

Update on Diabetes Mellitus management focus on GLP-1 RA and SGLT-2 inhibitor

ภก. กฤติน บัณฑิตานุกูล

บทนำ

โรคเบาหวานจัดเป็นความผิดปกติทางระบบเมตาบอลิกชนิดหนึ่ง มีอาการแสดงคือการมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ซึ่งเป็นผลมาจากความผิดปกติในกระบวนการเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต ไขมัน และโปรตีน นำไปสู่การเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ เช่น microvascular complication, macrovascular complication, neuropathy, nephropathy, retinopathy และทำให้ระบบภูมิคุ้มกันผิดปกติ เกิดแผลติดเชื้อได้ง่ายแต่รักษาได้ยากทำให้ต้องมีการตัดอวัยวะบางส่วนโดยเฉพาะอย่างยิ่งเท้าและขาในอนาคต นอกจากนี้โรคเบาหวานยังเพิ่มความเสี่ยงการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด คาดการณ์ว่าความชุกของโรคเบาหวานทั่วโลกจะเพิ่มขึ้นจากร้อยละ ๒.๘ ในปี ค.ศ. ๒๐๐๐ เป็นร้อยละ ๔.๔ ในปี ค.ศ. ๒๐๓๐ โดยจำนวนประชากรที่เป็นโรคเบาหวานจะเพิ่มขึ้นจาก ๑๗๑ ล้านคนในปี ค.ศ. ๒๐๐๐ เป็น ๓๖๖ ล้านคนในปี ค.ศ. ๒๐๓๐ ซึ่งจำนวนที่เพิ่มขึ้นนี้มากกว่าร้อยละ ๕๐^๑ จากรายงานสถานการณ์กลุ่มโรคไม่ติดต่อ (noncommunicable disease; NCD) ของประเทศไทยพบว่าความชุกในการป่วยเป็นโรคเบาหวานของประชากรตั้งแต่อายุ ๑๘ ปีขึ้นไปในปี พ.ศ. ๒๕๕๗ เท่ากับร้อยละ ๘.๙ โดยเพิ่มขึ้นร้อยละ ๒๙ เมื่อเทียบกับความชุกในปี พ.ศ. ๒๕๕๒ ซึ่งมีอัตราความชุกของโรคเบาหวานเท่ากับร้อยละ ๖.๙^๒

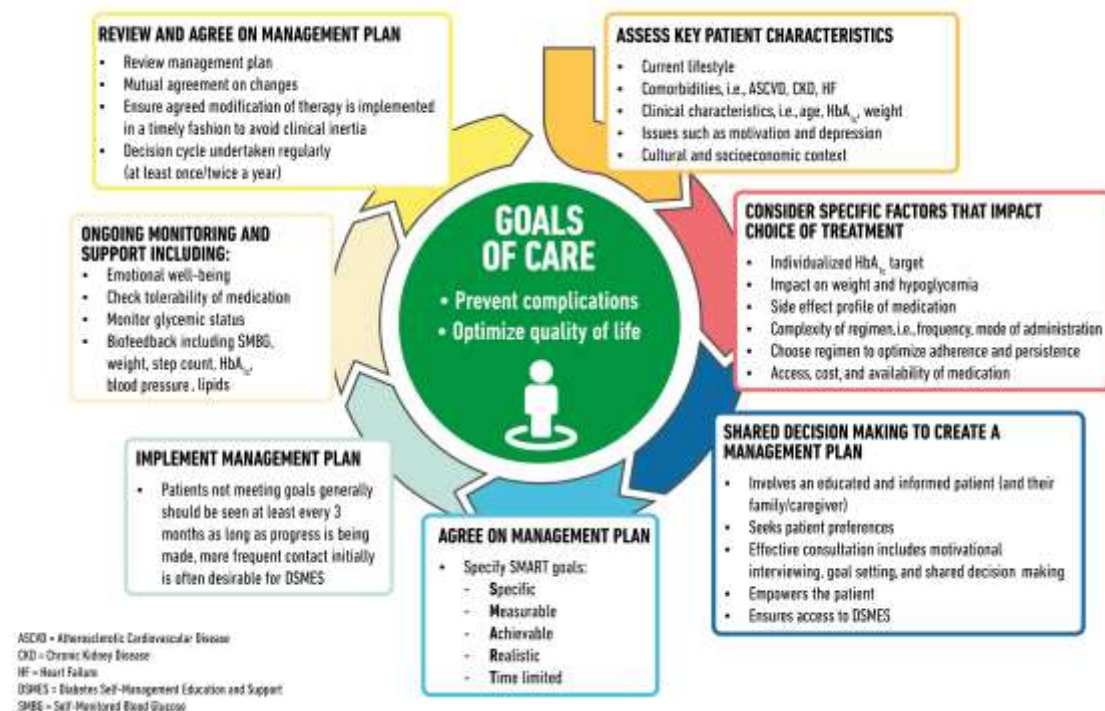
แม้ปัจจุบันจะมียาหลายชนิดเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วย แต่ยังคงมีผู้ป่วยจำนวนมากที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเป้าหมาย นอกจากนี้การดูแลผู้ป่วยเบาหวานต้องครอบคลุมถึงการป้องกันและลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยร่วมด้วย

เนื่องจากในช่วงปีที่ผ่านมา แนวทางการรักษาโรคเบาหวานของสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศอเมริกา (American Diabetes Association: ADA) และของสมาคมโรคหัวใจแห่งทวีปยุโรป (European Society of Cardiology: ESC) ได้ออกแนวทางการรักษาใหม่ที่มีการเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม โดยเฉพาะในประเด็นของการให้ยากกลุ่มใหม่ ๒ กลุ่มคือ glucagon like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA) และ sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor ดังนั้นในบทความนี้จะขอเน้นไปที่ยาทั้งสองกลุ่มดังกล่าวเป็นหลัก

แนวทางการดูแลผู้ป่วยเบาหวาน

ผู้ป่วยโรคเบาหวานทุกรายควรได้รับการทบทวนเกี่ยวกับการประวัตินิยามที่ผ่านมา, การประเมินทางจิตใจและสังคม, ภาวะแทรกซ้อน, โรคร่วมอื่น ๆ, ประวัตินิยาม, ค้นหาปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ทีมสหสาขาวิชาชีพควรร่วมกันวางแผนเพื่อควบคุมโรคเบาหวาน เป้าหมายของการรักษาโรคเบาหวานคือการป้องกันหรือชะลอภาวะแทรกซ้อน และรักษาระดับคุณภาพชีวิต บุคลากรทางการแพทย์ควรวางแผนการรักษาและเป้าหมายร่วมกันโดยให้ผู้ป่วยได้มีส่วนร่วมในการวางแผนโดยควรมีการคำนึงคุณลักษณะต่าง ๆ ของผู้ป่วยร่วมด้วยเช่น อายุ ทัศนคติ ลักษณะการรับประทานอาหาร การออกกำลังกาย วัฒนธรรม โรคร่วม หรือภาวะแทรกซ้อน เป็นต้น ดังรูปที่ ๑

