

ผลจากการรักษาเสริมของยากลุ่ม Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors ต่อ อัตราการกรองของไตในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาต้านระบบ Renin-Angiotensin

พิมลพรรณ พงษ์กล้า¹, ณัฐธิดา อารีเปี่ยม²

¹กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์

²ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate, eGFR) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยากลุ่ม sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2 inhibitors) ร่วมกับยาต้านระบบ renin-angiotensin (RAS blockers) เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ RAS blockers วิธีการ: งานวิจัยนี้เก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ การศึกษาคัดเลือกผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อายุ 18 ปีขึ้นไป ระยะเวลาตั้งแต่มกราคม พ.ศ. 2560 ถึงธันวาคม พ.ศ. 2564 เข้างานวิจัยจำนวน 350 ราย กลุ่มศึกษา คือ กลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ร่วมกับ RAS blockers 175 ราย กลุ่มควบคุม คือ กลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม RAS blockers 175 ราย ผลลัพธ์ของการศึกษา คือ ค่าอัตราการกรองของไต น้ำตาลสะสมฮีโมโกลบิน ความดันโลหิต และน้ำหนักตัวซึ่งวัด ณ เดือนที่ 0, 3, 6 และ 12 ผลการวิจัย: อัตราการกรองของไตระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมทั้งในเพศหญิงและเพศชายไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีเพศหญิงเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราการกรองของไตที่ $P=0.024$ น้ำตาลสะสมฮีโมโกลบินของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีระยะเวลาการเกิดโรคเบาหวานและค่าน้ำตาลสะสมฮีโมโกลบินพื้นฐานเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าน้ำตาลสะสมฮีโมโกลบินที่ $P=0.003$ และ $P<0.001$ ตามลำดับ น้ำหนักตัวของทั้ง 2 กลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P=0.008$ โดยมีความแตกต่างของค่าเฉลี่ยน้ำหนักตัวต่อปีในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมเท่ากับ -1.62 และ -0.35 กิโลกรัม ตามลำดับ น้ำหนักตัวพื้นฐานเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัวที่ $P<0.001$ สรุป: ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ร่วมกับ RAS blockers ช่วยลดน้ำหนักตัวได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา RAS blockers

คำสำคัญ: อัตราการกรองของไต เบาหวานชนิดที่ 2 ยากลุ่มยับยั้งโซเดียม-กลูโคส โคทรานสปอร์เตอร์ 2 ยากลุ่มยับยั้งระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน

รับต้นฉบับ: 12 ก.ค. 2566, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 24 ส.ค. 2566, รับลงตีพิมพ์: 1 ก.ย. 2566

ผู้ประสานงานบทความ: พิมลพรรณ พงษ์กล้า กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ อำเภอเมือง จังหวัดนครสวรรค์ 60000

E-mail: pimolpan.wt@gmail.com

Effects of Add-on Therapy with Sodium- Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Estimated Glomerular Filtration Rate in Type 2 Diabetic Patients Receiving Renin-Angiotensin System Blockers

Pimolpan Pongklam¹, Nutthada Areepium²

¹Pharmacy Department, Sawanpracharak Hospital, Nakornsawan

²Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

Abstract

Objective: To compare changes in estimated glomerular filtration rate (eGFR) in type 2 diabetic patients receiving an add-on therapy with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2 inhibitors) in combination with renin-angiotensin system inhibitors (RAS blockers) compared with those receiving RAS blockers. **Methods:** This research retrospectively collected data from electronic medical records in Sawanpracharak Hospital. The study recruited 350 patients with type 2 diabetes aged 18 years and over from January 2017 to December 2021. Study group with 175 patients received SGLT2 inhibitors together with RAS blockers. Control group with 175 patients received RAS blockers. Study outcomes were eGFR, hemoglobin A1c, blood pressure, and body weight measured at month 0, 3, 6, and 12. **Results:** eGFR between the study group and the control group in both females and males were not significantly different. Female was the factor affecting the change in eGFR at $P=0.024$. Hemoglobin A1c of the two groups was not significantly different. Duration of diabetes and hemoglobin A1c at baseline were factors that affected the change in Hemoglobin A1c at $P=0.003$ and $P<0.001$, respectively. Body weights of the two groups were significantly different at $P=0.008$, with a difference of -1.62 and -0.35 kg in mean body weight per year in the study group and control group, respectively. Baseline body weight was the factor affecting the change in body weight at $P<0.001$. **Conclusions:** Patients with type 2 diabetes who received SGLT2 inhibitors with RAS blockers lost more weight than those who received RAS blockers. **Keywords:** glomerular filtration rate, type 2 diabetes, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, renin-angiotensin system inhibitors

บทนำ

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นโรคเรื้อรังที่เป็นปัญหาสำคัญต่อระบบสุขภาพ พบความชุกของผู้ป่วยโรคเบาหวานทั่วโลกในปี ค.ศ. 2011 ร้อยละ 8.3 ของประชากร ในประเทศไทยพบความชุกของโรคเบาหวานในประชากรอายุ 15 ปีขึ้นไปร้อยละ 9.5 (1) แนวทางการจัดการโรคเบาหวานของสมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกาปี ค.ศ. 2022 มุ่งเน้นป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อน (2) ซึ่งภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง โรคหลอดเลือดส่วนปลายอุดตัน ภาวะแทรกซ้อนที่จอประสาทตา ภาวะแทรกซ้อนที่ไต และภาวะแทรกซ้อนเรื้อรังที่เส้นประสาท (3) ภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคเบาหวานและเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิต การศึกษาของ Wei Ling และคณะพบว่า แนวโน้มของการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ทั่วโลกในช่วง ค.ศ. 2000 ถึง 2016 มีความสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือด โดยพบว่า สาเหตุหลักของการเสียชีวิตมาจากภาวะแทรกซ้อนที่ไตและมีจำนวนเพิ่มขึ้น (4)

ภาวะแทรกซ้อนที่ไตในผู้ป่วยโรคเบาหวานนำไปสู่การเกิดโรคไตวายเรื้อรังและโรคไตวายระยะสุดท้ายได้ (5) ระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงเรื้อรังทำให้เกิดการทำลายหลอดเลือดที่ไต นอกจากนี้ผู้ป่วยเบาหวานจำนวนมากมีโรคความดันโลหิตสูงร่วมด้วย ซึ่งเป็นการส่งเสริมให้หลอดเลือดที่ไตถูกทำลาย ส่งผลให้การทำงานของไตลดลง (6) การศึกษาของ Alder และคณะ เมื่อปี ค.ศ. 2002 พบความชุกของผู้ป่วยเบาหวานในประเทศอังกฤษที่เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตร้อยละ 29 ถึง 61 และพบผู้ป่วยเบาหวานเสียชีวิตโดยมีสาเหตุจาก serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่าหรือเสียชีวิตจากการบำบัดทดแทนไตร้อยละ 19.2 (7)

ปัจจุบันยารักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ตัวเลือกแรกที่เหมาะสมให้ใช้ คือ metformin และยาในกลุ่ม sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2 inhibitors) ในรายที่ไม่มีข้อห้ามใช้ สำหรับผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูงร่วมด้วยหรือผู้ที่มีภาวะโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่มต้านระบบ renin-angiotensin (RAS blockers) เพื่อชะลอการเสื่อมของไต (8)

จากการทบทวนวรรณกรรมของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ในประชากรโรคเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่า ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors สามารถลดอัตราการเกิดโรคไตจาก

เบาหวานและการบำบัดทดแทนไตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (9-12) และสามารถลดโอกาสการเกิดโรคไตจากเบาหวานและการบำบัดทดแทนไตลงได้ร้อยละ 33 ลดโอกาสการเกิดโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายลงได้ร้อยละ 35 และลดโอกาสการเกิดไตวายเฉียบพลันลงได้ร้อยละ 25 (13) สำหรับการศึกษาในประชากรชาวเอเชียพบการวิจัยเกี่ยวกับประสิทธิผลระยะยาวของการใช้ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด น้ำหนักตัว และอาการข้างเคียงไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในประชากรไทย (18) และพบการศึกษาผลของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ต่อการดำเนินไปของโรคไตจากเบาหวานในประชากรสิงคโปร์ (19)

การศึกษาลงของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ร่วมกับยาในกลุ่ม RAS blockers พบทั้งหมด 4 การศึกษาเป็นการศึกษาผลต่อความดันโลหิตและการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดจากยา dapagliflozin ร่วมกับยาในกลุ่ม RAS blockers (14,15) และการศึกษาผลต่อโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะจากประชากร 16 ประเทศทั่วโลก (16) และการศึกษาผลต่อปริมาตรของเหลวในเลือดจากยา canagliflozin ในประชากรชาวเยอรมัน (17) แต่ยังไม่พบการศึกษาเกี่ยวกับผลต่ออัตราการกรองของไตในผู้ป่วยโรคเบาหวานจากการใช้ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ร่วมกับยาในกลุ่ม RAS blockers ในประชากรชาวไทย จึงเป็นที่มาของการวิจัยนี้ การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate, eGFR) ระดับน้ำตาลสะสมฮีโมโกลบิน (HbA1C) ระดับความดันโลหิตและน้ำหนักตัวในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ร่วมกับ RAS blockers เทียบกับกลุ่มที่ได้รับเพียง RAS blockers

วิธีการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงสังเกตแบบวิเคราะห์จากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) ในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ งานวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยของโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ รหัสโครงการ COE No.5/2566

ตัวอย่าง

ผู้วิจัยสืบค้นฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์เพื่อคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง

โดยมีเกณฑ์การคัดเข้า ได้แก่ ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อายุ 18 ปีขึ้นไป และได้รับยากกลุ่ม RAS blockers ด้วยขนาดยาตามที่มาแล้วยังน้อย 4 สัปดาห์ขึ้นไปในระยะเวลา 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564 เกณฑ์การคัดออก ได้แก่ ผู้ที่มีไตวายระยะสุดท้าย (eGFR น้อยกว่า 15 มล./นาที่/1.73 ตรม.) หรือผู้ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ผู้ป่วยที่ย้ายไปรักษาต่อที่โรงพยาบาลอื่น และผู้ป่วยที่ขาดการติดต่อจากบันทึกในเวชระเบียน

การคำนวณขนาดตัวอย่างใช้สูตรสำหรับการประมาณค่าเฉลี่ยในประชากร โดยอ้างอิงจากการศึกษาของ Liu และคณะ ในปี ค.ศ. 2022 (19) ที่ศึกษาผลของการใช้ยากกลุ่ม SGLT2 inhibitors ต่อการดำเนินไปของโรคไตจากเบาหวานในประชากรสิงคโปร์ โดยพบค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของอัตราการกรองของไตเท่ากับ 31.7 มล./นาที่/1.73 ตรม. การศึกษากำหนดค่าความคลาดเคลื่อนในการวัดอัตราการกรองของไตเท่ากับร้อยละ 5 ของค่าเฉลี่ยที่ 69.9 มล./นาที่/1.73 ตรม. หรือ 3.49 มล./นาที่/1.73 ตร และกำหนดให้ความคลาดเคลื่อนชนิดที่หนึ่งเท่ากับ 0.05 ทั้งนี้ประมาณการว่ามีผู้ป่วยที่ข้อมูลไม่สมบูรณ์จากการเก็บข้อมูลร้อยละ 10 จะได้ขนาดตัวอย่างทั้งหมด 350 ราย ผู้วิจัยแบ่งกลุ่มตัวอย่างออกเป็น 2 กลุ่มๆ ละ 175 ราย

จากการสืบค้นข้อมูลย้อนหลังระยะเวลาตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564 พบว่ามีผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับ RAS blockers ด้วยขนาดยาตามที่น้อย 4 สัปดาห์ขึ้นไป จำนวนทั้งหมด 5,655 ราย การศึกษาสุ่มเลือกผู้ป่วยเข้างานวิจัยโดยใช้คอมพิวเตอร์จำนวน 350 ราย แบ่งออกเป็นกลุ่มที่ได้รับยา SGLT2 inhibitors และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา SGLT2 inhibitors กลุ่มละ 175 ราย

เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

แบบฟอร์มเก็บข้อมูล ประกอบด้วย 4 ส่วน ส่วนที่ 1 เป็นข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ สิทธิการรักษา ประวัติแพ้ยา ส่วนที่ 2 เป็นข้อมูลด้านโรคประจำตัว ส่วนที่ 3 เป็นข้อมูลด้านการรักษา ได้แก่ รายการยา ขนาดยาและวิธีใช้ยาที่ผู้ป่วยได้รับ และส่วนที่ 4 เป็นข้อมูลทางคลินิก ได้แก่ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ส่วนสูง น้ำหนักตัว และค่าสัญญาณชีพ โดยเก็บข้อมูล ณ เดือนที่ 0, 3, 6 และ 12

การวิเคราะห์ข้อมูล

การบรรยายข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยใช้สถิติเชิงพรรณนา การเปรียบเทียบอัตราการกรอง

ของไต น้ำตาลสะสมฮีโมโกลบิน ความดันโลหิต และน้ำหนักตัวระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมใช้สถิติการวิเคราะห์ความแปรปรวนร่วม (analysis of covariance: ANCOVA) รายงานค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (mean difference) และ 95% CI (confidence interval) ระดับนัยสำคัญทางสถิติกำหนดที่ P น้อยกว่า 0.05 การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม SPSS version 28 (SPSS Co., Ltd, Bangkok Thailand)

ผลการวิจัย

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างแสดงในตารางที่ 1 กลุ่มตัวอย่างทั้งหมดจำนวน 350 ราย เป็นเพศหญิงร้อยละ 58.3 (204 ราย) อายุเฉลี่ย 70.15 ± 10.57 ปี ระยะเวลาเฉลี่ยในการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 คือ 14.48 ± 7.01 ปี ระยะเวลาเฉลี่ยที่ได้รับยากกลุ่ม RAS blockers เท่ากับ 9.00 ± 6.68 ปี โรคประจำตัวร่วมที่พบมากที่สุด คือ ความดันโลหิตสูงร้อยละ 88.0 (308 ราย) รองลงมา คือ ไขมันในเลือดสูงร้อยละ 56.9 (199 ราย) และไตเสื่อมเรื้อรังร้อยละ 30.9 (108 ราย) ตามลำดับ ยากกลุ่ม RAS blockers ที่ได้รับมากที่สุด คือกลุ่ม angiotensin-receptor blockers (ARB) ร้อยละ 60.6 (212 ราย) รองลงมา คือ angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) ร้อยละ 39.4 (138 ราย) ยาลดน้ำตาลในเลือดที่ได้รับรวมด้วยมากที่สุด คือ metformin ร้อยละ 82.0 (287 ราย) รองลงมา คือ ยากกลุ่ม sulfonylurea ร้อยละ 49.1 (172 ราย) และ insulin ร้อยละ 26.9 (94 ราย) ตามลำดับ รายการยาอื่นที่ได้รับรวมได้มากที่สุด คือ ยากกลุ่ม statin ร้อยละ 90.9 (318 ราย) ยาด้านเกล็ดเลือดแอสไพรินร้อยละ 50.6 (177 ราย) และยากกลุ่ม calcium channel blockers (CCB) ร้อยละ 50.3 (176 ราย)

