Thai JPEN

Better Nutrition for Better Life

บทความทบทวนวิชาการ/ Review article

Received: 3 September 2020
Revised: 15 April 2021
Accepted: 15 April 2021

ภาวะน้ำหนักลดจากยายับยั้ง Sodium-Glucose Co-Transporter 2

สรวิเชษฐ์ รัตนชัยวงศ์

สาขาวิชาโภชนวิทยาคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Weight Loss Associated with Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitor

Sornwichate Rattanachaiwong

Division of Clinical Nutrition, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

Thai JPEN 2021;29(2):82-91.

บทคัดย่อ

ยายับยั้ง sodium-glucose co-transporter 2 (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; SGLT2-i) เป็นยาลดระดับน้ำตาลที่มีผลข้างเคียงที่ทำให้ผู้ป่วยโรคเบาหวานสามารถลดน้ำหนักได้ โดยยา SGLT2-i จะทำให้ผู้ป่วยมีการสูญเสียกลูโคสออกไปทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น ทำให้สมดุลพลังงานของผู้ป่วยเป็นลบและมีน้ำหนักลดลงได้ กลไกอื่น ๆ ที่อาจเกี่ยวข้องในการลดน้ำหนักของยา SGLT2-i ได้แก่ การทำให้ร่างกายสูญเสียน้ำนอกเซลล์ออกไปทางปัสสาวะมากขึ้นชั่วคราว กระตุ้นการใช้ไขมันในร่างกายเป็นแหล่งพลังงานมากขึ้น และอาจช่วยเพิ่มเมตาบอลิสมในร่างกายโดยการเพิ่มเนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาล (brown adipose tissue) ผู้ป่วยที่ได้รับยา SGLT-2i มักมีน้ำหนักลดลงอยู่ในช่วง 1-3 กิโลกรัม โดยน้ำหนักจะลดลงเร็วในช่วง 1-6 เดือนแรก หลังจากนั้นจะค่อย ๆ ลดลงอย่างช้า ๆ จนน้ำหนักเริ่มคงที่ที่ 6 เดือนถึง 1 ปีหลังใช้ยา โดยน้ำหนักที่หายไปส่วนใหญ่เป็นน้ำหนักของไขมันในร่างกาย ในขณะที่มวลกล้ามเนื้อและมวลกระดูกค่อนข้างคงที่ การแนะนำให้ผู้ป่วยควบคุมอาหารอย่างต่อเนื่อง พิจารณาเพิ่มขนาดของยา SGLT2-i หรือใช้ร่วมกับ glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA) อาจช่วยให้ผู้ป่วยลดน้ำหนักได้มากขึ้น ปัจจุบันยา SGLT2-i ยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการใช้เป็นยาลดน้ำหนักในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน

Abstract

Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT2-i) is an oral hypoglycemic drug with a proven advantage regarding weight reduction effects in type 2 diabetes patients. By its main mechanism, it increases urinary glucose loss which can cause negative energy balance hence weight loss. Other mechanisms that might play roles in its weight-losing effect include loss of extracellular fluid by transient increase of urinary output, increase body lipid oxidation, and increase metabolism by inducing the fat-browning(burning?) process. The magnitude

Corresponding author: Sornwichate Rattanachaiwong,
Division of Clinical Nutrition, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand
Email: sornra@kku.ac.th

of SGLT2-i-induced weight loss usually ranges from 1-3 kg, which is commonly observed within the first 6 months of prescription. Then the rate of weight loss gradually declines afterward to reach a plateau after 6 months to 1 year. Fat mass loss contributes a major proportion in body weight loss whereas muscle and bone mass losses are minute. Adherence to diet control, SGLT2-i dosage increment, or a combination with GLP-1 RA should be considered to achieve greater weight loss effect. Currently, SGLT2-i has not been approved as an anti-obesity drug in patients without type 2 diabetes mellitus.

คำสำคัญ: ภาวะน้ำหนักลด, ยายับยั้ง sodium-glucose co-transporter 2, โรคอ้วน, โรคเบาหวาน, ยาลดความอ้วน
Keywords: weight loss, SGLT2 inhibitor, obesity, diabetes mellitus, anti-obesity drug

บทนำ

ยายับยั้ง sodium-glucose co-transporter 2 (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, SGLT2-i) เป็นยาลดระดับน้ำตาลที่มีกลไกการออกฤทธิ์โดยยับยั้งการดูดซึมกลูโคสกลับจากท่อไตส่วน proximal convoluted tubule จึงทำให้มีการสูญเสียกลูโคสในเลือดออกไปทางปัสสาวะและทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดต่ำลง หลังจากที่ยา SGLT2-i ตัวแรกได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US Food and Drug Administration) ในปี ค.ศ. 2013 ยา SGLT2-i จึงก้าวเข้ามามีบทบาทสำคัญในฐานะยารักษาโรคเบาหวาน[1] การศึกษาขนาดใหญ่ที่ศึกษาผลของการใช้ยา SGLT2-i ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่านอกจากประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลแล้ว ยา SGLT2-i ยังมีคุณสมบัติในการลดความดันโลหิต ลดอัตราการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว และลดปริมาณอัลบูมินรั่วในปัสสาวะซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของโรคเบาหวาน[2-4] นอกจากนั้นยา SGLT2-i ยังมีผลช่วยให้น้ำหนักของผู้ป่วยลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญ[5] ปัจจุบันยาลดระดับน้ำตาลที่มีการศึกษายืนยันว่ามีผลช่วยลดน้ำหนักในผู้ป่วยโรคเบาหวานได้มีเพียงยาในกลุ่ม SGLT2-i และ glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA) เท่านั้น ซึ่ง The American Diabetes Association (ADA) ได้แนะนำให้เลือกใช้ยาเหล่านี้สำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ต้องการควบคุมหรือลดน้ำหนักหลังจากที่ได้รับยา metformin แล้วยังไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ตามเป้าหมาย[6] ด้วยคุณสมบัติทั้งหมดที่กล่าวมานี้ทำให้ยา SGLT2-i ได้รับความสนใจเป็นอย่างมากในวงการแพทย์และมีการศึกษาของยาในกลุ่มนี้ออกมาอย่างต่อเนื่อง

