



ปัจจัยนำของการเกิดภาวะกรดคั่งในเลือดจากสารคีโตนในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาในกลุ่มยับยั้งโปรตีนขนส่งร่วมของโซเดียม-กลูโคส-2: การศึกษาจากผลไปหาเหตุแบบหลายศูนย์

Predisposing Factors of Ketoacidosis in Type 2 Diabetes Patients Using Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors: A Multicenter Case-Control Study

อภิสร่า เขียวประแดง* ยศยา กุลมาศ** อลิศรา แสงวิรุณ สุจริต* สุภาณี สิ้นเพิ่มสุขสกุล***
Apisara Khiewpradang,* Yotsaya Kunlamas,** Alisara Sangviroon Sujarit,* Supanee Sindhurmsukul***
*,** ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร
*,** Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok
*** ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ด้านการปลูกถ่ายอวัยวะ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย กรุงเทพมหานคร
*** Excellent Center for Organ Transplantation, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society, Bangkok
** Corresponding Author: yotsaya.k@pharm.chula.ac.th

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาจากผลไปหาเหตุแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังในหลายศูนย์ รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาในกลุ่มยับยั้งโปรตีนขนส่งร่วมของโซเดียม-กลูโคส-2 ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และโรงพยาบาลราชวิถี ช่วงวันที่ 1 ตุลาคม 2557 ถึง 30 เมษายน 2567 เพื่อศึกษาปัจจัยนำที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะกรดคั่งในเลือดจากสารคีโตน ในผู้ป่วยชาวไทยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่มยับยั้งโปรตีนขนส่งร่วมของโซเดียม-กลูโคส-2 และเปรียบเทียบชนิดและความรุนแรงของภาวะกรดคั่งในเลือดจากสารคีโตนที่เกิดขึ้น วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา วิเคราะห์ปัจจัยนำด้วยการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกแต่ละปัจจัย ร่วมกับการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกพหุคูณ เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มโดยใช้สถิติ Chi-square test, Fisher's exact test, Independent t-test และ Mann Whitney U test และกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < .05$

ผลการวิจัย พบว่า กลุ่มตัวอย่างจำนวน 310 ราย แบ่งเป็น กลุ่มศึกษา คือ ผู้ป่วยที่เกิดภาวะกรดคั่งในเลือดจากสารคีโตน 62 ราย (คิดเป็นความชุกของการเกิดภาวะกรดคั่งในเลือดจากสารคีโตน ณ ช่วงเวลาที่ศึกษาเท่ากับร้อยละ 1.37) และกลุ่มควบคุม คือ ผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะกรดคั่งในเลือดจากสารคีโตน 248 ราย โดยปัจจัยนำที่มีความสัมพันธ์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิดภาวะกรดคั่งในเลือดจากสารคีโตน ได้แก่ การติดเชื้อ

Received: October 1, 2024; Revised: December 10, 2024; Accepted: December 11, 2024



(Adjusted OR = 28.31, $p < .001$) การปรับลดขนาดยาอินซูลินภายใน 1 เดือน (Adjusted OR = 5.58, $p < .001$) และการมีประวัติภาวะกรดคั่งในเลือดจากสารคีโตนภายใน 1 ปี (Adjusted OR = 8.76, $p = .038$) โดยผู้ป่วยกลุ่มศึกษามีสัดส่วนของการเกิดภาวะกรดคั่งในเลือดจากสารคีโตนชนิดที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูง (ร้อยละ 54.84) มากกว่าชนิดที่มีระดับน้ำตาลในเลือดไม่สูง (ร้อยละ 45.16) ซึ่งผู้ป่วยส่วนมากเกิดภาวะกรดคั่งในเลือดจากสารคีโตนในระดับรุนแรงเล็กน้อย (ร้อยละ 46.77) รองลงมา คือ รุนแรงระดับปานกลาง (ร้อยละ 27.42) และระดับรุนแรงมาก (ร้อยละ 25.81) ตามลำดับ ดังนั้นการติดเชื้อ การปรับลดขนาดยาอินซูลินภายใน 1 เดือน และการมีประวัติภาวะกรดคั่งในเลือดจากสารคีโตนภายใน 1 ปี ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ใช้ยาในกลุ่มยับยั้งโปรตีนขนส่งร่วมของโซเดียม-กลูโคส-2 เป็นปัจจัยชี้แนะที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะกรดคั่งในเลือดจากสารคีโตน ผู้ป่วยที่มีปัจจัยดังกล่าวควรได้รับการติดตามการใช้ยาและเฝ้าระวังการเกิดภาวะกรดคั่งในเลือดจากสารคีโตนอย่างใกล้ชิด รวมถึงควรได้รับคำแนะนำการใช้ยาและการปฏิบัติตัวในช่วงที่ไม่สบาย (Sick day) และปรับแนวทางการรักษาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะกรดคั่งในเลือดจากสารคีโตน และเพิ่มความปลอดภัยจากการใช้ยาในกลุ่มยับยั้งโปรตีนขนส่งร่วมของโซเดียม-กลูโคส-2

