



Drugs induced hyperglycemia

วัตถุประสงค์การเรียนรู้

1. อธิบายได้ถึงลักษณะภาวะน้ำตาลในเลือดสูงที่เกิดจากยา
2. เข้าใจกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่ส่งผลให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง
3. แนะนำข้อพึงระวังจากการใช้ยา ป้องกันและแก้ปัญหาที่เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงจากการใช้ยา

คำสำคัญ : (key word) hyperglycemia, diabetes mellitus, pancreas toxicity

บทนำ

โรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่พบความชุกสูงเพิ่มขึ้นทั่วโลก มีสาเหตุการเกิดโรคที่สำคัญได้หลายอย่าง สาเหตุสำคัญอย่างหนึ่ง คือการได้รับยาที่เป็นสาเหตุก่อให้เกิดโรคเบาหวานได้ พบว่ายาที่ใช้รักษาโรคหรือความผิดปกติของร่างกายในปัจจุบันมีจำนวนไม่น้อยที่ส่งผลรบกวนสมดุลของน้ำตาลกลูโคสในร่างกาย อาจส่งผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของการหลั่งกลูโคส การเปลี่ยนแปลงความไวต่ออินซูลิน หรือยาอาจไปรบกวนการทำงานของฮอร์โมนบางชนิดหรือไปทำลายเซลล์ตับอ่อนโดยตรง การเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงจากยานั้นอาจจะไม่แสดงอาการทางคลินิก แต่การที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงเกินไปอาจก่อให้เกิดโทษต่อร่างกายเช่นเดียวกันหรือบางกรณีอาจรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้ บทบาทของเภสัชกรเกี่ยวกับการใช้ยาในผู้ป่วย เป็นสิ่งที่เราต้องทำความเข้าใจและสนใจในการดูแล นอกจากนี้ต้องรู้วิธีป้องกันการเกิดผลข้างเคียง ภาวะผิดปกติจากการใช้ยารวมถึงจำเป็นต้องแก้ไขจัดการกับปัญหาที่เกิดขึ้นได้ บทความนี้จะกล่าวถึงสาเหตุของการเพิ่มขึ้นของระดับน้ำตาลในเลือดจากการใช้ยา ผลกระทบของการเพิ่มขึ้นของระดับน้ำตาลและวิธีการที่เหมาะสมในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด



ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia)

ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) ในทางคลินิกหมายถึงการมีระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 180 มิลลิกรัม/เดซิลิตร เป็นเวลานานเกินกว่า 2 ชั่วโมง¹ โดยอาจจะไม่เกิดอาการแสดงทางคลินิก อาการแสดงทางคลินิกจะเริ่มพบได้เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดมีค่าสูงประมาณ 270-360 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และหากปล่อยให้ร่างกายมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงนานมากกว่า 126 มิลลิกรัม/เดซิลิตร จะส่งผลทำให้เกิดอันตรายต่ออวัยวะสำคัญได้ และอาจจะรุนแรงจนเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตน (ketoacidosis) หรือ hyperosmolar hyperglycemia state (HHS) สมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา ระบุเกณฑ์ระดับน้ำตาลในเลือดคนปกติและในผู้ป่วยเบาหวานที่ควรควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ได้ว่าควรมีระดับน้ำตาลในเลือดก่อนอาหารเช้าอยู่ในช่วง 90-130 มิลลิกรัม/เดซิลิตร สาเหตุของภาวะน้ำตาลในเลือดสูงอาจเกิดได้จากหลายปัจจัย เช่น เกิดจากความผิดปกติบนสายพันธุ์กรรมเดี่ยว ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ การติดเชื้อ ปฏิกริยาภูมิคุ้มกันและยา เป็นต้น²

อุบัติการณ์และความเสี่ยงของการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงจากการใช้ยา

จากฐานข้อมูลศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ (Thai Vigibase) ระหว่างปี พ.ศ. 2528 -2558 พบรายงานการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงจากยาจำนวน 48 ฉบับ พบในช่วงอายุตั้งแต่อายุ 10 ถึง 81 ปี ครั้งหนึ่งเป็นผู้ป่วยใน ผู้ป่วยมีภาวะโรคร่วม 18 ราย โดยเป็นโรคเบาหวาน 8 ราย ประเภทของอาการไม่พึงประสงค์ของการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงพบ 4 ชนิด ได้แก่ increased blood sugar, hyperglycemia, increased insulin requirement และ increased sugar fasting blood level เป็นรายงานที่มีความร้ายแรง (serious) 32 ฉบับ และ รายงานประเภทไม่ร้ายแรง (non serious) 16 ฉบับ ผู้ป่วยยังมีอาการอยู่ 15 ฉบับ หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม 14 ฉบับ เสียชีวิตจากอาการไม่พึงประสงค์ 3 ฉบับ³

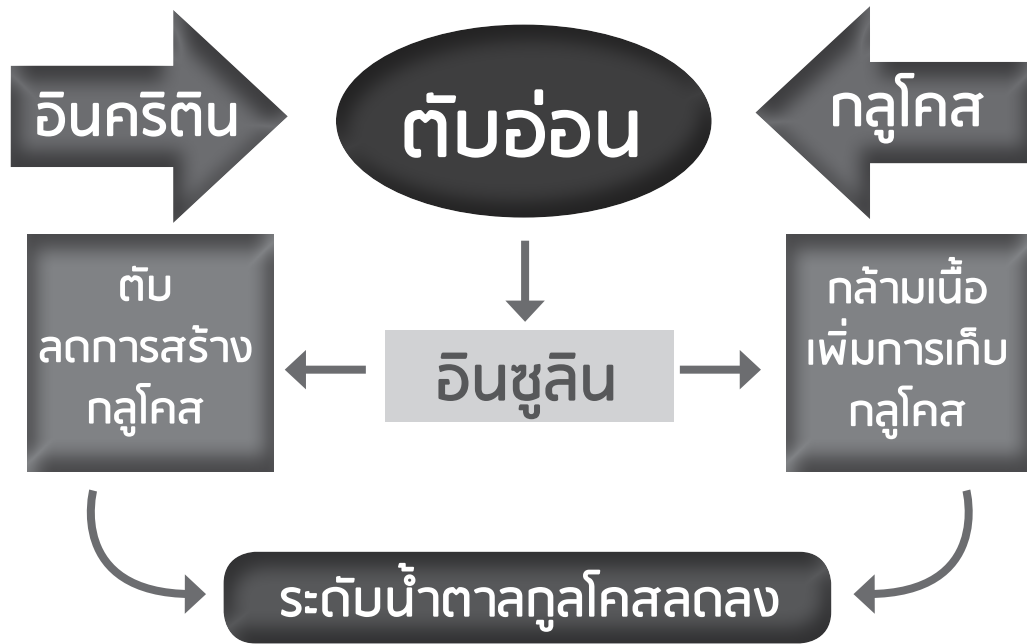
ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวาน ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$, มี Impaired fasting glucose หรือ glucose intolerance, มีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคเบาหวาน มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือด หรือเป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ มีความเสี่ยงที่จะเกิด metabolic syndrome อย่างน้อยหนึ่งข้อ) ยาบางชนิดอาจทำให้เกิด Insulin resistance หรือดื้ออินซูลินได้ พบความเสี่ยงภาวะน้ำตาลในเลือดสูง กรณีที่ได้รับยาเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงร่วมกันหลายๆชนิด หรือใช้ยาในขนาดที่สูง ดังนั้นควรพิจารณาถึงปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ก่อนที่จะเริ่มให้ยาที่มีผลต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดและควรติดตามอาการของผู้ป่วยที่ได้รับยาดังกล่าว⁴