ในทางโภชนศาสตร์คลินิกแล้วคุณสมบัติของยา SGLT2-i ในการลดน้ำหนักมีความน่าสนใจเป็นอย่างมากเนื่องจากยา SGLT2-i มีกลไกการออกฤทธิ์ที่นำไปสู่การลดน้ำหนักที่แตกต่างไปจากยาลดความอ้วนที่มีใช้อยู่ในปัจจุบันซึ่งส่วนใหญ่เป็นยาที่ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งความอยากอาหาร อีกทั้งยาในกลุ่ม SGLT2-i นั้นมีผลข้างเคียงน้อย และยังมีผลดีต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดกล่าวคือสามารถลดความดันโลหิตและลดอัตราการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2[3] ในขณะที่ยาลดความอ้วนทั้งที่เคยมีใช้ในอดีตและในปัจจุบันมักมีผลข้างเคียงทำให้ความดันโลหิตสูง มีภาวะหัวใจเต้นเร็วหรือทำให้เกิดความผิดปกติของลิ้นหัวใจ ทำให้มีข้อจำกัดในการใช้สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด[7] บทความนี้มีจุดประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมที่ศึกษาเกี่ยวกับยา SGLT2-i ในแง่ของการลดน้ำหนักในประเด็นต่าง ๆ ได้แก่ ประสิทธิภาพในการลดน้ำหนัก องค์ประกอบของร่างกายที่เปลี่ยนแปลงไปในช่วงที่น้ำหนักลด กลไกการลดน้ำหนัก และปัจจัยที่อาจส่งผลต่อประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักของยา SGLT2-i

ลักษณะของภาวะน้ำหนักลดจากยา SGLT2 inhibitor

ข้อมูลจากการศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) ที่รวบรวมการศึกษาการใช้ยา SGLT2-i ในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานทั้งที่ใช้เป็นยาเดี่ยวและใช้ร่วมกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดอื่น ๆ ที่มีการติดตามผลการรักษานานกว่า 12 สัปดาห์ พบว่ายา SGLT2-i สามารถลดน้ำหนักในผู้ป่วยโรคเบาหวานได้เฉลี่ย 2.01 กิโลกรัม (95%CI 1.83-2.18 กิโลกรัม)[5] ซึ่งข้อมูลจากการศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมาน

ที่รวบรวมการศึกษาทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมโดยใช้ยาหลอก (randomised, placebo-controlled trial) โดย Cai และคณะพบว่า SGLT2-i มีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักไม่แตกต่างจากการใช้ยาในกลุ่ม GLP-1 RA[5] แต่จากการศึกษาแบบการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) เปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักระหว่าง semaglutide และ canagliflozin แบบตัวต่อตัว (head-to-head comparison) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ได้รับ metformin อยู่แล้ว พบว่ากลุ่มที่ได้ canagliflozin ลดน้ำหนักได้น้อยกลุ่มที่ได้ semaglutide อยู่ 1.06 กิโลกรัม (95%CI 0.37-1.76 กิโลกรัม) ที่ 52 สัปดาห์[8]

หลังจากเริ่มยา SGLT2-i ผู้ป่วยมักมีน้ำหนักตัวลดลงเร็วในช่วง 1-6 เดือนแรก ในช่วงเดือนที่ 6-12 อาจมีน้ำหนักคงที่หรือค่อย ๆ ลดลงช้า ๆ และหลังจาก 1 ปีไปแล้วมักมีน้ำหนักคงที่ การศึกษาที่ติดตามผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ใช้ยา dapagliflozin ร่วมกับ metformin เป็นเวลา 4 ปีพบว่าผู้ป่วยมีน้ำหนักคงที่หลังจากปีที่ 1 ต่อเนื่องไปจนจบการศึกษาโดยไม่มีน้ำหนักเพิ่มกลับมา[9]

การศึกษาติดตามการเปลี่ยนแปลงขององค์ประกอบของร่างกาย (body composition) ด้วย dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่น้ำหนักลดขณะได้รับยา SGLT2-i เป็นเวลา 52 สัปดาห์ พบว่ามวลไขมันลดลงอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่หลังได้รับยา SGLT2-i 4 สัปดาห์และลดลงอย่างต่อเนื่องไปจนถึงสัปดาห์ที่ 24 แล้วคงที่ไปจนถึงสิ้นสุดการศึกษา มวลกล้ามเนื้อลดลงในลักษณะเช่นเดียวกับมวลไขมัน แต่ลดลงในอัตราส่วนที่น้อยกว่า ในขณะที่มวลกระดูกไม่มีเปลี่ยนแปลง[10] ตำแหน่งของมวลไขมันที่ลดลงมีรายงานทั้งที่พบว่าเป็นไขมันในช่องท้อง (visceral fat)[11] และไขมันในชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous fat)[10] กล่าวโดยสรุปจากหลาย ๆ การศึกษาได้ว่าน้ำหนักที่ลดระหว่างการใช้ยา SGLT2-i นั้นเป็นมวลไขมันร้อยละ 50-75 และเป็นน้ำหนักของน้ำภายนอกเซลล์ (extracellular water) ที่ลดลงร้อยละ 15-35 มีหลายการศึกษาที่รายงานว่าการเปลี่ยนแปลงของมวลกล้ามเนื้อและกระดูกนั้นน้อยมากและไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ[10,12,13]

กลไกการลดน้ำหนักของยา SGLT2 inhibitor

มีหลายการศึกษาที่ศึกษาถึงกลไกการลดน้ำหนักของยา SGLT2-i ในแง่มุมต่าง ๆ โดยสามารถสรุปได้ ดังนี้

