
The Effect of Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors on Renal Function Among Patients with Diabetic Kidney Disease

Piyanut Kaewdountient, Thanit Chirananthavat

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Police General Hospital, Bangkok, Thailand

Abstract

Background: Diabetic kidney disease (DKD) is the leading cause of chronic kidney diseases worldwide. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors (SGLT2i) is a new class of antidiabetic agent that has renoprotective action beyond glycemic control. However, the efficacy of SGLT2i on renal function in DKD varies in different regions of the world. There has never been any study on the effect of SGLT2i on renal function in Thai population.

Methods: This is a retrospective matched-pair case control study of patients with DKD between 1 January 2015 to 31 December 2020. Patients who were treated with SGLT2i were matched to those who were not according to age, kidney function, albuminuria and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi) usage. The primary outcome was the difference in estimated glomerular filtration rate (eGFR) at 96 weeks. The secondary outcome was the change in eGFR, albuminuria and adverse effects.

Results: A total of 180 matched pairs were included in the analysis. They were equivalent in age, sex, the number of RAASi usage, baseline eGFR and albuminuria. Estimated glomerular filtration rate at 96 weeks was significantly higher among SGLT2i-users compared to non-users (72.31 vs. 65.37 mL/min/1.73 m², $p = 0.031$). The decline in eGFR over 96 weeks was observed in both groups but to a lesser degree among SGLT2i-users (-4.76 vs. -8.46 mL/min/1.73 m², $p = 0.001$). Albuminuria at 72 and 96 weeks was also significantly lower among SGLT2i users compared to non-users. Subgroup analysis revealed the higher eGFR among SGLT2i users at 96 weeks was significant only in subgroup of patients with baseline eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m². SGLT2i users had higher incidence of urinary tract infection. No serious adverse effects were observed in either group.

Conclusion: The use of SGLT2i was associated with slower decline in eGFR and attenuation of albuminuria among patients with DKD. The use of SGLT2i was associated with increased incidence of urinary tract infection. Serious adverse events were not observed in either group.

Keywords: DM; diabetic nephropathy; diabetes mellitus; CKD; chronic kidney disease; proteinuria

Corresponding author: Thanit Chirananthavat

Email: thanitnet@gmail.com

Received: 11 January 2023; Revised: 31 January 2023; Accepted 1 February 2023



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

การศึกษาประสิทธิภาพของยาต้านการทำงานของ Sodium-Glucose Co-transporter 2 ต่อการทำงานของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน

ปิยะณัฐ แก้วดวงเทียน, ธนิต จิรนนท์ธวัช

หน่วยโรคไต กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลตำรวจ

บทคัดย่อ

บทนำ : โรคไตจากเบาหวานเป็นสาเหตุหลักของโรคไตเรื้อรังในประชากรทั่วโลก ยากลุ่ม sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors (SGLT2i) เป็นยาเบาหวานกลุ่มใหม่ที่นอกจากการจะลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ ยังสามารถชะลอการเสื่อมของไตได้อีกด้วย อย่างไรก็ตามพบว่าประสิทธิภาพในการชะลอการเสื่อมของไตมีความแตกต่างกันในแต่ละภูมิภาค ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา SGLT2i ในประชากรไทยที่เป็นโรคไตจากเบาหวาน

วิธีการศึกษา : เป็นการศึกษาตามรุ่นย้อนหลังโดยมีกลุ่มเปรียบเทียบของผู้ป่วยที่มีโรคไตจากเบาหวานระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2558 ถึง 31 ธันวาคม 2563 ผู้ป่วยที่มีโรคไตจากเบาหวานจะถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยา SGLT2i และ กลุ่มที่ไม่ได้รับยา ผู้ป่วยทั้งหมดจะได้รับการจับคู่ตาม อายุ, เพศ, การทำงานไต (estimate glomerular filtration rate, eGFR), ระดับอัลบูมินในปัสสาวะ และการได้รับยาในกลุ่ม renin angiotensin aldosterone inhibitors (RAASI) โดยมีผลลัพธ์หลักที่สนใจ คือ ความแตกต่างของ eGFR ที่ 96 สัปดาห์ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ SGLT2i กับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา และ ผลลัพธ์รอง คือ การเปลี่ยนแปลงของ eGFR และระดับอัลบูมินในปัสสาวะ รวมไปถึงอาการไม่พึงประสงค์

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มมีจำนวน 180 คน ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีระดับ eGFR และอัลบูมินในปัสสาวะแรกเริ่มเท่าเทียมกัน จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ RAASI ไม่แตกต่างกัน ผลการศึกษาหลักพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ SGLT2i มีระดับ eGFR ที่ 96 สัปดาห์สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (72.31 และ 65.37 มล./นาที่/1.73 ตรม., $P=0.031$) และพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ SGLT2i มีการลดลงของ eGFR ที่ 96 สัปดาห์น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา (-4.76 vs -8.46 มล./นาที่/1.73 ตรม., $p = 0.001$) นอกจากนี้กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ SGLT2i มีระดับอัลบูมินในปัสสาวะที่ 72 และ 96 สัปดาห์ ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา การวิเคราะห์กลุ่มย่อยพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ SGLT2i ที่มีระดับ eGFR สูงกว่าที่ 96 สัปดาห์ เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า eGFR ตั้งต้น ≥ 90 มล./นาที่/1.73 ตรม. เท่านั้น ผู้ป่วยที่ได้รับ SGLT2i มีอุบัติการณ์การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะสูงกว่า ($P = 0.003$) และไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงอื่นในทั้ง 2 กลุ่ม

สรุป : การใช้ยา SGLT2i มีความสัมพันธ์กับการชะลอการเสื่อมของไตและการเพิ่มขึ้นปริมาณโปรตีนในปัสสาวะในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวาน การใช้ยา SGLT2i มีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่สูงขึ้น ในขณะที่ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงอื่น

คำสำคัญ : ยาเบาหวาน; ไตวาย; โรคไตเรื้อรัง; ไตเสื่อม; โปรตีนรั่ว; ปัสสาวะเป็นฟอง

บทนำ

จากรายงานการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยครั้งที่ 4¹ พบว่ามีความชุกของผู้ป่วยเบาหวานที่มีอายุ 15 ปีขึ้นไป คิดเป็นร้อยละ

6.91 พบว่าภาวะแทรกซ้อนเรื้อรังที่มากที่สุดคือ ภาวะแทรกซ้อนทางไตคิดเป็นร้อยละ 38.31 และมีอุบัติการณ์ใหม่ในเวลา 4 ปี ร้อยละ 24.62 เมื่อรวมกับปัจจัยเสี่ยงทางสุขภาพที่เพิ่มขึ้น

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ธนิต จิรนนท์ธวัช

อีเมล: thanitnet@gmail.com

รับบทความ: 11 มกราคม 2566 ปรับปรุงแก้ไข: 31 มกราคม 2566 รับผิดชอบ: 1 กุมภาพันธ์ 2566