อาการของผู้ที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (Presentation of Drug-Induced Hyperglycemia)

ร่างกายก็จะเริ่มแสดงอาการผิดปกติให้เห็นเมื่อร่างกายมีระดับน้ำตาลในเลือดที่มากกว่า 200 มิลลิกรัม/เดซิลิตร อาการแสดงระดับอ่อนถึงปานกลาง เช่น ปัสสาวะบ่อยในช่วงเวลากลางคืน กระหายน้ำมาก ปวดศีรษะ และอ่อนเพลียเหนื่อยง่าย มองเห็นได้ไม่ค่อยชัด ในรายที่มีอาการรุนแรงมากขึ้น หรือไม่ได้รับการรักษา จะเริ่มมีอาการอื่น ๆ ตามมา เช่น ปวดท้อง ท้องเสีย คลื่นไส้อาเจียน ปากแห้ง หายใจหอบสั้น ลมหายใจมีกลิ่นออกหวาน ๆ (Kussmaul respiration and fruity breath) อ่อนเพลีย รับประทานอาหารไม่ได้ น้ำหนักลดลงมีอาการสับสน เกิดภาวะ metabolic acidosis เป็นลมหรือหมดสติ⁵

กลไกการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (Mechanisms)

ในสภาวะปกติ beta-cell จากตับอ่อน จะกระตุ้นการหลั่ง insulin เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นหรือมีฮอร์โมน incretin เพิ่มมากขึ้นภายหลังการรับประทานอาหารแต่ละมื้อ จากนั้น insulin จะไปลดการสร้าง glucose ที่ตับ และเพิ่มการเก็บกลับ glucose ที่กล้ามเนื้อทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง⁵ (รูปที่ 1) แต่ถ้ามียาที่ไปลดการหลั่ง insulin หรือลดการทำงานของ insulin จะทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น⁶



รูปที่ 1 กลไกการลดระดับน้ำตาลในเลือด

ยาที่เป็นสาเหตุทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น อาจเป็นผลจากกลไกหลายอย่าง เช่นการเปลี่ยนแปลงการหลั่งอินซูลินหรือการเปลี่ยนแปลงความไวต่ออินซูลิน มีการทำลายตับอ่อนหรือเพิ่มการหลั่งกลูโคสโดยตรงซึ่งอาจเกิดจากยาที่มีการกระตุ้นการทำงานของสารต่าง ๆ อาทิ ฮอร์โมน cytokines เช่น catecholamine (adrenaline, noradrenaline), glucagon, cortisol และ growth hormone เป็นต้น การหลั่งฮอร์โมนต่าง ๆ ที่กล่าวมานั้นจะทำให้เกิดกระบวนการสร้างกลูโคส (gluconeogenesis) เพิ่มขึ้นจากการย่อยสลาย glycogen ที่สะสมอยู่ในร่างกาย (glycogenolysis) จึงมีผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น เช่น adrenaline จะมีผลยับยั้งการหลั่งอินซูลินส่งผลให้ระดับของอินซูลินไม่เพียงพอที่จะควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ผลของฮอร์โมนต่าง ๆ ที่มีต่อระดับน้ำตาลในเลือด ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงผลของฮอร์โมนต่อระดับน้ำตาลในเลือด^{7,8}

ฮอร์โมน	ผลของฮอร์โมนต่อระดับน้ำตาลในเลือด
Adrenaline (epinephrine)	<ul style="list-style-type: none"> การเพิ่มขึ้นของกระบวนการ gluconeogenesis การเพิ่มขึ้นของกระบวนการ glycogenolysis ในกล้ามเนื้อและตับ การเพิ่มขึ้นของกระบวนการ lipolysis และการเพิ่มขึ้นของ free fatty acid การกดการหลั่งของอินซูลิน การเพิ่มขึ้นของการต้านอินซูลิน กระตุ้นการหลั่งกลูคากอน
Glucagon	<ul style="list-style-type: none"> การเพิ่มขึ้นของกระบวนการ gluconeogenesis การเพิ่มขึ้นของกระบวนการ glycogenolysis ในตับ การเพิ่มขึ้นของการต้านอินซูลิน
Cortisol	<ul style="list-style-type: none"> การเพิ่มขึ้นของกระบวนการ gluconeogenesis การเพิ่มขึ้นของกระบวนการ lipolysis การเพิ่มขึ้นของการต้านอินซูลิน
Growth hormone	<ul style="list-style-type: none"> การเพิ่มขึ้นของกระบวนการ gluconeogenesis การเพิ่มขึ้นของกระบวนการ lipolysis การเพิ่มขึ้นของการต้านอินซูลิน
Norepinephrine	<ul style="list-style-type: none"> การเพิ่มขึ้นของกระบวนการ gluconeogenesis การเพิ่มขึ้นของกระบวนการ lipolysis



ยาที่มีรายงานว่าทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (Causative Agents)

ยาที่ใช้กันทั่วไปหลายชนิดรบกวนการควบคุมสมดุลของกลูโคส กระตุ้นน้ำตาลในเลือดสูงในคนที่ไม่มีโรคเบาหวานหรือในผู้ป่วยเบาหวานทำให้การควบคุมน้ำตาลแย่ลง องค์การอนามัยโลก(WHO) และ American diabetes association (ADA) จำแนกโรคเบาหวานที่เกิดจากยาออกมามีอีกประเภทหนึ่ง ยาที่พบว่าสามารถเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือดให้สูงขึ้นเช่น สเตียรอยด์ ยาคุมกำเนิด ยาขับปัสสาวะ ยาปฏิชีวนะ ยาลดไขมัน ยาจิตเวช หรือ ยากลุ่ม non selective beta adrenoceptor antagonist เป็นต้น⁹

จากฐานข้อมูลศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ (Thai Vigibase) ระหว่างปี พ.ศ. 2528-2558 ในประเทศไทยเมื่อพิจารณาผู้ป่วยและอาการไม่พึงประสงค์ (adverse drug reaction : ADR) พบรายงานการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง 49 คู่ เกิดจากยา 28 ตัว โดยพบจากยาสเตียรอยด์มากที่สุด จำนวน 14 คู่ (prednisolone-hyperglycemia 9 คู่ และ dexamethasone-hyperglycemia 5 คู่) ยาที่พบรองลงมา ได้แก่ กลุ่มยารักษามะเร็ง (antineoplastic agents) จำนวน 8 คู่ และยารักษาจิตเวช จำนวน 4 คู่³