1. การสูญเสียกลูโคสออกทางปัสสาวะ

ยา SGLT2-i ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมกลูโคสกลับจากท่อไตส่วน proximal convoluted tubule จึงทำให้มีการสูญเสียกลูโคสในเลือดออกไปทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานมีการขับกลูโคสทางปัสสาวะเพิ่มขึ้นตั้งแต่วันแรกที่ได้รับยา SGLT2-i[14] โดยเฉลี่ยปริมาตรกลูโคสที่ขับออกมาในปัสสาวะอยู่ในช่วง 50-100 กรัมต่อวัน[15] เทียบเท่ากับการสูญเสียพลังงานออกไปทางปัสสาวะมากถึง 200-400 กิโลแคลอรีต่อวันซึ่งจะทำให้เกิดสมดุลพลังงานเป็นลบและทำให้น้ำหนักลดได้

2. การเพิ่มการสูญเสียน้ำออกจากร่างกาย

เนื่องจากยา SGLT2-i ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมน้ำตาลกลูโคสทางท่อไต ปริมาณกลูโคสในท่อไตที่เพิ่มขึ้นทำให้แรงดันออสโมติกภายในท่อไตสูงขึ้นจนเกิดการขับปัสสาวะมากขึ้น (osmotic diuresis) อีกทั้งตัวยา SGLT2-i ยังมีผลยับยั้งการดูดโซเดียมและน้ำกลับที่ท่อไต ร่างกายจึงสูญเสียน้ำออกจากร่างกายเพิ่มขึ้น และทำให้น้ำหนักตัวลดลงได้ การศึกษาของ Sha และคณะ[16] พบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ได้รับ canagliflozin ขนาด 300 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 7 วันมีปริมาตรพลาสมาลดลงร้อยละ 5.4 ในช่วงสัปดาห์แรกของการศึกษา ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่มีปริมาตรพลาสมาเพิ่มขึ้นร้อยละ 4.3 อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งเมื่อคิดเทียบจากกลุ่มประชากรในการศึกษานี้ที่มีน้ำหนักเฉลี่ย 95 กิโลกรัม ปริมาตรพลาสมาที่ลดลงร้อยละ 5.4 จะเท่ากับการสูญเสียน้ำประมาณ 1 ลิตรออกจากร่างกาย อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ได้ติดตามวัดปริมาตรพลาสมาซ้ำที่ 12 สัปดาห์พบว่าปริมาตรพลาสมาของกลุ่มที่ได้รับยา canagliflozin ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม จึงอาจสรุปได้ว่าฤทธิ์ในการขับปัสสาวะของยา SGLT2-i นั้นมีอยู่เพียงชั่วคราวและอาจเป็นกลไกหนึ่งที่อธิบายภาวะน้ำหนักลดที่เกิดขึ้นในช่วงแรกของการเริ่มใช้ยา

3. การเพิ่มการใช้ไขมันในร่างกายเป็นแหล่งพลังงาน

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ได้รับยา SGLT2-i มีการเปลี่ยนแปลงของเมแทบอลิซึมคล้ายกับภาวะอดอาหาร กล่าวคือ ร่างกายมีการหลั่งฮอร์โมนกลูคากอนมากขึ้น มีการสร้างกลูโคสมากขึ้นทั้งในช่วงที่อดอาหารและในช่วงหลังรับประทานอาหาร แต่พบว่าระดับกลูโคสในเลือดต่ำลงเนื่องจากมีการสูญเสียกลูโคสไปทางปัสสาวะ การศึกษาติดตามเมแทบอลิซึมของกลูโคสในร่างกายโดยการใช้สารนิวไคลด์กัมมันตรังสีพบว่าร่างกายมีการใช้กลูโคสลดลง แต่ปริมาณ

พลังงานที่ร่างกายใช้ไม่ได้ลดลงตามไปด้วย ร่วมกับการพบว่าระดับกรดไขมันอิสระ (free fatty acid, FFA) ในเลือดสูงขึ้น บ่งบอกว่าร่างกายมีการใช้ไขมันในร่างกายเป็นแหล่งพลังงานเพิ่มขึ้น เป็นอีกกลไกหนึ่งที่ทำให้ไขมันในร่างกายลดลงและมีน้ำหนักลดลง[14]

4. การเพิ่มปริมาณการใช้พลังงานของร่างกายโดยการเพิ่มเนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาล (Brown adipose tissue, BAT)

การศึกษาในหนูทดลองพบว่าหนูที่ได้รับยา SGLT2-i มีปริมาณการใช้พลังงาน (energy expenditure) และมีการสร้างความร้อนจากร่างกายสูงกว่าหนูที่ไม่ได้รับยา SGLT2-i เนื่องจากมีปริมาณ BAT เพิ่มขึ้น ซึ่ง BAT นี้เป็นเนื้อเยื่อที่มีเมแทบอลิซึมสูงและมีหน้าที่ในการสร้างความร้อนให้กับร่างกาย มีบทบาทสำคัญในการควบคุมอุณหภูมิของร่างกายโดยเฉพาะในสัตว์ขนาดเล็ก ในขณะเดียวกันก็พบว่าเนื้อเยื่อไขมันสีขาว (white adipose tissue, WAT) ซึ่งโดยปกติแล้วเป็นเนื้อเยื่อที่มีเมแทบอลิซึมต่ำกลับมีปริมาณ uncoupling protein-1 เพิ่มสูงขึ้นซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของ BAT[17,18] จึงเกิดข้อสันนิษฐานว่ายา SGLT2-i อาจมีฤทธิ์เหนี่ยวนำให้ร่างกายมี BAT เพิ่มขึ้น เป็นสาเหตุให้มีปริมาณการใช้พลังงานมากขึ้น เป็นปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดสมดุลพลังงานเป็นลบและทำให้น้ำหนักลดลงได้ อย่างไรก็ตามยังไม่มีหลักฐานในมนุษย์ว่า WAT มีการเปลี่ยนแปลงเป็น BAT หรือมีปริมาณ BAT ในร่างกายเพิ่มขึ้นหลังจากใช้ยา SGLT2-i ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน Ferrannini และคณะได้ทำการศึกษาโดยวัดปริมาณพลังงานที่ใช้ของผู้ป่วยโรคเบาหวานด้วยเครื่อง indirect calorimetry พบว่าปริมาณพลังงานที่ใช้ของผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยยา SGLT2-i เป็นเวลา 28 วันไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ[14] จึงอาจกล่าวได้ว่ากลไกการลดน้ำหนักของยา SGLT2-i โดยการเพิ่มเมแทบอลิซึมของร่างกายผ่านการเพิ่มปริมาณ BAT นั้นยังไม่ได้รับการพิสูจน์ในมนุษย์

