REVIEWS

Pharmacotherapy of Type 2 Diabetes Mellitus

Sirichai Adisakwattana[1], Sirintorn Yibchok-anan[2], Sumana Chompootaweep[3]

[1]*Interdepartment of Pharmacology, Graduate School,*
[2]*Department of Pharmacology, Faculty of Veterinary Science,*
[3]*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine,*
Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.

Abstract

Diabetes mellitus and its complications constitute a major health problem in modern societies. The prevalence of the disease has increased dramatically every year. Successful treatment of diabetes involves changing life style such as exercise and physical activity, reducing body weight with diet and behavioral modifications, and using pharmacological agents. Currently, there are at least six distinct classes of antidiabetic agents available. Each class displays unique pharmacologic properties. Insulin and insulin analogues are used for treatment of both type 1 and type 2 diabetes mellitus. Sulfonylureas stimulate the production and release of insulin. The meglitinide is nonsulfonylurea agent that also works as insulin secretagogue. Unlike sulfonylureas, meglitinide requires the presence of glucose to close ATP-sensitive K^+ channels and subsequently induces calcium influx. Adverse effects including hypoglycemia and cardiovascular complications are probably less pronounced than that caused by the sulfonylureas. Metformin reduce hepatic glucose and increase peripheral glucose utilization. Alpha glucosidase inhibitor, acarbose, delays carbohydrate absorption and reduces postprandial hyperglycemia by inhibition of brush border enzyme in proximal small intestine. Thiazolidinedione activates peroxisome proliferator-activated receptor gamma, leading to improve insulin sensitivity predominantly at skeletal muscles and adipose tissue, decrease serum LDL cholesterol, and increase serum HDL cholesterol. In recent clinical trials, the new drugs of diabetes therapy such as pramlintide, glucagon like peptide-1 have been shown to slow down gastric emptying time, suppress glucagon secretion and food intake.

Key words : diabetes mellitus, insulin, metformin, metiglinide, alpha glucosidase inhibitor, thiazolidinedione, pramlintide, glucagon like peptide-1

Address correspondence and reprint requests to: Sirichai Adisakwattana, Interdepartment of Pharmacology, Graduate School, Chulalongkorn university, Bangkok 10330, Thailand.

การบำบัดผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ด้วยยา

สิริชัย อดิศักดิ์วัฒนา[1], ผศ.สพ.ญ.ดร. ศิรินทร หยิบโชคอนันต์ [2], รศ.พญ. สุมนา ชมพูทวีป[3]

[1]สหสาขาวิชาเภสัชวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย, [2]ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์,
[3]ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

โรคเบาหวานเป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติทางระบบเมตาบอลิสมของร่างกายที่รักษาไม่หายขาด ส่งผลเสียต่อคุณภาพชีวิตและสังคมเป็นอันมาก ปัจจุบันผู้ป่วยเบาหวานมีจำนวนเพิ่มสูงขึ้นทุกปี ในการรักษาโรคเบาหวานอย่างมีประสิทธิภาพ ผู้ป่วยจำเป็นต้องปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตบางประการ เช่น การควบคุมอาหาร ออกกำลังกายเป็นประจำ รวมทั้งการใช้ยาควบคู่กันไป ปัจจุบันยารักษาโรคเบาหวานแบ่งออกได้อย่างน้อย 6 กลุ่ม แต่ละกลุ่มออกฤทธิ์แตกต่างกัน คือ อินซูลินและ insulin analogue ใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยเบาหวานทั้งชนิดที่ 1 และ ชนิดที่ 2 ยาในกลุ่ม sulfonylureas ออกฤทธิ์กระตุ้นการสร้างและหลั่งฮอร์โมนอินซูลินเข้าสู่กระแสเลือด meglitinide เป็นยาในกลุ่ม nonsulfonylurea ออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินโดยกลไกการออกฤทธิ์คล้ายคลึงกับยาในกลุ่ม sulfonylureas แต่พบอาการไม่พึงประสงค์ เช่น การลดน้ำตาลในกระแสเลือด และผลเสียต่อระบบหัวใจต่ำกว่ายากลุ่ม sulfonylureas metformin ออกฤทธิ์ลดการสร้างกลูโคสจากตับ และเพิ่มประสิทธิภาพให้เซลล์สามารถนำกลูโคสไปใช้ได้ดีขึ้น alpha glucosidase inhibitor เช่น acarbose ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ glucosidase ที่บริเวณ brush border ในลำไส้เล็ก ทำให้การดูดซึมคาร์โบไฮเดรตช้าลง และลดภาวะน้ำตาลสูงในกระแสเลือดภายหลังรับประทานอาหาร thiazolidinedione เป็นยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้น PPARγ ส่งผลให้เซลล์กล้ามเนื้อและเซลล์ไขมันเพิ่มความไวต่อฮอร์โมนอินซูลินในการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์มากยิ่งขึ้น รวมทั้งลดระดับ LDL และเพิ่ม HDL cholesterol ความก้าวหน้าในการรักษาโรคเบาหวานแนวใหม่ซึ่งกำลังอยู่ระหว่างการทดลองทางคลินิก คือ การใช้ pramlintide และ glucagon like peptide-1 (GLP-1) ในการรักษาโรคเบาหวาน ยาดังกล่าวออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกลูคากอนจากตับอ่อน เพิ่ม gastric emptying time ส่งผลให้ความต้องการรับประทานอาหารของผู้ป่วยลดต่ำลง

คำสำคัญ : เบาหวาน, อินซูลิน, metformin, metiglinide, alpha glucosidase inhibitor, thiazolidinedione, pramlintide, glucagon like peptide-1

บทนำ

โรคเบาหวานเป็นภาวะที่เมตาบอลิสึมของร่างกายผิดปกติไปโดยตับอ่อนไม่สามารถสร้างอินซูลินให้เพียงพอต่อการเปลี่ยนแปลงระดับน้ำตาลจากกระแสเลือด ในปัจจุบันโรคเบาหวานเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ เนื่องจากโรคนี้ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ ส่งผลให้เกิดโรคแทรกซ้อนอื่นได้อีก ร้อยละ 4 ของประชากรโลกทั้งหมดเป็นโรคเบาหวานและมีแนวโน้มสูงขึ้นทุกปี[1] ในปี ค.ศ. 1995 ภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้พบว่าจำนวนผู้ป่วยโรคเบาหวานมีร้อยละ 20 และคาดการณ์ในปี ค.ศ. 2025 ภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้จะมีผู้ป่วยสูงถึงร้อยละ 27 และจะเป็นภูมิภาคที่มีผู้ป่วยโรคเบาหวานมากที่สุด[2]

สำหรับประเทศไทยมีรายงานการศึกษาถึงจำนวนผู้ป่วยโรคเบาหวานจากกระทรวงสาธารณสุข พบจำนวน 33.3 คนในจำนวน 100,000 คน ในปี ค.ศ. 1985 และสูงถึง 147.2 คนในจำนวน 100,000 คนในปี ค.ศ. 1997[3]

โรคเบาหวานแบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ type 1 หรือ insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) และ type 2 หรือ non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) ลักษณะสำคัญของโรคเบาหวาน type 1 คือ ภาวะภูมิคุ้มกันของร่างกายจะทำลาย β-cell ในตับอ่อนทำให้ไม่สามารถสร้างอินซูลินหรือสามารถสร้างขึ้นเพียงเล็กน้อย มักพบผู้ป่วยเป็นเด็ก มักพบโรคบกพร่องทางภูมิคุ้มกันอื่นๆร่วมด้วย เช่น Graves'disease ในประเทศไทยมีรายงานศึกษาจำนวนผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดนี้ในเด็กอายุต่ำกว่า 15 ปี ภาคเหนือศึกษาในปี ค.ศ. 1991-1997 พบจำนวน 0.37 คนในจำนวน 100,000 คน[4] ภาคตะวันออกเฉียงเหนือศึกษาในปี ค.ศ. 1991-1995 พบจำนวน 0.30 คนใน 100,000 คน[5] และภาคใต้ศึกษาในปี ค.ศ. 1992-1996 พบจำนวน 0.52 คนใน 100,000 คน[6] สำหรับโรคเบาหวาน type 2 เกิดเนื่องจากการดื้อต่ออินซูลิน ตับอ่อนสามารถผลิตอินซูลินได้ แต่ไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ ซึ่งโรคเบาหวานชนิดนี้มีจำนวนผู้ป่วยมากที่สุด นอกเหนือจากที่กล่าวมาแล้วนั้น โรคตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง โรค Cushing syndrome หรือ การใช้ยาบางชนิด เช่น thiazide diuretic สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดโรคเบาหวานได้เช่นกัน