ยาส่วนใหญ่ที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงเป็นตัวยาทึบราบกัันคืออยู่แล้ว สามารถแบ่งตามกลไกที่ทำให้ น้ำตาลในเลือดสูงได้ดังนี้

1. ลดการหลั่งอินซูลิน (Decreased insulin secretion)

Thiazide Diuretics

ยาขับปัสสาวะในกลุ่ม thiazides เป็นยาลดความดันโลหิตที่ใช้บ่อยที่สุด ยกตัวอย่างเช่น chlorthalidone, hydrochlorothiazide, chlorothiazide, indapamide, metolazone การใช้ยากลุ่มนี้มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงซึ่งมีการรายงานมามากกว่า 50 ปี โดยผลข้างเคียงดังกล่าวพบได้ แม้จะใช้ขนาดต่ำ ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงได้รับยาขับปัสสาวะในขนาดต่ำและได้รับ nifedipine แบบ long acting พบว่ามีความถี่ของผู้ที่เกิดโรคเบาหวานขึ้นใหม่ อยู่ที่ร้อยละ 5.6 และ 4.3

ในการวิเคราะห์ meta-analysis ศึกษาเกี่ยวกับยาลดความดันโลหิต พบว่า thiazides และ beta-blockers เพิ่มความเสี่ยงต่อโรคเบาหวานมากกว่ายาหลอก และมากที่สุดในกลุ่มยาลดความดันโลหิตทั้งหมด การศึกษา the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)¹⁰ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ chlorthalidone, amlodipine และ lisinopril ในกลุ่มที่ได้รับ chlorthalidone (ร้อยละ 11.6) มีอุบัติการณ์ของโรคเบาหวานสูงกว่าและแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มอื่น

ผลข้างเคียงที่สำคัญที่สุดของยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide โดยเพิ่มการขับออกของ potassium ทางปัสสาวะ ส่งผลทำให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดลดลง มีผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดเพิ่มขึ้นได้ เนื่องจากระดับโพแทสเซียมในเลือดที่ลดลงจะส่งผลลดการหลั่งอินซูลิน เป็นเหตุให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น พบว่า การลดลงของโพแทสเซียมในเลือดครั้งละ 0.5 mEq/L มีความเสี่ยงทำให้เกิด new diabetes ร้อยละ 45¹¹ กลไกที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงจาก thiazide ที่เป็นไปได้อื่น ๆ คือ เพิ่มระดับกรดไขมันอิสระ เมื่อกรดไขมันอิสระเพิ่มขึ้นจะไปลดการตอบสนองของอินซูลินต่อน้ำตาลในเลือด ลดความไวของอินซูลิน เพิ่มการผลิตกลูโคสในตับและ/หรือเพิ่มการหลั่งและเพิ่มฤทธิ์ของ catecholamine ซึ่งการให้โพแทสเซียมทดแทนและหยุดยาที่เป็นสาเหตุสามารถป้องกันการเกิด glucose tolerance และอาจจะเพิ่ม insulin sensitivity ขึ้นได้

วิธีการป้องกันภาวะน้ำตาลในเลือดสูงที่เกิดขึ้นจาก thiazide สามารถทำได้โดยเริ่มต้นใช้ยาด้วยขนาดต่ำสุดและเพิ่มระดับโพแทสเซียมในเลือด บางครั้ง thiazides ควรใช้ควบคู่กับการเสริมโพแทสเซียมหรือใช้ร่วมกับยากลุ่ม potassium-sparing เช่น amiloride ซึ่งจะช่วยเพิ่มระดับโพแทสเซียมในเลือด หากไม่ได้ผล ไม่ควรเพิ่มขนาดยา thiazide ขึ้น ควรใช้ร่วมกับยาลดความดันโลหิต first-line ตัวอื่นมากกว่า

Beta blockers

ยาในกลุ่ม beta blockers เป็นยาลดความดันโลหิตอีกกลุ่มหนึ่ง ที่หลายการทดลองทางคลินิกรายงานว่า beta-blockers สามารถลดอัตราการเจ็บป่วยและอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจได้ แต่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงและการเกิดเบาหวานในผู้ป่วยรายใหม่ โดยเฉพาะยา non-selective for B1-subtype เช่น Propranolol หรือ Nadolol จากการศึกษาของ The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC)¹² ในผู้ที่เป็ความดันโลหิตสูงที่ไม่ได้เป็นเบาหวานจำนวน 12,550 คน พบว่า ผู้ที่ใช้ beta-blockers มีความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดเบาหวานเพิ่มขึ้น นอกจากนี้การศึกษา The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)¹³ พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ chlorthalidone (atenolol+thiazide) เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเบาหวานรายใหม่ร้อยละ 16.4 ในคนที่ได้รับยา เทียบกับร้อยละ 11.8 ในคนที่ได้รับ placebo

จาก meta-analysis มีผู้ป่วยที่รักษาด้วย non-selective beta-blockers มีความเสี่ยงในการเกิดเบาหวานรายใหม่ร้อยละ 22 แต่ไม่ใช้กับ beta-blockers ทุกตัวที่ให้ผลแบบนี้ พบว่า beta-blockers ที่มีฤทธิ์ sympathomimetic activity (betalol และ pindolol) หรือมีฤทธิ์ alpha-blocking ร่วมด้วย จะช่วยลด insulin sensitivity และไม่มีผลหรือมีผลต่อการควบคุมระดับน้ำตาลน้อย นอกจากนี้ nebivolol ไม่มีผลต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงหรือการเกิดเบาหวานรายใหม่¹⁴

กลไกของการเกิด hyperglycemia ที่เกิดจาก beta-blocking agent มีความซับซ้อน และมีผลทำให้น้ำหนักเพิ่มขึ้นโดยกลไกที่มีผลโดยตรง คือ ยับยั้ง beta-2-adrenergic ที่มีผลในการหลั่ง insulin และลด insulin sensitivity และผลจากการปิดกั้น beta-receptor อื่น ๆ เช่น การสลาย glycogen ในกล้ามเนื้อ, ควบคุมระดับไขมันในเลือด, รวมทั้งเพิ่มระดับ triglyceride ในเลือด และลดระดับ HDL-C อาจมีส่วนทำให้การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดลดลง¹⁵

ดังนั้นการใช้ขนาดต่ำ ๆ ร่วมกับยากลุ่มอื่น โดยเฉพาะ CCB ร่วมกับการคุมน้ำหนัก และปรับพฤติกรรม อาจลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงได้

Antineoplastic Agents

ยาเคมีบำบัด (antineoplastic agents) สามารถกระตุ้นน้ำตาลในเลือดสูงในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีและไม่มีโรคเบาหวาน มีการศึกษาพบว่ายาเคมีบำบัดบางตัวทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในระหว่างการรักษาด้วยเคมีบำบัดเกิดขึ้นในผู้ป่วยประมาณ 10% ถึง 30% พบบ่อยโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดที่รักษาด้วยสูตร L-asparaginase¹⁶ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงที่เกิดจาก asparaginase นั้นเกิดจากความผิดปกติในการหลั่งของ pancreatic beta-cell ส่งผลให้ระดับ insulin ในเลือดลดลง