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ในปัจจุบัน พบว่ามีแนวโน้มที่ประชาชนจะเป็นโรคเบาหวานและ มีภาวะแทรกซ้อนทางไตมากขึ้น² โรคเบาหวานส่งผลให้น้ำตาล ในเลือดสูงขึ้น เกิดความผิดปกติของระบบเมตาบอลิซึมและ ระบบไหลเวียนโลหิตและกระบวนการอักเสบมีการกระตุ้นไซโตไคน์ เกิดการอักเสบและนำไปสู่การเกิดพังผืดในไต มีอัลบูมินในปัสสาวะ เป็นเหตุของการเกิดไตวายเรื้อรัง³⁻⁴ เกณฑ์การวินิจฉัย โรคไต เบาหวาน (Diabetic kidney disease, DKD) ประกอบด้วยเกณฑ์ การวินิจฉัยโดยมีอัลบูมินในปัสสาวะ (มากกว่า 300 มิลลิกรัม/ กรัมครีเอตินีน) หรืออัลบูมินในปัสสาวะ (มากกว่า 30-300 มิลลิกรัม/ กรัมครีเอตินีน ร่วมกับ การตรวจพบเบาหวานจอประสาทตา หรือ เป็นเบาหวานชนิดที่ 1 อย่างน้อย 10 ปี)⁵⁻⁶ จากการศึกษา UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)⁷ พบว่าการมีภาวะ microalbuminuria หรือ macroalbuminuria ส่งผลเพิ่มอัตรา ตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจร้อยละ 3.0, 4.6 ต่อปีตามลำดับ ในปัจจุบันการลดหรือชะลอความรุนแรงภาวะแทรกซ้อนทางไต จากโรคเบาหวานจึงมีความสำคัญมากขึ้น ประกอบด้วย การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด, ระดับความดันโลหิต เพื่อชะลออัตราการ ลดลงของการทำงานของไตในผู้ป่วยที่มีภาวะโรคไตเบาหวาน เป็นการป้องกันในระยะหลังเกิดโรคแล้ว (secondary prevention) ที่สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิต ลดการสูญเสียโอกาสของผู้ป่วย, ลดความเสี่ยงของกลุ่มโรคหลอดเลือดหัวใจ, ลดจำนวนผู้ป่วยไตวาย ระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการรักษาด้วยการล้างไตชนิดถาวรหรือ การปลูกถ่ายไต⁸⁻⁹ ที่ยังมีค่าใช้จ่ายในการรักษาที่สูง เพิ่มโอกาสการ เกิดผลแทรกซ้อนทั้งจากโรคไตเบาหวาน หรือจากการรักษาตามมา¹⁰

การใช้ยาในกลุ่ม Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi) ได้แก่ ACE inhibitors (angiotensin converting enzyme inhibitors) หรือ ARBs (angiotensin-receptor blockers) เป็นยาหลักที่มีการศึกษาผลสัมฤทธิ์ ในการลดโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ จากการทบทวนวรรณกรรม อย่างเป็นระบบพบว่า ยา ACEi สามารถลดการเปลี่ยน microalbuminuria เป็น macroalbuminuria โดยมี relative risk 0.45 (95% CI 0.29-0.69) หรือเพิ่มโอกาสการเปลี่ยน microalbuminuria เป็น normoalbuminuria ได้ 3.06 เท่า (95% CI 1.76-5.35)¹¹⁻¹³ อย่างไรก็ตามหลังการรักษาด้วยยา RAASi ยังมีผู้ป่วยส่วนหนึ่ง ที่ยังมีโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะเหลืออยู่ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว มีความเสี่ยงและไม่สามารถชะลอความรุนแรงของโรคไตเบาหวาน ได้อย่างสมบูรณ์ การศึกษาของ Brenner BM และคณะ¹⁴ พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะยังมีการทำงานของไตลดลงจนนำไปสู่โรคไตวาย เรื้อรังระยะสุดท้ายภายใน 4 ปีที่ร้อยละ 19.6 และอัตราการ เสียชีวิตร้อยละ 21 จึงนำไปสู่การพยายามเพื่อช่วยชะลอการทำงานของไตที่ลดลงให้มากยิ่งขึ้น

ยาควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานกลุ่ม sodium-

Glucose Co-transporter 2 Inhibitors (SGLT2i) เป็นยารักษาโรค เบาหวานกลุ่มใหม่ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงาน sodium-Glucose Co-transporter 2 ที่บริเวณ S1 ของท่อไตส่วนต้น ส่งผลให้ร่างกาย ดูดกลับน้ำตาลลดลง ผลสุทธิเกิดการขับน้ำตาลและโซเดียมเพิ่มขึ้น ในปัสสาวะ จากการศึกษาของ Anja และคณะ¹⁵⁻¹⁶ พบว่า การให้ Empagliflozin หรือ Dapagliflozin เป็นระยะเวลา 6 เดือน ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง และน้ำหนักตัวลดลงเฉลี่ย 2.6 กิโลกรัม จากการศึกษาความปลอดภัยของยากกลุ่ม SGLT2 inhibitor ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่มีความเสี่ยงของโรคหลอดเลือด หัวใจและหลอดเลือด¹⁷⁻¹⁹ พบว่าสามารถลดความเสี่ยงผลลัพธ์ รวมทางไตได้ร้อยละ 24 ถึง 40 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมถึง ได้มีการศึกษาของ Zhang XL²⁰ ที่ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็น ระบบ สรุปว่าการใช้ยา SGLT2 inhibitors สามารถลดความเสี่ยง ของการเกิดอัตราตายในผู้ป่วยเบาหวานจากโรคหัวใจและ หลอดเลือดได้น้อยลงร้อยละ 23 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่าเมื่อผู้ป่วยมีค่าการทำงานของไต น้อยกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตรม.¹⁶⁻¹⁷ ความสามารถในการลดน้ำตาล ในเลือดของยาจะลดลง

จากการศึกษา CREDESCENCE study²¹ ในประชากรเบาหวาน ที่มีการทำงานของไตลดลง (ค่าการทำงานของไต 30 ถึง 90 มล./นาที่/ 1.73 ตรม.) ที่มีภาวะโรคไตเบาหวาน ผลการศึกษาหลักพบว่า ยา Canagliflozin 100 มิลลิกรัม ร่วมกับการใช้ยากกลุ่ม RAASi สามารถลดโอกาสการเกิดผลแทรกซ้อนทางไต (อุบัติการณ์ของ การเกิดไตวายระยะสุดท้าย การเพิ่มขึ้น 2 เท่าของค่าครีเอตินีน การบำบัดทดแทนไตและอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษา Perkovic และคณะ²² พบว่าผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการศึกษาพบว่า ยา SGLT2i สัมพันธ์ กับการลดลงของค่าการทำงานของไตในช่วง 3 ถึง 6 สัปดาห์หลังเริ่มยา โดยค่าการทำงานของไตลดลง 1.2 ถึง 5.8 มล./นาที่/1.73 ตรม.หลังจาก นั้นจะคงที่และมีการทำงานของไตที่ดีขึ้นที่ 52 จนถึง 102 สัปดาห์ และผลข้างเคียงอื่นที่อาจพบ ได้แก่ การติดเชื้อในระบบทางเดิน ปัสสาวะ, การขาดสารน้ำและเกลือแร่, การเกิดเลือดเป็นกรด จากคีโตนชนิดน้ำตาลในเลือดปกติ, ภาวะถูกหัก และ การสูญเสีย อวัยวะส่วนปลาย²³⁻²⁵ การศึกษา CVD real 3 study²⁶ ซึ่งเป็น การศึกษาที่มีประชากรหลายเชื้อชาติ ได้แก่ อิสราเอล, อิตาลี, ญี่ปุ่น, ไต้หวัน และ อังกฤษ และ ตรวจสอบติดตามการใช้ยา SGLT2i ในเวชปฏิบัติ เป็นเวลาเฉลี่ย 14.9 เดือน พบว่าเมื่อนำผู้ป่วยมาปรับ ข้อมูลเข้าด้วยกันพบว่ายา SGLT2i สามารถลดการเสื่อมของไต รวมถึงผลแทรกซ้อนทางไตได้ร้อยละ 51 อย่างมีนัยสำคัญเมื่อ เทียบกับยาเบาหวานกลุ่มอื่น อย่างไรก็ตามในกลุ่มประชากรไต้หวัน, อิสราเอล, อังกฤษ พบว่าการใช้ยา SGLT2i มีแนวโน้มที่สามารถ ลดการเสื่อมของไตได้แต่ไม่พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ เป็นไปได้ว่า

ในเวชปฏิบัติแต่ละประเทศอาจมีผลต่อประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยา SGLT2i

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ SGLT2i ในเวชปฏิบัติ กับการทำงานของไตในคนไทยที่เป็นโรคเบาหวานมีอัลบูมินในปัสสาวะมาก่อน จากเหตุผลดังกล่าว จึงเป็นที่มาการศึกษาวิจัยนี้ โดยผู้วิจัยมีจุดสนใจในการศึกษาครั้งนี้ โดยศึกษาประสิทธิภาพของยา SGLT2i ต่อการทำงานของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานในประเทศไทย โดยเทียบกับยาเบาหวานกลุ่มอื่น