อาการของโรคเบาหวานสามารถสังเกตได้ เช่น กระหายน้ำและปัสสาวะบ่อย อ่อนเพลีย เมื่อเป็นแผลหรือฝีแล้วหายยาก มีอาการตาพร่ามัว มองเห็นผิดปกติ (retinopathy) ชาตามปลายมือปลายเท้า (neuropathy) ทานอาหารมากแต่น้ำหนักลดลง และตรวจพบน้ำตาลในปัสสาวะ

โรคอ้วนเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งเสริมให้เกิดโรคเบาหวานขึ้น นอกจากนี้ยังก่อให้เกิดโรคแทรกซ้อนอื่นๆ เช่น โรคหัวใจ (coronary heart disease, CHD) และโรคความดันโลหิตสูงตามมาได้

สำหรับเกณฑ์การวินิจฉัยโรคเบาหวานทำได้โดยตรวจวัดระดับน้ำตาลในกระแสเลือด ดังตารางที่ 1 หากผู้ป่วยผู้ใดมีค่า fasting blood glucose (FBG) มากกว่า 126 mg/dl ค่า 2-h postload glucose

(2-h PG) ซึ่งตรวจหลังจากรับประทานอาหาร 2 ชม. เกินกว่า 200 mg/dl และค่า hemoglobin A1c (HbA_{1c}) มากกว่า 7 % จัดว่าเป็นโรคเบาหวาน แต่หาก FBG มีค่ามากกว่า 110 mg/dL แต่น้อยกว่า 126 mg/dL จัดเป็น impaired fasting glucose (IFG) และค่า 2-h PG อยู่ระหว่าง 140-200 mg/dl จัดเป็น impaired glucose tolerance (IGT)[7] เป้าหมายหลักในการรักษาโรคเบาหวานก็คือ ควบคุมอาหารจำพวกคาร์โบไฮเดรตและไขมัน และยังต้องควบคุมน้ำหนักตัวของผู้ป่วยให้อยู่ในเกณฑ์ที่ควรเป็น อาหารสำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานควรเป็นอาหารจำพวกผักและผลไม้ แต่หลีกเลี่ยงผลไม้ชนิดที่มีรสหวานจัด เช่นขนุน ลำไย งดเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์[8] การออกกำลังกายสามารถช่วยปรับปรุงและเพิ่มฤทธิ์ของอินซูลินและช่วยลดน้ำหนักได้ ผู้ป่วยควรออกกำลังกายอย่างน้อย 3-4 ครั้งต่อสัปดาห์ แต่ละครั้งให้อัตราการเต้นของหัวใจอยู่ที่ 60-80% ของอัตราการเต้นหัวใจสูงสุดซึ่งอยู่ที่ 220 ครั้งต่อนาที และเป็นเวลาประมาณ 30-60 นาที[9] การควบคุมระดับน้ำตาลในกระแสเลือดเป็นเป้าหมายที่สำคัญ ทาง American Diabetes Association กำหนดเกณฑ์ในการควบคุมไว้ดังตารางที่ 2[10]

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยโรคเบาหวาน
จาก Diabetes Care 2001;24(Suppl 1):S5-S20.

	คนปกติ mg/dl,(mmol)	Impaired glucose tolerance mg/dl,(mmol)	โรคเบาหวาน mg/dl (mmol)
FBG	< 110 (6.1)	110 - 126 (6.1-7.0)	> 126 (7.0)
2-h postload glucose	< 140 (7.8)	140 - 200 (7.8-11.1)	> 200 (11.1)
HbA_{1c} (%)	< 6	6-7	> 7

ตารางที่ 2 เป้าหมายในการควบคุมระดับน้ำตาลในกระแสเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวาน
จาก Diabetes Care 2001;24(Suppl 1):S33-S43.

	Normal	Goal	Suggested
Whole blood values			
Average preprandial glucose (mg/dl)	< 100	80 - 120	80 - 140
Average bed time glucose (mg/dl)	< 110	100 - 140	100 - 160
Plasma values			
Average preprandial glucose (mg/dl)	< 110	90 - 130	90 - 150
Average bed time glucose (mg/dl)	< 120	110 - 150	110 - 180
HbA_{1c} (%)	< 6	< 7	< 8

การควบคุมอาหารและการออกกำลังกายจะต้องทำควบคู่กับการใช้ยารักษา ซึ่งในปัจจุบันยารักษาโรคเบาหวาน type 2 มีดังนี้

1. Insulin and insulin analogues
2. Sulfonylureas
3. Biguanides
4. Metiglinide (non-sulfonylurea secretagogues)
5. Alpha-glucosidase inhibitior (AGI)
6. Thiazolidinediones

Insulin and Insulin analogues

อินซูลินที่มีใช้ในปัจจุบันนั้น ผลิตจากเทคโนโลยีทางชีวภาพ โดยผลิตอินซูลินที่มีกรดอะมิโนเรียงตัวคล้ายคลึงกับอินซูลินมนุษย์ แบ่งออกได้เป็น 5 กลุ่มได้แก่ ultra short-acting insulin ได้แก่ insulin lispro, insulin aspart ความแตกต่างระหว่าง insulin lispro กับ insulin ของมนุษย์ คือ การสลับที่ของกรดอะมิโน proline-lysine ที่ปลาย B-chain กลายเป็น lysine-proline สำหรับ insulin aspart จะเปลี่ยนกรดอะมิโนที่ตำแหน่ง 28 ของ B-chain จาก proline เป็น aspartic acid อินซูลินทั้งสองชนิดนี้ออกฤทธิ์ได้รวดเร็ว ภายใน 10 ถึง 20 นาที และมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ประมาณ 3 ถึง 4 ชั่วโมง พบภาวะ hypoglycemia น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ regular insulin ซึ่งเป็น short-acting insulin ออกฤทธิ์ได้รวดเร็วแต่ช่วงเวลาในการออกฤทธิ์สั้น มีประโยชน์มากเมื่อใช้ในกรณีฉุกเฉิน เช่น ภาวะ ketoacidosis สำหรับความสามารถในการลดระดับ HbA_{1C} ระหว่าง insulin lispro กับ regular insulin พบว่ามีค่าไม่แตกต่างกัน[24] แต่ insulin lispro ลดระดับน้ำตาลในเลือดหลังรับประทานอาหารสูงนานผิดปกติได้ หรือ post prandial hyperglycemia (PPHG)[11]

Intermediate-acting insulin เช่น NPH หรือ isophane ผลิตอยู่ในรูปสารประกอบเชิงซ้อนของ protamine กับโลหะสังกะสีในสารละลาย phosphate buffer อินซูลินชนิดนี้ดูดซึมช้า แต่ออกฤทธิ์ได้ยาวนาน 10 ถึง 16 ชั่วโมง

Long-acting insulin เช่น insulin glargine เปลี่ยนกรดอะมิโนตำแหน่งที่ 21 ของ A-chain คือ aspargine เป็น glycine และเติม arginine 2 ตัว ต่อท้าย B-chain เป็นตำแหน่งที่ 31-32 ทำให้ดูดซึมช้า แต่มีฤทธิ์ได้ยาวนานถึง 23 ชั่วโมง[12]