Androgen-deprivation therapy (ADT) ได้แก่ flutamide, bicalutamide, enzalutamide เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงและโรคเบาหวานมากยิ่งขึ้น¹⁷ จาก meta-analysis⁸ การศึกษาระบุว่าผู้ใช้ ADT พบอุบัติการณ์การเกิดโรคเบาหวานสูงขึ้นร้อยละ 39¹⁸ Docetaxel เป็นยาต้านเนื้องอกในกลุ่ม taxane ไม่ว่าจะใช้เดี่ยว ๆ หรือใช้ร่วมกับยาตัวอื่น สามารถทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงได้ และ decitabine, bortezomib, temzolomibe และ vorinostat ก็ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง เช่นกัน ส่วน cyclophosphamide มีรายงานว่าทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงและโรคเบาหวานชนิดที่ 1 จากการเกิด antibody ต่อ pancreatic islet cells¹⁹

ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด การวินิจฉัยตั้งแต่เนิ่น ๆ และการรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดสูงที่เหมาะสม คือหยุดยาที่เป็นต้นเหตุและรักษาด้วยอินซูลิน insulin ร่วมกับปรับการรับประทานอาหาร จะส่งผลลดความผิดปกติทางคลินิกและความผิดปกติของ biochemistry อย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาจช่วยลดระยะเวลาในการใช้ยาเคมีบำบัด

Immunosuppressants

ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบโรคเบาหวานที่เริ่มมีอาการใหม่ๆ ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญหลังจากการปลูกถ่ายไต อับัติการณ์ ปัจจัยเสี่ยงและความเกี่ยวข้องทางคลินิกของโรคเบาหวานหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ (post-transplant diabetes mellitus; PTDM) แตกต่างกันไปในแต่ละรายงาน อับัติการณ์สูงของ PTDM มีความสัมพันธ์กับประเภทของการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน เชื้อชาติ เผ่าพันธุ์ โรคอ้วนและการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี^{20, 21}

Calcineurin inhibitors (CNIs) ได้แก่ cyclosporine, sirolimus และ tacrolimus เป็นยาที่ใช้ในผู้ที่ทำการเปลี่ยนอวัยวะ



มีความเสี่ยงของการเป็นโรคเบาหวาน กลไกที่ทำให้เกิดภาวะดังกล่าวคือ ลดการหลั่งอินซูลินที่เกิดจากยา และเกิดความเป็นพิษโดยตรงต่อเซลล์เบต้าที่ตับอ่อน การศึกษาทางคลินิกได้รายงานถึงผลของ tacrolimus ที่มีต่อการหลั่งอินซูลิน ทั้งในผู้ป่วยที่เข้ารับและไม่เข้ารับการรักษาด้วยยา²² พบว่า tacrolimus มีความเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์ post-transplantation diabetes หรือการเกิดโรคเบาหวานภายหลังการเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ 3 ปี โดยอุบัติการณ์เกิดขึ้นประมาณร้อยละ 49 ในยา tacrolimus เมื่อเปรียบเทียบกับ cyclosporine ที่มีอุบัติการณ์ดังกล่าวร้อยละ 37 ใน African Americans without Pre-DM ส่วนใน white without Pre-DM พบอุบัติการณ์เกิดขึ้นประมาณร้อยละ 40 ในยา tacrolimus เมื่อเปรียบเทียบกับ cyclosporine มีอุบัติการณ์ดังกล่าวร้อยละ 30²³ ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง พบว่า มีความเกี่ยวข้องกับความเข้มข้นของ tacrolimus ที่สูงในกระแสเลือด, อายุ และการใช้ยากลุ่ม glucocorticoids (GCs) ในปริมาณสูงร่วมด้วย

Interferon (IFN) เป็น cytokine ในการออกฤทธิ์ทางชีวภาพอย่างหลากหลาย เช่น เป็น antivirals และ antitumor มีผลในการควบคุมการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกายและการแบ่งเซลล์ (cell differentiation) ผลข้างเคียงของการใช้ IFN อาจทำให้เกิดภาวะ impaired glucose tolerance โดยมีอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ glucose intolerance ประมาณร้อยละ 0.1-0.6

Antipsychotics

ผู้ป่วยที่ใช้ยารักษาโรคจิตโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีความเสี่ยงในการพัฒนาภาวะน้ำตาลในเลือดสูง มีแนวโน้มที่จะพัฒนาเป็นโรคเบาหวานประเภทที่ 2 สูงกว่าประชากรทั่วไปถึง 3 เท่า มีการศึกษาจำนวนมากที่แสดงให้เห็นว่า ความเสี่ยงของโรคเบาหวานนั้นสูงขึ้นด้วยยารักษาโรคจิตที่ผิดปกติบางอย่าง เช่น olanzapine และ clozapine ในขณะที่ ziprasidone และ aripiprazole มีความเสี่ยงต่ำ²⁴

Second-generation antipsychotics (SGAs) มีรายงานว่ารบกวนการเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรตและทำให้น้ำหนักเพิ่มขึ้น โดยยาที่พบบ่อยคือ clozapine และ olanzapine ที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงและเกิดเบาหวาน พบว่าร้อยละ 0.1-1 ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย olanzapine จะเกิดภาวะนี้ นอกจากนี้ยังมีการศึกษา observational studies ที่รายงานอุบัติการณ์เกิดภาวะน้ำตาลสูงที่เพิ่มสูงขึ้นถึงร้อยละ 30 ในกลุ่มผู้ที่ได้รับการรักษาด้วย SGAs นอกจากนี้ olanzapine มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่เพิ่มสูงขึ้นมากกว่า risperidone ซึ่งภาวะ severe hyperglycemia หรือการเกิดภาวะ ketoacidosis, coma หรือเสียชีวิตถูกพบในผู้ที่ใช้ยา olanzapine และยา ziprasidone ก็มีความสัมพันธ์กับภาวะ severe hyperosmolar hyperglycemia

กลไกการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง คือ ทำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลิน (Insulin resistance) โดยเพิ่มการสะสมของเนื้อเยื่อไขมัน นอกจากนี้ภาวะซึมเศร้าและการใช้ยาต้านซึมเศร้า การใช้ cholinesterase inhibitor และ valproate พบว่าทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหารเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยสูงอายุ ดังนั้นผู้ป่วยที่ต้องได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม SGAs จะมีการศึกษาแนะนำให้คัดกรองเบาหวานทุก ๆ 6 เดือน แต่แท้จริงแล้วผู้ป่วยเบาหวานควรได้รับการติดตามระดับน้ำตาลอย่างสม่ำเสมอ และควรมีการตรวจค่าพื้นฐานของน้ำตาลในเลือดก่อนการเริ่มการรักษาด้วยยากลุ่ม SGAs

2. ยาที่มีกลไกการต้านอินซูลิน (Insulin resistance)