การวางแผนการรักษาที่ประสบความสำเร็จ ขึ้นอยู่กับประสิทธิภาพในการสื่อสารระหว่างผู้ป่วยและบุคลากรทางการแพทย์ ผู้ป่วยควรเป็นศูนย์กลางและมีส่วนร่วมในการวางแผนการรักษา เพื่อสร้างความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยและบุคลากรทางการแพทย์ ทั้งผู้ป่วยและครอบครัวควรได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับปัจจัยที่ส่งผลต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด และแผนการรักษา รวมทั้งการปรับเปลี่ยนการดำเนินชีวิตเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด



รูปที่ ๑ แนวทางการวางแผน และการดูแลผู้ป่วยเบาหวาน โดยที่ให้ผู้ป่วยเป็นศูนย์กลาง^๓

การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ได้ตามเป้าหมาย เป็นรากฐานที่สำคัญในการดูแลผู้ป่วยโรคเบาหวาน ในการศึกษา The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม intensive (A๑C < ๖%) กับกลุ่มที่ได้รับ standard therapy ในกลุ่มผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ ๑ พบว่าในกลุ่ม intensive therapy (ค่า A๑C เมื่อสิ้นสุดการศึกษาอยู่ที่ ๗% เทียบกับ ๙% ในกลุ่ม standard therapy) จะมีการลดลงของการเกิดภาวะ microvascular complication ได้แก่ neuropathy retinopathy และ nephropathy ลงร้อยละ ๕๐-๗๖ ได้อย่างมีนัยสำคัญ^๔ และเมื่อติดตามในระยะยาวพบว่า ผลดีดังกล่าวจะยังคงอยู่แม้ว่าระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยจะสูงขึ้นใกล้เคียงกับในกลุ่ม standard therapy^๕ อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มีการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดแบบเข้มงวดมากขึ้น อาจเพิ่มความเสี่ยงการเกิดภาวะ hypoglycemia รวมทั้งการลดระดับ A๑C จาก ๗% ให้เหลือ ๖% อาจมีผลช่วยลดความเสี่ยงในการเกิด microvascular complication ได้เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย^๔ ดังนั้นการลดระดับน้ำตาลในเลือดให้ต่ำมากจนเกินไป อาจจะก่อให้เกิดผลเสียต่อผู้ป่วยมากกว่าผลดีที่จะได้รับ

จากการศึกษาแสดงให้เห็นว่า การลดระดับ A๑C ให้ใกล้เคียงค่าปกติในผู้ที่เป็นเบาหวานมาเป็นเวลานาน หรือมีโรคหัวใจและหลอดเลือดแล้ว อาจจะก่อให้เกิดผลเสียต่อผู้ป่วยมากกว่าประโยชน์ที่ได้รับ ขณะที่ผู้ป่วยเบาหวานที่อายุน้อยที่ยังไม่มีภาวะแทรกซ้อนหรือโรคร่วมอื่น ๆ อาจได้ประโยชน์

จากการควบคุมระดับน้ำตาลที่เข้มงวด (เป้าหมาย A๑C ประมาณ ๖.๕%)^{๖,๗} นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ป่วยเป็นโรคเบาหวานมาเป็นเวลานานเกิน ๒๐ ปี มีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นในผู้ที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดแบบเข้มงวด แต่ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นเบาหวานมาน้อยกว่า ๑๕ ปีจะมีอัตราการเสียชีวิตที่ลดลงในผู้ที่ได้รับ^๘ ดังนั้นในการตั้งเป้าหมายระดับ A๑C ของผู้ป่วยเบาหวานแต่ละรายควรมีการนำปัจจัยหลาย ๆ ด้านมาพิจารณาไปด้วย

แม้โรคหัวใจและหลอดเลือดจะเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยเบาหวาน แต่ข้อมูลทางวิชาการในปัจจุบันยังไม่มีความชัดเจนว่า การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานนั้นเป็นผลมาจากภาวะน้ำตาลในเลือดที่สูง หรือความเข้มงวดในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ในการศึกษา DCCT พบว่าการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมีแนวโน้มที่จะลดลง ในกลุ่มที่ได้รับ intensive therapy^๙ เช่นเดียวกับในการศึกษา UKPDS ที่แม้ว่าในกลุ่มที่ได้รับ intensive therapy จะไม่สามารถลดการเกิดผลรวมระหว่าง fatal หรือ nonfatal MI และ sudden death ได้อย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามการติดตามผลในระยะยาวประมาณ ๑๐ ปีของทั้ง ๒ การศึกษานี้พบว่า ในกลุ่มที่เคยได้รับ intensive therapy จะมีการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดลดลงประมาณ ๑๕-๕๐%^{๑๐}

ตารางที่ ๑ แสดงเป้าหมายของระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวานตามแนวทางของ ADA ๒๐๑๙^{๑๑}

ค่าทางห้องปฏิบัติการ	ค่าเป้าหมาย
- A๑C สำหรับผู้ป่วยทั่ว ๆ ไป	< ๗%
- A๑C สำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ ๒ ที่เพิ่งเป็นโรคได้ไม่นาน คาดว่าจะมีชีวิตอยู่ได้นาน หรือไม่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด	< ๖.๕%
- A๑C สำหรับผู้ที่มีภาวะ hypoglycemia รุนแรง คาดว่าจะมีชีวิตอยู่ได้อีกไม่นาน เกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวานแล้ว มีโรคร่วมหลายชนิด และเป็นโรคเบาหวานมาเป็นเวลานาน	< ๘%

ในปัจจุบันมีการศึกษาที่ในผู้ป่วยสูงอายุเพิ่มมากขึ้น พบว่าการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ได้ตามเป้าหมายจะส่งผลดีต่อผู้ป่วย ดังนั้นในผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคเบาหวานซึ่งคาดว่าจะมีชีวิตอยู่ได้จนกระทั่งได้รับผลดีจากการรักษาโรคเบาหวานระยะยาว รวมทั้งสามารถเคลื่อนไหวทำงานได้ และมีกระบวนการคิดการรับรู้เป็นปกติ อาจพิจารณาควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดโดยมีเป้าหมายเท่ากับผู้ป่วยที่มีอายุน้อย^{๑๒} ในทางตรงข้ามสำหรับผู้ป่วยที่มีการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงจากโรคเบาหวาน มีโรคร่วมที่อาจทำให้ผู้ป่วยจะมีชีวิตอยู่ได้อีกไม่นาน หรือมีความผิดปกติในกระบวนการคิดและความจำ อาจพิจารณาตั้งค่าระดับน้ำตาลในเลือดเป้าหมายที่สูงกว่าปกติ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจไม่ได้รับประโยชน์จากการป้องกันการเกิดภาวะ microvascular complication เท่าใดนัก แต่อาจเกิดผลเสียจากภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมากกว่า^{๑๒} อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังคงอาจจะเกิดภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันจากการที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงได้ ดังนั้นการตั้งเป้าหมายของระดับ