อินซูลินชนิดสุดท้าย premixed insulin ได้จากการผสม NPH กับ regular insulin ในอัตราส่วนที่แตกต่างกันออกไป เช่น NPH 70 % กับ regular insulin 30 % ออกฤทธิ์ได้ภายใน 30 นาที มีฤทธิ์ได้นาน 16-24 ชม. ในขณะนี้มีอนุพันธ์ protamine ของ insulin lispro เรียกว่า neutral protamine lispro (NPL) ผสมกับ insulin lispro ในอัตราส่วน NPL 75% ต่อ insulin lispro 25 % (lispro mixed 25 insulin) เมื่อเปรียบเทียบกับอินซูลินชนิดผสม คือ NPH 70% : regular insulin 30% พบว่า lispro mixed 25 insulin ลดระดับน้ำตาลในกระแสเลือดได้ดีกว่า[13]

ข้อควรระวังที่สำคัญเมื่อใช้อินซูลิน หากผู้ป่วยได้รับอินซูลินจนเกินขนาดจะเกิด

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้ (hypoglycemia) และคำนึงถึงการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาเมื่อให้อินซูลินร่วมกับยาอื่นๆ ตัวอย่างเช่น corticosterroids จะลดฤทธิ์ของอินซูลิน หรือ ACE inhibitors ที่เพิ่มฤทธิ์ของอินซูลิน เป็นต้น ความก้าวหน้าใหม่ของอินซูลินกำลังอยู่ระหว่างการพัฒนาผลิตอินซูลินในรูป insulin inhaler สามารถใช้รักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานทั้ง type 1 และ type 2 อินซูลินถูกดูดซึมที่ปอดจะออกฤทธิ์ได้เร็วกว่าอินซูลินประเภทฉีด หากต้องการรับประทานอาหารเวลาใดก็สามารถให้อินซูลินชนิดนี้ก่อนอาหารได้ทันที [14,15,16]

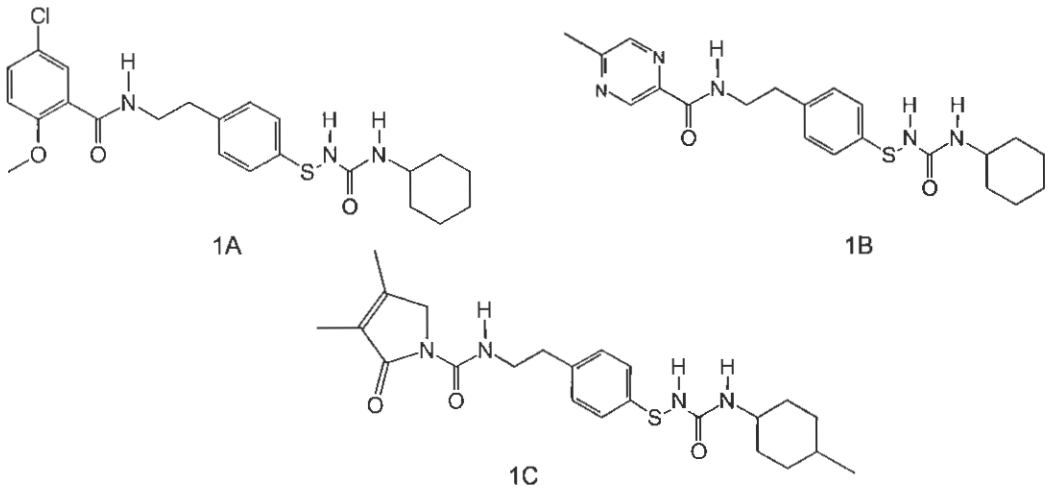
Sulfonylureas

เป็นยาลดระดับน้ำตาลที่เริ่มใช้ตั้งแต่ ค.ศ. 1950 ยารุ่นแรกในกลุ่ม sulfonylureas ได้แก่ tolbutamide, chlorpropamide เป็นต้น ยาในรุ่นที่สอง ได้แก่ glipizide, glibenclamide (glyburide), glimepiride ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน กลไกการออกฤทธิ์ของ sulfonylurea จะกระตุ้น β-cells ในตับอ่อนให้หลั่งอินซูลิน โดยยาจะจับที่ sulfonylurea receptor (SUR) ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ ATP-sensitive K^+ channel ส่งผลให้ ATP-sensitive K^+ channel ปิด เซลล์เมมเบรนเกิด depolarization ทำให้ calcium channel เปิด Ca^{2+} ที่อยู่นอกเซลล์จะเข้าสู่ภายในเซลล์ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นให้หลั่งอินซูลินออกจากแกรนูลเข้าสู่กระแสเลือด

SUR แบ่งออกเป็น 3 subtypes ชนิดแรก คือ SUR1/Kir6.2 พบที่ β-cell ในตับอ่อน ชนิดที่สองคือ SUR2A/Kir6.2 พบที่กล้ามเนื้อหัวใจและกล้ามเนื้อลาย และชนิดสุดท้ายคือ SUR2B/Kir6.2 พบที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด[17] ยาในกลุ่ม sulfonylurea ออกฤทธิ์ที่ SUR1/Kir6.2 เป็นหลัก แต่สามารถออกฤทธิ์ที่ receptor อีก 2 ชนิดได้เช่นกัน เมื่อใช้ยาในระยะนานอาจพบปัญหาเกี่ยวกับหลอดเลือดและโรคหัวใจในผู้ป่วยได้ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างยารุ่นแรกกับรุ่นที่สอง ยารุ่นที่สองออกฤทธิ์ได้เร็วและยาวนานกว่า ทั้ง glibenclamide (รูป 1A) และ glipizide (รูป 1B) เป็นยารุ่นที่สองซึ่งใช้ในปัจจุบัน ประสิทธิภาพการหลั่งอินซูลินของ glibenclamide มากกว่า glipizide แต่ในทางกลับกัน glibenclamide พบภาวะ hypoglycemia ได้บ่อยกว่า glipizide

ปัญหาอีกประการของ glibenclamide คือ ถูกดูดซึมได้น้อยมากในระบบทางเดินอาหาร จึงถูกเตรียมให้อยู่ในรูป micronized form เพื่อเพิ่ม bioavailability

ในปี ค.ศ. 1995 glimepiride (รูป 1C) เป็นยาตัวถัดมาที่ออกวางขายในตลาด มีความแตกต่างจาก glibenclamide หลายด้าน เช่น มีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลมากกว่า แต่พบภาวะ hypoglycemia น้อยกว่า จากการศึกษาของ Deerochanawang และคณะพบว่า glimepiride ขนาด 1-2 มก./วัน มีประสิทธิภาพและปลอดภัยเพียงพอสำหรับผู้ป่วย type 2 ในประเทศไทย[18] ความสามารถลดระดับ HbA_{1C} ของยาในกลุ่มนี้อยู่ระหว่าง 0.8-2.0% และ ความสามารถลดระดับ fasting plasma glucose (FPG) อยู่ระหว่าง 60-70 mg/dL(3.3-3.9 mmol)[19] หากใช้ยาในกลุ่ม sulfonylurea เช่น glipi-



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยาในกลุ่ม sulfonylureas
A. Glibenclamide (Glyburide) **B.** Glipizide **C.** Glimepiride

zide ร่วมกันในผู้ป่วยที่ใช้อินซูลินเพียงชนิดเดียว สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการลดระดับ FPG และ HbA_{1c} ได้ดียิ่งขึ้น[20] นอกเหนือจากภาวะ hypoglycemia ที่พบแล้ว ผู้ป่วยจะมีน้ำหนักตัวเพิ่มและอาจพบอาการคลื่นไส้ ท้องอืด อุจจาระร่วง