Glucocorticoids

ยากลุ่มนี้เป็นที่ทราบกันมานานแล้วทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดเพิ่มขึ้นโดยกระบวนการ gluconeogenesis ร่วมกับการต้านอินซูลิน โรคเบาหวานที่เกิดจากการใช้ยากลุ่มนี้อาจเรียกได้อีกอย่างหนึ่งว่า steroid diabetes นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิด hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma จากการใช้ยากลุ่มนี้อีกด้วย จาก meta-analysis ปี 2014²⁵ ได้ระบุไว้ว่า อัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง และโรคเบาหวานจากการใช้ยากลุ่ม glucocorticoid เป็นร้อยละ 32.3 และ 18.6 ตามลำดับ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงจากการใช้ยากลุ่มนี้อาจเกิดได้ทั้งในผู้ป่วยโรคเบาหวานและผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน ซึ่งยากลุ่มนี้

จะทำให้โรคเบาหวานและการควบคุมน้ำตาลแย่งลง ส่งผลให้เกิด atherosclerosis และภาวะแทรกซ้อนของ atherosclerosis ตามมา

กลไกหลักที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงจากการใช้ยากลุ่ม glucocorticoid คือ insulin sensitivity ลดลง เนื่องจากยาไปกระตุ้นการสร้างกลูโคสในตับ และยับยั้งการเก็บ glucose ของ peripheral muscle และเนื้อเยื่อไขมัน ส่งผลให้เกิด insulin resistance นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่า ยากลุ่ม glucocorticoid มีผลลดจำนวน beta cell ที่ตับอ่อน ส่งผลให้การสร้างอินซูลินลดลงอีกด้วย²⁶

ผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่มนี้ระยะยาวหรือแม้แต่ชั่วคราวควรได้รับการติดตามอย่างสม่ำเสมอ สำหรับการจัดการนั้น ควรใช้

ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดที่มีคุณสมบัติกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน (Insulin sensitizer) เป็นหลัก ควบคู่กับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การใช้ยารักษาโรคเบาหวานชนิดอื่นหรือการรักษาด้วยอินซูลิน อาจพิจารณาเป็นตัวเลือกที่ 2²⁷



Protease inhibitors

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสกลุ่ม protease inhibitors (ritonavir, indinavir, nelfinavir, lopinavir, saquinavir) อย่างน้อยหนึ่งตัว มีความเสี่ยงสูงที่จะทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง การศึกษา cohort study²⁸ ศึกษาในผู้ป่วย HIV ที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม PIs ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วย PIs มาก่อน พบว่ามีผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 16 เกิด impaired glucose tolerance และร้อยละ 7 เกิดโรคเบาหวานขึ้นระหว่างการใช้ยากลุ่มนี้

กลไกที่ส่งผลให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง หลักๆเกิดจากการต้านอินซูลินส่วนปลายในกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อไขมัน ซึ่งกลไกที่น่าจะมีความเป็นไปได้ของ Indinavir และ ritonavir ที่ทำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลิน พบว่าสามารถยับยั้ง GLUT4 ได้อย่างจำเพาะในหลอดทดลองทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงได้^{29, 30} Atazanavir เป็นกลุ่ม PIs ตัวแรกที่ FDA รับรองว่าไม่มีคุณสมบัติในการยับยั้ง GLUT4 ดังนั้น จึงไม่รบกวนระดับน้ำตาลและไขมันเหมือนยาตัวอื่นในกลุ่มเดียวกัน

ดังนั้นจากที่กล่าวมาจึงควรวัดระดับน้ำตาลของผู้ป่วยก่อนที่จะได้รับยากลุ่ม PIs และติดตามทุกๆ 3-4 เดือน ในระหว่างปีแรกที่รักษา ถ้าระดับน้ำตาลสามารถควบคุมให้อยู่ในระดับที่ปกติได้ก็อาจจะพิจารณาการติดตามที่ความถี่น้อยลง

Antibacterial agents

ยากลุ่ม fluoroquinolone ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงมากกว่ายากลุ่มอื่นๆ โดยมีการศึกษาในผู้ป่วยนอกที่ได้รับยากลุ่ม fluoroquinolone พบว่ามีอุบัติการณ์การเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดผิดปกติรุนแรงคือ ร้อยละ 0.35, 0.18, 0.1 และ 0.12 ของยา gatifloxacin, levofloxacin, ciprofloxacin และ azithromycin ตามลำดับ³¹ อาการรุนแรงที่เสี่ยงต่อการเสียชีวิต ได้แก่ hyperosmolar nonketotic hyperglycemic coma และ diabetes ketoacidosis ซึ่งได้รับรายงานบ่อยๆ จากการใช้ยา gatifloxacin ในขนาดที่สูงร่วมกับการใช้ corticosteroids และพบบ่อยในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของไต

Fluoroquinolone มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของการเปลี่ยนแปลงระดับน้ำตาลที่ผิดปกติ โดยยาจะไปจับบน glucose transporter type (GLUT) ซึ่งเป็นโปรตีนที่คอยตอบสนองต่อการขนส่งน้ำตาลเข้าสู่ระบบประสาทและเนื้อเยื่อส่วนปลาย การติดเชื้อจะทำให้เกิดความผิดปกติของคาร์โบไฮเดรตเมตาบอลิซึม และสภาวะติดเชื้อจะเร่งการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ดังนั้นจึงแนะนำให้ติดตามระดับน้ำตาลอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยเบาหวาน หากมีอาการของน้ำตาลสูง ควรหยุดยา fluoroquinolones บางแนวทางการรักษาแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ gatifloxacin ในผู้ป่วยเบาหวาน



3. การสร้างน้ำตาลกลูโคสจากตับ (Hepatic glucose production)

Nicotinic acid

กรดนิโคตินเป็นยาลดระดับไขมันที่มีผลลดทั้งไตรกลีเซอไรด์ LDL และ HDL การใช้กรดนิโคตินนั้นอาจทำให้เกิดการดื้อต่ออินซูลินทำให้ระดับน้ำตาลสูง ซึ่งขึ้นกับขนาดของยาเป็นสำคัญ ถ้าหากให้ขนาดสูง จะทำให้ระดับน้ำตาลสูงมากขึ้น การใช้ไนอาซิน 1,000 และ 1,500 mg พบว่าทำให้ HbA1c เพิ่มขึ้นร้อยละ 0.07 และ 0.29 ตามลำดับ จาก baseline หากใช้ยาในขนาด 2,000 mg เพิ่มระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นร้อยละ 5³²

มีการศึกษาถึงผลของไนอาซินต่อระดับน้ำตาลกลูโคส และเมื่อเริ่มมีอาการใหม่ๆ ในผู้ป่วยที่ได้รับ statin/ ezetimibe (E/S) อัตราของโรคเบาหวานที่เริ่มมีอาการใหม่ด้วยการรักษาด้วย E/S + N(niacin) (3.5%) นั้นสูงกว่าเมื่อเทียบกับ E/S(2.6%) ในช่วง 64 สัปดาห์ มี 28 รายที่เริ่มมีอาการใหม่จากการใช้ E/S + N เกิดขึ้นภายใน 24 สัปดาห์³³ นอกจากนี้ยังมีการศึกษา meta-analysis จาก 11 การศึกษา ติดตามการรักษาในระยะเวลาเฉลี่ย 3.6 ปี มีคนได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคเบาหวานใหม่จากการใช้ niacin³⁴ มีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการศึกษาไนอาซินเป็นเวลาแปดสัปดาห์เพิ่มระดับความเข้มข้นของระดับน้ำตาลในเลือดในหนูที่เป็นโรคอ้วน นอกจากนี้ไนอาซินมีผลลดการหลั่งอินซูลินอย่างมีนัยสำคัญโดยไนอาซินทำให้การทำงานของ pancreatic islet แย่ลง ผ่าน ROS-PPAR γ -UCP2 pathways³⁵