วิธีการศึกษา

ประชากร

เป็นการศึกษาตามรุ่นย้อนหลัง (Retrospective cohort study) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มารับการรักษาที่แผนกอายุรกรรมโรงพยาบาลตำรวจตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2558 ถึง 31 ธันวาคม 2563 โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกเข้าได้แก่ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคไตเบาหวาน ได้แก่ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ตรวจพบโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ 30-300 มิลลิกรัม/กรัมครีเอตินิน (หรือการตรวจปัสสาวะรายงานโปรตีนในปัสสาวะโดยใช้แผ่นทดสอบมากกว่า Trace แต่ไม่เกิน 2+) ร่วมกับพบว่าเป็นเบาหวานเข้าจอประสาทตาเบาหวาน หรือตรวจพบโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะมากกว่า 300 มิลลิกรัม/กรัมครีเอตินิน (หรือการตรวจปัสสาวะรายงานโปรตีนในปัสสาวะโดยใช้แผ่นทดสอบมากกว่า 2+) และเกณฑ์การคัดเลือกออก ได้แก่ สงสัยภาวะโรคไตอื่นที่ไม่ใช่โรคไตเบาหวาน ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ผู้ป่วยได้รับยากดภูมิคุ้มกันจากโรคไตและผู้ป่วยมีประวัติการบำบัดทดแทนไต หรือ การปลูกถ่ายไต จากการศึกษาก่อนหน้านี้ เพื่อเปรียบเทียบผลของการใช้ยา Dapagliflozin เทียบกับยาหลอก²⁷ พบว่ากลุ่มผู้ใช้ Dapagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวันเปรียบเทียบกับยาหลอกเป็นเวลา 104 สัปดาห์ มีระดับการทำงานของไต (eGFR) 45.60 มล./นาที่/1.73 ตรม. (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 10.0) ผู้วิจัยตั้งสมมุติฐานการใช้ยา SGLT2i จะมีการเปลี่ยนแปลงของ eGFR ที่มีความแตกต่างอย่างน้อยเป็น 42.5 มล./นาที่/1.73 ตรม. ที่ความเชื่อมั่นของการทดสอบ (Alpha 0.05) และอำนาจทดสอบ 90% (Beta 0.2) จึงประมาณขนาดกลุ่มตัวอย่างที่ต้องการในการศึกษาคืออย่างน้อย 164 คน

ผลลัพธ์

ผลลัพธ์หลัก ได้แก่ ความแตกต่างของการทำงานของไต (estimate glomerular filtration rate, eGFR) ของกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา SGLT2i เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ใช่ยา SGLT2i หลังใช้ยาเป็นเวลา 96 สัปดาห์ ผลลัพธ์รอง ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของระดับ eGFR และระดับอัลบูมินในปัสสาวะ ที่ 4, 12, 24, 48, 72 และ 96 สัปดาห์รวมถึงผลไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยาตลอด

เวลา 96 สัปดาห์

วิธีดำเนินการวิจัย

ผู้วิจัยค้นหาผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยในและนอกของระบบโรงพยาบาลตำรวจ ที่ได้รับการวินิจฉัยโรคเบาหวาน (ขอบเขตการค้นหาข้อมูลตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2558 ถึง 31 ธันวาคม 2563) โดยแยกผู้ป่วยที่ได้รับการจ่ายยากลับ SGLT2i (Dapagliflozin, Empagliflozin) จากแผนกเภสัชกรรมผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกก่อนพิจารณาผู้ป่วยตามเกณฑ์ของการศึกษา โดยทำการจับคู่ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคไตเบาหวานที่ได้ยาเบาหวานยกเว้นยา SGLT2i โดยจับคู่ลักษณะได้แก่ อายุ, เพศ, ค่าการทำงานของไต, ระดับโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะและการใช้ยากลับ RAASi กำหนดเงื่อนไขการจับคู่ โดยกำหนดให้ ผู้ป่วย 2 กลุ่ม มีอายุต่างกันไม่เกิน 5 ปี, เพศเดียวกัน, ค่าการทำงานของไตในระยะเดียวกัน, มีระดับโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะก่อนการเก็บข้อมูลในช่วงเดียวกัน (โดยแบ่งเป็น 3 ช่วง ได้แก่ 30-300 มิลลิกรัม/กรัมครีเอตินิน, 301-500 มิลลิกรัม/กรัมครีเอตินิน และมากกว่า 501 มิลลิกรัม/กรัมครีเอตินิน)

การเก็บข้อมูล

การเก็บรวบรวมและบันทึกข้อมูลในผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์ทุกราย ได้แก่ อายุ เพศ โรคประจำตัว ประวัติแพ้ยา/อาหาร ค่าทางห้องปฏิบัติการก่อน/ระหว่างการใช้ยา ได้แก่ eGFR, อัลบูมินในปัสสาวะ, HbA1C สาเหตุของการหยุดยา ผลข้างเคียงในแง่คลินิกตั้งแต่วันที่เริ่มใช้ยาที่ 4, 12, 24, 48, 72 และ 96 สัปดาห์

การวิเคราะห์ข้อมูล

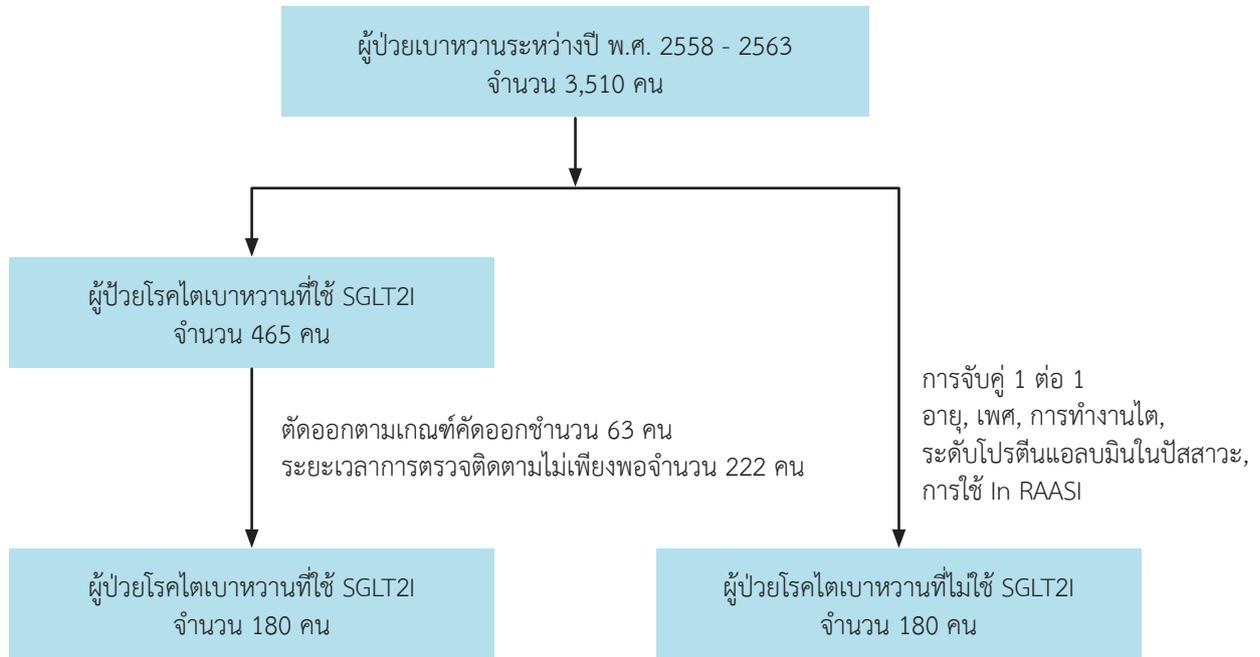
การวิเคราะห์ผลสัมฤทธิ์ของการใช้ยาเปรียบเทียบกับระหว่างกลุ่มผู้ใช้ SGLT2i กับกลุ่มผู้ใช้ SGLT2i และผลไม่พึงประสงค์ของ SGLT2i โดยข้อมูลทั่วไป แสดงผลโดยใช้จำนวน/ร้อยละ การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้ Chi-square test ระดับ eGFR, อัลบูมินในปัสสาวะ, HbA1C ก่อนและหลังได้รับยา 96 สัปดาห์ เปรียบเทียบโดยใช้ paired T-test โดยนำเสนอข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ย (Mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard Deviation) ในกรณีข้อมูลไม่ใช่การกระจายแบบปกติวางแผนวิเคราะห์โดยใช้ Wilcoxon matched pairs test โดยนำเสนอข้อมูลเป็นค่ามัธยฐาน (Median) และค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range, IQR) การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของตัวแปรร่วมด้วยวิธี Pearson correlation การศึกษานี้กำหนดค่า P-value <0.05 ว่ามีนัยสำคัญทางสถิติและวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS version 26.0

