและกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ

ส่วนการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและการเสียชีวิตจากหัวใจและหลอดเลือดไม่ต่างจากยาหลอก<sup>(44)</sup>

4. REWIND ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และได้รับยา dulaglutide ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือปัจจัยเสี่ยง วัดการเกิดครั้งแรก (first occurrence) ของผลลัพธ์รวมของ 3P-MACE พบว่าต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ แต่กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ การเสียชีวิตจากหัวใจและหลอดเลือด และการนอนโรงพยาบาลจากหัวใจวายไม่ต่างกันจากยาหลอก โดยโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิตเป็นตัวแปรสำคัญของ MACE<sup>(45)</sup>

5. ELIXA ศึกษาในผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) ไม่เกิน 180 วัน ที่ได้รับยา lixisenatide เทียบกับยาหลอก วัดผลลัพธ์รวมเป็น 4P-MACE (การเสียชีวิตจากหัวใจและหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต โรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิต และการนอนโรงพยาบาลจากอาการเจ็บหน้าอกไม่คงที่) ได้เพียงผล non-inferiority เมื่อวิเคราะห์ผลแยกพบว่า การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ การเสียชีวิตจากหัวใจและหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต และการนอนโรงพยาบาลจากหัวใจวายไม่ต่างจากยาหลอก ในขณะที่โรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิตเกิดมากกว่ายาหลอกอย่างไม่มีนัยสำคัญ นั่นคือ ไม่เพิ่มประโยชน์ทางหัวใจและหลอดเลือด<sup>(46)</sup>

6. EXSCEL ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับ exenatide เทียบกับยาหลอกในประชากรขนาดใหญ่มากทั้งที่เคยเป็นและไม่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดจากหลอดเลือดแดงแข็ง วัดผลลัพธ์รวมเป็น 3P-MACE ได้ผล non-inferiority เท่านั้น ส่วนผลกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต โรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิต การนอนโรงพยาบาลจากหัวใจวายไม่ต่างจากยาหลอก แม้การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ การเสียชีวิตจากหัวใจและหลอดเลือดต่ำกว่ายาหลอกแต่ไม่มีนัยสำคัญ หรือกล่าวได้ว่าไม่เพิ่มประโยชน์ทางหัวใจและหลอดเลือด<sup>(47)</sup>

**ผลต่อไต**

มีแนวโน้มลดภาวะแอลบูมินในปัสสาวะ ได้อีกเสปได้ เมื่อพิจารณาในลักษณะผลลัพธ์ทางคลินิก แม้ยาในกลุ่มนี้ยังไม่มีผลช่วยลดภาวะเหล่านี้ได้ แต่โดยรวมอาจกล่าวได้ว่ามี GLP-1 RA มีสมบัติปกป้องไต (renoprotection)<sup>(42-45)</sup>

**ผลข้างเคียง**

มีผลลดน้ำหนักตัว ความดันโลหิต ไชมันไลโปโปรตีน ความหนาแน่นต่ำ (low-density lipoprotein: LDL) รวมถึงลดการบีบตัวของกระเพาะอาหาร ทำให้รู้สึกอิ่มเร็วจึงลดความอยากอาหารได้ ผลข้างเคียงที่พบบ่อย คือ อาการของระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน จึงไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ที่มีปัญหากระเพาะอาหาร นอกจากนี้อาจพบความเสี่ยงเกิดมะเร็งของต่อมไทรอยด์ได้ ส่วนภาวะตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis) พบได้น้อย แต่ semaglutide มีแนวโน้มเกิดภาวะแทรกซ้อนทางเรตินามากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(42-45)</sup> อย่างไรก็ตาม แม้ GLP-1 RA เป็นยาฉีดเช่นเดียวกับ insulin แต่ห้ามผสมกันและยังคงต้องระมัดระวังภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ซึ่งแม้ตามกลไกมีโอกาสเกิดได้น้อยโดยเฉพาะเมื่อใช้ร่วมกับ SU อินซูลิน หรือยาอื่นๆ อีกหลายตัว