HMG-CoA reductase inhibitors

3-hydroxy-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor หรือที่เรียกว่ายาในกลุ่ม statins มีการใช้กันอย่างแพร่หลายในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยลดระดับคอเลสเตอรอลในเลือดและยังมีบทบาทสำคัญในการป้องกันภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวในโรคเบาหวาน แต่ในปี 2555 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศเปลี่ยนแปลงฉลากความปลอดภัยของ statin เมื่อพบว่าเพิ่ม HbA1C และระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหาร³⁶ การศึกษา meta analysis โดย Sattar และคณะ³⁷ ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วยยา statin มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของโรคเบาหวานร้อยละ 9 และ มีการศึกษาเปรียบเทียบการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดระหว่างผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับ atorvastatin 10 mg, pravastatin 10 mg หรือ pitavastatin 2 mg/day แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับ atorvastatin เท่านั้นที่มีระดับน้ำตาลในเลือดและ HbA1C เพิ่มขึ้น³⁸

กลไกของ statin ที่มีผลเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือด คาดว่าความต้านทานต่ออินซูลินที่เกิดจาก statin อาจเกิดจากการยับยั้งการสังเคราะห์ไอโซพรีนอยด์และการลดการสร้าง C/EBP α ³⁹ การสังเคราะห์ไอโซพรีนอยด์ที่ลดลงสามารถลดการแสดงออกของ GLUT4 ในเซลล์ adipocyte⁴⁰ กลไกอื่น ๆ ที่ตั้งสมมติฐานคือยาในกลุ่ม statin อาจยับยั้ง phosphorylation รบกวนการทำงานของสารส่งสัญญาณภายในเซลล์ของอินซูลิน ลดการทำงานของ GTPase ลด peroxisome proliferator การเพิ่มจำนวนของเซลล์และการหลั่งอินซูลินโดยยับยั้ง leptins⁴¹

การใช้ยาในกลุ่ม statin ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ สำหรับผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจหลอดเลือด statin จะช่วยป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้มากกว่าเกิดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานถึง 8 เท่า⁴² อัตราส่วนความเสี่ยงการเพิ่มระดับกลูโคสในเลือดเล็กน้อยและการเกิดประโยชน์จากการใช้ statin ในการลดการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตเนื่องจากภาวะแทรกซ้อนใน macrovascular และ microvascular ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดเพิ่มขึ้นจึงไม่ใช่ปัญหาสำคัญ⁴³ หากจะใช้ยาในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือดควรใช้ยาในกลุ่ม statin อย่างระมัดระวัง ควรใช้ pravastatin มากกว่ายา statin อื่น⁴⁴ หนึ่งในการศึกษา meta analysis เปรียบเทียบการให้ยา statin ขนาดสูงกับขนาดปานกลางพบว่ามีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ของหลอดเลือดและหัวใจที่ดีขึ้น ในขณะที่เดียวกันก็มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นร้อยละ 12 ในผู้ป่วยเบาหวานที่เริ่มมีอาการใหม่ การศึกษาดังกล่าวทำให้เกิดการโต้เถียงกันเกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วยที่ไม่บรรลุเป้าหมายระดับไขมันและขนาดยา statin⁴⁵ หลักฐานโดยรวมในปัจจุบันแสดงให้เห็นว่าความเสี่ยงของโรคเบาหวานที่เริ่มมีอาการใหม่นั้นน้อยกว่าเมื่อเทียบกับประโยชน์ระยะยาวของยาในกลุ่ม statin ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่มีกลุ่มย่อยเล็ก ๆ ของประชากรที่จำเป็นต้องใช้ statin อย่างระมัดระวังมากขึ้น⁴⁶

การป้องกันและการดูแลผู้ป่วยที่เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงจากยา (Prevention and management of drug-induced diabetes)^{47, 48}

สำหรับบุคลากรทางการแพทย์ควรตระหนักและติดตามผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงทุกตัวอย่างใกล้ชิดเพื่อป้องกันความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นและสามารถวางแผนการรักษาได้อย่างเหมาะสมให้กับผู้ป่วยต่อไปสิ่งสำคัญที่สามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงจากการใช้ยาได้ โดยหลีกเลี่ยงการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง รักษาสมดุลระหว่างการควบคุมระดับกลูโคสให้อยู่ในระดับที่ดีที่สุด หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีโอกาสเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา หรือหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงร่วมกัน สามารถ



ระบุปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง การให้ความรู้ผู้ป่วยโดยเน้นการดูแลและการติดตามผลการรักษาด้วยตนเอง และหลีกเลี่ยงการใช้ยาในขนาดสูง หรือใช้ติดต่อกันเป็นระยะเวลานานและใช้ยาเท่าที่จำเป็นเท่านั้น

การดูแลผู้ป่วยที่เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงจากยา หากได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน จากแนวการรักษา American Diabetes Association : Standards of medical care in Diabetes 2018 การรักษาเบาหวานที่เกิดจากการใช้ยามีการรักษาเหมือนกับระดับน้ำตาลในเลือดสูงตามปกติ ส่วนการรักษาเบาหวานที่เกิดจากยาสเตียรอยด์ พิจารณาการรักษาโดยใช้อินซูลิน ขึ้นกับชนิด และระยะเวลาการออกฤทธิ์ของ glucocorticoid เช่น short-acting glucocorticoids (prednisone) จะใช้ intermediate-acting (NPH) insulin หากเป็น long-acting glucocorticoids เช่น dexamethasone หรือ ใช้ multidose หรือ continuous glucocorticoid จะใช้ long-acting insulin เมื่อใช้ยาสเตียรอยด์ขนาดสูง จะต้องใช้ basal insulin หลังจากที่ได้เริ่มใช้ยาสเตียรอยด์ ควรปรับอินซูลิน ตามขนาดยาสเตียรอยด์ที่ใช้อยู่ และติดตามระดับน้ำตาลด้วย Point of Care (POC) glucose test⁴⁹

นอกเหนือจากการใช้ยารักษา ก็ควรให้คำแนะนำให้ควบคุมและติดตามระดับน้ำตาลในเลือด ปรับเปลี่ยนพฤติกรรม ควบคุมอาหาร ออกกำลังกาย ร่วมกับหยุดหรือลดการใช้ยาที่เป็นสาเหตุให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง หากจำเป็นต้องใช้ควรใช้ในขนาดที่ต่ำ และใช้ในระยะสั้น