น้ำตาลในเลือด จึงไม่ควรเข้มงวดจนเกินไป ADA ได้แนะนำระดับน้ำตาลเป้าหมายในผู้สูงอายุไว้ดัง ตารางที่ ๒

ตารางที่ ๒ แสดงระดับน้ำตาลในเลือดเป้าหมายในผู้สูงอายุตามแนวทางของ ADA ๒๐๑๙^{๑๒}

ลักษณะของผู้ป่วย	A๑C	FBG	Bedtime glucose	เหตุผล
ผู้ป่วยสุขภาพดี (ไม่มีโรคร่วม หรือมีเพียงเล็กน้อย สามารถ ทำกิจกรรมต่าง ๆ ได้เองและ ระบบสมองปกติ)	<๗.๕%	๙๐-๑๓๐ mg/dl	๙๐-๑๕๐ mg/dl	ผู้ป่วยน่าจะมีชีวิตยืนยาวพอที่จะได้รับผลดีจากการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด
ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมหลายชนิด ผู้ที่จำเป็นต้องมีเครื่องมือช่วยในการ ทำกิจกรรมต่าง ๆ หรือมี การทำงานของระบบประสาท ผิดปกติเล็กน้อยถึงปานกลาง	<๘%	๙๐-๑๕๐ mg/dl	๑๐๐-๑๘๐ mg/dl	มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะ hypoglycemia หรือการล้ม ต้องใช้ ค่าใช้จ่ายในการรักษาสูง และผู้ป่วยอาจมี ชีวิตอยู่อีกไม่นานมาก
ผู้ป่วยในระยะสุดท้าย ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทำกิจกรรมต่าง ๆ ได้ด้วยตนเอง หรือหรือมีการ ทำงานของระบบประสาท ผิดปกติปานกลางถึงรุนแรง	<๘.๕%	๑๐๐-๑๘๐ mg/dl	๑๑๐-๒๐๐ mg/dl	การที่ผู้ป่วยจะมีชีวิตอีกไม่นาน ทำให้อาจไม่ได้รับประโยชน์ในการ รักษาอย่างเต็มที่

การรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ ๒

การรักษาโดยใช้ยา

The American Diabetes Association/ European Association for the Study of Diabetes^{๑๓} ได้แนะนำว่าในการเลือกยาเพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือดควรพิจารณาปัจจัยของผู้ป่วยต่าง ๆ ร่วมด้วย ได้แก่

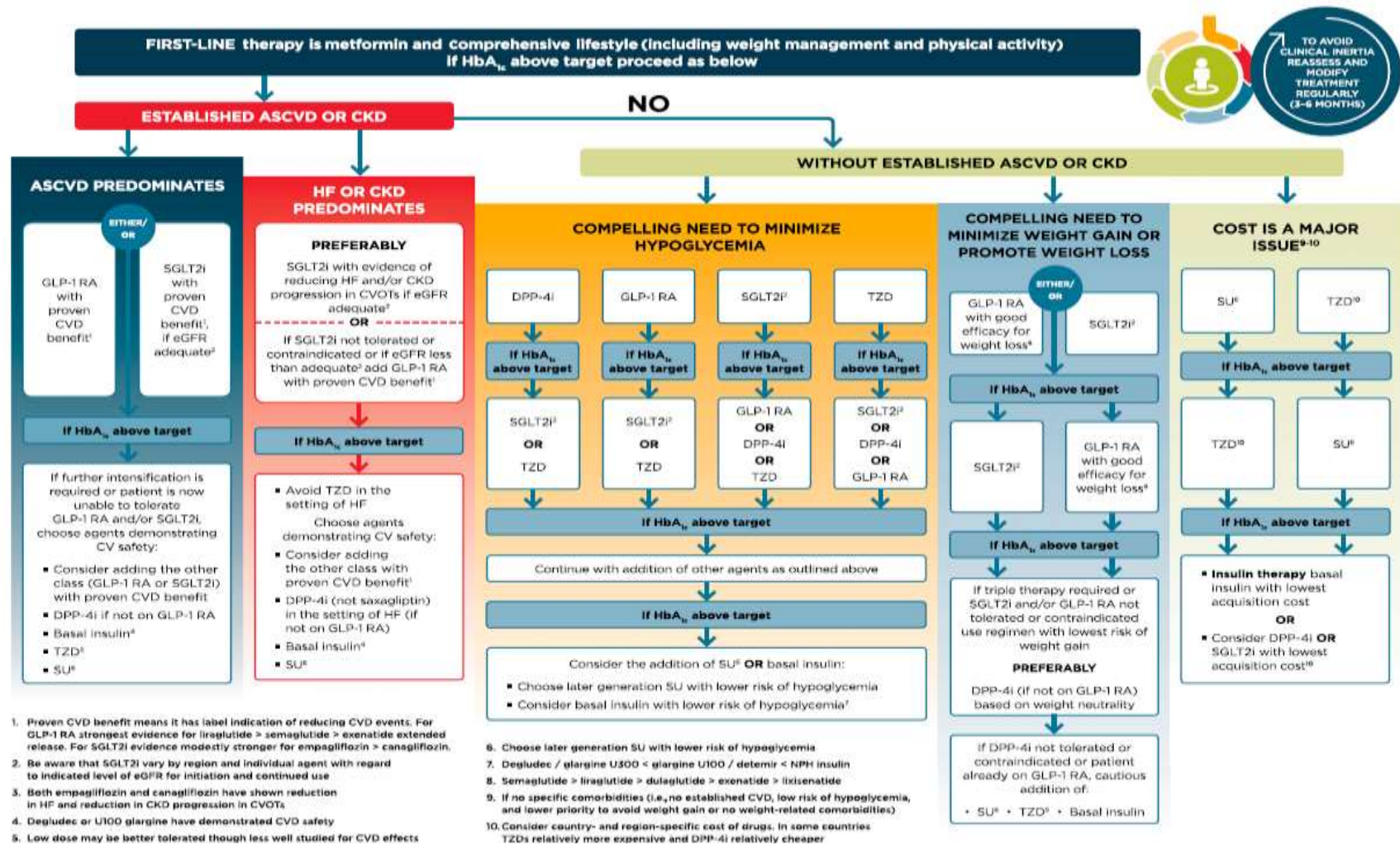
๑. โรคร่วมต่าง ๆ เช่น atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) ภาวะไตวายเรื้อรัง (chronic kidney disease; CKD) และภาวะหัวใจล้มเหลว (chronic heart failure; HF)
๒. การเกิดภาวะ hypoglycemia
๓. ผลต่อน้ำหนักตัวของผู้ป่วย
๔. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
๕. ราคา
๖. ความเห็นชอบในการใช้ยาของผู้ป่วย