กลุ่มที่ได้รับยา SGLT2 inhibitors ร่วมกับ RAS blockers และกลุ่มที่ได้รับยา RAS blockers มีปัจจัยที่แตกต่างกันทางสถิติ ได้แก่ เพศหญิง ($P=0.017$) ระยะเวลาในการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ($P=0.001$) โรคไขมันในเลือดสูง ($P<0.001$) และชนิดของยากกลุ่ม RAS blockers ที่ได้รับ ($P<0.001$) กลุ่มที่ได้รับยา SGLT2 inhibitors ร่วมกับ RAS blockers มีสัดส่วนการใช้ยากกลุ่ม ARB ร้อยละ 77.2 (135 ราย) รองลงมา คือ ยากกลุ่ม ACEI ร้อยละ 39.4 (138 ราย) ในทางตรงข้ามกลุ่มที่ได้รับยา RAS blockers เท่านั้น มีสัดส่วนการใช้ยากกลุ่ม ACEI ร้อยละ 56.0 (98 ราย) รองลง

ตารางที่ 1. ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

		กลุ่มตัวอย่าง ทั้งหมด	กลุ่มที่ได้ยา SGLT2 inhibitors ร่วมกับ RAS blockers	กลุ่มที่ได้ยา RAS blockers	P ^a
จำนวน		350	175	175	-
เพศหญิง จำนวน (ร้อยละ)		204 (58.3)	91 (52.0)	113 (64.6)	0.017
อายุ (ปี) ค่าเฉลี่ย±SD		70.15±10.57	69.63±10.37	70.67±10.64	0.353 ^b
ระยะเวลาการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (ปี) ค่าเฉลี่ย±SD		14.48±7.01	13.27±7.52	15.75±6.27	0.001 ^b
ระยะเวลาการใช้ RAS blockers (ปี) ค่าเฉลี่ย±SD		9.00±6.68	9.69±9.03	8.32±2.64	0.056 ^b
อัตราการกรองของไตพื้นฐาน (มล. / นาที/1.73 ตรม.) ค่าเฉลี่ย±SD		71.33±22.76	71.94±23.27	70.73±22.29	0.619 ^b
น้ำตาลสะสมฮีโมโกลบินพื้นฐาน (ร้อยละ) ค่าเฉลี่ย±SD		7.74±1.85	7.95±1.94	7.53±1.72	0.033 ^b
ความดันโลหิตซิสโตลิก (มม.ปรอท) ค่าเฉลี่ย±SD		133.49±16.30	132.81±17.76	134.17±14.72	0.436 ^b
น้ำหนักตัวพื้นฐาน (กิโลกรัม) ค่าเฉลี่ย±SD		69.42±14.71	69.64±14.68	69.19±14.78	0.775 ^b
ขนาดยาเฉลี่ยของ RAS blockers (มก./ วัน) ค่าเฉลี่ย±SD	enalapril	15.74±12.08	13.56±10.78	16.63±12.52	0.177 ^b
	losartan	65.07±28.40	61.37±29.46	70.00±26.31	0.047 ^b
	azilsartan	33.68±14.98	33.68±14.98	0	N/A
	candesartan	11.25±4.43	11.42±4.10	10.00±8.48	0.685 ^b
	valsartan	160.00	160.00	0	N/A
ขนาดยาเฉลี่ยของ SGLT2 inhibitors (มก./วัน) ค่าเฉลี่ย±SD	dapagliflozin	9.20±2.72	9.20±2.72	-	N/A
	empagliflozin	10.45±3.37	10.45±3.37	-	N/A
โรคประจำตัวร่วม จำนวน (ร้อยละ)	ความดันโลหิตสูง	308 (88.0)	159 (90.9)	149 (85.1)	0.10
	ไขมันในเลือดผิดปกติ	199 (56.9)	118 (67.4)	81 (46.3)	<0.001
	โรคไตเรื้อรัง	108 (30.9)	55 (31.4)	53 (30.3)	0.817
	กล้ามเนื้อหัวใจตาย	49 (14.0)	31 (17.7)	18 (10.3)	0.045
	โรคหลอดเลือดสมอง	23 (6.6)	15 (8.6)	8 (4.6)	0.131
	ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว	13 (3.7)	9 (5.1)	4 (2.3)	0.158
	หัวใจล้มเหลว	9 (2.6)	6 (3.4)	3 (1.7)	0.311
รายการยาที่ได้รับ					
SGLT2i จำนวน (ร้อยละ)	dapagliflozin	113 (32.3)	113 (64.6)	-	N/A
	empagliflozin	62 (17.7)	62 (35.4)	-	N/A
RAS blockers จำนวน (ร้อยละ)	ACEI	138 (39.4)	40 (22.8)	98 (56.0)	<0.001
	ARB	212 (60.6)	135 (77.2)	77 (44.0)	<0.001
ยารักษาโรคเบาหวาน จำนวน (ร้อยละ)	metformin	287 (82.0)	142 (81.1)	145 (82.9)	0.676
	sulfonylurea	172 (49.1)	83 (47.4)	89 (50.9)	0.521

ตารางที่ 1. ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง (ต่อ)

		กลุ่มตัวอย่าง ทั้งหมด	กลุ่มที่ได้ยา SGLT2 inhibitors ร่วมกับ RAS blockers	กลุ่มที่ได้ยา RAS blockers	P ^a
ยารักษาโรคเบาหวาน	thiazolidindione	83 (23.7)	32 (18.3)	51 (29.1)	0.017
จำนวน (ร้อยละ)	insulin	94 (26.9)	43 (24.6)	51 (29.1)	0.335
	acarbose	6 (1.7)	4 (2.3)	2 (1.1)	0.410
	DPP4 inhibitors	31 (8.9)	30 (17.1)	1 (0.6)	<0.001
	GLP1 agonists	11 (3.4)	11 (6.3)	0	N/A
ยาลดความดันโลหิต	calcium channel blockers	176 (50.3)	83 (47.4)	93 (53.1)	0.285
จำนวน (ร้อยละ)	beta blockers	127 (36.3)	79 (45.1)	48 (27.4)	<0.001
	alpha blockers	15 (4.3)	7 (4.0)	8 (4.6)	0.792
	diuretics	71 (20.3)	38 (21.7)	33 (18.9)	0.506
	nitrate	13 (3.7)	10 (5.7)	3 (1.7)	0.048
	hydralazine	18 (5.1)	3 (1.9)	15 (8.6)	0.004
	spironolactone	8 (2.3)	6 (3.4)	2 (1.1)	0.153
ยาลดไขมันในเลือด	statins	318 (90.9)	164 (93.7)	154 (88.0)	0.064
จำนวน (ร้อยละ)	fibrate	6 (1.7)	3 (1.7)	3 (1.7)	1.000
	ezetimibe	13 (3.7)	12 (6.9)	1 (0.6)	0.002
ยาต้านเกล็ดเลือด	aspirin	177 (50.6)	86 (49.1)	91 (52.0)	0.593
จำนวน (ร้อยละ)	P2Y12 inhibitors	42 (12.0)	32 (18.3)	10 (5.7)	<0.001
ยาต้านการแข็งตัวของเลือด	warfarin	7 (2.0)	4 (2.3)	3 (1.7)	0.703
จำนวน (ร้อยละ)	NOAC	3 (0.9)	3 (1.7)	0	N/A