ปัจจัยที่อาจมีผลต่อประสิทธิภาพของการลดน้ำหนักของยา SGLT2 inhibitor

1. ดัชนีมวลกายตั้งต้นของผู้ป่วย

ข้อมูลจากหลายการศึกษาพบว่าการใช้ยา SGLT2-i ในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานทำให้เกิดภาวะน้ำหนักลดได้แม้ผู้ป่วยจะมีน้ำหนักอยู่ในเกณฑ์ปกติ การศึกษาของ Sakai และคณะพบว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีดัชนีมวลกายต่ำกว่า 22.5 กิโลกรัม/ตารางเมตร มีน้ำหนักลดลงเฉลี่ย 1.85 กิโลกรัมหลังได้รับ luseogliflozin ขนาด 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 52 สัปดาห์ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 3.35 ของน้ำหนักตั้งต้น แต่ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กิโลกรัม/ตารางเมตร มีน้ำหนักลดลงได้ร้อยละ 4.03 ของน้ำหนักตั้งต้น[19] ยังมีอีกหลายการศึกษาที่พบว่าการใช้ยา SGLT2-i ในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายมากกว่าจะมีน้ำหนักลดลงมากกว่าผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายปกติ[20,21] แต่จากการศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมานซึ่งรวบรวมการศึกษาของยาในกลุ่ม SGLT2-i หลายตัว รวมกันพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายน้อยกว่า 30 กิโลกรัม/ตารางเมตร มีน้ำหนักลดไม่แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 30 กิโลกรัม/ตารางเมตร[22] ความแตกต่างของผลการศึกษาเหล่านี้อาจเป็นเพราะแต่ละการศึกษามีวิธีการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยด้วยดัชนีมวลกายที่แตกต่างกัน หรืออาจเป็นเพราะคุณสมบัติในการลดน้ำหนักของยา SGLT2-i แต่ละชนิดมีความแตกต่างกันซึ่งยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติม

2. ระดับของ HbA1c ตั้งต้นของผู้ป่วย

เนื่องจากการยับยั้งการดูดซึมกลูโคสกลับจากท่อไตของยา SGLT2-i นั้นทำให้จุดเริ่มต้น (threshold) ของการขับกลูโคสออกทางปัสสาวะนั้นต่ำลง ในคนปกติจะเริ่มมีการสูญเสียกลูโคสออกมาทางปัสสาวะเมื่อระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 200 มิลลิกรัม/เดซิลิตร แต่ภายใต้ฤทธิ์ของยา SGLT2-i จะทำให้ร่างกายมีการขับกลูโคสออกมากับปัสสาวะแม้ระดับน้ำตาลในเลือดจะต่ำกว่า 120 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ยิ่งระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นยิ่งทำให้มีการสูญเสียกลูโคสออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้นโดยมีความสัมพันธ์แบบเส้นตรง[14] จึงมีการตั้งสมมติฐานว่าผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงมากกว่าน่าจะลดน้ำหนักได้มากกว่าเนื่องจากมีการสูญเสียพลังงานออกไปกับกลูโคสในปัสสาวะมากกว่า แต่จากการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ได้รับยา ipragliflozin ขนาด 50-100 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 52 สัปดาห์กลับพบว่าระดับ HbA1c ตั้งต้นที่สูงขึ้นเป็นปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยลดน้ำหนักได้น้อยลงซึ่งอาจเป็นเพราะกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ HbA1c สูงมีสัดส่วนการใช้อินซูลินในการควบคุมระดับน้ำตาลร่วมด้วยมากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับ HbA1c ต่ำกว่า[20] Zhang และคณะได้ทำการศึกษาแบบการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมโดยใช้ยาหลอก พบว่าปริมาณน้ำหนักที่ลดลงไม่มีความสัมพันธ์กับระดับ HbA1c ตั้งต้นของผู้ป่วย โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ลดน้ำหนักได้มากนั้นเป็นกลุ่มที่มีการปรับลดขนาดของอินซูลินที่ใช้ลงหลังจากได้รับยา SGLT2-i[23]

3. ขนาดของยา SGLT2-i

ในภาพรวมแล้วพบว่าการใช้ยา SGLT2-i ไม่ว่าในขนาดที่สูงหรือต่ำก็สามารถทำให้น้ำหนักลดได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับน้ำหนักตั้งต้น แต่การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักที่ลดลงกับขนาดของยา SGLT2-i ที่ใช้ยังให้ผลขัดแย้งกันในหลาย ๆ การศึกษา จากการศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมาน ที่รวบรวมการศึกษาของยา dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin, tofogliflozin และ luseogliflozin โดยมียาหลอกเป็นตัวเปรียบเทียบ พบว่ามีเพียง dapagliflozin เท่านั้นที่มีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเพิ่มขนาดยา[24] (รูปที่ 1)