Gliclazide เป็น sulfonylurea ตัวใหม่ที่ออกสู่ตลาด ออกฤทธิ์ผ่าน SUR1/Kir6.2 ที่ β-cell ในตับอ่อนมากกว่า SUR ที่หัวใจและกล้ามเนื้อเรียบ นอกเหนือจากกระตุ้นให้หลั่งอินซูลินแล้ว ยังช่วยลด free radical ซึ่งจะส่งผลดีต่อหลอดเลือด[21-23]

Biguanides

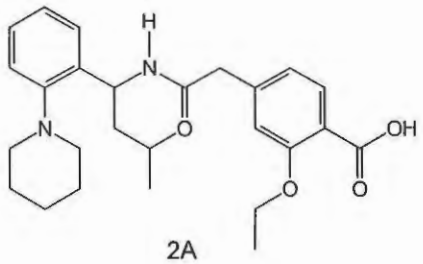
Metformin เป็นยาในกลุ่ม biguanides ที่มีใช้ในปัจจุบัน ค้นพบในปี ค.ศ. 1957 แต่ประเทศสหรัฐอเมริกาเพิ่งอนุญาตให้ใช้ในปี ค.ศ. 1995 biguanides ตัวอื่นเช่น phenformin ถูกเลิกใช้ไป เนื่องจากพบผู้ป่วยเกิดภาวะ lactic acidosis และทำให้เสียชีวิต[24] กลไกการออกฤทธิ์ของ metformin คือลดน้ำตาลในเลือดโดยลดการสร้างกลูโคสจากตับ ลดการดูดซึมกลูโคสจากลำไส้เล็ก metformin สามารถลด triglyceride, LDL cholesterol ในผู้ป่วยที่มีภาวะ hyperlipidaemia บางรายงานศึกษามีผลลด total cholesterol และเพิ่ม HDL cholesterol[25] ในผู้ป่วยที่น้ำหนักตัวมาก metformin ไม่ทำให้น้ำหนักตัวของผู้ป่วยเพิ่ม รวมทั้งไม่ทำให้เกิดภาวะ hypoglycemia ความสามารถลดระดับ HbA_{1c} ของ metformin อยู่ระหว่าง 1.5-2.0% และ fasting plasma glucose (FPG) ระหว่าง 50-70 mg/dL (2.8-4.2 mmol)[19] ใน ค.ศ. 1995 Defronzo และ Goodman ศึกษาประสิทธิภาพของ glibenclamide เมื่อให้ร่วมกับ metformin เป็น

ระยะเวลา 29 สัปดาห์ พบว่าระดับ HbA_{1c} ของผู้ป่วยลดลงมากกว่าได้รับ glibenclamide เพียงอย่างเดียวถึง 1.6%[26] การศึกษานี้เหมาะสมในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดการดื้อต่อยาเนื่องจากใช้ยาติดต่อกันนาน โดยจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลของยากลุ่ม sulfonylurea ปัจจุบันถือได้ว่า metformin และ sulfonylurea เป็นยารักษาโรคเบาหวาน type 2 ที่แพทย์จะจ่ายยาแก่ผู้ป่วยเป็นลำดับแรก

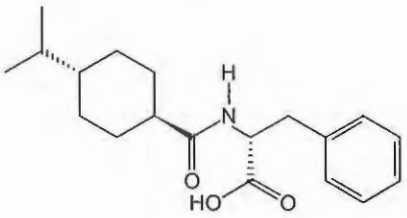
อาการไม่พึงประสงค์ที่มักเกิด คือ คลื่นไส้ ปวดท้อง และท้องเสีย พบได้ประมาณ 50 % ของผู้ป่วยที่ใช้ metformin[27] อาการนี้ลดลงได้หากรับประทานยาร่วมกับอาหาร ความเสี่ยงของการเกิดภาวะ lactic acidosis นั้นน้อยกว่า phenformin ซึ่ง Stang และคณะ ศึกษาภาวะ lactic acidosis ของ metformin โดยศึกษาย้อนหลังในปี ค.ศ. 1980-1995 พบผู้ป่วยเกิดภาวะ lactic acidosis 9 คนใน 100,000 คน ซึ่งพบน้อยกว่า phenformin (40-64 คนใน 100,000 คน)[28] ให้หลีกเลี่ยงการใช้ metformin กับผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเพราะจะเพิ่มความเสี่ยงมากขึ้น และงดเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ เนื่องจากจะเสริมฤทธิ์ของ metformin ในการสร้าง lactate

Metiglinide (non-sulfonylurea secretagogues)[29,30]

Repaglinide (รูป 2A) เป็นยาในกลุ่ม non-sulfonylurea ตัวแรกที่มีวางจำหน่ายในท้องตลาด โครงสร้างทางเคมีของ repaglinide เป็นอนุพันธ์ของ benzoic acid มีกลไกการออกฤทธิ์เหมือนกับยาในกลุ่ม sulfonylurea โดยกระตุ้นให้มีการหลั่งอินซูลินมากขึ้น ผ่านทาง SUR แต่มีความจำเพาะต่อ SUR1 มากกว่า SUR ชนิดอื่น จึงส่งผลเสียต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดน้อยกว่ายาในกลุ่ม sulfonylurea. Repaglinide ออกฤทธิ์ได้อย่างรวดเร็ว สามารถกระตุ้นการหลั่งอินซูลินใกล้เคียงกับสภาวะปกติหลังรับประทานอาหาร จึงสามารถรับประทานยาก่อนอาหารได้ทันที และยังมีระยะเวลาออกฤทธิ์สั้น เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในกระแสเลือดของ repaglinide ทั้ง FPG และ HbA_{1c} ไม่มีความแตกต่างกันกับ sulfonylurea[31,32,33] แต่ข้อดีกว่า sulfonylurea คือ พบภาวะ hypoglycemia น้อยกว่าและใช้ลดภาวะ PPHG ได้ เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง repaglinide กับ metformin พบว่ามีประสิทธิภาพไม่แตก



2A



2B

รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของยาในกลุ่ม metiglinide analogue
A. Repaglinide B. Nateglinide

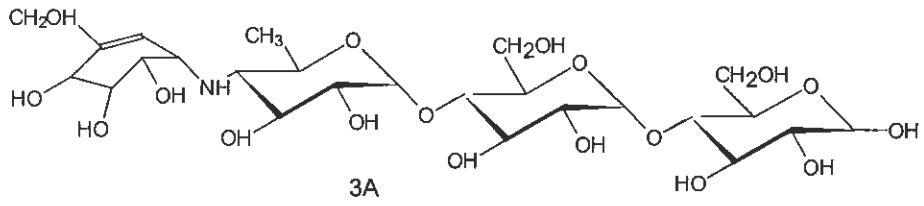
ต่างกัน แต่เมื่อใช้ repaglinide ร่วมกับ metformin สามารถลดระดับ HbA_{1c} ได้มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ metformin เพียงอย่างเดียว ถึง 1.1%[34]

Nateglinide เป็น non-sulfonylurea ตัวใหม่ (รูป 2B) เป็นอนุพันธ์ของ D-phenylalanine ออกฤทธิ์เร็วแต่มีฤทธิ์สั้นกว่า repaglinide[35] และจากปริมาณยาที่กระตุ้นการหลั่งอินซูลินได้เท่ากัน nateglinide จะออกฤทธิ์ผ่าน SUR2B/Kir6.2 ที่หัวใจน้อยกว่า repaglinide ดังนั้น nateglinide จะส่งผลเสียต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดน้อยกว่า repaglinide[36] ในกรณีที่ให้ร่วมกับ metformin ประสิทธิภาพในการลดระดับ FPG และ HbA_{1c} เพิ่มขึ้น[37]

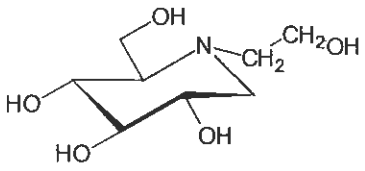
Alpha-glucosidase Inhibitor (AGI)[38]