^aวิเคราะห์ด้วยสถิติ chi-square test; ^bวิเคราะห์ด้วยสถิติ independent t-test

ลงมา คือ ยากลุ่ม ARB ร้อยละ 44.0 (77 ราย) นอกจากนี้ยังพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเรื่องการได้รับยากลุ่ม thiazolidindione ($P=0.017$) ยากลุ่ม DPP4 inhibitors ($P<0.001$) ยากลุ่ม beta blockers ($P<0.001$) ยา hydralazine ($P=0.004$) ยา ezetimibe ($P=0.002$) และยาต้านเกล็ดเลือดกลุ่ม P2Y12 inhibitors ($P<0.001$)

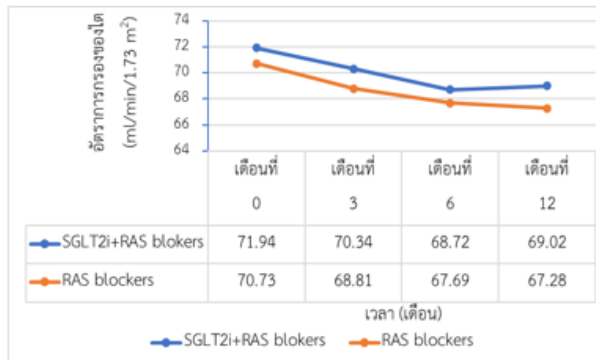
ผลลัพธ์ทางคลินิก

รูปที่ 1 แสดงผลลัพธ์ทางคลินิก ณ เวลาต่าง ๆ ในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม อย่างไรก็ตามกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในปัจจัยต่อไปนี้ เพศหญิง ระยะเวลาการเกิดโรคเบาหวาน ค่าน้ำตาลสะสมฮีโมโกลบินพื้นฐาน การได้รับยากลุ่ม thiazolidindione ยากลุ่ม DPP4 inhibitors ยากลุ่ม beta

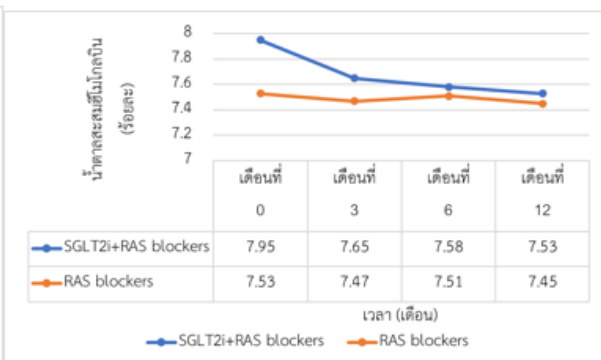
blockers ยากลุ่ม nitrates ยา hydralazine ยากลุ่ม P2Y12 inhibitors และยา ezetimibe ซึ่งปัจจัยเหล่านี้อาจมีอิทธิพลต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราการกรองของไต น้ำตาลสะสมฮีโมโกลบิน ความดันโลหิตซิสโตลิก และน้ำหนักตัวได้ การศึกษานี้จึงกำหนดให้ตัวแปรดังกล่าวเป็นปัจจัยร่วม (covariate) ในการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ ANCOVA

ผลลัพธ์หลัก: อัตราการกรองของไต

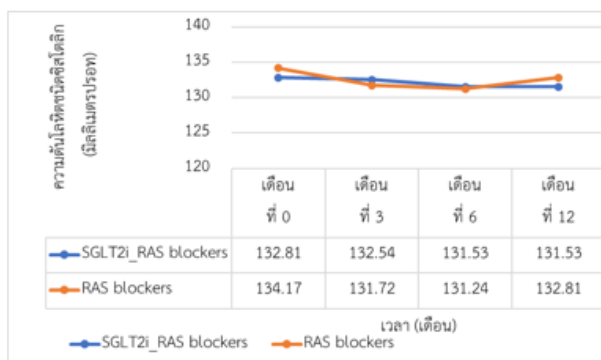
การวิเคราะห์ผลของปัจจัยต่าง ๆ ต่ออัตราการกรองของไตที่เวลา 12 เดือนด้วย ANCOVA แสดงดังตารางที่ 2 เพศหญิงเป็นปัจจัยร่วมที่มีผลต่ออัตราการกรองของไต ($P=0.024$) พบว่า ในเดือนที่ 12 อัตราการกรองของไตในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (70.07 ± 25.37 และ 65.47 ± 18.97 มล./นาที/1.73 ตรม. ตามลำดับ) แต่เพศและการได้รับยา SGLT2 inhibitors ไม่มีปฏิสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



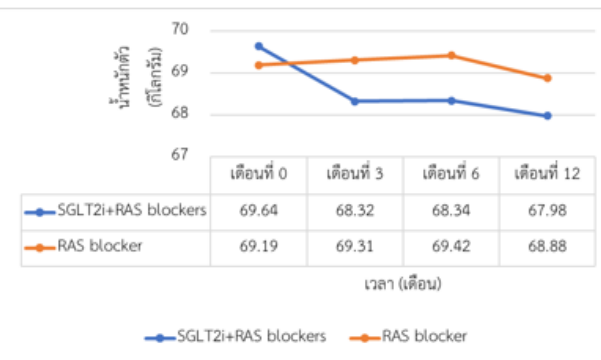
ก. ค่าเฉลี่ยอัตราการกรองของไต



ข. ค่าเฉลี่ยน้ำตาลสะสมฮีโมโกลบิน



ค. ค่าเฉลี่ยความดันโลหิตซิสโตลิก



ง. ค่าเฉลี่ยน้ำหนักตัว

รูปที่ 1. ค่าเฉลี่ยผลลัพธ์ทางคลินิก ณ เวลาต่างๆ ในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม

($P=0.125$) หมายความว่า อัตราการกรองของไตในเพศหญิงมากกว่าเพศชายทั้งในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม

อัตราการกรองของไตพื้นฐาน (วัดที่เดือน 0) มีผลต่ออัตราการกรองของไตที่เวลา 12 เดือน ($P<0.001$) อัตราการกรองของไตระหว่างกลุ่มศึกษา (ได้รับยา SGLT2 inhibitors) และกลุ่มควบคุมไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.238$) เมื่อควบคุมอัตราการกรองของไตพื้นฐาน ปัจจัยร่วมอื่น ๆ ที่ไม่มีผลต่ออัตราการกรองของไตที่เวลา 12 เดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ระยะเวลาการเกิดโรคเบาหวาน ค่าน้ำตาลสะสมฮีโมโกลบินพื้นฐาน การได้ยา กลุ่ม thiazolidinedione ยา กลุ่ม DPP4 inhibitors ยา กลุ่ม beta blockers ยา กลุ่ม nitrates ยา hydralazine ยา กลุ่ม P2Y12 inhibitors และยา ezetimibe ($P=0.356, 0.066, 0.620, 0.829, 0.913, 0.146, 0.633, 0.114$ และ 0.476 ตามลำดับ)

ผลลัพธ์รอง: น้ำตาลสะสมฮีโมโกลบิน

การวิเคราะห์ผลของปัจจัยต่าง ๆ ต่อน้ำตาลสะสมฮีโมโกลบินที่เวลา 12 เดือนด้วย ANCOVA แสดงอยู่ใน