ผลการศึกษา

จากการเก็บข้อมูลตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2558 ถึง 31 ธันวาคม 2563 พบว่ามีผู้ป่วยเบาหวานที่มีแนวโน้มเข้าเกณฑ์การศึกษา 3,510 คน เมื่อแยกผู้ป่วยที่ได้การวินิจฉัยเป็นโรคไตเบาหวาน

ที่รับยา SGLT2i จำนวน 465 คน พบว่ามีผู้ป่วยที่ไม่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าของการศึกษา 63 คน และมีผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการตรวจติดตามน้อยกว่า 96 สัปดาห์จำนวน 222 คน เมื่อทำการจับคู่ผู้ป่วย

กลุ่มที่ไม่ใช้ SGLT2i แบบ 1 ต่อ 1 จำนวนผู้ใช้ SGLT2i และผู้ไม่ใช้ SGLT2i กลุ่มละ 180 คน ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 ผังการศึกษา

ผู้ป่วยมีอายุระหว่าง 37 ถึง 90 ปี อายุเฉลี่ย 64.67 ± 10.71 ปี มี eGFR 75.98 ± 5.95 มล./นาที/1.73 ตรม., อัลบูมินในปัสสาวะ 390.5 (250.6 - 452.6) มิลลิกรัม/กรัมครีเอตินิน ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีข้อมูลพื้นฐานก่อนการใช้ยา SGLT2i ได้แก่โรคประจำตัวขณะเริ่มใช้ยาใกล้เคียงกัน ผู้ป่วยกลุ่มผู้ใช้ SGLT2i มีการใช้ยา Sulfonylurea, Thiazolidinediones ที่น้อยกว่าในกลุ่มที่ไม่ใช้ SGLT2i อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่มีการใช้ยา DPP4 inhibitors ที่มากกว่าใน

กลุ่มที่ไม่ใช้ SGLT2i อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การใช้ยาลดความดันโลหิตสูงไม่มีความแตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม โดยทั้ง 2 กลุ่มมีการใช้ RAASi ร้อยละ 63.8 ชนิดของ SGLT2i ในการศึกษาประกอบด้วยยา Dapagliflozin จำนวน 112 คน (ร้อยละ 62) และ Empagliflozin จำนวน 68 คน (ร้อยละ 38) ข้อมูลพื้นฐานก่อนการใช้ยา SGLT2i แสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะและข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

	ทั้งหมด (n =360)	กลุ่มผู้ใช้ SGLT2i (n =180)	กลุ่มผู้ไม่ใช้ SGLT2i (n=180)	P-value
เพศชาย	210 (58.3%)	105 (58.3%)	105 (58.3%)	1.000
อายุ (ปี)	64.67±10.71	64.66±10.48	64.67±10.97	0.881
BMI (กิโลกรัม/ตรม.)	22.45±3.19	23.08±3.10	21.82±3.16	0.063
eGFR (มล./นาที/1.73ตรม.)	75.98±5.95	75.82±5.35	76.78±6.03	0.627
HbA1C (%)	8.65±0.77	8.70±0.79	8.52±0.65	0.056
ระดับอัลบูมินในปัสสาวะ (มิลลิกรัม/กรัมครีเอตินีน)	390.5 (250.6-452.6)	350.6 (275.2-436.5)	360.2 (280.0-465.8)	0.584
SBP (มม.ปรอท)	134.0±7.1	134.5±6.5	133.7±7.3	0.161
DBP (มม.ปรอท)	94.5±8.3	93.7±9.5	95.3±6.8	0.092
โรคประจำตัวอื่นๆ				
ความดันโลหิตสูง	285 (79.2%)	145 (80.5%)	140 (77.7%)	0.315
ไขมันในเลือดสูง	186 (51.7%)	96 (53.3%)	90 (50.0%)	0.527
เบาหวานจอประสาทตา	239 (66.4%)	124 (68.9%)	115 (63.9%)	0.346
โรคหลอดเลือดส่วนปลาย	19 (5.3%)	10 (5.6%)	9 (5.0%)	0.814
โรคหลอดเลือดหัวใจ	43 (11.9%)	25 (13.9%)	18 (10.0%)	0.255
โรคหลอดเลือดสมอง	14 (3.9%)	8 (4.4%)	6 (3.3%)	0.586
การรับประทานยาอื่นๆ				
ACE inhibitor	160 (44.4%)	79 (43.9%)	81 (45.0%)	0.832
Angiotensin-II receptor	70 (19.4%)	36 (20.0%)	34 (18.9%)	0.790
Metformin	359 (99.7%)	180 (100%)	179 (99.4%)	1.000
Sulfonylurea	76 (21.1%)	29 (16.1%)	47 (26.1%)	0.020*
Thiazolidinediones	49 (13.6%)	12 (6.7%)	37 (20.6%)	<0.001*
DPP-4 inhibitors	58 (16.1%)	36 (20.0%)	22 (12.2%)	0.045*
GLP-1 receptor agonists	4 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1.000
Insulin	28 (7.8%)	11 (6.1%)	17 (9.4%)	0.238
Calcium channel blocker	157 (43.6%)	82 (45.6%)	75 (41.7%)	0.457
Alpha blocker	47 (13.1%)	24 (13.3%)	23 (12.8%)	0.876
Beta blocker	53 (14.7%)	28 (15.6%)	25 (13.9%)	0.655

ข้อมูลแสดงเป็น จำนวน (ร้อยละ), ค่าเฉลี่ย (Mean)±SD, ค่ามัธยฐาน (Median) (IQR₁-IQR₃); BMI, Body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; SBP; Systolic blood pressure, DBP; Diastolic blood pressure; DPP-4 inhibitors, Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; GLP-1 receptor agonists, Glucagon-like peptide 1 receptor agonists; *P<0.05

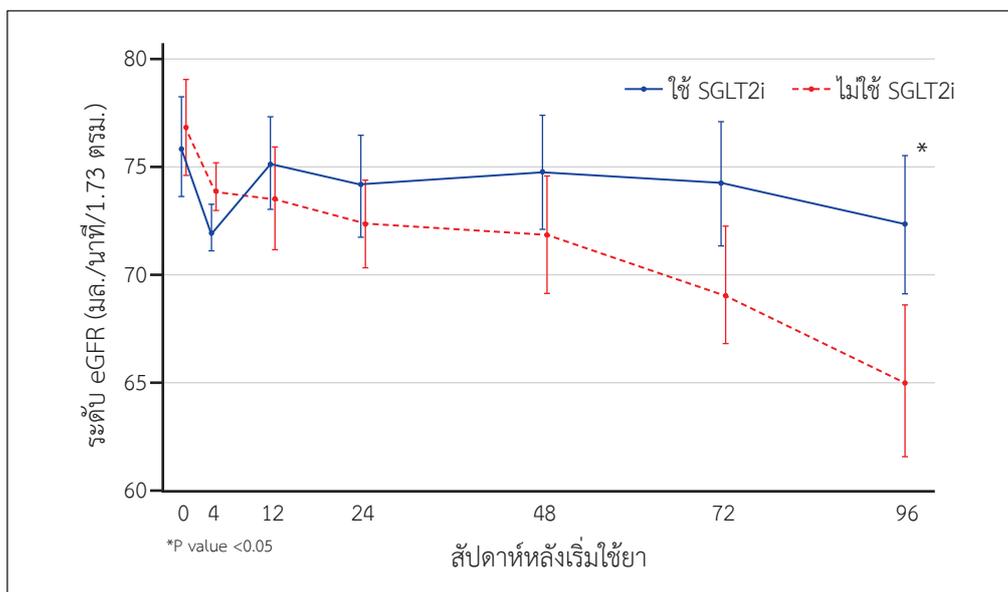
ผลการศึกษาลึกในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยกลุ่มผู้ใช้ SGLT2i มีระดับ eGFR ที่ 96 สัปดาห์สูงกว่ากลุ่มผู้ใช้ SGLT2i อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (72.31 ± 5.23 และ 65.37 ± 4.48 มล./นาที่/1.73 ตรม., $P=0.031$) โดยคิดเป็นอัตราการลดลงของ eGFR ใน