จะเห็นได้ว่ายาทั้ง 2 กลุ่มมีลักษณะหลายประการไม่เฉพาะลดระดับน้ำตาลในเลือด แต่ยังมีผลดีต่อหัวใจและหลอดเลือดรวมทั้งไตด้วย แม้ยาบางตัวไม่เพิ่มผลดีเหล่านี้อย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่ด้อยไปกว่ายาหลอก ทั้งนี้ ยังมีรายละเอียดอีกมากมายเกี่ยวกับการศึกษาของยาเหล่านี้ โดยในบทความนำเสนอเพียงส่วนหนึ่งตามความเหมาะสมเพื่อทันตแพทย์สามารถเข้าใจภาพรวมการศึกษาเกี่ยวกับยาในผู้ป่วยโดยสังเขปเท่านั้น หากต้องการทราบรายละเอียดมากขึ้นสามารถศึกษาได้จากบทวิทยากรต้นฉบับหรือบทความทางการแพทย์อื่นๆ ได้

**ข้อพิจารณาทางทันตกรรม**

เป็นที่ทราบกันว่าผู้ป่วยอาจไม่ได้มีโรคประจำตัวเพียงโรคเดียว แต่มักมีโรคหรือภาวะอื่นๆ ร่วมด้วย ซึ่งผู้ป่วยโรคเบาหวานและผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นกลุ่มสำคัญที่ทันตแพทย์จำเป็นต้องทบทวนประวัติทางการแพทย์อย่างรอบคอบก่อนให้การรักษาทันตกรรมโดยเฉพาะอย่างยิ่งงานศัลยกรรมช่องปาก เพื่อลดโอกาสเกิดปัญหาทั้งจากผู้ป่วยเองและหัตถการ เมื่อทันตแพทย์พบว่าผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2i หรือ GLP-1 RA มีข้อพิจารณาสำคัญ ได้แก่

1. ยากลุ่มนี้มีผลทั้งทางโรคเบาหวานรวมถึงโรคหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้น ผู้ป่วยอาจเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ยังควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดีนัก และ/หรือ เคยมีประวัติเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือมีความเสี่ยงสูงเกิดโรคหัวใจ

และหลอดเลือด หรือมีอาการของภาวะหัวใจวายหรือโรคไตเรื้อรัง โดยไม่ได้เป็นโรคเบาหวานได้ จึงควรทบทวนประวัติทางการแพทย์เพิ่มเติม ไม่ควรวางแผนการรักษาตามแนวทางโรคเบาหวานอย่างเดียวเท่านั้น ควรพิจารณาประเด็นโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วย

2. กรณีที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เท่านั้น มักเป็นผู้ที่ยังควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดีพอ ระดับน้ำตาลในเลือดจึงมักสูง การทำศัลยกรรมมีโอกาสเพิ่มความเสี่ยงการติดเชื้อได้ แต่ไม่ควรยึดถือเฉพาะค่าระดับน้ำตาลเป็นหลักสำคัญในการตัดสินใจให้การรักษา ควรพิจารณาความจำเป็นเร่งด่วนร่วมด้วย เนื่องจากบางกรณีหากไม่รีบ ให้การรักษาอาจเกิดผลเสียมากกว่าได้โดยอาจให้ยาปฏิชีวนะก่อนทำหัตถการตามความจำเป็น