ตารางที่ 3 ระยะเวลาการเกิดโรคเบาหวานและค่าน้ำตาลสะสมฮีโมโกลบินพื้นฐานเป็นปัจจัยร่วมที่มีผลต่อระดับน้ำตาลสะสมฮีโมโกลบินที่เวลา 12 เดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.003$ และ $P<0.001$ ตามลำดับ) ทั้งนี้ ที่เดือน 12 น้ำตาลสะสมฮีโมโกลบินระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อควบคุมน้ำตาลสะสมฮีโมโกลบินพื้นฐานและระยะเวลาการเกิดโรคเบาหวาน ($7.53\pm 1.36, 7.45\pm 1.52$ ตามลำดับ; $P=0.660$)

ปัจจัยร่วม ได้แก่ เพศหญิง การได้รับยา กลุ่ม thiazolidinedione ยา กลุ่ม DPP4 inhibitors ยา กลุ่ม beta blockers ยา กลุ่ม nitrates ยา hydralazine ยา กลุ่ม P2Y12 inhibitors และยา ezetimibe ไม่มีผลต่อน้ำตาลสะสมฮีโมโกลบินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.567, 0.576, 0.204, 0.687, 0.434, 0.499, 0.387$ และ 0.693 ตามลำดับ)

ผลลัพธ์รอง: ความดันโลหิต

การวิเคราะห์ผลของปัจจัยต่าง ๆ ต่อดัชนีซิสโตลิกที่เวลา 12 เดือนด้วย ANCOVA แสดงอยู่ในตารางที่ 4

ตารางที่ 2. การวิเคราะห์หัตถการการกรองของไตซึ่งวัดในเดือนที่ 12 ด้วย ANCOVA (n=350)

ตัวแปร	sum of square	degree of freedom	mean square	F	P
ระยะเวลาการเกิดโรคเบาหวาน	71.262	1	71.262	0.855	0.356
น้ำตาลสะสมฮีโมโกลบินพื้นฐาน	282.617	1	282.617	3.390	0.066
อัตราการกรองของไตพื้นฐาน	144020.771	1	144020.771	1727.689	<0.001
การได้รับยา SGLT2 inhibitors	116.362	1	116.362	1.396	0.238
เพศ	425.598	1	425.598	5.106	0.024
เพศ*การได้รับยา SGLT2 inhibitors	197.397	1	197.397	2.368	0.125
ยากลุ่ม thiazolidinedione	20.910	1	20.910	0.246	0.620
ยากลุ่ม DPP4 inhibitors	3.972	1	3.972	0.046	0.829
ยากลุ่ม beta blockers	1.010	1	1.010	0.012	0.913
ยากลุ่ม nitrates	179.994	1	179.994	2.124	0.146
ยา hydralazine	19.395	1	19.395	0.228	0.633
ยากลุ่ม P2Y12 inhibitors	213.376	1	213.376	2.515	0.114
ยา ezetimibe	43.465	1	43.465	0.509	0.476
error	28592.603	343	83.360		

หมายเหตุ: $R^2=0.845$ (adjusted $R^2=0.843$)

พบว่า ความดันซิสโตลิกพื้นฐานเป็นปัจจัยร่วมที่มีผลต่อความดันซิสโตลิกซึ่งวัดที่เวลา 12 เดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.001$) เพศไม่มีผลต่อระดับความดันซิสโตลิกที่เวลา 12 เดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.065$) แต่เพศและการได้รับยา SGLT2 inhibitors มีปฏิสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.032$) หมายความว่า การได้รับยา

SGLT2 inhibitors มีผลต่อความดันซิสโตลิกไม่เหมือนกันในเพศชายและเพศหญิง ทั้งนี้ ผู้ป่วยชายในกลุ่มที่ได้รับยา SGLT2 inhibitors และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาดังกล่าว มีความดันซิสโตลิกที่เวลา 12 เดือนเท่ากับ 128.12 ± 16.03 และ 133.25 ± 13.34 มม.ปรอท ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยหญิงในกลุ่มที่ได้รับยา SGLT2 inhibitors และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา

ตารางที่ 3. การวิเคราะห์น้ำตาลสะสมฮีโมโกลบินซึ่งวัดในเดือนที่ 12 ด้วย ANCOVA (n=350)

ตัวแปร	sum of square	degree of freedom	mean square	F	P
ระยะเวลาการเกิดโรคเบาหวาน	11.032	1	11.032	8.744	0.003
น้ำตาลสะสมฮีโมโกลบินพื้นฐาน	258.308	1	258.308	204.728	<0.001
การได้รับยา SGLT2 inhibitors	0.244	1	0.244	0.194	0.660
เพศ	0.417	1	0.417	0.329	0.567
ยากลุ่ม thiazolidinedione	0.396	1	0.396	0.313	0.576
ยากลุ่ม DPP4 inhibitors	2.045	1	2.045	1.620	0.204
ยากลุ่ม beta blockers	0.206	1	0.206	0.163	0.687
ยากลุ่ม nitrates	0.776	1	0.776	0.614	0.434
ยา hydralazine	0.581	1	0.581	0.458	0.499
ยากลุ่ม P2Y12 inhibitors	0.949	1	0.949	0.749	0.387
ยา ezetimibe	0.196	1	0.196	0.156	0.693
error	436.553	346	1.262		

หมายเหตุ: $R^2=0.402$ (adjusted $R^2=0.397$)

ตารางที่ 4. การวิเคราะห์ความดันซิสโตลิกซึ่งวัดในเดือนที่ 12 ด้วย ANCOVA (n=350)

ตัวแปร	sum of square	degree of freedom	mean square	F	P
ระยะเวลาการเกิดโรคเบาหวาน	462.331	1	462.331	2.267	0.133
น้ำตาลสะสมฮีโมโกลบินพื้นฐาน	444.999	1	444.999	2.182	0.141
ความดันซิสโตลิกพื้นฐาน	11937.949	1	11937.949	58.537	<0.001
การได้รับยา SGLT2 inhibitors	1.313	1	1.313	0.006	0.936
เพศ	687.963	1	687.963	3.436	0.065
เพศ*การได้รับยา SGLT2 inhibitors	923.051	1	923.051	4.610	0.032
ยากลุ่ม thiazolidindione	410.386	1	410.386	2.049	0.153
ยากลุ่ม thiazolidindione*การได้รับยา SGLT2 inhibitors	999.373	1	999.373	4.990	0.026
ยา SGLT2 inhibitors					
ยากลุ่ม DPP4 inhibitors	0.000	1	0.001	0.000	0.998
ยากลุ่ม beta blockers	1.517	1	1.517	0.007	0.931
ยากลุ่ม nitrates	54.412	1	54.412	0.266	0.606
ยา hydralazine	2.235	1	2.235	0.011	0.917
ยากลุ่ม P2Y12 inhibitors	25.420	1	25.420	0.124	0.725
ยา ezetimibe	958.651	1	958.651	4.752	0.030
ยา ezetimibe*การได้รับยา SGLT2 inhibitors	1127.552	1	1127.552	5.589	0.019
error	70358.652	345	203.938		

หมายเหตุ: $R^2=0.158$ (adjusted $R^2=0.148$)