กลุ่มผู้ใช้ SGLT2i น้อยกว่ากลุ่มผู้ใช้ SGLT2i ที่ 3.43 และ 5.42 มล./นาที่/1.73 ตรม.ต่อปี ตามลำดับ ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของ eGFR ตลอดเวลาและรูปแบบแสดงแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงตามระยะเวลาดังรูปที่ 2 และ ตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ระดับการทำงานของไต

ตัวแปรศึกษา	กลุ่มผู้ใช้ SGLT2i		กลุ่มผู้ใช้ SGLT2i		P-value
	จำนวน	ผลการตรวจ	จำนวน	ผลการตรวจ	
eGFR (มล./นาที่/1.73 ตรม.)					
ก่อนการเข้ายา SGLT2i	180	75.82 ± 5.35	180	76.78 ± 6.03	0.627
ที่ 4 สัปดาห์	126	71.92 ± 8.93	99	73.82 ± 5.93	0.499
ที่ 12 สัปดาห์	168	75.09 ± 6.39	164	73.50 ± 6.98	0.504
ที่ 24 สัปดาห์	149	74.11 ± 5.41	143	72.32 ± 4.42	0.489
ที่ 48 สัปดาห์	143	74.73 ± 6.72	149	71.84 ± 5.93	0.259
ที่ 72 สัปดาห์	149	74.18 ± 4.32	143	69.06 ± 6.62	0.056
ที่ 96 สัปดาห์	169	72.31 ± 5.23	161	65.37 ± 4.48	0.031*

ข้อมูลแสดงเป็น ค่าเฉลี่ย (Mean) \pm SD; eGFR, estimated glomerular filtration rate; * $P < 0.05$



รูปที่ 2 การทำงานของไตที่เริ่มต้นและสิ้นสุดการศึกษา

ผลการศึกษารองพบว่าการใช้ SGLT2i มีผลทำให้ eGFR ลดลงมากกว่าในช่วงเริ่มต้นที่ 4 สัปดาห์ และ eGFR จะเริ่มเพิ่มขึ้นที่ 12 สัปดาห์ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ใช้ SGLT2i พบว่าไม่มีความแตกต่างทางสถิติตั้งแต่หลังเริ่มยาจนถึง 72 สัปดาห์ โดยอัตรา

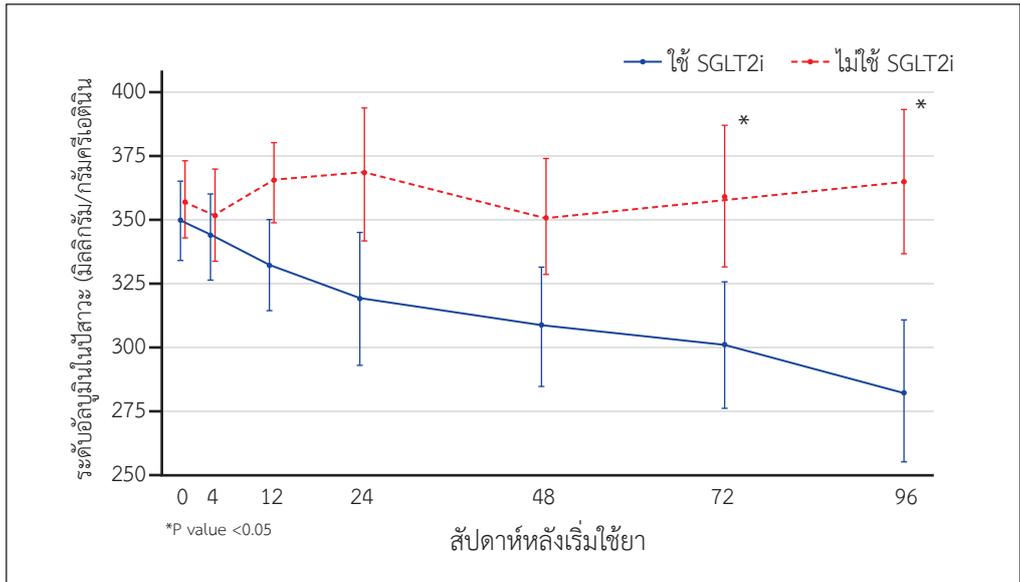
การลดลงสุทธิที่ 96 สัปดาห์พบว่า กลุ่มผู้ใช้ SGLT2i มีการลดลงที่น้อยกว่ากลุ่ม SGLT2i อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-4.76 ± 9.45 และ -8.46 ± 9.68 มล./นาที่/1.73 ตรม. ตามลำดับ, $P 0.001$) กลุ่มผู้ใช้ SGLT2i มีระดับอัลบูมินในปีสภาวะลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญ

ทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ไม่ใช้ SGLT2i ที่ 72 และ 96 สัปดาห์ ตารางที่ 3 และรูปแสดงแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงตามเวลาดัง
ระดับ HbA1c ในกลุ่มผู้ใช้ SGLT2i ต่ำกว่ากลุ่มผู้ไม่ใช้ SGLT2i รูปที่ 3 และ 4
ตั้งแต่ที่ 48 สัปดาห์จนถึง 96 สัปดาห์ ผลการศึกษารองแสดงดัง

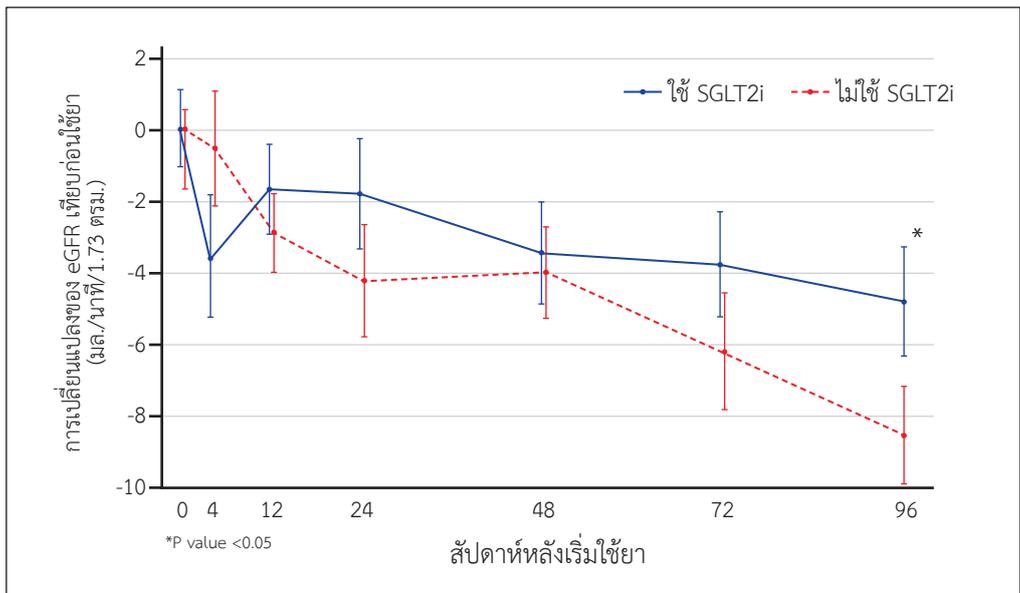
ตารางที่ 3 การเปลี่ยนแปลงระดับ eGFR, ระดับอัลบูมินในปัสสาวะ และระดับ HbA1C