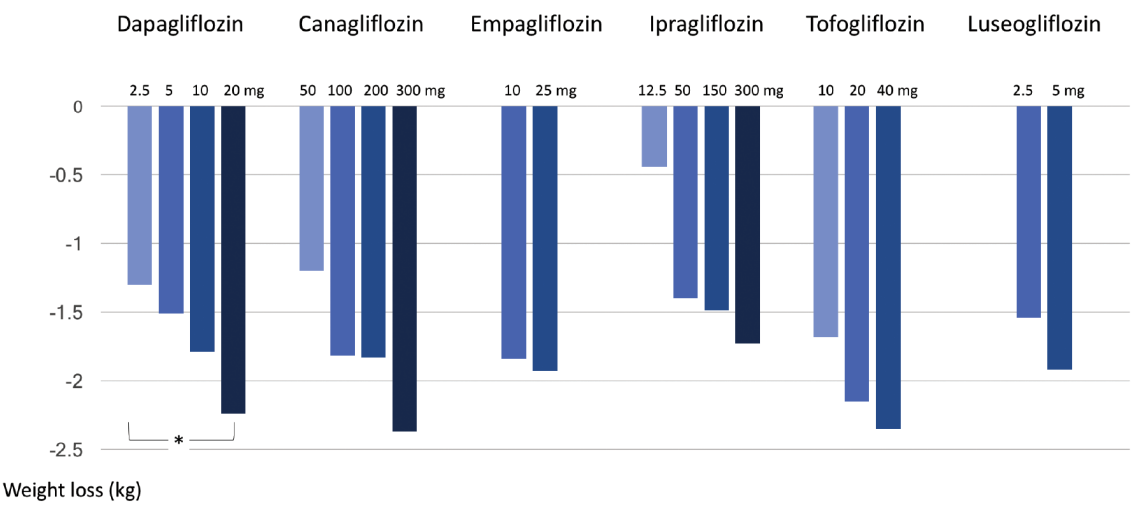
4. ยาลดระดับน้ำตาลอื่น ๆ ที่ใช้ร่วมกับยา SGLT2-i

การที่ผู้ป่วยใช้ยาลดระดับน้ำตาลที่มีผลข้างเคียงทำให้น้ำหนักเพิ่ม เช่น ยาในกลุ่ม sulfonylurea, pioglitazone ร่วมกับยา SGLT2-i ก็จะทำให้ประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักของยา SGLT2-i ลดลง จากการศึกษาแบบการทดลองแบบสุ่มพบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ได้รับยา pioglitazone ร่วมกับ dapagliflozin เป็นเวลา 48 สัปดาห์มีน้ำหนักเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.69-1.35 กิโลกรัม อย่างไรก็ตามน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นนี้ก็ยังน้อยกว่าผู้ป่วยในการศึกษาเดียวกันที่ได้รับยา pioglitazone เพียงตัวเดียวซึ่งมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 2.99 กิโลกรัม[25] Wilding และคณะทำการศึกษาผลของการใช้ยา dapagliflozin ในขนาดต่าง ๆ ในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ใช้ยาฉีดอินซูลิน พบว่าผู้ป่วยลดน้ำหนักได้ในช่วง 0.96-1.6 กิโลกรัมที่ 48 สัปดาห์ และพบว่า dapagliflozin ช่วยลดความต้องการในการปรับเพิ่มอินซูลินได้อย่างมีนัยสำคัญ[26] อีกการศึกษาหนึ่งพบว่าการใช้ยา empagliflozin 10-25 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับการฉีดอินซูลินพบว่ายายังคงมีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักได้เฉลี่ย 1.95-2.94 กิโลกรัมในเวลา 52 สัปดาห์ ซึ่งปริมาณน้ำหนักที่ลดได้นี้ถือว่าใกล้เคียงกับข้อมูลจากการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ไม่ได้ฉีดอินซูลิน ส่วนหนึ่งอาจเป็นเพราะมีการปรับลดขนาดของอินซูลินลงหลังจากที่ผู้ป่วยได้ยา SGLT2-i จึงช่วยลดผลข้างเคียงในการเพิ่มน้ำหนักจากอินซูลินได้[27]

ในทางกลับกันหากใช้ยา SGLT2-i ร่วมกับยาลดระดับน้ำตาลที่มีผลข้างเคียงที่ช่วยลดน้ำหนักก็จะทำให้ผลในการลดน้ำหนักชัดเจนขึ้น การศึกษาแบบการทดลองแบบสุ่มพบว่าการใช้ยา GLP-1 RA ร่วมกับยา SGLT2-i สามารถลดน้ำหนักได้มากกว่าการใช้ยา SGLT2-i หรือ GLP-1 RA เพียงตัวเดียวอย่างมีนัยสำคัญ[28-30] และการใช้ SGLT2-i ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย GLP-1 RA อยู่แล้วก็ยังคงทำให้มีน้ำหนักลดมากขึ้นได้เช่นกัน[31,32]

5. ระดับการทำงานของไต

ในผู้ป่วยโรคไตที่มีอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส (glomerular filtration rate) ลดลงจะมีปริมาณกลูโคสที่ถูกกรองลงมาในท่อไตลดลง ซึ่งอาจเป็นสาเหตุให้ประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลและการลดน้ำหนักของยา SGLT2-i ลด



รูปที่ 1 เปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักของยาในกลุ่ม SGLT2-i ในขนาดยาต่าง ๆ จากการศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมาน, *$p < 0.05$ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงลำดับที่ 23)

ลง จากการศึกษาแบบ pooled analysis ของการใช้ยา empagliflozin ขนาด 25 มิลลิกรัมในผู้ป่วยที่มีระดับการทำงานไตแตกต่างกันพบว่าประสิทธิภาพของการลดระดับ HbA1c ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยมีระดับการทำงานไตลดลง ส่วนประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักมีแนวโน้มที่จะลดลงเมื่อผู้ป่วยมีการทำงานไตลดลงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ[33] การศึกษาใน canagliflozin[34], dapagliflozin[35], ipragliflozin[36], และ luseogliflozin[37] ก็ให้ผลในลักษณะเดียวกันคือยา SGLT2-i ยังคงมีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีการทำงานไตลดลง ซึ่งทำให้น่าเชื่อว่าการลดน้ำหนักของยา SGLT2-i อาศัยกลไกอื่นร่วมด้วยมากกว่าการสูญเสียพลังงานไปกับกลูโคสที่ขับออกมาในปัสสาวะ

6. การเกิดอาการกินมากเพื่อชดเชยน้ำหนักลด (Compensatory hyperphagia)