คำสำคัญ: ยากลุ่มยับยั้งโปรตีนขนส่งร่วมของโซเดียม-กลูโคส-2 ภาวะกรดคั่งในเลือดจากสารคีโตน ภาวะกรดคั่งในเลือดจากสารคีโตนร่วมกับระดับน้ำตาลในเลือดไม่สูง เบาหวานชนิดที่ 2 ปัจจัยนำ

Abstract

This retrospective, multicenter case-control study is designed to investigate type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients treated with sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors at King Chulalongkorn Memorial Hospital, the Thai Red Cross Society, and Rajavithi Hospital between October 1, 2014, and April 30, 2024. The aims were to identify predisposing factors associated with the occurrence of diabetic ketoacidosis (DKA) in Thai T2DM patients receiving SGLT-2 inhibitors and to analyze the type and severity of DKA episodes. Descriptive statistics were employed to analyze general data, while univariate and multivariate logistic regression analyses were conducted to assess predisposing factors. Group comparisons were performed using the Chi-square test, Fisher's exact test, independent t-test, and Mann-Whitney U test. Statistical significance was set at $p < .05$.

The study population consisted of 310 patients, divided into a study group comprising 62 patients who experienced DKA (prevalence rate: 1.37% during the study period) and a control group comprising 248 patients who did not develop DKA. Statistically significant predisposing factors for DKA included infection (Adjusted OR = 28.31, $p < .001$), recent insulin dosage reduction within the last month (Adjusted OR = 5.58, $p < .001$), and a history of DKA within the past year (Adjusted OR = 8.76, $p = .038$). Among DKA cases, the proportion of hyperglycemic diabetic ketoacidosis (HDKA) (54.84%) exceeded that of euglycemic diabetic ketoacidosis (EuDKA) (45.16%). Most DKA cases were of mild severity (46.77%), followed by moderate (27.42%) and severe cases (25.81%). The findings

revealed that infection, recent insulin dosage reduction within the last month, and a history of DKA within the past year in T2DM patients treated with SGLT-2 inhibitors are predisposing factors to DKA. To reduce the risk of DKA and enhance the safety of SGLT-2 inhibitor therapy, targeted counseling regarding medication management during illness, close monitoring of their condition, and tailored therapeutic adjustments are recommended.

Keywords: sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors, diabetes ketoacidosis, euglycemic diabetes ketoacidosis, diabetes type 2, predisposing factor

ความเป็นมาและความสำคัญ ของปัญหา

ภาวะกรดคั่งในเลือดจากสารคีโตน (Diabetic ketoacidosis: DKA) พบได้บ่อยในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 มากกว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้ อาการผิดปกติที่เกิดขึ้นได้เมื่อมีภาวะ DKA เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ลมหายใจมีกลิ่นผลไม้หรือกลิ่นคีโตน หายใจแรง ความดันโลหิตต่ำไม่รู้สีกตัว และอาจเกิดสภาวะขาดน้ำ สภาวะไม่สมดุลของกรดต่างและเกลือแร่ตามมาได้ โดยผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 250 mg/dL ร่วมกับตรวจพบคีโตนในเลือดหรือปัสสาวะ และมีภาวะเลือดเป็นกรด เรียกว่า Hyperglycemic diabetic ketoacidosis (HDKA) อย่างไรก็ตามภาวะ DKA สามารถเกิดขึ้นได้แม้ว่าระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยยังอยู่ในระดับปกติ (น้อยกว่า 250 mg/dL) เรียกว่า Euglycemic diabetic ketoacidosis (EuDKA) ซึ่งภาวะนี้พบได้ทั้งในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 และชนิดที่ 2 โดยมักพบในหญิงตั้งครรภ์ ผู้ป่วยที่อดอาหาร ผ่าตัด ตีมนแอลกอฮอล์ ตับอ่อนอักเสบ หรือผู้ที่รับประทานยาลดระดับน้ำตาลกลุ่ม Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT-2 inhibitors)¹ ทั้งนี้มีรายงานการเกิดภาวะ DKA ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จากการเข้ายาในกลุ่ม Glucagon-like peptide 1 receptor (GLP-1) agonists และ Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors เช่นกัน^{2,3} อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยที่