ตัวแปรศึกษา	กลุ่มผู้ใช้ SGLT2i		กลุ่มผู้ไม่ใช้ SGLT2i		P-value
	จำนวน	ผลการตรวจ	จำนวน	ผลการตรวจ	
การเปลี่ยนแปลง eGFR (มล./นาที/1.73 ตรม.)					
การเปลี่ยนแปลงที่ 4 สัปดาห์	126	-3.56 ± 10.29	99	-0.48 ± 9.44	0.054
การเปลี่ยนแปลงที่ 12 สัปดาห์	168	-1.64 ± 10.25	164	-2.85 ± 10.73	0.421
การเปลี่ยนแปลงที่ 24 สัปดาห์	149	-1.79 ± 9.95	143	-4.18 ± 10.09	0.434
การเปลี่ยนแปลงที่ 48 สัปดาห์	143	-3.43 ± 10.36	149	-3.96 ± 10.22	0.684
การเปลี่ยนแปลงที่ 72 สัปดาห์	149	-3.74 ± 10.77	143	-6.15 ± 9.54	0.054
การเปลี่ยนแปลงที่ 96 สัปดาห์	169	-4.76 ± 9.45	161	-8.46 ± 9.68	0.001*
ระดับอัลบูมินในปัสสาวะ (มิลลิกรัม/กรัมครีเอตินีน)					
ก่อนการใส่ยา SGLT2i	75	350.6 (275.2-436.5)	35	360.2 (280.0-465.8)	0.584
ที่ 4 สัปดาห์	60	350.7 (285.5,405.6)	12	351.8 (295.6,480.5)	0.554
ที่ 12 สัปดาห์	42	332.5 (260.4,424.5)	23	365.7 (305.6,435.5)	0.364
ที่ 24 สัปดาห์	30	319.1 (242.6,389.1)	30	368.2 (280.9,436.4)	0.435
ที่ 48 สัปดาห์	62	308.9 (287.6,400.6)	25	350.9 (275.8,462.5)	0.352
ที่ 72 สัปดาห์	59	301.1 (246.2,420.4)	34	358.9 (290.5,420.5)	0.048*
ที่ 96 สัปดาห์	70	292.7 (223.3-382.0)	60	365.2 (277.0-435.4)	0.045*
HbA1C (%)					
ก่อนการใส่ยา SGLT2i	162	8.72 ± 0.79	165	8.52 ± 0.65	0.056
ที่ 12 สัปดาห์	155	8.23 ± 0.81	143	8.31 ± 0.79	0.354
ที่ 24 สัปดาห์	144	7.64 ± 0.81	161	7.75 ± 0.91	0.625
ที่ 48 สัปดาห์	151	7.70 ± 0.79	159	8.23 ± 0.82	0.046*
ที่ 72 สัปดาห์	162	7.60 ± 0.80	164	8.14 ± 0.85	0.035*
ที่ 96 สัปดาห์	161	7.59 ± 0.81	164	8.35 ± 0.91	0.001*

ข้อมูลแสดงเป็น ค่าเฉลี่ย (Mean)±SD, ค่ามัธยฐาน (Median)(IQR₁-IQR₃); eGFR, estimated glomerular filtration rate; *P<0.05



รูปที่ 3 ระดับอัลบูมินในปัสสาวะที่เริ่มต้นและสิ้นสุดการศึกษา



รูปที่ 4 การเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไต

เมื่อทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อยเพื่อประเมินการตอบสนองของยา SGLT2i ตามระดับ eGFR และ ระดับอัลบูมินในปัสสาวะก่อนเริ่มการใช้ยา พบว่า เฉพาะกลุ่มผู้ใช้ SGLT2i ที่มี eGFR มากกว่าหรือเท่ากับ 90 มล./นาที/1.73 ตรม. มีระดับ eGFR ที่ 96 สัปดาห์สูงกว่า กลุ่มผู้ใช้ SGLT2i อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน ระดับอัลบูมิน

ในปัสสาวะก่อนเริ่มใช้ SGLT2i ไม่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองของยา SGLT2i ดังตารางที่ 4 นอกจากนี้ การวิเคราะห์ผลของระดับ HbA1C ต่อระดับ eGFR ที่ 96 สัปดาห์ กลุ่มผู้ใช้ SGLT2i เทียบกับกลุ่มผู้ใช้ SGLT2i พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกช่วงของระดับ HbA1C ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 4 การวิเคราะห์กลุ่มย่อยโดยแบ่งกลุ่มตามระดับ eGFR และระดับอัลบูมินในปัสสาวะ

วิเคราะห์กลุ่มย่อย	กลุ่มผู้ใช้ SGLT2i		กลุ่มผู้ไม่ใช้ SGLT2i		P Value
	จำนวน	eGFR ที่ 96 สัปดาห์	จำนวน	eGFR ที่ 96 สัปดาห์	
พื้นฐาน eGFR	จำนวน 169 คน		จำนวน 161 คน		
≥90 มล./นาที/1.73 ตรม.	21 (12%)	98.34 ± 6.03	21 (13%)	93.62 ± 8.58	0.046*
61-<90 มล./นาที/1.73 ตรม.	106 (63%)	70.50 ± 5.67	100 (62%)	68.64 ± 4.97	0.352
45-60 มล./นาที/1.73 ตรม.	35 (21%)	48.16 ± 6.37	30 (19%)	50.23 ± 5.07	0.577
30-<45 มล./นาที/1.73 ตรม.	7 (4%)	42.16 ± 8.82	10 (6%)	39.68 ± 6.72	0.745
พื้นฐานระดับอัลบูมินในปัสสาวะ	จำนวน 75 คน		จำนวน 35 คน		
30-<300 มิลลิกรัม/กรัมครีเอตินิน	51 (68%)	73.48 ± 8.95	23 (66%)	68.75 ± 5.76	0.163
≥300 มิลลิกรัม/กรัมครีเอตินิน	24 (32%)	72.83 ± 6.66	12 (34%)	67.80 ± 8.65	0.242

ข้อมูลแสดงเป็น จำนวน (ร้อยละ,%), ค่าเฉลี่ย (Mean)±SD, ค่าย่อ eGFR, estimated glomerular filtration rate; *P<0.05

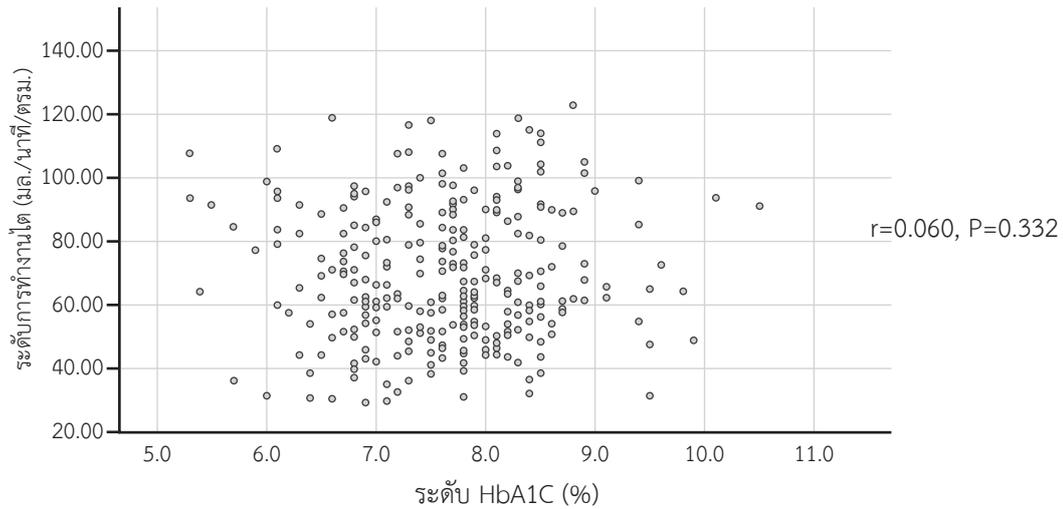
ตารางที่ 5 การวิเคราะห์ผลของระดับ HbA1C ต่อระดับ eGFR

วิเคราะห์กลุ่มย่อย	กลุ่มผู้ใช้ SGLT2i		กลุ่มผู้ไม่ใช้ SGLT2i		P Value
	จำนวน	eGFR ที่ 96 สัปดาห์	จำนวน	eGFR ที่ 96 สัปดาห์	
HbA1C ที่ 96 สัปดาห์	จำนวน 151 คน		จำนวน 149 คน		
≥ 9.0 %	5 (3%)	62.20 ± 8.58	18 (12%)	58.06 ± 9.12	0.284
8.5 to < 9.0 %	11 (7%)	84.68 ± 9.62	13 (8%)	82.40 ± 8.36	0.076
8.0 to < 8.5 %	20 (13%)	72.34 ± 5.51	41 (28%)	66.19 ± 5.97	0.897
7.5 to < 8.0 %	46 (31%)	68.37 ± 7.12	31 (21%)	70.40 ± 9.45	0.613
7.0 to < 7.5 %	27 (18%)	72.64±5.58	22 (15%)	68.51 ± 7.07	0.144
< 7.0%	42 (28%)	75.67 ± 6.31	24 (16%)	70.50 ± 5.77	0.074