3. กรณีที่เคยเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดจากหลอดเลือดแดงแข็งหรือมีปัจจัยเสี่ยงสูงที่จะเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดจากหลอดเลือดแดงแข็ง ควรประเมินความสามารถในการทำกิจกรรม (functional capacity) ร่วมด้วย หากมีอาการหรืออาการแสดงไม่ค่อยดี ควรเลื่อนการรักษาที่ไม่เร่งด่วนออกไป หรือส่งพบแพทย์ ทั้งนี้ ผู้ป่วยมักได้รับยาต้านเกล็ดเลือด และ/หรือยาด้านการแข็งตัวของเลือด หรืออาจใส่อุปกรณ์ฝังที่ลิ้นหัวใจ จึงพิจารณาระดับ INR ก่อนการรักษา ในกรณีผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟาริน (warfarin) หรือประเมนการทำงานของไตในผู้ที่ได้รับยาด้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ (novel oral anticoagulant: NOAC) การหยุดยารวาร์ฟาริน หรือ NOAC ก่อนทำศัลยกรรมเล็กในช่องปากหรือไม่ นั้นขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ แต่ส่วนใหญ่มักไม่ต้องหยุดยานอกจากนี้ยังพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันภาวะเยื่อหูหัวใจอักเสบเหตุติดเชื้อเมื่อมีข้อบ่งชี้<sup>(48)</sup>

4. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหัวใจล้มเหลวหรือสงสัยว่ามีภาวะหัวใจล้มเหลว สังเกตได้จากมีอาการเหนื่อย หอบง่าย ออกกำลังกายไม่ค่อยได้ นอนราบแล้วหายใจลำบาก บวมตามแขนขา ผู้ป่วยอาจได้รับยากลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) หรือ angiotensin-receptor blocker (ARB) ร่วมด้วย<sup>(48,49)</sup> หากประเมินว่าอยู่ใน NYHA class III ควรพิจารณาปรึกษาแพทย์ก่อนทำหัตถการ หากอยู่ใน NYHA class IV ควรเลื่อนการรักษาทั้งหมดออกไปก่อน

5. ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมักเป็นผลเรื้อรังจากโรคต่างๆ

ทำให้ไตทำงานได้ไม่ดี มีของเสียคั่งในร่างกาย ส่งผลต่อระบบการแข็งตัวของเลือด การหายของบาดแผล ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูง การขจัดยาลดลง สามารถประเมินเบื้องต้นได้จากค่า eGFR ว่าอยู่ในระยะใดเพื่อจะได้เลือกจ่ายยาให้เหมาะสมทั้งขนาดหรือระยะเวลา

6. แม้มีรายงานเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากการใช้ยากลุ่มนี้บ่อย แต่ควรระมัดระวังโดยเฉพาะเมื่อใช้ร่วมกับ SU อินซูลิน หรือร่วมกับยาอื่นๆ หลายตัว ซึ่งภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคเบาหวาน วินิจฉัยได้จาก Whipple's triad ได้แก่

- a. มีอาการของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ เช่น เหงื่อออก หัวใจสั่น มือสั่น ไปจนถึงง่วงซึมหรือหมดสติ
- b. ระดับน้ำตาลในเลือด < 70 mg/dL
- c. อาการดีขึ้นเมื่อได้รับกลูโคสเพียงพอ

ปัจจัยเสี่ยงเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ เช่น ระดับอินซูลิน ในร่างกายมากเกินไป ไม่ได้ทานอาหารทำให้ได้รับคาร์โบไฮเดรตไม่เพียงพอ ใช้ยาลดระดับน้ำตาลที่เสริมการหลั่งอินซูลิน ได้แก่ SU และ อินซูลิน หรือใช้ยาหลายขนาน อยู่ในช่วงคุมระดับน้ำตาลอย่างเข้มงวด (intensive glycemic control) ออกกำลังกายความเข้มข้นปานกลางถึงหนักเมื่อเวลาผ่านไปไม่นานนัก รวมทั้งภาวะไตวาย ดังนั้น ทันตแพทย์จึงควรประเมินความเสี่ยงนี้ในผู้ป่วยทุกรายไม่เพียงเฉพาะผู้ป่วยโรคเบาหวานเท่านั้น<sup>(50,51)</sup>