ดังกล่าวมีความดันซิสโตลิกที่เวลา 12 เดือนเท่ากับ 134.68 ± 17.88 และ 132.57 ± 13.52 มม.ปรอท ตามลำดับ จะเห็นว่า การได้รับยา SGLT2 inhibitors มีผลในการลดความดันซิสโตลิกซึ่งวัดที่เวลา 12 เดือนได้ดีกว่าในเพศชาย การได้รับยากลุ่ม thiazolidinedione และการได้รับยา SGLT2 inhibitors มีปฏิสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.026$) หมายความว่า การได้รับยา SGLT2 inhibitors มีผลต่อความดันซิสโตลิกซึ่งวัดที่เวลา 12 เดือนไม่เหมือนกันขึ้นกับว่าผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม thiazolidinedione หรือไม่ ทั้งนี้ ในกลุ่มที่ได้รับยา thiazolidinedione ผู้ที่ได้รับยา SGLT2 inhibitors มีค่าความดันซิสโตลิกซึ่งวัดที่เวลา 12 เดือนเท่ากับ 130.71 ± 16.94 มม.ปรอทซึ่งน้อยกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยา SGLT2 inhibitors (137.78 ± 12.32 มม.ปรอท) ส่วนในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา thiazolidinedione ผู้ที่ได้รับยา SGLT2 inhibitors มีค่าความดันซิสโตลิกซึ่งวัดที่เวลา 12 เดือนเท่ากับ 130.77 ± 13.37 มม.ปรอทซึ่งน้อยกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยา SGLT2 inhibitors (131.71 ± 17.41 มม.ปรอท) จะเห็นว่า การได้รับยา SGLT2 inhibitors มีผลใน

การลดความดันซิสโตลิกซึ่งวัดที่เวลา 12 เดือนได้ดีกว่าหากผู้ป่วยได้รับ thiazolidinedione ร่วมด้วย

นอกจากนี้ การได้รับยา ezetimibe และการได้รับยา SGLT2 inhibitors มีปฏิสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.019$) หมายความว่า การได้รับยา SGLT2 inhibitors มีผลต่อความดันซิสโตลิกซึ่งวัดที่เวลา 12 เดือนไม่เหมือนกันขึ้นกับว่าผู้ป่วยได้รับยา ezetimibe หรือไม่ ทั้งนี้ ในกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe ผู้ที่ได้รับยา SGLT2 inhibitors มีค่าความดันซิสโตลิกซึ่งวัดที่เวลา 12 เดือนเท่ากับ 127.50 ± 17.90 มม.ปรอทซึ่งน้อยกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยา SGLT2 inhibitors (165.00 ± 0.00 มม.ปรอท) ส่วนในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ezetimibe ผู้ที่ได้รับยา SGLT2 inhibitors มีค่าความดันซิสโตลิกซึ่งวัดที่เวลา 12 เดือนเท่ากับ 131.82 ± 17.26 มม.ปรอทซึ่งน้อยกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยา SGLT2 inhibitors (132.63 ± 13.24 มม.ปรอท) จะเห็นว่า การได้รับยา SGLT2 inhibitors มีผลในการลดความดันซิสโตลิกซึ่งวัดที่เวลา 12 เดือนได้ดีกว่าหากผู้ป่วยได้รับ ezetimibe ร่วมด้วย

ระยะเวลาการเกิดโรคเบาหวาน ค่าน้ำตาลสะสม ฮีโมโกลบินพื้นฐาน การได้รับยากลุ่ม DPP4 inhibitors ยากลุ่ม beta blockers ยากลุ่ม nitrates ยา hydralazine และ ยากลุ่ม P2Y12 inhibitors ไม่มีผลต่อความดันซิสโตลิกซึ่งวัดที่เวลา 12 เดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.186, 0.126, 0.998, 0.931, 0.606, 0.917$ และ 0.725 ตามลำดับ)

ผลลัพธ์รอง: น้ำหนักตัว

การวิเคราะห์ผลของปัจจัยต่าง ๆ ต่อน้ำหนักตัวที่เวลา 12 เดือนด้วย ANCOVA แสดงอยู่ในตารางที่ 5 น้ำหนักตัวพื้นฐานเป็นปัจจัยร่วมที่มีผลต่อน้ำหนักตัวที่เวลา 12 เดือน ($P<0.001$) เพศมีผลต่อน้ำหนักตัวที่เวลา 12 เดือน ($P=0.030$) โดยน้ำหนักตัวในเพศหญิงน้อยกว่าเพศชายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (64.30 ± 13.66 และ 74.21 ± 13.60 กิโลกรัม ตามลำดับ) เพศและการได้รับยา SGLT2 inhibitors ไม่มีปฏิสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.766$) หมายความว่า น้ำหนักตัวในเพศหญิงน้อยกว่าเพศชายทั้งในกลุ่มที่ได้หรือไม่ได้ ยา SGLT2 inhibitors

การได้รับยากลุ่ม thiazolidinedione มีผลต่อน้ำหนักตัวที่วัดในเดือน 12 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.007$) โดย น้ำหนัก ตัว ใน กลุ่ม ที่ ได้รับ ยา

thiazolidinedione (71.75 ± 15.74 กิโลกรัม) มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยานี้ (67.40 ± 13.92 กิโลกรัม)

การได้รับยากลุ่ม SGLT2 inhibitors มีผลต่อน้ำหนักตัวที่วัดในเดือน 12 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.008$) โดยน้ำหนักตัวในกลุ่มที่ได้รับยา SGLT2 inhibitors (67.98 ± 14.48 กิโลกรัม) น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยานี้ (68.88 ± 14.48 กิโลกรัม)

การได้รับยากลุ่ม beta blockers ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัวที่ $P=0.488$ นอกจากนี้ระยะเวลาการเกิดโรคเบาหวาน ค่าน้ำตาลสะสมฮีโมโกลบินพื้นฐาน ยากลุ่ม DPP4 inhibitors ยากลุ่ม beta blockers ยากลุ่ม nitrates ยา hydralazine ยากลุ่ม P2Y12 inhibitors และยา ezetimibe ไม่เป็นปัจจัยร่วมที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัวที่ $P=0.667, 0.704, 0.671, 0.488, 0.639, 0.468, 0.419$ และ 0.867 ตามลำดับ

ผลลัพธ์ทางคลินิกต่อปี

ผลการวิเคราะห์ผลลัพธ์ทางคลินิกต่อปี ได้แก่ อัตราการกรองของไต น้ำตาลฮีโมโกลบินสะสม ความดันซิสโตลิก และน้ำหนักตัว โดยควบคุมระดับผลลัพธ์ทางคลินิก

ตารางที่ 5. การวิเคราะห์น้ำหนักตัวซึ่งวัดในเดือนที่ 12 ด้วย ANCOVA ($n=350$)

ตัวแปร	sum of square	degree of freedom	mean square	F	P
ระยะเวลาการเกิดโรคเบาหวาน	1.703	1	1.703	0.089	0.766
น้ำตาลสะสมฮีโมโกลบินพื้นฐาน	3.210	1	3.210	0.168	0.682
น้ำหนักตัวพื้นฐาน	66103.044	1	66103.044	3457.316	<0.001
การได้รับยา SGLT2 inhibitors	135.084	1	135.084	7.065	0.008
เพศ	89.843	1	89.843	4.738	0.030
เพศ*การได้รับยา SGLT2 inhibitors	1.676	1	1.676	0.088	0.766
ยากลุ่ม thiazolidindione	136.536	1	136.536	7.250	0.007
ยากลุ่ม thiazolidindione*การได้รับยา SGLT2 inhibitors	1.677	1	1.677	0.089	0.766
ยากลุ่ม DPP4 inhibitors	3.474	1	3.474	0.181	0.671
ยากลุ่ม beta blockers	9.163	1	9.163	0.482	0.488
ยากลุ่ม nitrates	4.231	1	4.231	0.220	0.639
ยา hydralazine	10.141	1	10.141	0.528	0.468
ยากลุ่ม P2Y12 inhibitors	12.558	1	12.558	0.655	0.419
ยา ezetimibe	0.542	1	0.542	0.028	0.867
error	6596.317	345	19.120		