ข้อมูลแสดงเป็น จำนวน (ร้อยละ,%); ค่าเฉลี่ย (Mean)±SD; eGFR, estimated glomerular filtration rate; *P<0.05

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของตัวแปรรวมโดย Pearson correlation พบว่าระดับอัลบูมินในปัสสาวะมีความสัมพันธ์ในเชิงลบกับระดับ eGFR ($r=-0.035$, $P=0.048$), สำหรับ HbA1C

พบว่าระดับ HbA1C ไม่มีความสัมพันธ์กับระดับ eGFR ($r=-0.060$, $P=0.332$) ดังแสดงรูปที่ 5 และ ระดับ HbA1C ไม่มีความสัมพันธ์กับระดับอัลบูมินในปัสสาวะ ($r=0.064$, $P=0.253$)



รูปที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างการทำงานของไตกับ HbA1C

ภาวะแทรกซ้อนของ SGLT2i จากการศึกษาพบผลแทรกซ้อนจากการใช้ยาทั้งหมด 20 คน (ร้อยละ 11.1) ในกลุ่มผู้ใช้ SGLT2i และ 8 คน (ร้อยละ 4.4) ดังตารางที่ 6 โดยมีผู้ป่วย 16 คน (ร้อยละ 8.9) เกิด Urinary tract infection ซึ่งสูงกว่ากลุ่มผู้ใช้ SGLT2i อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.003$) มีผู้เข้าร่วมการศึกษาในกลุ่มผู้ใช้ SGLT2i จำนวน 3 คน (ร้อยละ 3) มีอาการคลื่นไส้ อาเจียนอ่อนเพลีย ทั้งนี้เมื่อติดตามอาการผู้ป่วยอาการดีขึ้น โดยไม่ได้หยุดยา, ผู้ใช้ยา SGLT2i 1 คน มีอาการผื่นแพ้ยา SGLT2i

ในการศึกษาไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงจากการใช้ยาเช่นรายงานการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตนชนิดน้ำตาลในเลือดปกติ (euglycemic diabetic ketoacidosis), การขาดสารน้ำและเกลือแร่ กระดูกหัก และการสูญเสียอวัยวะส่วนปลาย สาเหตุของการหยุดยา SGLT2i ก่อน 96 สัปดาห์ ประกอบด้วย 4 คน หยุดยาเนื่องจากมี Urinary tract infection และผู้ใช้ยา 1 คน เนื่องจากแพ้ยา SGLT2i

ตารางที่ 6 ผลแทรกซ้อน

	กลุ่มผู้ใช้ SGLT2i (n=180)	กลุ่มผู้ใช้ SGLT2i (n=180)	P-value
ผลแทรกซ้อนรุนแรง	0	0	
ผลแทรกซ้อน			
ผื่นคัน	1 (0.5%)	0	0.317
ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ	16 (8.9%)	4 (2.2%)	0.003*
คลื่นไส้ อาเจียน	3 (1.6%)	4 (2.2%)	0.705

ข้อมูลแสดงเป็น จำนวน (ร้อยละ,%); * $P < 0.05$

อภิปรายผลการศึกษา

การวิจัยชิ้นนี้เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับการทำงานของไต (estimate glomerular filtration rate, eGFR) ของกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ใช้ยา SGLT2i เป็นเวลาอย่างน้อย 96 สัปดาห์ ในเวชปฏิบัติ จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มผู้ใช้ SGLT2i มีระดับ eGFR ที่ 96 สัปดาห์สูงกว่ากลุ่มผู้ใช้ SGLT2i อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง

กลุ่มตัวอย่างในการศึกษาพบว่าอายุค่อนข้างมาก มีน้ำหนักตัวอยู่ในเกณฑ์ปกติ มีอัตราการการทำงานของไตอยู่ในระยะ 1-2 เป็นส่วนใหญ่ ก่อนเริ่มใช้ยา SGLT2i ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีลักษณะพื้นฐานก่อนเริ่มเก็บข้อมูลใกล้เคียงกัน เป็นโรคเบาหวานที่มีโรคไตและส่วนใหญ่มีโรคร่วมอย่างใดอย่างหนึ่ง หรือ หลายอย่างร่วมกัน ทำให้มีความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มประชากรที่ไม่ใช้ SGLT2i มีการใช้ยาเบาหวานกลุ่ม

sulfonylurea, thiazolidinediones ที่มากกว่ากลุ่มผู้ใช้ SGLT2i ในขณะที่กลุ่มผู้ใช้ SGLT2i พบการใช้ยา DPP-4 inhibitors ที่มากกว่ากลุ่มผู้ใช้ SGLT2i กลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้พบว่ามีการใช้ RAASI ร้อยละ 63.8 ซึ่งน้อยกว่ามาตรฐาน มีผู้ป่วยบางคนไม่ได้ใช้ RAASI ทั้งที่ยังมีโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ ซึ่งจากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมขนาดใหญ่²¹ พบว่าการให้ยา Canagliflozin ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ติดตามเป็นเวลา 2.6 ปี โดยที่มี Macroalbuminuria (300-500 มิลลิกรัม/กรัมครีเอตินิน) ในผู้ป่วยที่มี eGFR \geq 30 มล./นาที/1.73 ตรม.และได้ยา RAASI แล้ว พบว่ายา Canagliflozin มีประโยชน์สามารถลดผลลัพธ์ทางไตได้ร้อยละ 30 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษานี้พบว่ากลุ่มผู้ใช้ SGLT2i มีอัตราการลดลงของ eGFR เปลี่ยนแปลงลดลง 1.96 มล./นาที/1.73 ตรม.ต่อปี ซึ่งมากกว่าการศึกษาในเวชปฏิบัติทั่วไปขนาดใหญ่ในหลายๆประเทศ²⁶ ที่พบว่ามีการลดลงของ eGFR เปลี่ยนแปลงลดลง 1.53 มล./นาที/1.73 ตรม.ต่อปี สาเหตุอาจเกิดจาก eGFR เฉลี่ยในการศึกษานี้ น้อยกว่าการศึกษาที่ผ่านมา แสดงให้เห็นว่าการเริ่มใช้ยา SGLT2i ในผู้ป่วยโรคไตเบาหวานที่มีระดับการทำงานของไตน้อยกว่าการศึกษาของประเทศอื่นๆ ทำให้อัตราการลดลงของ eGFR ในการศึกษานี้ มีการลดลงได้รวดเร็วมากกว่า จากการศึกษาที่ผ่านมา²⁸ พบว่าการใช้ยา SGLT2i มีการลดลงของ eGFR หลังเริ่มใช้ยาในช่วง 4 สัปดาห์แรก ซึ่งเป็นผลจากการลดลงของความดันในหน่วยไต (Intraglomerular pressure) ผ่านกระบวนการ tubular-glomerular feedback โดยในการศึกษานี้พบว่าเมื่อติดตามระดับ eGFR ในช่วง 4 สัปดาห์แรกหลังใช้ SGLT2i พบว่า eGFR มีแนวโน้มที่ลดลงมากกว่ากลุ่มผู้ใช้ SGLT2i ที่ 4 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ระยะเวลาที่เริ่มเห็นความแตกต่างของ eGFR ที่มีนัยสำคัญทางสถิติของกลุ่มผู้ใช้ SGLT2i และกลุ่มผู้ใช้ SGLT2i พบว่าเห็นความแตกต่างที่ 96 สัปดาห์ ซึ่งช้ากว่าการศึกษาที่ผ่านมา^{17-19,21}