7. ควรให้การรักษาในช่วงเช้า ให้ผู้ป่วยทานอาหาร ทานยาหรือฉีดยาตามแพทย์สั่งและตามเวลาปกติเพื่อไม่ให้รบกวนระบบเมตาบอลิซึมปกติของร่างกาย ไม่หยุดยาใดๆ เอง หาก

ทำหัตถการทางศัลยกรรมควรทำแบบรุกรานน้อยที่สุด (minimally invasive procedure) ทำความสะอาดแผลและห้ามเลือดตามความเหมาะสม ควบคุมกับการส่งเสริมสุขภาพช่องปาก

8. เพื่อป้องกันภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตนระหว่างทำศัลยกรรมใหญ่ FDA 2020 แนะนำให้หยุดยา canagliflozin dapagliflozin และ empagliflozin ก่อนผ่าตัด 3 วัน ส่วน ertugliflozin ให้หยุดอย่างน้อย 4 วัน แล้วกลับมาให้ต่อเมื่อผู้ป่วยได้รับอาหารเพียงพอและกำจัดปัจจัยเสี่ยงเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตนอื่นๆ ออกไปแล้ว<sup>(52)</sup>

9. แม้ว่ายังไม่มียารายงานเกี่ยวกับผลข้างเคียงของยากับรอยโรคในช่องปาก ยาที่ใช้บ่อยหรือหัตถการทางทันตกรรม<sup>(53,54)</sup> แต่การจ่ายยายังคงพิจารณาจากโรคร่วมและยาประจำของผู้ป่วยเป็นสำคัญ เช่น ปรับขนาดหรือช่วงเวลาตามการทำงานของไต เลี่ยงใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด เลี่ยงใช้ยาที่มีอันตรกิริยารุนแรงกับวาร์ฟาริน เป็นต้น

### สรุป

ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่ม SGLT-2i และ GLP-1 RA นอกจากมีสมบัติลดระดับน้ำตาลในเลือดได้แล้ว ยังมีผลดีต่อหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่เคยเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดจากหลอดเลือดแดงแข็ง การวางแผนการรักษาทางทันตกรรมจึงควรประเมินทั้งภาวะโรคเบาหวานควบคู่กับโรคหัวใจและหลอดเลือด

**ตารางที่ 1** ประเภทของยาลดระดับน้ำตาลในเลือดแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์และลักษณะสำคัญทั่วไป<sup>(12-16)</sup>

**Table 1** Classification of glucose-lowering drugs according to mechanism of action and general characteristics

Mechanism of action	Examples of drug	Administration	Risk of hypoglycemia	Cost	Additional consideration
Insulin secretagogue					
Insulin	insulin injection	SC, IV, IM	highest	low and high	- higher risk of hypoglycemia with human insulin - injection site reaction
SU	glipicid glicacide glimepiride	oral	higher	low	- aware of hypoglycemia - avoid in patient with severe sulfa allergy
Non-SU	metiglinide (repaglinide, nateglinide)	oral	higher	high	- rapid onset - effective in postprandial glucose reduction - suitable for ones with irregular meal schedule
Insulin sensitization					
Biguanide	metformin	oral	low	low	- contraindicated if eGFR < 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> - diarrhea, nausea - potential for B12 deficiency
TZD	pioglitazone rosiglitazone	oral	low	low	- increased risk of congestive heart failure - potential for fluid retention - risk of bone fracture, bladder cancer
Incretin mimetics					
GLP-1 RA	lixisenatide liraglutide semaglutide albiglutide exenatide	SC oral	low	high	- cardiovascular and renal benefit - weight loss - risk of thyroid C-cell tumors - nausea, vomiting, diarrhea - injection site reaction
DPP-4i	sitagliptin linagliptin alogliptin	oral	low	high	- potential risk of acute pancreatitis - joint pain
Glucose excretion					
SGLT-2i	empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin ertugliflozin	oral	low	high	- cardiovascular and renal benefit - weight loss - risk of genitourinary infection - risk of volume depletion, hypotension