ได้รับยาลดระดับน้ำตาลกลุ่มอื่นร่วมกับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors มีความเสี่ยงของการเกิดภาวะ DKA มากกว่าการใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทานกลุ่มอื่นๆ ที่ไม่ใช่ยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ได้ 2 - 3 เท่า^{4,5}

ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors เป็นยาชนิดรับประทานที่มีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดออกฤทธิ์ยับยั้งโปรตีนขนส่งร่วมของโซเดียม-กลูโคส-2 ที่ท่อไตส่วนต้น จึงยับยั้งการดูดกลับของโซเดียมและกลูโคส ส่งผลให้น้ำตาลและโซเดียมที่ควรต้องดูดกลับบริเวณท่อไตส่วนต้นถูกส่งมาบริเวณหลอดไตส่วนปลายเป็นปริมาณมาก ระดับน้ำตาลในเลือดจึงลดลง นอกจากนี้ยังทำให้ชะลอการลดลงของอัตราการกรองของไต จึงส่งผลชะลอการเสื่อมของไตได้อีกด้วย⁶ ผลการศึกษาทางคลินิกแสดงให้เห็นเป็นที่ประจักษ์ถึงประโยชน์ของยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors ทั้งในด้านประสิทธิภาพต่อการลดระดับน้ำตาลในเลือด การชะลอการเสื่อมของไต และการลดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางโรคหัวใจและหลอดเลือด^{7,8} ปัจจุบันยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ได้รับการอนุมัติในข้อบ่งใช้เพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และมีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการบิบัติตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงเพื่อลดอัตราการเสียชีวิตและการเข้านอนโรงพยาบาลซ้ำด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว นอกจากนี้ยังใช้เพื่อชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไต ยากลุ่มนี้ได้รับอนุมัติให้ใช้



ในประเทศสหรัฐอเมริกาและยุโรปหลายประเทศ ตั้งแต่ ปี ค.ศ. 2012 ได้แก่ Dapagliflozin (2012) Canagliflozin (2013) Empagliflozin (2014) Ertugliflozin (2017) Remogliflozin (2019) และ Bexagliflozin (2022) ส่วนในประเทศไทย ญี่ปุ่นอนุมัติ ให้ใช้ 3 รายการ ได้แก่ Ipragliflozin (2014) Tofogliflozin (2014) และ Luseogliflozin (2019) และในประเทศไทย จำนวน 5 รายการ ได้แก่ Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin และ Luseogliflozin อาการไม่พึงประสงค์ จากยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ที่มีรายงานโดยทั่วไป ได้แก่ ภาวะขาดน้ำและการเสียสมดุลเกลือแร่ การติดเชื้อ บริเวณทางเดินปัสสาวะ การติดเชื้อราบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ ภาวะตกหัก การเกิดภาวะเนื้อตายจากการติดเชื้อแบคทีเรียบริเวณอวัยวะเพศ การขาดเลือด ไปเลี้ยงบริเวณเท้า และการเกิดภาวะ DKA

ด้วยกลไกของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ที่ทำให้การดูดกลับของน้ำตาลลดลง จึงเกิดภาวะที่มีน้ำตาลในปัสสาวะ ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง การดูดกลับโซเดียมและสารน้ำอื่นๆ น้อยลงจนเกิด ภาวะขาดน้ำ แล้วเกิดการกระตุ้นฮอร์โมนกลุ่มที่ ต่อต้านการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่เรียกว่า Counter regulatory hormone ให้เพิ่มกระบวนการ สลายไขมัน จึงเกิดกรดไขมันอิสระและคีโตนบอดี ที่มีคุณสมบัติเป็นกรดเพิ่มขึ้น และหากมีการคั่ง ของคีโตนบอดีจำนวนมากจะทำให้เกิดภาวะเลือด เป็นกรดจากคีโตนตามมา⁹ ผลของการมีระดับน้ำตาล ในเลือดปกติหรือเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยร่วมกับมี ภาวะเลือดเป็นกรดของยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors นี้ อาจนำไปสู่การวินิจฉัยหรือการตรวจพบที่ล่าช้าจน เกิดภาวะแทรกซ้อนหรือเป็นอันตรายต่อชีวิตได้ อีกทั้งเมื่อเกิดภาวะ DKA ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษา ในโรงพยาบาลจึงก่อให้เกิดปัญหาภาระค่าใช้จ่ายด้าน สุขภาพที่เพิ่มมากขึ้น¹⁰ ในปี ค.ศ. 2015 องค์การอาหาร และยาแห่งสหรัฐอเมริกามีประกาศแจ้งเตือนเรื่อง