การศึกษานี้พบว่าทั้งผู้ป่วยกลุ่มผู้ใช้ SGLT2i และไม่ใช่ยา SGLT2i มีผลการรักษายังไม่ถึงเป้าหมายได้แก่ ระดับอัลบูมินในปัสสาวะ และ HbA1C ทำให้การตอบสนองของยา SGLT2i ใช้เวลานานกว่าการศึกษาที่ผ่านมา²¹ จากการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ใช้ SGLT2i มีการลดลงของระดับอัลบูมินในปัสสาวะและ HbA1C มากกว่ากลุ่มผู้ใช้ SGLT2i อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่ 72 และ 48 สัปดาห์ตามลำดับ อย่างไรก็ตามเมื่อตรวจสอบความสัมพันธ์พบว่า การลดลงของการทำงานของไตมีความสัมพันธ์กับระดับอัลบูมินในปัสสาวะ แต่ไม่มีความสัมพันธ์กับ HbA1C

การวิเคราะห์กลุ่มย่อยในการศึกษานี้พบว่า ผู้ที่มี eGFR ที่มากกว่า 90 มล./นาที/1.73 ตรม. มีการตอบสนองต่อการลดลงของ eGFR ได้ดีกว่าที่ 96 สัปดาห์เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ใช้ SGLT2i

เป็นผลจากการที่ยา SGLT2i สามารถชะลอการลดลงของไตได้ดี ในขณะที่ eGFR ยังสูง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้²⁷ ที่พบว่า การตอบสนองต่อ SGLT2i จะลดลงเมื่อผู้ป่วยมี eGFR มากขึ้น จากข้อมูลดังกล่าวเห็นได้ว่ายา SGLT2i เมื่อนำมาใช้ในเวชปฏิบัติ พบว่ายามีประสิทธิภาพดีและมีประโยชน์ในการชะลอการเสื่อมของไตเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ใช่ยา SGLT2i ไปด้วยกันกับข้อมูลคำแนะนำในเวชปฏิบัติ KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline สำหรับการดูแลเบาหวานในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง²⁹ ได้แนะนำผู้ป่วยที่มี eGFR \geq 20 มล./นาที/1.73ตรม. ควรได้รับการรักษาด้วยยา SGLT2i (ระดับหลักฐาน 1A) โดยกำหนดเป้าหมาย HbA1C ตามความเหมาะสมในแต่ละบุคคลตั้งแต่ <6.5% ถึง <8.0% นอกจากนี้ยังแนะนำการใช้ยากลับ RAASI ในผู้ป่วยที่มีเบาหวาน, ความดันโลหิตสูงและมีโปรตีนในปัสสาวะ (ระดับหลักฐาน 1B)

การศึกษานี้รายงานผลข้างเคียงพบว่ายา SGLT2i มีอุบัติการณ์การเกิดการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ มากกว่ากลุ่มผู้ใช้ SGLT2i อย่างไรก็ตามเมื่อเทียบผลการศึกษาพบว่ามีการรายงานผลข้างเคียงที่น้อยกว่าการศึกษาที่ผ่านมา¹⁷⁻¹⁹ อาจจะเป็นผลจากการเฝ้าระวังของแพทย์ผู้รักษา การให้คำแนะนำการปฏิบัติตัวจึงทำให้พบความรุนแรงและอุบัติการณ์การเกิดผลแทรกซ้อนในเกณฑ์ต่ำ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกของประเทศไทยที่ทำในผู้ป่วยไตเบาหวานที่ได้รับยา SGLT2i โดยมีการเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ใช้ SGLT2i, มีการจับคู่กลุ่มเปรียบเทียบทำให้มีกลุ่มตัวอย่างเปรียบเทียบที่มีลักษณะพื้นฐานใกล้เคียงกันอย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดได้แก่ การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง 1 สถาบันที่ยังมีขนาดประชากรค่อนข้างน้อย การออกแบบการทดลองไม่สามารถกำหนดมาตรฐานการใช้ยาและการติดตามผลการรักษาอย่างเป็นระบบได้ การติดตามผลการรักษาแปรปรวนตามแพทย์ผู้ดูแลและบริบทของผู้ป่วย ส่งผลให้การพิจารณาผลการรักษามีความแปรปรวนได้มากขึ้น ในการศึกษาที่ยังพบข้อมูลสูญหายซึ่งอาจทำให้มีผลต่อการรักษาหรือข้อมูลอื่นๆ ที่ไม่ได้ถูกบันทึกในเวชระเบียน โดยเฉพาะเรื่องของการรายงานผลแทรกซ้อนของการใช้ยา ดังนั้นทางผู้วิจัยมีข้อเสนอแนะการศึกษาในอนาคตควรทำในประชากรที่มีจำนวนมากขึ้นโดยเป็นการศึกษาแบบการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในประเทศไทย

สรุป

การใช้ยา sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors (SGLT2i) เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการชะลอการลดลงของการทำงานของไตในโรคไตเบาหวาน นอกจากนี้ยังสามารถลดระดับอัลบูมินในปัสสาวะได้ โดยไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง

เอกสารอ้างอิง

- Aekplakorn W, Chariyalertsak S, Kessomboon P, Sangthong R, Inthawong R, Putwatana P, et al. Prevalence and management of diabetes and metabolic risk factors in Thai adults: the Thai National Health Examination Survey IV, 2009: The Thai national health examination survey IV, 2009. *Diabetes Care*. 2011;34(9):1980–5.
- Dall TM, Yang W, Gillespie K, Mocarski M, Byrne E, Cintina I, et al. The economic burden of elevated blood glucose levels in 2017: Diagnosed and undiagnosed diabetes, gestational diabetes mellitus, and prediabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(9):1661–8.
- Cao Z, Cooper ME. Pathogenesis of diabetic nephropathy: Pathogenesis of diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig*. 2011;2(4):243–7.
- Karalliedde J, Gnudi L. Endothelial factors and diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2011;34:S291-6.
- KDOQI. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(2 Suppl 2):S12-154.
- Molitch ME, Adler AI, Flyvbjerg A, Nelson RG, So W-Y, Wanner C, et al. Diabetic kidney disease: a clinical update from *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*. *Kidney Int*. 2015;87(1):20–30.
- Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003;63(1):225–32.
- Bretzel RG. Prevention and slowing down the progression of the diabetic nephropathy through antihypertensive therapy. *J Diabetes Complications*. 1997;11(2):112–22.
- Parving HH. Diabetic nephropathy: prevention and treatment. *Kidney Int*. 2001;60(5):2041–55.
- Dasgupta I. Cost of treating diabetic kidney disease. *Indian J Nephrol*. 2014;24(3):139–40.
- Strippoli GFM, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD006257.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329(20):1456–62.
- Deerochanawong C, Kornthong P, Phongwiratchai S, Serirat S. Effects on urinary albumin excretion and renal function changes by delapril and manidipine in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *J Med Assoc Thai*. 2001;84(2):234–41.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861–9.
- Novikov A, Vallon V. Sodium glucose cotransporter 2 inhibition in the diabetic kidney: an update: An update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(1):50–8.
- Schork A, Saynisch J, Vosseler A, Jaghutriz BA, Heyne N, Peter A, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on body composition, fluid status and renin-angiotensin-aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study using bioimpedance spectroscopy. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):46.
- 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;377(7):644–57.
- 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;373(22):2117–28.
- 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*. 2019;380(4):347–57.
- Zhang X-L, Zhu Q-Q, Chen Y-H, Li X-L, Chen F, Huang J-A, et al. Cardiovascular safety, long-term noncardiovascular safety, and efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: A systemic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(2).
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295–306.
- Perkovic V, Jardine M, Vijapurkar U, Meininger G. Renal effects of canagliflozin in type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(12):2219–31.

23. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(1):73–9.
24. Khouri C, Cracowski J-L, Roustit M. SGLT-2 inhibitors and the risk of lower-limb amputation: Is this a class effect? *Diabetes ObesMetab*. 2018;20(6):1531–4.
25. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeter C, Chong WH. Fournier gangrene associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: A review of spontaneous postmarketing cases. *Ann Intern Med*. 2019;170(11):764–9.
26. Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M, Melzer-Cohen C, Chodick G, Khunti K, et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(1):27–35.
27. 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.
28. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014;129(5):587–97.
29. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2022;102(5):S1–127.