ณ ปัจจุบัน glucosidase inhibitor ที่ใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวาน type 2 ประกอบด้วย acarbose (รูป 3A), miglitol (รูป 3B) และ voglibose (รูป 3C) ยังอยู่ระหว่างการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา alpha glucosidase inhibitors เป็นยาออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ alpha glucosidase enzyme บริเวณ brush border ในลำไส้เล็ก ขณะนี้ acarbose เป็นยาที่มีผู้ศึกษาวิจัยมากที่สุด สามารถยับยั้ง glucoamylase 90%, sucrase 65%, maltase 60%, isomaltase 25% และ lactase 10% เป็นต้น และยังยับยั้งเอนไซม์ amylase จากตับอ่อนด้วย ผลที่เกิดขึ้นจากการยับยั้งเอนไซม์เหล่านี้ทำให้ carbohydrate ถูกย่อยยากขึ้น ชลอการดูดซึมแป้งและน้ำตาลซึ่งสามารถลด PPHG

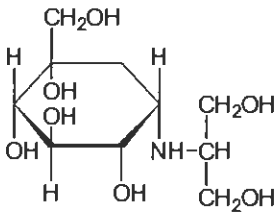
Acarbose ยังมีผลต่อการหลั่งฮอร์โมนจากระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ glucagon like peptide-1 (GLP-1) ซึ่งฮอร์โมนนี้มีบทบาทต่อการกระตุ้นการหลั่งอินซูลินและยับยั้งการสร้างกลูคากอนจากตับอ่อน นอกจากนี้ acarbose ยังส่งผลต่อ gastric emptying time ยาวนานขึ้น[39,40]



3A



3B



3C

รูปที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของยาในกลุ่ม alpha glucosidase inhibitor

A. Acarbose **B.** Miglitol **C.** Voglibose

Voglibose ให้ผลเช่นเดียวกับ acarbose ในการกระตุ้นการหลั่ง GLP-1 แต่มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ maltase และ sucrase มากกว่า acarbose 20-30 เท่า[41] ในทางคลินิกประสิทธิภาพของ alpha glucosidase inhibitor ลดระดับ HbA_{1c} ระหว่าง 0.7 ถึง 1.0 และค่า FBG อยู่ระหว่าง 35-40 mg/dL (1.4-2.2 mmol/L)[19] ประสิทธิภาพในการลดระดับ HbA_{1c} ของ alpha glucosidase inhibitor จะใกล้เคียงกับ glibenclamide (เมื่อให้ขนาดของ acarbose 100 มก. 3 ครั้งต่อวัน เทียบกับ glibenclamide ขนาดเฉลี่ย 4.3 มก. ต่อวัน)[42] และเมื่อเทียบประสิทธิภาพของ acarbose ในการลดระดับ HbA_{1c} กับ metformin ขนาด 850 มก. 2 ครั้งต่อวัน ให้ผลในการลดระดับ HbA_{1c} ใกล้เคียงกัน แต่ acarbose ช่วยลดอัตราส่วนของ LDL ต่อ HDL มากกว่า metformin[43] ใน ค.ศ. 1997 Costa และ Pinol[44] ศึกษาผลของการลดระดับ HbA_{1c} ของ acarbose ร่วมกับ glibenclamide และในปีถัดมา Rosenstock และคณะ[45] ศึกษาในลักษณะเดียวกันแต่เปลี่ยนเป็นการให้ร่วมกับ metformin จากการศึกษาทั้งสองพบว่าเมื่อให้ acarbose ร่วมกับ glibenclamide และ acarbose ร่วมกับ metformin ระดับของ HbA_{1c} ลดลงมากกว่าการได้รับ glibenclamide (แตกต่างกัน 0.8) หรือ metformin (แตกต่างกัน 0.7) เพียงอย่างเดียว acarbose จึงเป็นยาที่เหมาะสำหรับการให้ร่วมกับยาในกลุ่ม sulfonylurea หรือ metformin เพื่อลดระดับ HbA_{1c}

Alpha glucosidase inhibitor มีข้อดี คือ ช่วยลดภาวะ PPHG และไม่ทำให้เกิดภาวะ hypoglycemia แต่ข้อเสียคือผู้ป่วยต้องรับประทานยา 3 ครั้งต่อวัน และอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ท้องอืด ผายลม และ ท้องเสีย

Thiazolidinediones

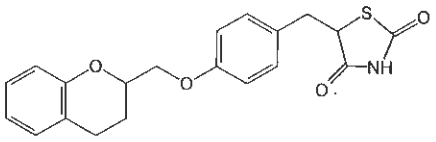
Thiazolidinediones ได้แก่ troglitazone (รูป 4A) (วางจำหน่ายในปี ค.ศ. 1997 ในประเทศสหรัฐอเมริกา), pioglitazone (รูป 4B) และ rosiglitazone (รูป 4C) กลไกการออกฤทธิ์ไม่ได้กระตุ้นการหลั่งอินซูลินเหมือนกับยาในกลุ่ม sulfonylurea แต่เพิ่มความไวของกล้ามเนื้อและ adipose tissue ต่ออินซูลิน โดย thiazolidinediones จะจับกับ peroxisome proliferator activated receptor (PPAR-γ) พบ receptor ชนิดนี้มากใน adipose tissue การทำงานนี้ต้องร่วมกับ retinoid X receptor (RXR) ซึ่งเป็น nuclear receptor เช่นเดียวกัน ลักษณะการจับระหว่าง PPAR-γ กับ RXR เป็นแบบ heterodimer เกิดกระบวนการ transcription มากขึ้น ส่งผลให้สังเคราะห์ glucose transporter (GLUT) โดยเฉพาะเพิ่มการสร้าง GLUT-1 และ GLUT-4 โดย GLUT-4 จะเคลื่อนที่มาบริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ กลูโคสจะถูกนำเข้ามาใช้ภายในเซลล์เพิ่มขึ้นและเพิ่มจำนวน adipose cell differentiation ลดการสะสมไขมันที่ตับ เพิ่มระดับ HDL ส่งผลให้ระดับ LDL และ triglyceride ในเลือดลดลง[46,47,48,49]

PPARγ ควบคุมการสร้างฮอร์โมน leptin ซึ่งออกฤทธิ์ควบคุมการรับประทานอาหาร เมื่อฮอร์โมน leptin สูงทำให้การรับประทานอาหารลดลง จากการศึกษาพบว่า

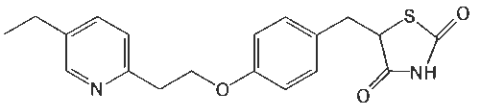
leptin ↑ → ↓ food intake ความอยากอาหาร ↓

บทบาทที่สำคัญของ PPARγ ต่อ leptin คือ ลดการสร้าง leptin เมื่อใดขาด PPARγ ส่งผลให้เพิ่มระดับของ leptin ความอยากรับประทานอาหารจึงน้อยลงและน้ำหนักตัวจะลดตาม[50,51,52] นอกเหนือจากที่กล่าวมายาในกลุ่ม thiazolidinedione ช่วยลดความดันโลหิตได้เล็กน้อย[53] ลด fibrinolytic activity[53] และยังลดการสร้าง TNFα และ IL-6 จากตับ[54,55]

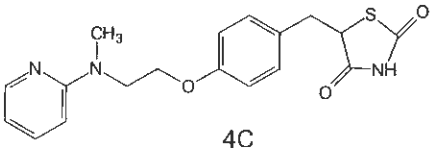
Troglitazone เป็นยาตัวแรกที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย แต่เมื่อใช้ไปไม่นาน พบว่า troglitazone เพิ่ม alanine aminotransferase (ALT) สูงขึ้นซึ่งเป็นพิษต่อตับ[56,57] ปัจจุบันยาตัวนี้จึงถูกถอนออกจากตลาดแล้ว เหลือเพียง pioglitazone และ rosiglitazone เท่านั้นซึ่งมีความปลอดภัยมากกว่า troglitazone