บทสรุป

ยาหลายชนิดสามารถทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง หรือทำให้ผู้ป่วยโรคเบาหวาน ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ลดลง จึงควรเฝ้าระวังในผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยาที่อาจทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง หรือผู้ป่วยที่มีประวัติควบคุมระดับน้ำตาลได้ดีแต่เริ่มมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงหลังใช้ยา ซึ่งการติดตามระดับน้ำตาลในเลือดอย่างใกล้ชิดและการใช้ยารักษาที่เหมาะสมสามารถลดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงได้



เอกสารอ้างอิง

1. Abdur Rehman A, Setter SM and Vue MV. Drug-Induced Glucose Alterations Part 2: Drug-Induced Hyperglycemia Diabetes Spectrum 2011 Nov; 24(4): 234-238
2. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2001; 15: 533-51.
3. พัทธิยา โภคกุล. ยาที่ก่อให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (drug induced hyperglycemia) จากข้อมูลศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ (Thai Vigibase) พ.ศ. 2528-2558. ข่าวสารด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ[Internet]. 2559 [เข้าถึงเมื่อ 25 ธันวาคม 2561]. เข้าถึงได้จาก : <http://203.157.72.106/fulltext2/journal/medical/19259/1.pdf>
4. Jain V, Patel RK, Kapadia Z, Galiveeti S, Banerji M, Hope L. Review Drugs and hyperglycemia: A practical guide. Maturitas Volume 104, October 2017, Pages 80-83 (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378512217307739/via%3Dihub> 25 december 2018)
5. Maitra A. The endocrine system. in Kumer V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Coltran Pathologic basis of disease. Saunders, an imprint of Elsevier.Philadelphia. 8th ed. 2004. 1130-1148.
6. Neil J.L. Gittoes, John Ayuk & Robin E. Ferner. Drug - Induced Diabetes. Textbook of Diabetes, 4th ed; 2010. p.265-78.
7. Mohammed M. Qaidand Mutassim M. Abdelrahman. Role of insulin and other related hormones in energy metabolism—A review. Qaid&Abdelrahman, Cogent Food & Agriculture (2016), 2: 1267691 <https://www.cogentia.com/article/10.1080/23311932.2016.1267691.pdf>
8. Sherwood L. The peripheral endocrine glands. In Human physiology from cells to systems. Brooks/Cole Cengage learning. 7th ed. 2010. 691-739.
9. Sease J, Cornell S, Shealy K and Johnson T. chapter 43 diabetes mellitus. In Chisholm-Burns MA, Wells BG, Schwinghammer TL, Malone PM, Kolesar M, and Dipiro JT. Pharmacotherapy Principles and Practice. 3rd ed. USA: McGraw Hill; 2013 :757-786
10. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes 1163 Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002; 288: 2981-97
11. Shafi T, Appel LJ, Miller ER, Klag MJ and Parekh RS. Hypertension. 2009 Feb;53(6): e19; 1022-1029
12. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. N Engl J Med. 2000; 342: 905-12
13. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. Am J Cardiol. 2005; 95: 29-35
14. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A metaanalysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. Am J Cardiol. 2007; 100(8): 1254-62
15. Rizos CV, Elisaf MS. Antihypertensive drugs and glucose metabolism. World J Cardiol. 2014. 26;6(7): 517-530.
16. Hwangbo Y and Lee EK. Acute Hyperglycemia Associated with Anti-Cancer Medication. Endocrinol Metab (Seoul). 2017 Mar; 32(1): 23-29.
17. Keating NL, Liu PL, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Androgen deprivation therapy and diabetes control among diabetic men with prostate cancer. Eur. Urol. 65 (4) (2014) 816-824.
18. Wang H, Sun X, Zhao L, Chen X, and Zhao J corresponding. Androgen deprivation therapy is associated with diabetes: Evidence from meta-analysis. J Diabetes Investig. 2016 Jul; 7(4): 629-636.
19. Neila Fathallah, Raoudha Slim, Sofien Larif, Houssein Hmouda, Chaker Ben Salem. Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. Drug Saf (2015) 38:1153-1168
20. Woodward RS, Woodward RS, Flore MC, Machnicki G, Brennan DC. The long-term outcomes and costs of diabetes mellitus among renal transplant recipients: tacrolimus versus cyclosporine. Value Health. 2011 Jun;14(4):443-9
21. Kasiske BL., Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. American Journal of Transplantation 2003; 3: 178-185
22. Penforinis A, Kury-Paulin S. Immunosuppressive drug-induced diabetes. Diabetes Metab. 2006 Dec;32(5 Pt 2):539-46
23. Woodward RS, Flore MC, Machnicki G, Brennan DC. The Long-Term Outcomes and Costs of Diabetes Mellitus among Renal Transplant Recipients: Tacrolimus versus Cyclosporine. Value in Health. Volume 14, Issue 4, June 2011, Pages 443-449
24. Sacher J, Mossaheb N, Spindelegger C, et al. Effects of olanzapine and ziprasidone on glucose tolerance in healthy volunteers [published online ahead of print August 22, 2007]. Neuropsychopharmacology. 2008;33(7):1633-1641.
25. Liu XX, Zhu XM, Miao Q, Ye HY, Zhang ZY, Li YM. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a meta-analysis. Ann Nutr Metab. 2014;65(4):324-32.
26. Delaunay F, Khan A, Cintra A, Davani B, Ling ZC, Andersson A, et al. Pancreatic beta cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. J Clin Investig. 1997;100: 2094-8.)
27. Suh S and Park MK. Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus: An Important but Overlooked Problem. Endocrinol Metab (Seoul). 2017 Jun; 32(2): 180-189.)
28. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. Lancet. 1999;353(9170):2093-9.)
29. Noor MA, Seneviratne T, Aweeka FT, Lo JC, Schwarz JM , Mulligan K, Schambelan M, and Grunfeld C. Indinavir acutely inhibits insulin-stimulated glucose disposal in humans: A randomized, placebo-controlled study. AIDS. 2002 Mar 29; 16(5): F1-F8.
30. Rehman A, Setter SM, Vue MH. Drug induced glucose alteration Part 2: drug induced hyperglycemia. Diabetes Spectrum, vol 24(4); 2001. 234-238
31. Aspinall SL, Good CB, Jiang R, McCarren M, Dong D, Cunningham FE. Severe dysglycemia with the fluoroquinolones: a class effect?. Clin Infect Dis. 2009 Aug 1;49(3):402-8.
32. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, Tulloch BR, Kendall DM, Fitz-Patrick D, Ganda OP, Rosenson RS, Buse JB, Robertson DD, Sheehan JP. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. Arch Intern Med. 2002 Jul 22;162(14):1568-76.
33. John R. Guyton, Sergio Fazio, Adeniyi J. Adewale, Erin Jensen, Joanne E. Tomassini, Arvind Shah, and Andrew M. Tershakovec. Effect of Extended-Release Niacin on New-Onset Diabetes Among Hyperlipidemic Patients Treated With Ezetimibe/Simvastatin in a Randomized Controlled Trial. Diabetes Care 2012 Apr; 35(4): 857-860. <https://doi.org/10.2337/dc11-1369>
34. Goldie C, Taylor AJ, Nguyen P, McCoy C, Zhao XO, Preiss D. Niacin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. Cardiac risk factors and prevention. Heart 2016;102(3):198-203. doi:10.1136/heartjnl-2015-308055. <https://heart.bmj.com/content/102/3/198>
35. Chen L, So WY, Li SY, Cheng Q, Boucher BJ, Leung PS. Niacin-induced hyperglycemia is partially mediated via niacin receptor GPR109a in pancreatic islets. Mol Cell Endocrinol. 2015 Mar 15; 404: 56-66. doi: 10.1016/j.mce.2015.01.029. Epub 2015 Jan 23.
36. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. Lancet. 2009; 373: 929-940.
37. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet. 2010; 375: 735-742.
38. Yamakawa T, Takano T, Tanaka S, Kadosono K, Terauchi Y. Influence of pitavastatin on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. J Atheroscler Thromb. 2008; 15: 269-275.
39. Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, Matsuo H, Ishibashi S, Yada T. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. Diabetologia. 2006; 49: 1881-1892.
40. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Eur Heart J. 2007; 28 :2375-2414.
41. Brault M, Ray J, Gomez YH, Mantzoros CS, Daskalopoulou SS. Statin treatment and new-onset diabetes: a review of proposed mechanisms. Metabolism. 2014; 63: 735-745.]
42. Bhatia L, Byrne CD. There is a slight increase in incident diabetes risk with the use of statins, but benefits likely outweigh any adverse effects in those with moderate-to-high cardiovascular risk. Evidence Based Medicine. 2010; 15: 84-85.
43. Belalcazar LM, Raghavan VA, Ballantyne CM. Statin-induced diabetes: will it change clinical practice? Diabetes Care. 2009; 32: 1941-1943.
44. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. BMJ. 2013; 346: f2610.
45. Davidson MH. Pharmacotherapy: Implications of high-dose statin link with incident diabetes. Nat Rev Cardiol. 2011; 8: 543-544.
46. Chogtu B, Magazine R, and Bairy KL. Statin use and risk of diabetes mellitus. World J Diabetes. 2015 Mar 15; 6(2): 352-357.
47. Dang DK., Pucino F., Ponte CD. and Calis KA. Chapter 30 glucose and insulin dysregulation in James E. Tisdale, Douglas A. Miller. Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 2nd ed. 2010. American Society of Health-system Pharmacists 571-585, American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2018;41(Suppl.1): s15, s76, s148
48. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2018; 41(Suppl.1): s15, s76, s148
49. Roberts A., et al. Management of hyperglycemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. Diabetic Medicine. 2018. 35(8): 1011-1017.