การใช้ยา SGLT2-i ทำให้มีการสูญเสียกลูโคสออกไปทางปัสสาวะ 50-100 กรัมต่อวันเทียบเท่ากับการสูญเสียพลังงานออกไปทางปัสสาวะมากถึง 200-400 กิโลแคลอรีต่อวัน การสูญเสียพลังงานในปริมาณนี้ต่อเนื่องทุกวันอาจทำให้น้ำหนักลดลงได้มากถึง 11 กิโลกรัมภายใน 2 ปี[15] แต่ในหลายการศึกษาพบว่ายา SGLT2-i มีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักเพียง 2-3 กิโลกรัมในช่วง 6 เดือนถึง 1 ปีเท่านั้นโดยหลังจากนั้นผู้ป่วยมักมีน้ำหนักคงที่แม้จะยังรับประทานยาต่อเนื่อง สาเหตุที่ทำให้น้ำหนักตัวที่ลดลงไม่สัมพันธ์กับปริมาณกลูโคสที่สูญเสียไปทางปัสสาวะอาจเป็นเพราะผู้ป่วยมีอาการกินมากเพื่อชดเชยน้ำหนักลด (compensatory hyperphagia)[38] การศึกษาในหนูทดลองพบว่าเมื่อปล่อยให้หนูทดลองสามารถเข้าถึงอาหารและน้ำได้อย่างอิสระ หนูที่ได้รับ tofogliflozin จะกินอาหารและน้ำในปริมาณที่เพิ่มขึ้นร้อยละ 10[39] และการจำกัดอาหารในหนูทดลองที่ได้รับยา SGLT2-i สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักของ SGLT2-i ได้อย่างมีนัยสำคัญ[40]

การศึกษาของ Ferrannini และคณะ[15] อาศัยข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวของผู้ป่วยระหว่างที่ได้รับยา SGLT2-i มาคำนวณทางคณิตศาสตร์เพื่อทำนายปริมาณพลังงานจากอาหารที่ผู้ป่วยรับประทานในช่วงที่ได้รับยา SGLT2-i พบว่าตั้งแต่ช่วงสัปดาห์ที่ 10-20 ของการศึกษาผู้ป่วยน่าจะได้รับพลังงานจากการรับประทานอาหารเพิ่มขึ้นร้อยละ 10-15 ซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้น้ำหนักตัวไม่ลดลงต่อเนื่องแม้จะยังมีการสูญเสียกลูโคสไปทางปัสสาวะทุกวัน ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนว่าอาการกินมากเพื่อชดเชยน้ำหนักลดจะเกิดขึ้นเมื่อไรหลังจากได้รับยา SGLT2-i การศึกษาในหนูทดลองพบว่าหนูทดลองที่ได้รับยา SGLT2-i ในขนาดที่สูงกว่าจะเกิดอาการกินมากเพื่อชดเชยน้ำหนักลดเร็วกว่าหนูที่ได้รับยา SGLT2-i ในขนาดที่ต่ำกว่า[40] อย่างไรก็ตามอาการกินมากเพื่อชดเชยน้ำหนักลดนี้ส่วนใหญ่ไม่ได้ทำให้น้ำหนักตัวกลับมาเพิ่มขึ้นใหม่ระหว่างที่ใช้ยา SGLT2-i แต่ส่งผลให้การลดน้ำหนักหยุดชะงักไปแทนที่จะลดลงอย่างต่อเนื่อง ซึ่งอาจเป็นเพราะปริมาณพลังงานจากอาหารที่รับประทานเพิ่มขึ้นนั้นสมดุลกับปริมาณพลังงานที่สูญเสียออกไปกับปัสสาวะ จึงทำให้น้ำหนักคงที่

กลไกการเกิดอาการกินมากเพื่อชดเชยน้ำหนักลดนั้นยัง

ตารางที่ 1 ปัจจัยที่อาจมีผลต่อประสิทธิภาพของการลดน้ำหนักของยา SGLT2 inhibitor

ปัจจัยที่อาจช่วยให้ลดน้ำหนักได้มากขึ้น	- กำชับให้ผู้ป่วยควบคุมอาหารอย่างต่อเนื่อง - เพิ่มขนาดของยา SGLT2-i - ใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ในการลดน้ำหนัก เช่น ยา GLP-1 RA - ปรับลดขนาดของอินซูลินหลังจากเริ่มยา SGLT2-i
ปัจจัยที่อาจทำให้ลดน้ำหนักได้น้อย	- ใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ในการเพิ่มน้ำหนัก เช่น sulfonylurea, pioglitazone - เกิดอาการกินมากเพื่อชดเชยน้ำหนักลด (compensatory hyperphagia)
ปัจจัยที่ไม่มีผลเกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพในการลดน้ำหนัก	- ระดับการทำงานของไต
ปัจจัยที่ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม	- ดัชนีมวลกายตั้งต้น - ระดับ HbA1c ตั้งต้น

SGLT2-i, sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist

ไม่ทราบแน่ชัด แต่สันนิษฐานว่าเป็นการทำงานของศูนย์ควบคุมความรู้สึกอิ่ม-ความรู้สึกหิวในสมองที่ตอบสนองต่อภาวะน้ำหนักลดมากกว่าที่จะเป็นผลโดยตรงจากยา SGLT2-i เนื่องจากในสมองไม่มี SGLT2 ที่เป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยา[41] ตารางที่ 1 สรุปปัจจัยที่อาจมีผลต่อประสิทธิภาพของการลดน้ำหนักของยา SGLT2 inhibitor

การใช้ยา SGLT2 inhibitor ในการลดน้ำหนักในผู้ป่วยโรคอ้วนที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน

จากการศึกษาการใช้ยา SGLT2-i ในผู้ป่วยโรคอ้วนที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานพบว่ายาทำให้ผู้ป่วยมีการสูญเสียกลูโคสไปทางปัสสาวะเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกับการใช้ยานี้ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ระดับกลูโคสในร่างกายที่ลดลงกระตุ้นให้ร่างกายหลั่งกลูคากอนมากขึ้น เพิ่มกระบวนการสร้างกลูโคส (gluconeogenesis) และกระตุ้นกระบวนการสลายไขมัน (lipolysis) ทำให้ร่างกายใช้ไขมันในร่างกายเป็นแหล่งพลังงานมากขึ้น[42] ยา SGLT2-i จึงทำให้เกิดน้ำหนักลดในผู้ป่วยโรคอ้วนได้เช่นเดียวกับในผู้ป่วยโรคเบาหวาน Bays และคณะได้ศึกษาการใช้ canagliflozin ขนาดต่าง ๆ ในผู้ป่วยโรคอ้วนที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานเป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่ายา canagliflozin ขนาด 50, 100, และ 300 มิลลิกรัมต่อวันสามารถลดน้ำหนักได้ร้อยละ 2.2, 2.9, และ 2.7 จากน้ำหนักตั้งต้นภายในเวลา 12 สัปดาห์ตามลำดับ และลดน้ำหนักได้มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ[43] แต่ยังไม่ถึงเกณฑ์ประสิทธิภาพที่จะได้รับการยอมรับให้ใช้เป็นยาลดน้ำหนักตามเกณฑ์ของ European Medicines Agency (EMA)[44] และ Food and Drug Administration (FDA)[45] ซึ่งกำหนดให้ยาลดน้ำหนักต้องมีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักได้อย่างน้อยร้อยละ 5 ของน้ำหนักตั้งต้น ในการศึกษานี้พบว่าผลข้างเคียงจากการใช้ยา SGLT2-i ในผู้ป่วยโรคอ้วนไม่แตกต่างจากที่พบในผู้ป่วยโรคเบาหวาน เช่น ภาวะปัสสาวะออกมาก การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ และการติดเชื้อราบริเวณอวัยวะเพศ เป็นต้น[43]

การนำยาลดน้ำหนักที่ออกฤทธิ์โดยการลดความอยากอาหารมาใช้ร่วมกับยา SGLT2-i อาจช่วยลดการเกิดอาการกินมากเพื่อชดเชยน้ำหนักลดและทำให้ลดน้ำหนักได้มากขึ้น Hollander และคณะได้ศึกษาผลการลดน้ำหนักในผู้ป่วยโรคอ้วนที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานด้วย canagliflozin 300 มิลลิกรัม และ/หรือ phentermine 15 มิลลิกรัมเป็นเวลา 26 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ canagliflozin หรือ phentermine เพียงอย่างเดียวลดน้ำหนักได้ร้อยละ 1.9 และ 4.1 ของน้ำหนักตั้งต้นตามลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับทั้ง canagliflozin และ phentermine ร่วมกันลดน้ำหนักได้ถึงร้อยละ 7.5 ของน้ำหนักตั้งต้น จากการวิเคราะห์ทางสถิติด้วย ANCOVA พบว่าประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักของยาทั้งสองออกฤทธิ์แบบเพิ่มผลทวีคูณ (additive effect) และอาจเป็นปัจจัยเสริมผลกระทบมาก (synergistic effect) ซึ่งกันและกัน[46] อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยา SGLT2-i ยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการใช้เป็นยาลดน้ำหนัก

สรุป

ยา SGLT2-i ออกฤทธิ์ผ่านกลไกหลากหลายที่นำไปสู่ภาวะน้ำหนักลดโดยมีผลในการลดมวลไขมันของร่างกายเป็นหลัก แต่ประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักยังไม่มากพอที่จะสามารถใช้เป็นยาลดความอ้วนได้ ปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักของยา SGLT2-i มีทั้งปัจจัยด้านตัวผู้ป่วย ขนาดของยา SGLT2-i ที่ใช้ และยาลดระดับน้ำตาลตัวอื่น ๆ ที่ใช้ร่วมกันในการรักษาโรคเบาหวาน

เอกสารอ้างอิง

1. Rieg T, Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. Diabetologia. 2018;61(10):2079-86.
2. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):323-34.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015 26;373(22):2117-28.
4. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017 17;377(7):644-57.
5. Cai X, Ji L, Chen Y, Yang W, Zhou L, Han X, et al. Comparisons of weight changes between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors treatment and glucagon-like peptide-1 analogs treatment in type 2 diabetes patients: A meta-analysis. J Diabetes

Investig. 2017;8(4):510-7.
6. Association AD. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes–2020. Diabetes Care. 2020;43(Supplement 1):S98-110.
7. Walter CP, Bleske BE, Dorsch MP. Pharmacotherapy for weight loss: the cardiovascular effects of the old and new agents. J Clin Pharm Ther. 2014;39(5):475-84.
8. Lingvay I, Catarig A-M, Frias JP, Kumar H, Lausvig NL, le Roux CW, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(11):834-44.
9. Del Prato S, Nauck M, Durân-Garcia S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. Diabetes Obes Metab. 2015;17(6):581-90.
10. Sasaki T, Sugawara M, Fukuda M. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor-induced changes in body composition and simultaneous changes in metabolic profile: 52-week prospective LIGHT (Luseogliflozin: the components of weight loss in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus) Study. J Diabetes Investig. 2019;10(1):108-17.
11. Yamamoto C, Miyoshi H, Ono K, Sugawara H, Kameda R, Ichiyama M, et al. Ipragliflozin effectively reduced visceral fat in Japanese patients with type 2 diabetes under adequate diet therapy. Endocr J. 2016;63(6):589-96.
12. Kawata T, Iizuka T, Iemitsu K, Takihata M, Takai M, Nakajima S, et al. Ipragliflozin improves glycemic control and decreases body fat in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Med Res. 2017;9(7):586-95.
13. Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. Diabetes Obes Metab. 2014;16(2):159-69.
14. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. J Clin Invest. 2014;124(2):499-508.
15. Ferrannini G, Hach T, Crowe S, Sanghvi A, Hall KD, Ferrannini E. Energy balance after sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. Diabetes Care. 2015;38(9):1730-5.
16. Sha S, Polidori D, Heise T, Natarajan J, Farrell K, Wang S-S, et al. Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2014;16(11):1087-95.
17. Xu L, Nagata N, Nagashimada M, Zhuge F, Ni Y, Chen G, et al. SGLT2 Inhibition by empagliflozin promotes fat utilization and browning and attenuates inflammation and insulin resistance by polarizing M2 macrophages in diet-induced obese mice. EBioMedicine. 2017;20:137-49.
18. Xu L, Nagata N, Chen G, Nagashimada M, Zhuge F, Ni Y, et al. Empagliflozin reverses obesity and insulin resistance through fat browning and alternative macrophage activation in mice fed a high-fat diet. BMJ Open Diabetes Res Care. 2019;7(1):e000783.
19. Sakai S, Kaku K, Seino Y, Inagaki N, Haneda M, Sasaki T, et al. Efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor luseogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus stratified according to baseline body mass index: Pooled analysis of data from 52-Week phase III trials. Clin Ther. 2016;38(4):843-862.e9.
20. Iemitsu K, Iizuka T, Takihata M, Takai M, Nakajima S, Minami N, et al. Factors influencing changes in hemoglobin A1c and body weight during treatment of type 2 diabetes with ipragliflozin: Interim analysis of the ASSIGN-K study. J Clin Med Res. 2016;8(5):373-8.
21. Inagaki N, Goda M, Yokota S, Maruyama N, Iijima H. Safety and efficacy of canagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: post hoc subgroup analyses according to body mass index in a 52-week open-label study. Expert Opin Pharmacother. 2015;16(11):1577-91.
22. Cai X, Yang W, Gao X, Chen Y, Zhou L, Zhang S, et al. The association between the dosage of SGLT2 inhibitor and weight reduction in type 2 diabetes patients: A meta-analysis. Obesity. 2018;26(1):70-80.
23. Zhang L, Feng Y, List J, Kasichayanula S, Pfister M. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and