ตามแนวทางการรักษาโรคเบาหวานในปี ค.ศ. ๒๐๑๙ ของ ADA ได้แนะนำว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน ควรเริ่มการรักษาด้วย metformin ร่วมกับการปรับการดำเนินชีวิตทันที หากไม่มีข้อห้ามใช้ยา^{๑๔} เนื่องจาก metformin มีหลักฐานทางวิชาการที่ชัดเจนว่ายามีประสิทธิภาพดี อาการไม่พึงประสงค์ต่ำ ราคาถูก และอาจมีผลลดการเกิด cardiovascular event

ได้ ในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการใช้ metformin การเริ่มใช้ยาควรพิจารณาปัจจัยอื่น ๆ ของผู้ป่วย ประกอบ The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ๒๐๑๒^{๑๕} แนะนำว่า metformin สามารถใช้ได้ในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไต (GFR) ≥ 45 ml/min/๑.๗๓^{๑๖} ควรมีการระมัดระวังและติดตามการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีค่า GFR อยู่ระหว่าง ๓๐-๔๔ ml/min/๑.๗๓^{๑๖} ขณะที่ไม่ควรใช้ยาในผู้ป่วยที่มีค่า GFR < 30 ml/min/๑.๗๓^{๑๖}

ผู้ป่วยเบาหวานที่มีค่า A๑C มากกว่าระดับเป้าหมาย เมื่อได้รับ metformin ในขนาดที่เหมาะสมแล้ว ควรเริ่มใช้ยาชนิดที่ ๒ โดยในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะ atherosclerosis cardiovascular disease (ASCVD), ไตวายเรื้อรัง (CKD) หรือ หัวใจล้มเหลว (HF) ร่วมด้วย ควรพิจารณาเลือกใช้ยาในกลุ่ม GLP-๑ receptor agonist หรือ SGLT-๒ inhibitor เป็นยาชนิดที่สอง ร่วมกับยา metformin^{๑๔} เนื่องจากยาทั้งสองกลุ่มที่ข้อมูลการศึกษาที่พบว่า สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานได้ สำหรับผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีภาวะ ASCVD, CKD หรือ HF ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาที่ชัดเจนว่า ยาในกลุ่มใดที่ควรเลือกใช้เป็นยาชนิดที่สองร่วมกับ metformin โดยการเลือกยาอาจจะพิจารณาจากอาการไม่พึงประสงค์, ภาวะ hypoglycemia, ผลต่อน้ำหนักตัว และราคา เป็นต้น ตามรูปที่ ๒ สำหรับการเลือกยาชนิดที่สาม ให้พิจารณาตามแนวทางการเลือกยาชนิดที่สองเช่นเดิม

สำหรับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ ๒ ที่จำเป็นต้องได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดแบบฉีด มีการศึกษาพบว่า การเพิ่ม basal insulin (อินซูลินที่ออกฤทธิ์นาน) เพื่อใช้ร่วมกับยารับประทาน สามารถช่วยในการควบคุมระดับ A๑C ได้ดี ปัจจุบันมีการศึกษาที่พบว่า การเพิ่มยาในกลุ่ม GLP-๑ receptor agonist ให้กับผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ตามเป้าหมายจากการใช้ยารับประทาน จะมีประสิทธิภาพในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่แตกต่างจากการเพิ่มยาอินซูลินให้กับผู้ป่วย อย่างไรก็ตามการใช้ GLP-๑ receptor agonist จะมีการเกิดภาวะ hypoglycemia ที่ต่ำกว่าอินซูลิน และช่วยลดน้ำหนักตัวผู้ป่วยได้ แต่มีการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารมากกว่า ดังนั้นอาจพิจารณาเริ่มใช้ยา GLP-๑ receptor agonist ก่อนการใช้อินซูลิน^{๑๔} ในผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ตามเป้าหมาย จากการใช้ยา รับประทาน ตามรูปที่ ๓



1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.

2. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use

3. Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOts

4. Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety

5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects

6. Choose later generation SU with lower risk of hypoglycemia

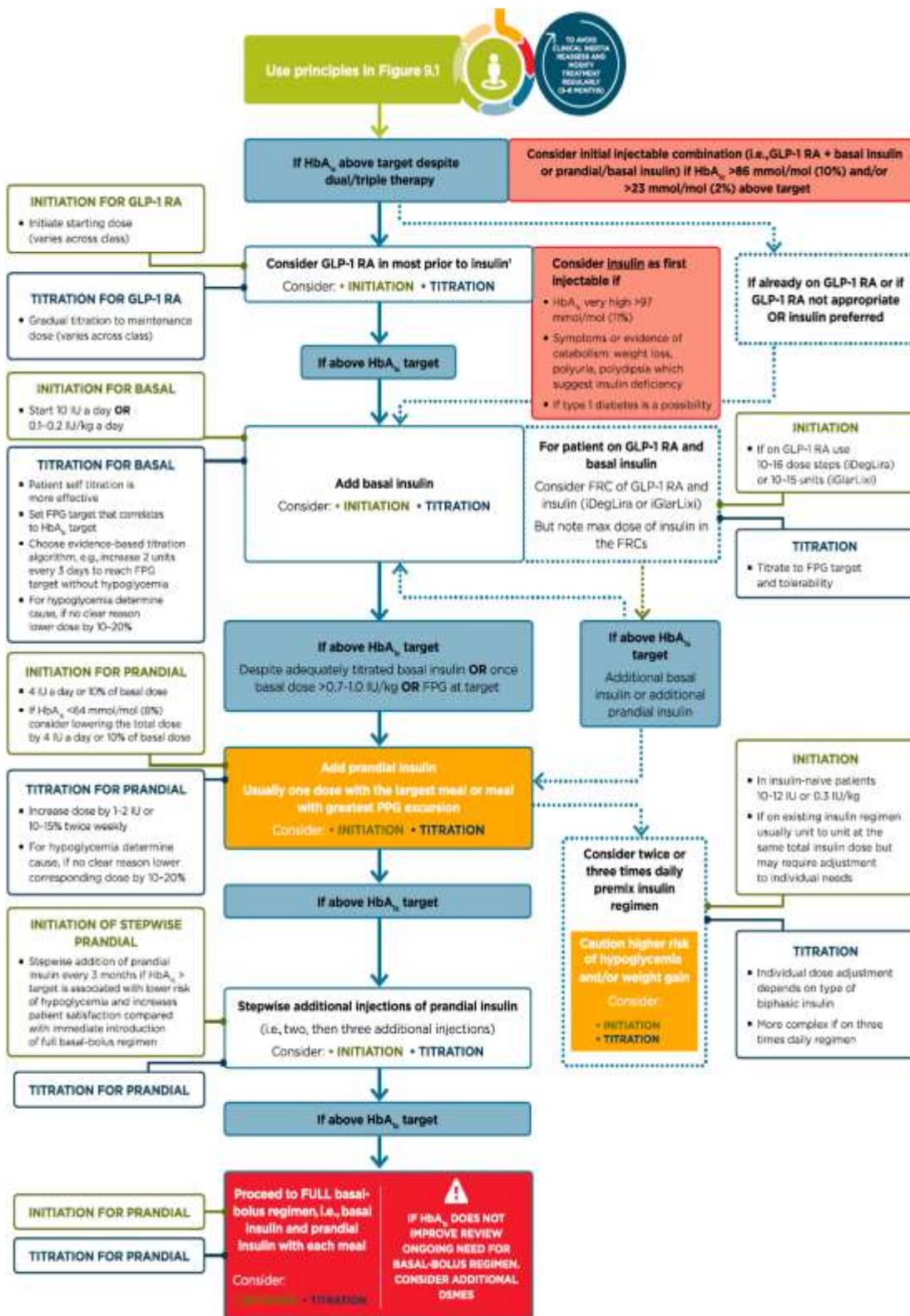
7. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin

8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide

9. If no specific comorbidities (i.e., no established CVD, low risk of hypoglycemia, and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)

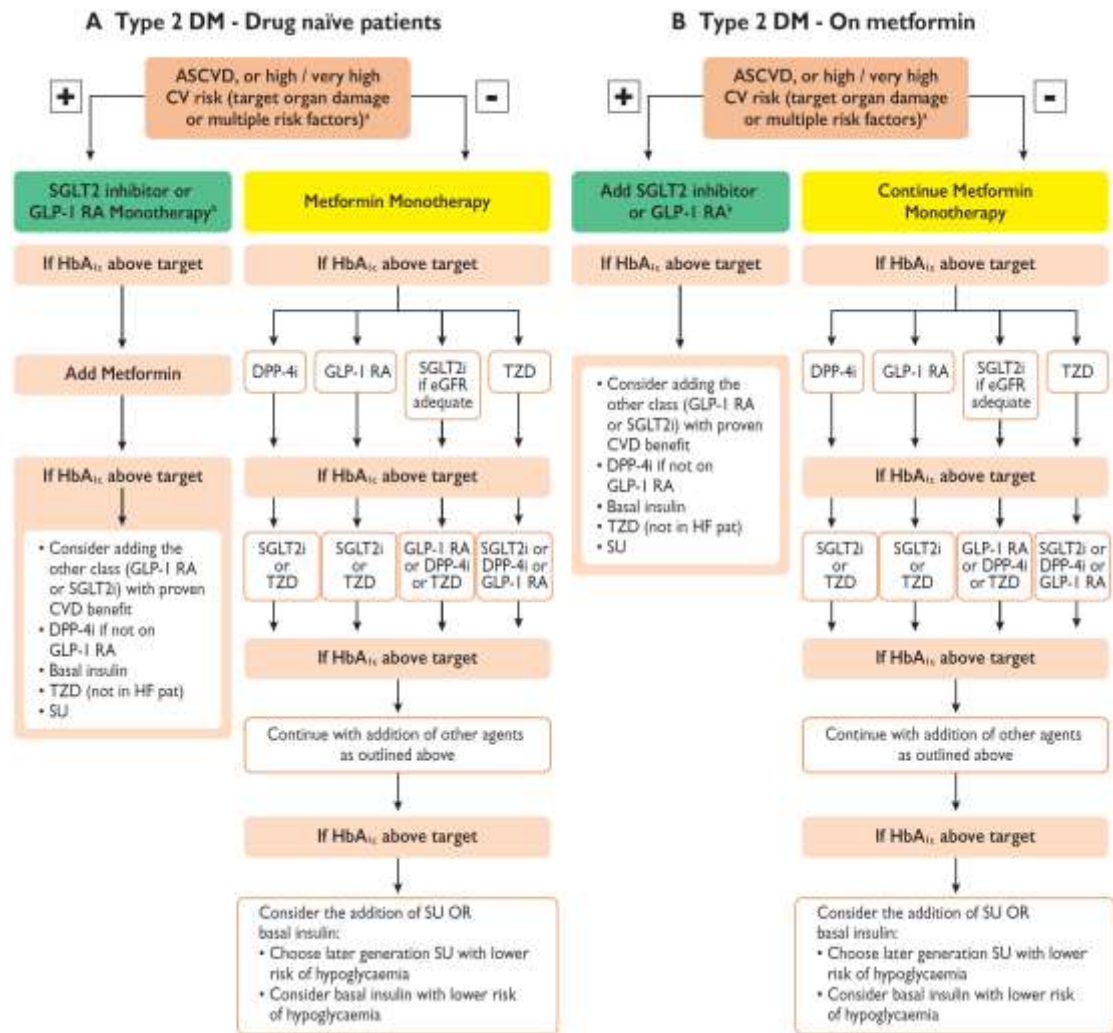
10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

รูปที่ ๒ การเลือกใช้อาลกระดับน้ำตาลในเลือด ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ ๒^{๑๔}



รูปที่ ๓ การเลือกใช้อาตรระดับน้ำตาลในเลือดชนิดฉีด ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ ๒^{๑๔}

สมาคมโรคหัวใจแห่งทวีปยุโรปได้จัดทำแนวทางการรักษาผู้ป่วยเบาหวานปี ค.ศ. ๒๐๑๙^{๑๖} โดยได้แนะนำว่า จากการที่การศึกษาของยาในกลุ่ม GLP-๑ receptor agonist และ SGLT-๒ inhibitors แสดงให้เห็นถึงผลดีในการลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความเสี่ยงสูง จึงควรเลือกใช้ในสองกลุ่มนี้ ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีประวัติเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือมีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด เช่น ผู้ป่วยเบาหวานที่มีการเกิดภาวะแทรกซ้อน หรือมีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดหลายปัจจัย ไม่ว่าจะผู้ป่วยรายนั้น จะได้รับการรักษาด้วย metformin อยู่ก่อนหรือไม่ก็ตาม^{๑๖} โดยเฉพาะ liraglutide และ empagliflozin ที่มีหลักฐานทางวิชาการที่ชัดเจน ในการลดการเสียชีวิต โดยผลดีของการใช้ GLP-๑ receptor agonist น่าจะเป็นผลมาจากการลด arteriosclerosis-related events ขณะที่ผลดีของ SGLT-๒ inhibitors น่าจะเกี่ยวข้องกับภาวะหัวใจล้มเหลว ในผู้ป่วยเบาหวานที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัย และไม่มีประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในระดับปานกลาง ผลการศึกษาจาก UKPDS พบว่า metformin อาจจะช่วยลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ ดังนั้นในการเลือกใช้ยา เพื่อลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวาน ควรพิจารณาตามประวัติการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วย ดังรูปที่ ๔