4A



4B



4C

รูปที่ 4 โครงสร้างทางเคมีของยาในกลุ่ม thiazolidinedione **A.** Troglitazone **B.** Pioglitazone **C.** Rosiglitazone

ความสามารถลดระดับ HbA_{1C} ของยาในกลุ่มนี้อยู่ระหว่าง 0.5 ถึง 1.5% และค่า FPG อยู่ระหว่าง 25-50 mg/dL (1.4-2.8 mmol/L)[19] ในปี ค.ศ. 2000 มีผู้ศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม thiazolidinediones ที่มีอยู่ในท้องตลาด เมื่อให้ร่วมกับ metformin จากการศึกษาพบว่าเมื่อผู้ป่วยได้รับ pioglitazone ร่วมกับ metformin และ rosiglitazone ร่วมกับ metformin ระดับ HbA_{1C} ลดลงมากกว่าได้รับ metformin เพียงอย่างเดียวถึง 0.8 และ 1.2% ตามลำดับ[58,59] ส่วนการศึกษากับยาในกลุ่ม sulfonylurea ของ Woffenbuttel และคณะ พบว่าเมื่อผู้ป่วยได้รับ rosiglitazone ร่วมกับ sulfonylurea สามารถลดระดับ HbA_{1C} ได้มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ sulfonylurea เพียงอย่างเดียว[60] ในทางคลินิกจะให้ยาในกลุ่ม thiazolidinediones ร่วมกับยาในกลุ่ม sulfonylurea หรือ ให้ร่วมกับ metformin แต่ไม่นิยมใช้เป็นยาหลักในการควบคุมระดับน้ำตาลในกระแสเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวาน type 2 อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นได้ เช่น น้ำหนักตัวเพิ่ม บวมน้ำ ในอนาคตอันใกล้นี้ยาในกลุ่ม thiazolidinedione จะถูกนำมาใช้มากยิ่งขึ้น

ยาใหม่ในการรักษาโรคเบาหวาน

นักวิจัยได้ศึกษาและวิจัยเพื่อนำไปสู่การพัฒนายาตัวใหม่สำหรับรักษาโรคเบาหวานทั้ง type 1 และ type 2 เช่น

Amylin analogues[38,61]

Amylin เป็นเปปไทด์ฮอร์โมนประกอบด้วยกรดอะมิโนทั้งสิ้น 37 ตัว และ

amylin → ↓ ความอยากอาหาร

หลั่งจากตับอ่อนเช่นเดียวกับอินซูลิน ถูกค้นพบครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ. 1987 amylin ทำงานร่วมกับอินซูลินและกลูคากอน เพื่อรักษา glucose homeostasis ให้คงที่ตลอดเวลา ฤทธิ์ของ amylin จะเพิ่ม gastric emptying time และยับยั้งการหลั่งกลูคากอนหลังรับประทานอาหารซึ่งในผู้ป่วยโรคเบาหวานจะมีกลูคากอนสูงกว่าคนปกติ แต่ amylin จะไม่ยับยั้งการหลั่งกลูคากอนในกรณีที่อินซูลินก่อให้เกิดภาวะ hypoglycemia amylin ยังไปออกฤทธิ์ที่บริเวณสมองส่งผลให้ความอยากรับประทานอาหารน้อยลง

ผู้ป่วยเบาหวานทั้ง type 1 และ type 2 การหลั่งของ amylin จะน้อยเมื่อเปรียบกับคนปกติ amylin analogues ที่ถูกพัฒนาขึ้นเรียกว่า pramlintide ในตำแหน่งที่ 25 คือ alanine และตำแหน่งที่ 28, 29 คือ serine ของ human amylin ถูกเปลี่ยนเป็น proline นำมาใช้รักษาในผู้ป่วยเบาหวานทั้ง type 1 และ type 2 ในภาวะที่อินซูลินทำให้เกิด hypoglycemia, pramlintide จะกระตุ้นให้มีปริมาณของ cortisol และ growth factor สูงขึ้นในกระแสเลือด รวมทั้งกระตุ้นให้ปล่อย gluconeogenic substrate lactate จากกล้ามเนื้อ[62] ใน clinical trial phase III ศึกษาประสิทธิภาพ pramlintide กับผู้ป่วยเบาหวาน type 1 จำนวน 477 คน ระยะเวลา 12 เดือน โดยให้ pramlintide 30 ไมโครกรัม หรือ 60 ไมโครกรัม 4 ครั้งต่อวัน พบว่าระดับ HbA_{1C} ลดลง 0.30 % โดยปราศจากภาวะ hypoglycemia และน้ำหนักตัวไม่เพิ่ม สำหรับในผู้ป่วยเบาหวาน type 2 ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 203 คน พบระดับ HbA_{1C} ลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุม 0.31% และระดับ cholesterol ลดลงมากกว่า 7.2 mg/dL เมื่อผู้ป่วยได้รับ pramlintide ขนาด 60 ไมโครกรัม 3 ครั้งต่อวัน[63] pramlintide เหมาะสำหรับลด PPHG ข้อดีของ pramlintide เมื่อเปรียบเทียบกับ regular insulin และ insulin lispro คือ ไม่ทำให้เกิดภาวะ hyperinsulinemia และภาวะ hypoglycemia นอกจากนี้น้ำหนักตัวของผู้ป่วยไม่เพิ่มขึ้นด้วย แต่ผู้ป่วยมักมีอาการปวดท้องคลื่นไส้ซึ่งเป็นข้อเสียของ pramlintide ในเวลานี้ pramlintide อยู่ระหว่างการพิจารณาขอขึ้นทะเบียนใช้กับ FDA ในประเทศสหรัฐอเมริกา

Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1)[64]

Glucagon like peptide-1 เป็นฮอร์โมนที่สังเคราะห์จากระบบทางเดินอาหาร พบได้ 2 ลักษณะ ได้แก่ GLP-1(7-36)amide และ GLP-1(7-37) กลไกการออกฤทธิ์ของ GLP-1 จะยับยั้งการหลั่งกลูคากอนจาก α-cells ของตับอ่อน เพิ่มกระบวนการสังเคราะห์และการหลั่งอินซูลิน ยับยั้งกระบวนการ gluconeogenesis และ glycogenolysis เพิ่ม gastric emptying time ให้ยาวนานขึ้น รวมถึงการยับยั้งเอนไซม์ที่ช่วยย่อยอาหารบริเวณลำไส้เล็กส่งผลให้การดูดซึมสารอาหารน้อยลง[65-69] GLP-1 ออกฤทธิ์ที่สมองทำให้รับประทานอาหารน้อยลง และยังพบว่า GLP-1 สามารถกระตุ้นอัตราการเต้นของหัวใจและเพิ่มความดันโลหิต[70,71] ในผู้ป่วยโรคเบาหวานการหลั่ง GLP-1 หลังอาหารจะน้อยกว่าในคนปกติ ในปี ค.ศ. 1998 Nauck