**Abbreviations;**

DPP-4i: dipeptidyl dipeptidase – 4 inhibitor, eGFR: estimated glomerular filtration rate, GLP-1 RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonist, IM: intramuscular, IV: intravenous, SC: subcutaneous, SGLT-2i: sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, SU: sulfonylureas, TZD: thiazolidinediones

**ตารางที่ 2** ผลการศึกษาทางคลินิกด้านหัวใจและหลอดเลือดของยากลุ่ม SGLT-2i

**Table 2** Result of cardiovascular outcome trials of SGLT-2i

Issues	EMPA-REG OUTCOME <sup>(29)</sup>	CANVAS program <sup>(30)</sup>	DECLARE TIMI-58 <sup>(31)</sup>	VERTIS-CV <sup>(32)</sup>
Intervention	Empagliflozin vs placebo	canagliflozin vs placebo	dapagliflozin vs placebo	Ertugliflozin vs placebo
Population (s)	7,020 establishing CVD	10,142 establishing CVD or ≥ 2 risk factors	17,160 establishing CVD or risk factors established ASCVD	9,340 establishing CVD
Established CVD (%)	99	66	41	99
Mean baseline HbA1c (%)	8.1	8.2	8.3	8.7
Primary outcomes	3P-MACE: superiority	3P-MACE: superiority Progression to albuminuria: superiority	3P-MACE: non-inferiority CV death or h-HF: superiority	3P-MACE: non-inferiority
All-cause mortality	significantly lower	lower	lower	N/A
CV death	significantly lower	lower	not different	lower
Fatal or non-fatal MI	lower	lower	lower	not different
Fatal or non-fatal stroke	higher but not significant	lower	not different	not different
h-HF	significantly lower	significantly lower	significantly lower	significantly lower

**Abbreviations;**

ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease, CV: cardiovascular, CVD: cardiovascular disease, h-HF: hospitalization for heart failure, MI: myocardial infarction, N/A: not available, SGLT-2i: sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, 3P-MACE: 3-point major adverse cardiovascular events contributing to cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke

**ตารางที่ 3** ผลการศึกษาทางคลินิกด้านหัวใจและหลอดเลือดของยากลุ่ม GLP-1 RA

**Table 3** Result of cardiovascular outcome trials of GLP-1 RA

Issues	LEADER <sup>(42)</sup>	SUSTAIN-6 <sup>(43)</sup>	HARMONY Outcomes <sup>(44)</sup>	REWIND <sup>(45)</sup>	ELIXA <sup>(46)</sup>	EXSCEL <sup>(47)</sup>
Intervention	Liraglutide vs placebo	Semaglutide vs placebo	Albiglutide vs placebo	Dulaglutide vs placebo	Lixisenatide vs placebo	Exenatide vs placebo
Population (s)	9,340 with coexisting CVD or risk factor	3,297 with established CVD or risk factor	9,463 with preexisting CVD	9,901 with established CVD or risk factor	6,068 with history of ACS <180 days	14,572 with or without preexisting CVD
Established CVD (%)	81.3	83	71 (CAD) 25 (PAD) 25 (cerebrovascular disease) 20 (HF)	31.5	100 (ACS)	73.1
Mean baseline HbA1c (%)	8.7	8.7	8.7	7.4	7.7	8.0
Primary outcomes	3P-MACE: superiority	3P-MACE: superiority	3P-MACE: superiority	3P-MACE: superiority	4P-MACE: non-inferiority	3P-MACE: : non-inferiority
All-cause mortality	significantly lower	not different	not different	not different	not different	lower
CV death	significantly lower	not different	not different	not different	not different	lower
non-fatal MI	lower	lower	significantly lower	not different	not different	not different
non-fatal stroke	lower	significantly lower	lower	significantly lower	higher but not significant	not different
h-HF	lower	not different	N/A	not different	not different	not different