รูปที่ ๔ แนวทางการใช้ยาลดน้ำตาลในเลือดของ ESC ๒๐๑๙^{๑๖}

การพิจารณาเลือกใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด ควรพิจารณาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย และควรคำนึงถึงประสิทธิภาพในการลดน้ำตาลของยา กลไกการออกฤทธิ์ ความเสี่ยงในการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ผลต่อน้ำหนักตัว อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ความสะดวกในการใช้ยา และราคา รวมด้วย

ตารางที่ ๓ ประสิทธิภาพในการลด A๑C ของยาลดน้ำตาลในเลือดแต่ละชนิด^{๑๔}

การรักษา	ประสิทธิภาพในการลด A๑C
Insulin	๑.๕-๓.๕%
Metformin	๑-๒%
Sulfonylureas	๑-๒%
Meglitinides	๑-๑.๕%
Thiazolidinedione	๐.๕-๑.๔%
Alpha-glucosidase inhibitors	๐.๔-๐.๘%
DPP-๔ inhibitors	๐.๕-๐.๙%
GLP-๑ analogues	๐.๘-๒%

SGLT-2 inhibitors	๐.๔-๐.๙%
-------------------	----------

ผลการรักษาของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ต่อ cardiovascular outcome

SGLT2 inhibitors ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ sodium-glucose cotransporter ๒ ซึ่งพบบริเวณท่อไตส่วนต้น (proximal convoluted tubule) ของหน่วยไต (nephron) โดย SGLT๒ เป็นตัวขนส่งที่มีหน้าที่ในการดูดกลับกลูโคสที่กรองผ่าน glomerulus กลับเข้าสู่ร่างกาย ดังนั้นเมื่อยา ยับยั้ง SGLT-๒ จึงส่งผลให้ร่างกายไม่สามารถดูดกลับกลูโคสจากปัสสาวะได้ ปริมาณกลูโคสที่ถูกขับออกทางปัสสาวะจึงเพิ่มขึ้น และทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ dapagliflozin, empagliflozin และ canagliflozin^{๑๔,๑๗}

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type ๒ Diabetes (EMPA-REG OUTCOME) เป็นการศึกษาระบบ randomized, double-blind เพื่อประเมินผลของยา empagliflozin ๑๐ mg และ ๒๕ mg ต่อการเกิด cardiovascular outcome ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดแล้ว เปรียบเทียบกับยาหลอก การศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมจำนวน ๗,๐๒๐ ราย มีอายุเฉลี่ย ๖๓ ปี ประมาณครึ่งหนึ่งจะมีประวัติเป็นโรคเบาหวานมานานเกิน ๑๐ ปี โดยทำการติดตามผลเป็นเวลาเฉลี่ย ๓.๑ ปี พบว่า empagliflozin สามารถลดการเกิดผลรวมของ MI, stroke และ cardiovascular death ได้ร้อยละ ๑๔ (HR ๐.๘๖; ๙๕% CI ๐.๗๔-๐.๙๙), ลดการเกิด cardiovascular mortality ได้ร้อยละ ๓๘ (HR ๐.๖๒; ๙๕% CI ๐.๔๙-๐.๗๗) และลดการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุได้ร้อยละ ๓๒ (HR ๐.๖๘; ๙๕% CI ๐.๕๗-๐.๘๒) นอกจากนี้พบว่ายาสามารถลดการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลจากภาวะ HF ได้ร้อยละ ๓๕ (HR ๐.๖๕; ๙๕% CI ๐.๕๐-๐.๘๕) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก^{๑๘} โดยเริ่มเห็นการเกิดผลลัพธ์ต่าง ๆ จากการใช้ empagliflozin แตกต่างจากยาหลอกตั้งแต่วันที่ ๖ เดือนแรกของการใช้ยา

CANVAS programme เป็นการรวมข้อมูลของการศึกษาสองการศึกษาได้แก่ CANVAS และ CANVAS-R โดยทำการสุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดจำนวน ๑๐,๑๔๒ ราย ให้ได้รับยา canagliflozin ๑๐๐-๓๐๐ mg ต่อวัน หรือยาหลอก หลังจากติดตามเป็นระยะเวลาเฉลี่ย ๓.๑ ปี พบว่า canagliflozin สามารถลดการเกิดผลรวมของ death from cardiovascular causes, nonfatal MI หรือ nonfatal stroke ได้อย่างมีนัยสำคัญร้อยละ ๑๔ (HR ๐.๘๖; ๙๕% CI ๐.๗๕-๐.๙๗) แต่ไม่สามารถลดการเกิด cardiovascular mortality และการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุได้ canagliflozin สามารถลดการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้เช่นเดียวกับ empagliflozin (HR ๐.๖๗; ๙๕% CI ๐.๕๒-๐.๘๗)^{๑๙} นอกจากนี้มีการศึกษาของยา canagliflozin เพื่อติดตามผลต่อการเกิด renal outcome ในผู้ป่วยเบาหวาน (CREDESCENCE trial) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ double-blind, randomized trial ทำการสุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ ๒ ที่มีภาวะไตวายเรื้อรัง (eGFR ๓๐-๙๐ ml/min/๑.๗๓^๒) ร่วมกับโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (albumin (mg) to creatinine (g) ratio > ๓๐๐-๕๐๐) และได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม renin-angiotensin blockade ร่วมด้วย ผู้เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับ canagliflozin ๑๐๐ mg ต่อวันหรือยาหลอก การศึกษานี้ต้องหยุดก่อนกำหนดเมื่อสุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษามีจำนวน ๔,๔๐๑ ราย และทำการติดตามเป็นระยะเวลาประมาณ ๒.๖๒ ปี โดยผู้เข้าร่วมการศึกษามีอายุเฉลี่ยประมาณ ๖๓ ปี , มีประวัติเป็นโรคเบาหวานมานาน ๑๖ ปี, ค่า A๑C เฉลี่ย ๘.๓%, ค่า eGFR ๕๖.๒ ml/min/๑.๗๓^๒ และค่า albumin to creatinine ratio เฉลี่ย ๙๒๗ mg/g เนื่องจากในกลุ่มที่ได้รับ canagliflozin มี

การเกิด primary outcome ซึ่งได้แก่ผลรวมของการเกิด ไตวายระยะสุดท้าย (dialysis, transplantation, or a sustained estimated GFR of < 15 ml per minute per 1.73 m²), การมีระดับ creatinine ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่า หรือการเสียชีวิตจากโรคไตหรือหัวใจและหลอดเลือดลดลงร้อยละ 30 (HR 0.70; 95% CI 0.59-0.82)^{๒๐} เมื่อพิจารณาเฉพาะการเกิดไตวายระยะสุดท้าย, การมีระดับ creatinine ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่า หรือการเสียชีวิตจากโรคไตพบว่าการเกิดลดลงร้อยละ 34 ในกลุ่มที่ได้รับ canagliflozin (HR 0.66; 95% CI 0.53-0.81) ในกลุ่มที่ได้รับยาจะมีการเกิดไตวายระยะสุดท้ายลดลงร้อยละ 32 (HR 0.68; 95% CI 0.54-0.86) นอกจากนี้การได้รับ canagliflozin สามารถลดการเกิดผลรวมของ cardiovascular death, MI หรือ stroke ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว

การศึกษาล่าสุดของยาในกลุ่มนี้คือ DECLARE-TIMI ๕๘ ซึ่งสุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่มีประวัติหรือความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดจำนวน ๑๗,๑๖๐ รายให้ได้รับ dapagliflozin ๑๐ mg ต่อวันหรือยาหลอก ติดตามเป็นระยะเวลาเฉลี่ย ๔.๒ ปี ผู้เข้าร่วมการศึกษามีอายุเฉลี่ย ๖๔ ปี ป่วยเป็นเบาหวานมาประมาณ ๑๐ ปี และมีค่า A๑C เฉลี่ย ๘.๓% ผู้เข้าร่วมการศึกษาประมาณร้อยละ ๔๐ มีประวัติเป็น ASCVD โดยเป็นการเกิดที่หลอดเลือดหัวใจประมาณร้อยละ ๓๐ พบว่า dapagliflozin สามารถลดผลรวมของ cardiovascular death และการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้ร้อยละ ๑๗ (HR 0.83; 95% CI 0.73-0.95) โดยเป็นผลมาจากการลดการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวลงร้อยละ ๒๗ (HR 0.73; 95% CI 0.61-0.88) แต่ไม่ลดการเกิด cardiovascular death แต่พบว่าการเกิดผลรวมของ cardiovascular death, MI หรือ ischemic stroke ไม่แตกต่างจากยาหลอก (HR 0.93; 95% CI 0.84-1.03)^{๒๑}

จากการศึกษาทั้ง ๓ การศึกษาข้างต้น แสดงถึงความแตกต่างในการเกิดผลลัพธ์จากการศึกษาบางประการ โดยพบว่าการศึกษา EMPA-REG OUTCOME การใช้ empagliflozin สามารถลดการเกิด cardiovascular death ได้ ขณะที่การศึกษา CANVAS และ DECLARE-TIMI ๕๘ การใช้ SGLT-๒ inhibitor ไม่มีผลลดการเกิด cardiovascular death ซึ่งอาจเป็นผลมาจากความแตกต่างของประชากรที่ถูกสุ่มเข้าสู่การศึกษา โดยใน EMPA-REG OUTCOME ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดมีประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือดแล้ว แต่ใน CANVAS และ DECLARE-TIMI ๕๘ จะมีเพียงร้อยละ ๖๐ และ ๔๐ ตามลำดับ ซึ่งมีความเสี่ยงในการเกิด cardiovascular death ต่ำกว่า จึงอาจทำให้ในการศึกษา EMPA-REG OUTCOME สามารถลดการเกิดผลลัพธ์ดังกล่าวลงได้อย่างชัดเจนมากกว่า

นอกจากผลในการลดน้ำตาลกลูโคส SGLT-๒ inhibitors สามารถช่วยลดความดันโลหิต และลดน้ำหนักตัวได้ แต่ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้แก่ ปัสสาวะบ่อย, เพิ่มความเสี่ยงการติดเชื้อในระบบสืบพันธุ์และทางเดินปัสสาวะ, อาจมีผลเพิ่ม LDL, เพิ่ม creatinine ได้ชั่วคราว, มีรายงานการเกิด amputation จากการใช้ยา, เพิ่มความเสี่ยงในการขาดน้ำ รวมถึงอาจทำให้เกิดภาวะ euglycemic diabetes ketoacidosis ได้^{๒๔}

ผลการรักษาของยาในกลุ่ม GLP-๑ receptor agonists ต่อ cardiovascular outcome

incretin เป็นฮอร์โมนในทางเดินอาหาร โดยในร่างกายมี ๒ ชนิดได้แก่ glucagon-like peptide ๑ (GLP-๑) และ glucose dependent insulinotropic polypeptide (GIP) ปกติจะถูก

กระตุ้นให้หลั่งจากลำไส้เมื่อมีรับประทานอาหาร อย่างไรก็ตาม GLP-1 มีครึ่งชีวิตสั้นประมาณ 3-5 นาที เนื่องจากร่างกายหลั่งเอนไซม์ dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) มาทำลาย incretin จึงมีการคิดค้นยาที่มีฤทธิ์เหมือน GLP-1 แต่ทนต่อการถูกทำลายจาก DPP-4 ทำให้ออกฤทธิ์อยู่ได้นาน ยาที่มีผลควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดโดยกระตุ้น การสังเคราะห์และหลั่งอินซูลิน ตามระดับน้ำตาลในเลือด ลดการหลั่งกลูคากอน จึงส่งผลลดการสร้างกลูโคสที่ตับ นอกจากนี้ยังมีผลลดการบีบตัวของกระเพาะ ยืดเวลาที่ทำให้กระเพาะอาหารว่างนานขึ้น (delay gastric emptying) และลดความอยากอาหารโดยออกฤทธิ์ที่ศูนย์ความอยากอาหารที่ไฮโปทาลามัสในสมอง^{๑๔,๒๒} ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ exenatide, lixisenatide, liraglutide, dulaglutide, albiglutide และ semaglutide

ข้อมูลการศึกษาผลต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดทางของยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonist พบว่ายาลิราглуทิด และ เซมาглуทิด สามารถลดการเกิด major adverse cardiovascular events ได้ แต่ exenatide และ lixisenatide ไม่มีผลดังกล่าว

The Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results: A Long Term Evaluation (LEADER) เป็นการศึกษาแบบ randomized double-blind เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยาลิราглуทิด ๑.๘ mg ต่อการเกิด cardiovascular outcome เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ ๒ ที่มีประวัติเป็นโรคหัวใจแล้ว หรือมีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคหัวใจ จำนวน ๙,๓๔๐ ราย ผู้เข้าร่วมการศึกษามีอายุเฉลี่ย ๖๔ ปี และมีประวัติเป็นโรคเบาหวานมาประมาณ ๑๓ ปี ค่า A๑C เฉลี่ย ๘.๗% ผลการศึกษาพบว่าเมื่อติดตามเป็นระยะเวลาประมาณ ๓.๘ ปี กลุ่มที่ได้รับยาลิราглуทิด จะมีการเกิดผลรวมของ MI, stroke, หรือ cardiovascular death น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกประมาณร้อยละ ๑๓ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR, ๐.๘๗; ๙๕% CI ๐.๗๘-๐.๙๗) ลิราглуทิด สามารถลดการเกิด cardiovascular death ได้ร้อยละ ๒๒ (HR, ๐.๗๘; ๙๕% CI ๐.๖๖-๐.๙๓) และลดการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุร้อยละ ๑๕ (HR, ๐.๘๕; ๙๕% CI ๐.๗๔-๐.๙๗) อย่างไรก็ตาม ยาไม่มีผลในการลดการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว^{๒๓}