หมายเหตุ: $R^2=0.910$ (adjusted $R^2=0.909$)

ตารางที่ 6. ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยผลลัพธ์ทางคลินิกต่อปี

ผลลัพธ์ทางคลินิก	กลุ่มที่ได้ยา SGLT2 inhibitors ร่วมกับ RAS blockers (n=175 ราย)		กลุ่มที่ได้ยา RAS blockers (n=175 ราย)		P ¹
	ความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (SE)	95% CI ของค่าเฉลี่ย	ความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (SE)	95% CI ของค่าเฉลี่ย	
อัตราการกรองของไต (มล./นาที/1.73 ตรม.)	-2.86 (0.70)	67.10, 69.85	-4.07 (0.73)	65.83, 68.70	0.238 ^a
น้ำตาลฮีโมโกลบินสะสม (ร้อยละ)	-0.27 (0.08)	7.30, 7.64	-0.22 (0.08)	7.35, 7.69	0.316 ^b
ความดันซิสโตลิก (มม.ปรอท)	-1.38 (1.09)	129.96, 134.26	-1.26 (1.09)	130.08, 134.38	0.936 ^c
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	-1.62 (0.33)	67.14, 68.45	-0.35 (0.33)	68.41, 69.73	0.008 ^d

1: ค่าที่ได้จากการคำนวณโดยใช้สถิติ ANCOVA โดยควบคุมอัตราการกรองของไตพื้นฐาน, ^aน้ำตาลฮีโมโกลบินสะสมพื้นฐาน, ^cความดันซิสโตลิกพื้นฐาน และ ^dน้ำหนักตัวพื้นฐาน

พื้นฐานโดยใช้สถิติ ANCOVA แสดงอยู่ในตารางที่ 6 กลุ่มศึกษาที่มีน้ำหนักตัวต่อปีที่ลดลง (-1.62 กิโลกรัม) มากกว่ากลุ่มควบคุม (-0.35 กิโลกรัม) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.008) เมื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวระหว่างกลุ่มในแต่ละช่วงเวลาด้วย Least Significant Difference t-test (LSD) พบว่า น้ำหนักตัวในเดือน 3 ของกลุ่มศึกษาลดลงเฉลี่ย -1.32 กิโลกรัม ซึ่งลดมากกว่ากลุ่มควบคุม (น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเท่ากับ +0.11 กิโลกรัม) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.001) ส่วนในเดือนที่ 6 น้ำหนักตัวของกลุ่มศึกษาลดลงเฉลี่ย -1.29 กิโลกรัม ซึ่งลดมากกว่ากลุ่มควบคุม (น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเท่ากับ +0.22 กิโลกรัม) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.001) ดังแสดงในรูปที่ 1

จากตารางที่ 6 กลุ่มศึกษามีอัตราการกรองของไตต่อปีที่ลดลงไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-2.86 และ -4.07 มล./นาที/1.73 ตรม. ตามลำดับ, P= 0.238) กลุ่มศึกษามีน้ำตาลฮีโมโกลบินสะสมต่อปีที่ลดลงไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ -0.27 และ -0.22 ตามลำดับ, P=0.316) กลุ่มศึกษามีความดันซิสโตลิกต่อปีที่ลดลงไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-1.38 และ -1.26 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ, P= 0.936)

การอภิปรายผล

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยแรกในประเทศไทยเพื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองของไตใน

ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยากกลุ่ม SGLT2 inhibitors ร่วมกับยากกลุ่ม RAS blockers เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ RAS blockers จำนวน 350 ราย ณ โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ผลการศึกษาพบว่า เพศหญิงเป็นปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกรองของไตที่เวลา 12 เดือน (P=0.024) โดยอัตราการกรองของไตในเพศหญิงมากกว่าเพศชายทั้งในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม อัตราการกรองของไตพื้นฐานเป็นปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกรองของไตที่เวลา 12 เดือน (P<0.001) อัตราการกรองของไตระหว่างกลุ่มศึกษา (ได้รับยา SGLT2 inhibitors) และกลุ่มควบคุมที่เวลา 12 เดือนไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.238) เมื่อควบคุมอัตราการกรองของไตพื้นฐาน ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยอัตราการกรองของไตต่อปีของกลุ่มศึกษามีค่าเท่ากับ -2.86 มล./นาที/1.73 ตรม. ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่มีค่าเท่ากับ -4.073 มล./นาที/1.73 ตรม. แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษาครั้งนี้ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Nagasu และคณะ (20) ในปี ค.ศ. 2021 เป็นการศึกษาเชิงสังเกตแบบติดตามไปข้างหน้า (observational cohort study) ที่เปรียบเทียบผลลัพธ์ทางไตระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา SGLT2 inhibitors กับกลุ่มที่ได้รับยาลดน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นในประชากรชาวญี่ปุ่นที่เป็นโรคไตที่เป็นผลมาจากเบาหวาน การศึกษาดังกล่าวคำนวณ eGFR โดยใช้สูตร CKD-EPI เช่นเดียวกับการวิจัยนี้ พบว่าการเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองของไตต่อปีในกลุ่มที่ได้รับยา SGLT2 inhibitors และกลุ่มที่ได้ยาลดน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นมีค่า

เท่ากับ -0.47 มล./นาที่/1.73 ตรม. (95% CI -0.63, -1.03) และ -1.22 มล./นาที่/1.73 ตรม. (95% CI -1.41, -1.03) ตามลำดับ โดยงานวิจัยครั้งนี้มีความแตกต่างของค่าเฉลี่ยอัตราการกรองของไตต่อปีมากกว่าการศึกษาของ Nagasu และคณะ (20) ซึ่งอาจเกิดจากการที่งานวิจัยครั้งนี้มีสัดส่วนตัวอย่างเพศหญิงร้อยละ 58.3 มากกว่าในงานวิจัยของ Nagasu และคณะ (20) ที่มีสัดส่วนของตัวอย่างเพศหญิงร้อยละ 37.4

ระยะเวลาการเกิดโรคเบาหวานและค่าน้ำตาลสะสมฮีโมโกลบินพื้นฐานเป็นปัจจัยร่วมที่มีผลต่อระดับน้ำตาลสะสมฮีโมโกลบินซึ่งวัดที่เวลา 12 เดือน ($P=0.003$ และ $P<0.001$ ตามลำดับ) แต่น้ำตาลสะสมฮีโมโกลบินซึ่งวัดที่เวลา 12 เดือน ระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.660$) เมื่อควบคุมระยะเวลาการเกิดโรคเบาหวานและค่าน้ำตาลสะสมฮีโมโกลบินพื้นฐาน ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยน้ำตาลสะสมฮีโมโกลบินต่อปีของกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ -0.27 และ -0.22 ตามลำดับ, $P=0.316$) ซึ่งไม่สอดคล้องกับการศึกษาเชิงสังเกตรูปแบบ retrospective cohort study ของยศพล เตียวจิตรเจริญ (18) ในปี ค.ศ. 2017 ที่ ศึกษาถึงประสิทธิผลระยะยาวของการใช้ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ชาวไทย พบว่าที่มัธยฐานของเวลาที่ติดตามกลุ่มตัวอย่างเท่ากับ 16 เดือน พบว่า ค่าน้ำตาลสะสมฮีโมโกลบินลดลงจากระดับพื้นฐานร้อยละ 1 ปัจจัยพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยที่แตกต่างกันระหว่างการศึกษ เช่น อายุและน้ำตาลสะสมฮีโมโกลบินพื้นฐาน อาจทำให้ได้ผลการวิจัยมีความแตกต่างกันระหว่างการศึกษา