ถ้าท่านตอบคำถามถูกต้องอย่างน้อย 7 ข้อ ท่านจะได้รับ CPE 2.5 หน่วยกิต
เลือกคำตอบที่ถูกต้องที่สุดแล้วกากบาทในกระดาษคำตอบ ส่งกลับมายังสมาคมฯ ภายในวันที่ 30 มิถุนายน 2562

เรื่อง Drugs induced hyperglycemia

- ฮอร์โมนในข้อใดที่มีผลต่อระดับน้ำตาลในเลือด โดยกีดการหลั่งของอินซูลิน
 - Epinephrine
 - Glucagon
 - Cortisol
 - Growth hormone
- การใช้ Growth Hormone (GH) พบว่ามีผลต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง โดยการกระตุ้นในเกิดการต่อต้านอินซูลิน และการยับยั้งอินซูลินในการกระตุ้นให้เก็บกลับกลูโคสที่กล้ามเนื้อลาย ปัจจัยใดบ้างที่ส่งเสริมให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง
 - การใช้ Growth Hormone (GH) ในการรักษาเป็นระยะเวลานาน
 - อายุที่มากขึ้นของผู้ป่วย หรือในกลุ่มผู้ป่วยที่สูงอายุ
 - ผู้ป่วยที่ใช้ Growth Hormone (GH) และมีภาวะอ้วนร่วมด้วย
 - ถูกทั้ง ก,ข, และ ค
- จากฐานข้อมูลศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ (Thai Vigibase) พบรายงานการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงจากยาในช่วงอายุเท่าใด
 - ตั้งแต่อายุ 10 ถึง 61 ปี
 - ตั้งแต่อายุ 10 ถึง 71 ปี
 - ตั้งแต่อายุ 10 ถึง 81 ปี
 - ตั้งแต่อายุ 10 ถึง 91 ปี
- ตามฐานข้อมูลของ Thai Vigibase ปี พ.ศ. 2528 - 2558 พบรายงานการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงจากยาชนิดใดมากที่สุด
 - Antivirals
 - Antipsychotics
 - Corticosteroids
 - Immunosuppressants
- ข้อใดเป็นบุคคลที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดปัญหาจากยาทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงได้
 - หญิงขณะตั้งครรภ์เป็นโรคความดันโลหิตสูง
 - หญิงที่มี BMI ≤ 25 kg/m²
 - หญิงอายุ 50 ปี ที่มีระดับน้ำตาลปกติแต่เป็นโรคความดัน
 - หญิงที่มีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคเบาหวาน
- ฮอร์โมนในข้อใดที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง
 - Insulin
 - Incretin
 - levothyroxine
 - Secretin
- ยาในข้อใดรบกวนการสร้างกลูโคสจากตับ
 - Propranolol
 - Olanzapine
 - Niacin
 - HCTZ
- Thiazide มีผลให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงเนื่องจากเหตุผลข้อใด
 - โดยกระบวนการ gluconeogenesis
 - โดยการต้านอินซูลิน
 - โดยลดการหลั่งอินซูลิน
 - โดยกระบวนการ gluconeogenesis ร่วมกับการต้านอินซูลิน
- ยาใดเป็นยาที่ FDA approved ว่าไม่มีคุณสมบัติในการยับยั้ง GLUT4
 - Atazanavir
 - Indinavir
 - Ritonavir
 - Abacavir
- ยารักษาโรคจิตข้อใดมีความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง
 - Aripiprazole
 - Clozapine
 - Olanzapine
 - Risperidone

สามารถตรวจสอบคะแนน CPE ตั้งแต่วันที่ 15 กรกฎาคม 2562 เป็นต้นไป ที่ www.ccpe.pharmacycouncil.org
สมาชิกสามารถนำบทความการศึกษามาได้อีกจากเว็บไซต์การศึกษามาได้อีก หรือ ทางวารสาร อย่างไม่อย่างหนึ่งได้



แบบตอบคำถามจากบทความวิชาการ

ปีที่ 18 ฉบับที่ 104 พฤษภาคม 2562

เรื่อง Drugs induced hyperglycemia

ชื่อผู้ตอบ.....เบอร์โทรศัพท์.....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม.....เลขรหัสสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมชุมชนฯ.....

กากบาท (X) ลงในช่องสี่เหลี่ยมที่เป็นคำตอบที่ถูกต้อง

บริการเฉพาะสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมชุมชนฯ (ตัดตามรอยปรุ และพับตามรอย กรุณาเย็บแม็กตรงกลาง 1 จุดเท่านั้น)

	ก.)	ข.)	ค.)	ง.)
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