body weight. Diabetes Obes Metab. 2010;12(6):510-6.

24. Cai X, Yang W, Gao X, Chen Y, Zhou L, Zhang S, et al. The association between the dosage of SGLT2 inhibitor and weight reduction in type 2 diabetes patients: A meta-analysis. Obesity (Silver Spring). 2018;26(1):70-80.
25. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA1c, body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. Diabetes Care. 2012;35(7):1473-8.
26. Wilding JPH, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S, Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. Diabetes Obes Metab. 2014;16(2):124-36.
27. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. Diabetes Care. 2014;37(7):1815-23.
28. Ludvik B, Frîas JP, Tinahones FJ, Wainstein J, Jiang H, Robertson KE, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(5):370-81.
29. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, Holst I, Ludvik B, Thielke D, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(5):356-67.
30. Jabbour SA, Frîas JP, Guja C, Hardy E, Ahmed A, ×hman P. Effects of exenatide once weekly plus dapagliflozin, exenatide once weekly, or dapagliflozin, added to metformin monotherapy, on body weight, systolic blood pressure, and triglycerides in patients with type 2 diabetes in the DURATION-8 study. Diabetes Obes Metab. 2018;20(6):1515-9.
31. Harashima S-I, Inagaki N, Kondo K, Maruyama N, Otsuka M, Kawaguchi Y, et al. Efficacy and safety of canagliflozin as add-on therapy to a glucagon-like peptide-1 receptor agonist in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A 52-week, open-label, phase IV study. Diabetes Obes Metab. 2018;20(7):1770-5.
32. Fulcher G, Matthews DR, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Mathieu C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin when used in conjunction with incretin-mimetic therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2016;18(1):82-91.
33. Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, Pfarr E, Johansen OE, Woerle HJ, et al. Pooled analysis of phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with empagliflozin. Kidney Int. 2018;93(1):231-44.
34. Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, Matthews DR, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin according to baseline kidney function. Circulation. 2018;138(15):1537-50.
35. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. Kidney Int. 2014;85(4):962-71.
36. Kashiwagi A, Takahashi H, Ishikawa H, Yoshida S, Kazuta K, Utsuno A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on long-term efficacy and safety of ipragliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: results of the long-term ASP1941 safety evaluation in patients with type 2 diabetes with renal impairment (LANTERN) study. Diabetes Obes Metab. 2015;17(2):152-60.
37. Haneda M, Seino Y, Inagaki N, Kaku K, Sasaki T, Fukatsu A, et al. Influence of renal function on the 52-week efficacy and safety of the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor luseogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. Clin Ther. 2016;38(1):66-88.e20.
38. Brown E, Wilding JPH, Barber TM, Alam U, Cuthbertson DJ. Weight loss variability with SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus and obesity: Mechanistic possibilities. Obes Rev. 2019;20(6):816-28.
39. Suzuki M, Takeda M, Kito A, Fukazawa M, Yata T, Yamamoto M, et al. Tofogliflozin, a sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor, attenuates body weight gain and fat accumula-

tion in diabetic and obese animal models. Nutr Diabetes. 2014;4:e125.
40. Devenny JJ, Godonis HE, Harvey SJ, Rooney S, Cullen MJ, Pelleymounter MA. Weight loss induced by chronic dapagliflozin treatment is attenuated by compensatory hyperphagia in diet-induced obese (DIO) rats. Obesity. 2012;20(8):1645-52.
41. Hamamoto H, Noda M. Body weight gain and hyperphagia after administration of SGLT-2 inhibitor: A Case Report. Am J Case Rep. 2015;16:863-7.
42. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Heise T, Bizzotto R, et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes. Diabetes. 2016;65(5):1190-5.
43. Bays HE, Weinstein R, Law G, Canovatchel W. Canagliflozin: effects in overweight and obese subjects without diabetes mellitus. Obesity. 2014;22(4):1042-9.
44. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guidance on clinical evaluation of medicinal products used in weight control. [Internet] 2007 [cited 2020 aug 20]; Available from: URL: http://www.emea.europa.eu
45. Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Draft. Guidance for industry. Developing products for weight management. [Internet] 2007 [cited 2020 aug 20]; Available from: URL: http://www.fda.gov/cder/guidance/ 7544dft.pdf
46. Hollander P, Bays HE, Rosenstock J, Frustaci ME, Fung A, Vercruysse F, et al. Coadministration of canagliflozin and phentermine for weight management in overweight and obese individuals without diabetes: A randomized clinical trial. Diabetes Care. 2017;40(5):632-9.