**Abbreviations;**

ACS: acute coronary ayndrome, ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease, CAD: coronary artery disease, CV: cardiovascular, CVD: cardiovascular disease, h-HF: hospitalization for heart failure, MI: myocardial infarction, N/A: not available, PAD: peripheral artery disease, 3P-MACE: 3-point major adverse cardiovascular events contributing to cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke, 4P-MACE: 4-point major adverse cardiovascular events contributing to cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke and hospitalization for heart failure

## เอกสารอ้างอิง

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157: 10743-10752.
2. Division of Non Communicable Diseases. [URL of homepage on the Internet]. Information/ Mortality and Morbidity Rate. Nonthaburi: Division of Non Communicable Diseases; C2016 [updated 2019 Nov 18; cited 2020 Jun 29] Available from: <http://www.thaincd.com/2016/mission3>
3. Diabetes Association of Thailand under the Patronage of Her Royal Highness Princess Maha Chakri Sirindhorn, The Endocrine Society of Thailand, Department of Medical Services Ministry of Public Health, National Health Security Office. Clinical practice guideline for diabetes 2017. 3<sup>rd</sup> ed. Pathumthani: Romyen Media; 2017: 22.
4. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43: S14–31.
5. Diabetes Association of Thailand under the Patronage of Her Royal Highness Princess Maha Chakri Sirindhorn, The Endocrine Society of Thailand, Department of Medical Services Ministry of Public Health, National Health Security Office. Clinical practice guideline for diabetes 2017. 3<sup>rd</sup> ed. Pathumthani: Romyen Media; 2017: 39-40.
6. Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol* 2002; 30(3): 182-192.
7. Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral Health Prev Dent* 2009; 7: 107–127.
8. Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (5): CD004714 .DOI: 10.1002/14651858.CD004714. pub2
9. Sima C, Glogauer M. Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases. *Curr Diab Rep* 2013; 13: 445–452.
10. Diabetes Association of Thailand under the Patronage of Her Royal Highness Princess Maha Chakri Sirindhorn, The Endocrine Society of Thailand, Department of Medical Services Ministry of Public Health, National Health Security Office. Clinical practice guideline for diabetes 2017. 3<sup>rd</sup> ed. Pathumthani: Romyen Media; 2017: 30-31.
11. American Diabetes Association. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43: S42.
12. Davies MJ, D’Alessio DA, Radkin JF, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; 61: 2461–2498.
13. Sola D, Rossi L, Schianca GCP, et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch Med Sci* 2015; 11(4): 840–848
14. Lorenzati B, Zucco C, Miglietta S, Lamberti F, Bruno G. Clinical review of antidiabetic drugs: implications for type 2 diabetes mellitus management. *Pharmaceuticals* 2010; 3: 3005-3020