GLP-1 → ↓ food intake

และคณะ ศึกษาประสิทธิภาพของ GLP-1 ในผู้ป่วยเบาหวาน type 2 ที่ดื้อต่อยา sulfonylurea พบว่า GLP-1 ช่วยลด FPG มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ GLP-1 และพบว่าความเข้มข้นของกลูคากอนและ free fatty acid ลดลงด้วย[72] แต่การศึกษาของ Zander และคณะพบว่าเมื่อให้ GLP-1 ร่วมกับ metformin ความเข้มข้นของกลูโคสในกระแสเลือดไม่แตกต่างจากเมื่อให้ metformin เพียงอย่างเดียว[73] ข้อดีของ GLP-1 คือ สามารถให้กับผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีน้ำหนักตัวมาก แต่อาจพบอาการไม่พึงประสงค์ เช่น คลื่นไส้ อาเจียนได้ นอกเหนือจากที่กล่าวมา กลุ่มยาใหม่ที่มีแนวโน้มที่จะนำมาเป็นยารักษาโรคเบาหวานได้ในอนาคตและกำลังอยู่ระหว่างการทำ clinical trial เช่น non-thiazolidinedione PPARγ agonist โดยกลไกการออกฤทธิ์เช่นเดียวกับยาในกลุ่ม thiazolidinedione[74] และ dipeptidyl peptidase IV inhibitor (DP IV inhibitor) ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ dipeptidyl peptidase IV เอนไซม์ชนิดนี้มีหน้าที่ตัดพันธะเปปไทด์ใน glucose dependent insulinotropic polypeptide (GIP) และ GLP-1 จะทำให้ฮอร์โมน 2 ชนิดนี้หมดฤทธิ์ โดยทั้ง GIP และ GLP-1 มีบทบาทต่อการกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน และควบคุมระดับน้ำตาลในกระแสเลือด[75,76]

ความก้าวหน้าที่ค้นพบใหม่นี้จะนำไปสู่การรักษาโรคเบาหวานที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น ซึ่งในระยะ 3-5 ปีที่ผ่านมา ยารักษาโรคเบาหวาน type 2 ชนิดใหม่มุ่งเน้นไปที่การกระตุ้นการหลั่งอินซูลินจาก β-cell ของตับอ่อน หรือเป็นการยับยั้งการดูดซึมของสารอาหารจำพวกคาร์โบไฮเดรต ร่วมทั้งการเพิ่มความไวของอินซูลินต่อเนื้อเยื่อและการยับยั้งการสร้างกลูโคสจากตับ การพัฒนายารักษาโรคเบาหวานขึ้นมาใหม่นี้ช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีและมีชีวิตที่ยืนยาวต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence numerical estimates and projections. *Diabetes Care.* 1998; 21: 1414– 1431.
2. Communicable Diseases research and development. http://w3.whosea.org/re54/rdreport4.htm
3. Country report on Health status and health problems in Thailand and application of nuclear medicine techniques in resolving some of national health problems. http://www.batan. go.id
4. Unalchak K, Tuchinda C. Incidence of type 1 diabetes in children under 15 years in northern Thailand, from 1991 to 1997. *J Med Assoc Thai.* 2001; 84(7): 923–928.
5. Panamonta O, Laopaiboon M, Tuchinda C. Incidence of childhood Type 1 (Insulin Dependent) diabetes mellitus in Northeastern Thailand. *J Med Assoc Thai.* 2000; 83 (8): 821-824.
6. Patarakujvanich N, TuchindaC. Incidence of diabetes mellitus type 1 inchildren of southern Thailand. *J Med Assoc Thai.* 2001; 84(8): 1071-1074.
7. American Diabetes Association : Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2001; 24(Suppl 1):S5–S20.
8. Diabetes Mellitus. http://www.Thaiclinic.com /dm.html.
9. American Diabetes Association: Diabetes mellitus and exercise. *Diabetes Care.* 2001; 24(suppl1): S51-S55.
10. American Diabetes Association : Standards of medical care of patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2001 ;24 (Suppl 1): S33-S43.
11. Ross SA, Zinman B, Campos RV, Strack T. A comparative study of insulin lispro and human regular insulin in patients with type 2 diabetes mellitus and

secondary failure of oral hypoglycemic agents. *Clin Invest Med.* 2001; 24(6): 292-298.
12. Gillies PS, Figgilt DP, Lamb HM. Insulin glargine. *Drugs.* 2000; 59: 253-260.
13. Koivisto VA, Tuominen JA, Ebeling P. Lispro Mix25 insulin as premeal therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 1999; 22(3): 459-462.
14. Schuster J, Rubsamen R, Lioyd P, Lioyd J. The AREX aerosol delivery system . *Pharm Res.* 1997; 14: 354-357.
15. Brunner GA, Balent B, Ellmerer M, Schaupp L, Siebenhofer A, Jendle JH, Okikawa J, Pieber TR. Dose-response relation of liquid aerosol inhaled insulin in type 1 diabetic patients. *Diabetologia.* 2001; 44: 305-308.
16. Farr SJ, Warren SJ, Lioyd P, Okikawa JK, Schuster JA, Rowe AM, Rubsamen RM, Taylor G. Comparison of in vitro and in vivo efficiencies of a novel unit-dose liquid aerosol generator and a pressurized metered dose inhaler. *Int J Pharm.* 2000; 198: 63-70.
17. Miki T, Nagashima K, Seino S. The structure and function of the ATP-sensitive K^+ channel in insulin-secreting pancreatic B-Cells. *J mol Endocrinol.* 1999; 22: 113–123.
18. Deerochanawang C, Chandraprasert S, Suthijumroon A, Himathongkam T, Nitiyanant W, Benjasuratawong Y, Suwanwalaikorn S, Sarin-napakorn V, Vongterapak S. Glimepriride in type 2 diabetes mellitus Thai patients. *J Med Assoc Tha.i* 2001; 84(9):1221-1228.
19. Luna B, Mark NF. Oral agents in the management of type 2 diabetes mellitus. *Am Fam Physician.* 2001;63(9):1747-1756.
20. Feinglos MN, Thacker CR, Lobaugh B, DeAtkine DD, McNeill DB, English JS, Bursey DL. Combination insulin and sulfonylurea therapy in insulin-requiring type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 39(3): 193-199.
21. Lawrence CL, Proks P, Rodrigo GC, Jones P, Hayabuchi Y, Standen NB, Ashcroft FM. Gliclazide produces high-affinity block of KATP channel in mouse isolated pancreatic beta cells but not rat heart or arterial smooth muscle cells. *Diabelologia.* 2001;44: 1019-1025.
22. Nomura H, Naito M, Kodama M, Kato Y, Iguchi A. Effects of gliclazide on low-density lipoprotein oxidizability and atherosclerosis in cholesterol fed rabbits. *J Atheroscler Thromb.* 2000; 7: 104-109.
23. Mamputu JC, Renier G. Gliclazide decreases vascular smooth muscle cell dysfunction induced by cell-mediated oxidized low-density lipopratein. *Metabolism..* 2001; 50: 688-695.
24. Kwong SC, Brubacher J. Phenformin and Lactic acidosis: a case report and review. *J Emerg med* 1998; 16(6): 881-886.
25. Campbell IW. Antidiabetic drugs present and future: will improve insulin resistance benefit cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus? *Drugs.* 2000; 60(5); 1017-1028.
26. Defronzo RA. Goodman AM. Efficay of metfor-min in patients with non-insulin-dependent-diabetes melltus: the Muticenter Metformin Study Group. *N Eng J Med* . 1995; 333:541-549.
27. Bailey CJ, Tuner RC. Metformin. *N Eng J Med.* 1995; 333: 574-579.
28. Stang M, Wysowski DK, Bulter-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care.* 1999; 22(6): 925-927.
29. Christine RC, Jarvis B. Repaglinide a review of its therapeutic Use in Type2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2000; 61(11): 1625-1660.
30. Dunn CJ, Faulds D. Nateglinide. *Drugs.* 2000; 60(3): 607-615.
31. Marbury T, Huang WC, Strange P, Lebovitz H. Repaglinide versus glyburide: a one-year com-parison trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999;43(3):155-66.
32. Landgraf R, Bilo HJ, Muller PG. A comparison of repaglinide and glibenclamide in the treatment of type 2 diabetic patients previously treated with sulphonylureas. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999; 55(3):165-71.
33. Madsbad S, Kilhovd B, Lager I, Mustajoki P, Dejgaard A. Comparison between repaglinide and glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 1-year multicentre study. *Diabet Med.* 2001;18(5):395-401.
34. Moses R, Slobodniuk R, Boyages, Colagiuri S, Kidson W, Carter J, Donnelly T, Moffitt P, Hopkins H. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999; 22(1):119-124.
35. evien TL, Baker DE, Campbell RK, White JR Jr. Nateglinide therapy for type