ความดันซิสโตลิกพื้นฐานเป็นปัจจัยร่วมที่มีผลต่อความดันซิสโตลิก ($P<0.001$) เพศและการได้รับยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors มีปฏิสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.032$) ผู้ป่วยชายในกลุ่มที่ได้รับยา SGLT2 inhibitors และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาดังกล่าว มีความดันซิสโตลิกที่เวลา 12 เดือนเท่ากับ 128.12 ± 16.03 และ 133.25 ± 13.34 มม.ปรอท ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยหญิงในกลุ่มที่ได้รับยา SGLT2 inhibitors และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาดังกล่าวมีความดันซิสโตลิกที่เวลา 12 เดือนเท่ากับ 134.68 ± 17.88 และ 132.57 ± 13.52 มม.ปรอท ตามลำดับ จะเห็นว่า การได้รับยา SGLT2 inhibitors มีผลในการลดความดันซิสโตลิกซึ่งวัดที่เวลา 12

เดือนได้ดีกว่าในเพศชาย ผลการศึกษาไม่สอดคล้องกับการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมของ Weber และคณะ (14) ในปี ค.ศ. 2016 ในประชากรโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับความดันโลหิตสูง เพื่อเปรียบเทียบความดันโลหิตระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา SGLT2 inhibitors ร่วมกับ RAS blockers และกลุ่มที่ได้รับ RAS blockers พบว่า กลุ่มศึกษาที่มีความดันซิสโตลิกลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม เมื่อวัดความดันโลหิตในท่านั่ง ($P=0.0002$) และเมื่อวัดความดันโลหิตรูปแบบ 24 hr ambulatory ($P=0.0043$) โดยปัจจัยที่อาจมีผลทำให้เกิดความแตกต่างระหว่างการศึกษาคือ รูปแบบการศึกษาที่แตกต่างกัน การทบทวนวรรณกรรมไม่พบการศึกษาเชิงสังเกตของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ที่วัดผลลัพธ์เรื่องความดันซิสโตลิก ปัจจัยพื้นฐานกลุ่มตัวอย่างที่แตกต่างกันระหว่างการศึกษ ได้แก่ สัดส่วนเพศหญิง อายุ น้ำหนักตัวพื้นฐาน ระยะเวลาการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 น้ำตาลสะสมฮีโมโกลบินพื้นฐาน ความดันโลหิตซิสโตลิกพื้นฐาน และอัตราการกรองของไตพื้นฐาน

น้ำหนักตัวพื้นฐาน เพศหญิง และยาในกลุ่ม thiazolidindione เป็นปัจจัยร่วมที่มีผลต่อน้ำหนักตัวซึ่งวัดที่เวลา 12 เดือน ($P<0.001$, 0.03 และ 0.007 ตามลำดับ) น้ำหนักตัวซึ่งวัดที่เวลา 12 เดือนของกลุ่มที่ได้รับยา SGLT2 inhibitors (67.98 ± 14.48 กิโลกรัม) น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยานี้ (68.88 ± 14.48 กิโลกรัม) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.008$) กลุ่มศึกษามีน้ำหนักตัวที่ลดลงต่อปีเท่ากับ -1.62 กิโลกรัม ซึ่งมากกว่ากลุ่มควบคุมที่มีน้ำหนักตัวที่ลดลงเท่ากับ -0.35 กิโลกรัม ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษารูปแบบ retrospective cohort study ของยศพล เตียวจิตรเจริญ (18) ในปี ค.ศ. 2017 ที่ ศึกษาประสิทธิผลระยะยาวของการใช้ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในชาวไทยมัธยฐานของเวลาที่ติดตามกลุ่มตัวอย่าง คือ 16 เดือน และพบว่าน้ำหนักตัวของตัวอย่างลดลงจากระดับพื้นฐาน -1.50 กิโลกรัม

สรุป

ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ร่วมกับ RAS blockers มีน้ำหนักตัวที่ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา RAS blockers เพียงอย่างเดียว ดังนั้นการให้ยา SGLT2 inhibitors ร่วมกับ RAS

blockers ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อาจได้ประโยชน์
ในรายที่มีภาวะน้ำหนักรุนเกินหรือในรายที่มีโรคอ้วนร่วมด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Aekplakorn W, Puckcharern H, Satheannoppakao W. The 6th survey of Thai public health by physical examination 2019- 2020. Bangkok: Graphic and design publishing; 2021. p.177-87.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2021; 45(suppl 1): S46-S59. doi.org/10.2337/dc22-S004.
3. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14: 88- 98. doi:10.1038/nrendo.2017.151.
4. Ling W, Huang Y, Huang YM, Fan RR, Sui Y, Zhao HL. Global trend of diabetes mortality attributed to vascular complications, 2000- 2016. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19: 182. doi:10.1186/s12933-020-01159-5.
5. van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT, Grobbee DE, Neal B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17 Suppl 1: S3-S8. doi:10.1097/01.hjr.0000368191.86614.5a.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes and chronic kidney disease [online]. 2021[cited Jul 15, 2022]. Available from: www.cdc.gov/diabetes/managing/diabetes-kidney-disease.html.
7. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR; UKPDS GROUP. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225-32. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00712.x.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2020; 98(4S): S1-S115. doi:10.1016/j.kint.2020.06.019.
9. Wanner Ch, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1801-2. doi:10.1056/NEJMc1611290
10. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-57. doi:10.1056/NEJMoa1611925
11. 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: 347-57. doi:10.1056/NEJMoa1812389
12. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295-306. doi:10.1056/NEJMoa1811744
13. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7: 845-54. doi:10.1016/S2213-8587(19)30256-6
14. Weber MA, Mansfield TA, Alessi F, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on renin-angiotensin system blockade. *Blood Press* 2016; 25: 93-103. doi:10.3109/08037051.2015.1116258
15. Weber MA, Mansfield TA, Cain VA, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 211-20. doi:10.1016/S2213-8587(15)00417-9

16. Heerspink HJ, Johnsson E, Gause-Nilsson I, Cain VA, Sjöström CD. Dapagliflozin reduces albuminuria in patients with diabetes and hypertension receiving renin-angiotensin blockers. *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18: 590-7. doi:10.1111/dom.12654
17. Sha S, Polidori D, Heise T, Natarajan J, Farrell K, Wang SS, 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: 1087-95. doi:10.1111/dom.12322
18. Thewjitcharoen Y, Yenseung N, Malidaeng A, Naksatien S, Chotwanvirat P, Krittiyawong S, et al. Effectiveness of long-term treatment with SGLT2 inhibitors: real-world evidence from a specialized diabetes center. *Diabetol Metab Syndr*. 2017; 9: 96. doi:10.1186/s13098-017-0297-y
19. Liu AYL, Low S, Yeoh E, Lim EK, Renaud CJ, Teoh STY, et al. A real-world study on SGLT2 inhibitors and diabetic kidney disease progression. *Clin Kidney J* 2022; 15: 1403-14. doi:10.1093/ckj/sfac044
20. Nagasu H, Yano Y, Kanegae H, et al. Kidney outcomes associated with SGLT2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs in real-world clinical practice: the Japan chronic kidney disease database. *Diabetes Care* 2021; 44: 2542– 51. doi.org/10.2337/dc21-1081.