SUSTAIN-๖ เป็นการศึกษาผลของยาอีกชนิดหนึ่งในกลุ่ม GLP-1 receptor agonist ที่แสดงให้เห็นประสิทธิภาพในการลดโรคหัวใจและหลอดเลือด ผู้ป่วยเบาหวานที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดจำนวน ๓,๒๙๗ ราย ซึ่งน้อยกว่าในการศึกษา LEADER ค่อนข้างมาก โดยผู้เข้าร่วมการศึกษ将被สุ่มให้ได้รับ semaglutide ๐.๕-๑ mg ฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้ง หรือได้รับยาหลอก หลังจากติดตามเป็นระยะเวลาประมาณ ๒.๑ ปี กลุ่มที่ได้รับ semaglutide สามารถลดการเกิด primary outcome คือผลรวมของการเกิด first occurrence of death from cardiovascular causes, nonfatal MI หรือ nonfatal stroke ได้ร้อยละ ๒๖ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR ๐.๗๔; ๙๕% CI ๐.๕๘-๐.๙๕) โดยเป็นผลมาจากการลดลงของ non-fatal stroke เป็นหลัก ขณะที่การเกิดการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และการเกิด non-fatal MI ไม่แตกต่างกัน^{๒๔}

ปัจจุบันยังไม่มีเหตุผลที่อธิบายได้อย่างชัดเจนว่าเหตุใดการใช้ liraglutide และ semaglutide สามารถลดการเกิด major adverse cardiovascular event ได้ แต่ exenatide และ lixisenatide ไม่เห็นผลดังกล่าว ทั้งนี้อาจเป็นผลมาจากความแตกต่างของประชากรในการศึกษา หรือการออกแบบการศึกษา รวมทั้งโครงสร้างที่มีความแตกต่างกันของยาในกลุ่ม GLP-1

ยา GLP-๑ RA สามารถช่วยลดความดันโลหิต และลดน้ำหนักตัวได้ แต่ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้แก่ คลื่นไส้, เบื่ออาหาร, อาจทำให้เกิด acute pancreatitis และมีรายงานการเกิด medulla thyroid tumor ในสัตว์ทดลอง^{๑๔}

สรุป

ในปัจจุบันแนวทางการรักษาโรคเบาหวานของ ADA และ ESC ในปี ค.ศ. ๒๐๑๙ ได้มีการเปลี่ยนแปลงคำแนะนำในการเลือกใช้ยาเพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือด โดยยาที่ใช้เป็นทางเลือกแรก อาจยังพิจารณาเป็น metformin แต่ในลำดับต่อมาอาจพิจารณาเลือกใช้ยาในกลุ่ม GLP-๑ RA หรือ SGLT-๒ inhibitor โดยเฉพาะในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคไตวายเรื้อรัง หรือภาวะหัวใจล้มเหลว เนื่องจากมีหลักฐานทางวิชาการที่พบว่า ยาทั้งสองกลุ่มสามารถช่วยลดการเกิดความผิดปกติต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงอาจลดการเสียชีวิตได้

เอกสารอ้างอิง

๑. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year ๒๐๐๐ and projections for ๒๐๓๐. *Diabetes Care*. ๒๐๐๔ May;๒๗(๕):๑๐๔๗-๕๓.
๒. เว็บไซต์สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย. รายงานสถานการณ์โรค NCDs ฉบับที่ ๒ “Kick off the goals”. Available at: <http://www.dmthai.org/statistic/๑๘๔๖>. [Accessed May ๑๖, ๒๐๑๗]
๓. American Diabetes Association. ๔. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-๒๐๑๙. *Diabetes Care*. ๒๐๑๙ Jan;๔๒(Suppl ๑):S๓๔-S๔๕.
๔. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* ๑๙๙๓;๓๒๙:๙๗๗-๙๘๖.
๕. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type ๑ diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* ๒๐๐๐;๓๔๒:๓๘๑-๓๘๙.
๖. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type ๒ diabetes. *N Engl J Med* ๒๐๐๘;๓๕๘:๒๕๔๕-๒๕๕๙.
๗. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type ๒ diabetes. *N Engl J Med* ๒๐๐๘;๓๕๘:๒๕๖๐-๒๕๗๒.

୧୫. Duckworth WC, Abaira C, Moritz TE, Davis SN, Emanuele N, Goldman S, et al. The duration of diabetes affects the response to intensive glucose control in type ୨ subjects: the VA Diabetes Trial. *J Diabetes Complications* ୨୦୧୧;୨୫:୩୫୫-୩୬୧.
୧୬. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type ୨ diabetes. *Diabetes Care*. ୨୦୦୭;୩୦:୧୧୧୫-୧୧୧୯.
୧୭. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. ୧୦-year follow-up of intensive glucose control in type ୨ diabetes. *N Engl J Med* ୨୦୦୯;୩୬୦:୧୩୬୩-୧୩୭୩.
୧୮. American Diabetes Association. ୬. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-୨୦୧୧. *Diabetes Care*. ୨୦୧୧ Jan;୩୪(Suppl ୧):S୬୧-S୬୭.
୧୯. American Diabetes Association. ୧୨. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-୨୦୧୧. *Diabetes Care*. ୨୦୧୧ Jan;୩୪(Suppl ୧):S୯୩-S୯୯.
୨୦. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycemia in type ୨ diabetes, ୨୦୧୧. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* ୨୦୧୧;୩୪:୨୬୬୯-୨୭୩୧.
୨୧. American Diabetes Association. ୧୨. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-୨୦୧୧. *Diabetes Care*. ୨୦୧୧ Jan;୩୪(Suppl ୧):S୯୩-S୯୯.
୨୨. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). CKD Work Group. KDIGO ୨୦୧୨ Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. ୨୦୧୩;୩(Suppl):୧-୧୫୦. Available at: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/ckd.php.
୨୩. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al; ESC Scientific Document Group. ୨୦୧୧ ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*, ehz୫୫୬, <https://doi.org/୧୦.୧୦୧୩/eurheartj/ehz୫୫୬>
୨୪. Meier JJ. GLP-୧ receptor agonists for individualized treatment of type ୨ diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. ୨୦୧୨;୮(୧୨):୩୫୫-୩୬୧.
୨୫. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type ୨ diabetes. *N Engl J Med* ୨୦୧୫;୩୧୩:୨୧୧୩-୨୧୨୧.

18. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Aug 3;376(6):644-656.
19. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 2018 Jun 7;378(24):2201-2211.
20. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2018 Jan 18;378(3):309-319.
21. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Drug Des Devel Ther. 2018;12:1085-1090.
22. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:311-322.
23. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Nov 3;375(19):1825-1835.