2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother.* 2001; 35(11): 1426-1434.
36. Hu S, Wang S, Dunning BE. Tissue selectivity of antidiabetic agent nateglinide: study on cardio-vascular and beta-cell K(ATP) channels. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999: 29(1); 1372-1379.
37. Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, Foley J, Mallows S, Shen S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000; 23 (11):1660-1665.
38. Arshag DM, Jerome ET. Drug therapy of postprandial hyperglycaemia. *Drugs.* 1999; 57(1):19-29.
39. Enc FY, Umery, AkinL, Troglu T, Dede F, Hak- klar G, Tekesin N, Bekiroglu N, Yegen BC, Rehfeld JF, Holst JJ, Ulusoy NB. Inhibition of gastric emptying by acarbose is correlated with GLP-1 response and accompanied by CCK releases. *Am J Physiol Gastrointert Physiol.* 2001; 281(3): G752-763.
40. Ranganath L, Norris F, Morgan L, Wright J, Marks V. Delayed gastric emptying occurs following acarbose administration and is a further mechanism for its anti-hyperglycaemic effect. *Diabet Med.* 1998; 15(2): 120-124.
41. Improving agent for postprandial hyperglycemia in diabetes mellitus. Voglibose tablets. http://www.takeda.com.
42. Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, glibenclamide, or placebo in NIDDM patients. The Essen Study. *Diabetes Care.* 1994; 17(6): 561-566.
43. Hoffmann J. Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose ,metformin, or placebo in dietary-treated NIDDM patients: the Essen-II study. *Am J Med .* 1997; 103(6): 483-490.
44. Costa B, Pinol C. Acarbose in ambulatory treatment of non-insulin-depent diabetes mellitus associated to imminent sulfonylurea failure: a randomized-multicentric trial in primary health-care: Diabetes and Acarbose Research Group. *Diabetes Res Clin Pract.* 1997;38:33-40.
45. Rosenstock J, Brown A, Fischer J, et al. Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1998; 21(12); 2050-2055.
46. Berger J, Moller DE. The machnisms of action of PPARs. *Annu Rev Med.* 2002; 53: 409-435.
47. Gervois P, Torra IP, Fruchart JC, Staels B. Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by PPAR activators. *Clin Chem Lab Med.* 2000; 38(1): 3-11.
48. Staels B, Schoonjans K, Fruchart JC, Auwerx J. The effects of fibrates and thiazolidinediones on plasma triglyceride metabolism are mediated by distinct proxisome proliferator activated receptors (PPARs). *Biochimmie.* 1997; 79(2-3); 95-99.
49. Guerre-Millo M, Gervois P, Raspe E et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activators improve insulin sensitivity and reduce adiposity. *J Biol Chem. 2000*; 275(22):16638-16642.
50. Wang MY, Lee Y, Unger RH. Novel form of lipolysis induced by leptin. J Biol Chem. 1999; 274(25): 17541-17544.
51. Krempler F, Breban D, Oberkofler H et al. Leptin, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, and CCAAT/enhancer binding protein-alpha mRNA expression in adipose tissue of humans and their relation to cardio-vascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 443-449.
52. Mason MM, He Y, Chen H, Quon MJ, Reitman M. Regulation of leptin promoter function by Sp1, C/EBP, and a novel factor. *Endocrinology.* 1998; 139(3): 1013-1022.
53. Sung BH, Izzo JL, Dandona P, Wilson MF. Vasodialatory effects of troglitazone improve blood pressure at rest and during mental stress in type 2 diabetes mellitus. *Hypertension.* 1999; 34(1): 83-88.
54. Kruszynska YT, Yu JG, Olefsky JM, Sobel BE. Effects of troglitazone on blood concentrations of plasminogen activator inhibitor 1 in patients with type 2 diabetes and in lean and obese normal subjects. *Diabetes.* 2000; 49(4): 633-639.
55. Sigrist S, Bedoucha M, Boelsterli UA. Down-regulation by troglitazone of hepatic tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 mRNA expression in a murine model of non-insulin-dependent diabetes. *Biochem Pharmacol.* 2000; 60 (1): 67-75.
56. Yamamoto Y, Nakajima M, Yamazaki H, Yokoi T. Cytotoxicity and apoptosis produced by troglitazone in human

hepatoma cells. *Life Sci.* 2001; 70(4): 471-482.
57. Scheen AJ. Thiazolidinediones and liver toxicity. *Diabetes Metab.* 2001; 27(3): 305-313.
58. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus : a randomized , placebo controlled study: the Pioglitazone 027 Study Group. *Clin Ther.* 2000; 22: 1395-1409.
59. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2000; 283: 1695-1702.
60. Wolffenbuttel BH, Gomis R, Squatrito S, Jones NP, Patwardhan RN. Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Diabet Med.* 2000; 134:737-745.
61. Amylin: A brief review of physiological functions. http://www.amylin.com.
62. Schmitz O, Nyholm B, Orskov L, Gravholt C, Moller N. Effects of amylin and the amylin agonist pramlintide on glucose metabolism. Diabet Med. 1997; 14(Suppl 2): S19-23.
63. Thompson RG, Pearson L, Schoenfeld SL, Koleterman OG. Pramlintide, a synthetic analog of human, improves the metabolic profile of patients with type2 diabetes using insulin. *Diabetes Care.* 1998; 21(6): 987-993.
64. GLP-1. http://www.glucagon.com
65. Delgado-Aros S, Kim DY, Burton DD et al. Effect of GLP-1 on gastric volume ,emptying, maximum volume ingested, and postprandial symptoms in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002; 282(3): G424-431.
66. Willms B, Werner J, Holst JJ, Orskov C, Creutzfeldt W, nauck MA. Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal:effects of exogenous glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-(7-36)amide in type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81(1): 327-332.
67. Gutzwiller JP, Drewe J, Goke B, Schmidt H, Rohrer B, Lareida J, Beglinger C. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type2. Am J Physiol. 1999; 276(5Pt2): R1541-1544.
68. Drucker JD. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenterology.* 2002;122:531- 544.
69. Pefetti R, Merkel P. Glucagon-like peptide-1: a major regulator of pancreatic β-cell function. *Eur J Endocrinol.* 2000;143:717-725.
70. Barragan LM, Rodriguez RE, Blazquez E. Changes in arterial blood pressure and heart rate induced by glucagon-like peptide-1(7-36)amide in rats. *Am J Physiol.* 1994; 266(3Pt1): E459-466.
71. Barragan LM, Eng J, Rodriguez R, Blazquez E. Neutral contribution to effect of glucagon like peptide-1(7-36)amide on arterial blood pressure in rats. *Am J Physiol.* 1999; 277(5Pt1): E784-791.
72. Nauck MA, Sauerwald A, Ritzel R, Holst JJ, Schmiegel W. Influence of glucagon-like peptide-1 on fasting glycemia in type2 diabetic patients treated with insulin after sulfonylurea secondary failure. Diabetes Care. 1998; 21(11): 1925-1931.
73. Zander M, Taskiran M, Toft-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ. Additive glucose-lowering effects of glucagon-like peptide-1 and metformin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24 (4):720-725.
74. Non-thiazolidinedione PPARγ agonists (GI262570). Glaxo Wellcome,Inc. http// www.galxowellcome.com
75. Pospisilik JA, stafford SG, Demuth H-U, Brownsey R, Parkhouse W, Finegood DT, McIntosh CHS, Pederson RA. Long-term Treatment with the Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor P32/98 Causes sustained improvements in glucose toletance, insulin sensitivity, hyper-insulinemia, and β-cell glucose responsiveness in VDF(fa/fa) Zucker rats. Diabetes. 2002;51:943-950.
76. Ahren B, simonsson E, Lasson H, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2002; 25(5): 869-875.