15. Chaudhury A, Duvoor C, Reddy Dendi VS, et al. Clinical review of antidiabetic drugs: implications for type 2 diabetes mellitus management. *Front Endocrinol* 2017; 8: 1-12 doi: 10.3389/fendo.2017.00006
16. Simes BC, MacGregor GG. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors: a clinician's guide. *Diabetes Metab Syndr and Obes* 2019; 12: 2125-2136
17. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43: S98-S110.
18. Diabetes Association of Thailand under the Patronage of Her Royal Highness Princess Maha Chakri Sirindhorn, The Endocrine Society of Thailand, Department of Medical Services Ministry of Public Health, National Health Security Office. Clinical practice guideline for diabetes 2017. 3<sup>rd</sup> ed. Pathumthani: Romyen Media; 2017: 65-74.
19. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial Infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-2471.
20. Komajda M, McMurray JJV, Beck-Nielsen H, et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J* 2010; 31: 824-831.
21. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, et al. Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: where do we go from here? reflections from a diabetes care editors' expert forum. *Diabetes Care* 2018; 41: 14-31.
22. van Baar MJB, van Ruiten CC, Muskiet MHA, van Bloemendaal L, IJzerman RG, van Raalte DH. SGLT2 inhibitors in combination therapy: from mechanisms to clinical considerations in type 2 diabetes management. *Diabetes Care* 2018; 41(8): 1543-1556.
23. Food and Drug Administration. [URL of homepage on the Internet]. National Drug Information. Nonthaburi: Food and Drug Administration; C2016 [updated 2019 Jan 10; cited 2020 Apr 30] Available from: [http://ndi.fda.moph.go.th/drug\\_info](http://ndi.fda.moph.go.th/drug_info)
24. Bailey CJ, Iqbal N, T'Joel C, List JF. Dapagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(10): 951-959.
25. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim K.A, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(4): 372-382.
26. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2013; 36(11): 3396-3404.
27. Søfteland E, Meier JJ, Vangen B, Toorawa R, Maldonado-Lutomirsk M, Broedl UC. Empagliflozin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with linagliptin and metformin: A 24-week randomized, double-blind, parallel-group trial. *Diabetes Care* 2017; 40(2): 201-209.

28. Dagogo-Jack S, Liu J, Eldor R. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. *Diabetes Obes Metab* 2017; 1–11.
29. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128.
30. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644–657.
31. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 348–357.
32. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. VERTIS CV investigators. cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1425–1435.
33. Zelniker TA, Wiviott SD, Itamar R, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393: 31–39
34. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380(24): 2295–2306.
35. U.S. Food and Drug Administration. [URL of homepage on the Internet]. FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections; [updated 2015 May 14; cited 2020 Jun 30] Available from <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-labels-sgl2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious>
36. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368(9548): 1696–1705.
37. Aroda VR. A review of GLP-1 receptor agonists: Evolution and advancement, through the lens of randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018; Suppl 1: 22–33.
38. Raskin P, Mora PF. Glycaemic control with liraglutide: the phase 3 trial programme. *Int J Clin Pract Suppl* 2010; (167): 21–27.
39. Drab SR. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Type 2 Diabetes: A Clinical Update of Safety and Efficacy. *Curr Diabetes Rev* 2016; 12: 403–413.
40. Mody R, Huang Q, Yu M, et al. Adherence, persistence, glycaemic control and costs among patients with type 2 diabetes initiating dulaglutide compared with liraglutide or exenatide once weekly at 12-month follow-up in a real-world setting in the United States. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(4): 920–929.
41. Pinelli NR, Hurren KM. Efficacy and safety of long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with exenatide twice daily and sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2011; 45(7-8): 850–860.

42. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311-322.
43. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834-1844.
44. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392(10157): 1519 -1529.
45. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10193): 121-130.
46. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247-2257.
47. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228-1239.
48. Cruz-Pamplona M, Jimenez-Soriano Y, Sarrión-Pérez MG. Dental considerations in patients with heart disease. *J Clin Exp Dent* 2011; 3(2): e97-105.
49. Muñoz MM, Soriano YJ, Roda RP, Sarrión G. Cardiovascular diseases in dental practice. practical considerations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; 13(5): E296-302.
50. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 709-728.
51. American Diabetes Association, workup on hypoglycemia. Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes: A Report From the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1245-1249.
52. Franki L. [URL of homepage on the Internet]. FDA Says Stop SGLT2 Inhibitors for Diabetes Prior to Surgery; C1994-2020 [updated 2020 Mar 18; cited 2020 Jun 30] Available from <https://www.medscape.com/viewarticle/927047>
53. Scheen AJ. Drug-drug interactions with sodium-glucose cotransporters type 2 (SGLT2) inhibitors, new oral glucose-lowering agents for the management of type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53(4): 295-304.
54. Hurren KM, Pinelli NR. Drug-drug interactions with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Ann Pharmacother* 2012; 46(5): 710-717.