ความเสี่ยงของการเกิดภาวะ DKA จากการใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors¹¹ และต่อมาได้มีการศึกษาในปี ค.ศ. 2020 ที่พบว่าเกิดภาวะ DKA ในประชากรวัยผู้ใหญ่ ที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors¹² ดังนั้น องค์การ อาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาก็ออกประกาศ แจ้งเตือนอีกครั้งในเดือนสิงหาคม ค.ศ. 2020 เรื่อง การแนะนำให้ผู้ป่วยโรคเบาหวานหยุดยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ก่อนการทำการหัตถการทางศัลยกรรม เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดภาวะ DKA¹³

การศึกษาในต่างประเทศ พบปัจจัยนำที่ สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ DKA ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ชนิดที่ 2 ที่ใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ได้แก่ การติดเชื้อ¹⁴⁻¹⁶ ระดับโซเดียมในเลือดสูง¹⁴ การดื่ม แอลกอฮอล์ ระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ตั้งแต่ 7.625 ปีขึ้นไป¹⁵ การผ่าตัด^{15,18} ภาวะกล้ามเนื้อ หัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (Acute coronary syndrome) ชนิด ST Elevation Myocardial Infarction (STEMI)¹⁵ การปรับลดขนาดยาอินซูลินก่อนได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors^{15,16,19} การขาดความร่วมมือในการใช้ยา อินซูลิน¹⁶ ภาวะตับอ่อนอักเสบ การใช้ยารักษาโรค สมองเสื่อม¹⁷ การมีประวัติภาวะเลือดออกในสมอง¹⁷ การมีประวัติภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ¹⁷ การมีประวัติ ภาวะ DKA¹⁷ การใช้ยา Digoxin¹⁷ และระดับน้ำตาลเฉลี่ย สะสมในเลือด (Hemoglobin A1C: HbA_{1c}) เกิน 10%¹⁷ เป็นต้น

การศึกษาเชิงสังเกตจากเหตุไปหาผลแบบ เก็บข้อมูลย้อนหลังในหลายศูนย์ของ Sriphrapadang และคณะ ในปี ค.ศ. 2020 รวบรวมข้อมูลกลุ่มตัวอย่าง จากโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ โรงพยาบาล รามธิบดี และโรงพยาบาลเทพธารินทร์ เพื่อศึกษาถึง ประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในผู้ป่วยชาวไทยโรคเบาหวาน ชนิดที่ 2 ที่เริ่มใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ตั้งแต่ เดือนตุลาคม ค.ศ. 2014 ถึงเดือนเมษายน ค.ศ. 2018 ผลการศึกษาด้านเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ พบว่า

มีอัตราการเกิดอาการปัสสาวะบ่อย ร้อยละ 7.2 การติดเชื้อในระบบอวัยวะสืบพันธุ์ ร้อยละ 2.8 การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ ร้อยละ 2.2 และภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ โดยไม่พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะ DKA จากยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในระหว่างช่วงเวลาที่ศึกษา เก็บข้อมูล²⁰ แม้ว่าการเกิดภาวะ DKA ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors มีอุบัติการณ์ในปริมาณไม่มาก แต่มักจะนำมาสู่การเจ็บป่วยขั้นรุนแรงและบางครั้งอาจนำไปสู่การเสียชีวิตได้ อย่างไรก็ตามสำหรับประเทศไทย การศึกษาเกี่ยวกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ยังมีจำกัด และยังไม่พบการศึกษาถึงปัจจัยนำของการเกิดภาวะ DKA ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ใช้ยาในกลุ่มนี้

ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อหาปัจจัยนำที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ DKA ในผู้ป่วยชาวไทยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ซึ่งอาจมีส่วนช่วยในการป้องกันการเกิดภาวะ DKA และให้คำแนะนำการใช้ยาและ

การปฏิบัติตัวโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ DKA ให้มีความปลอดภัยจากการใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors มากขึ้น

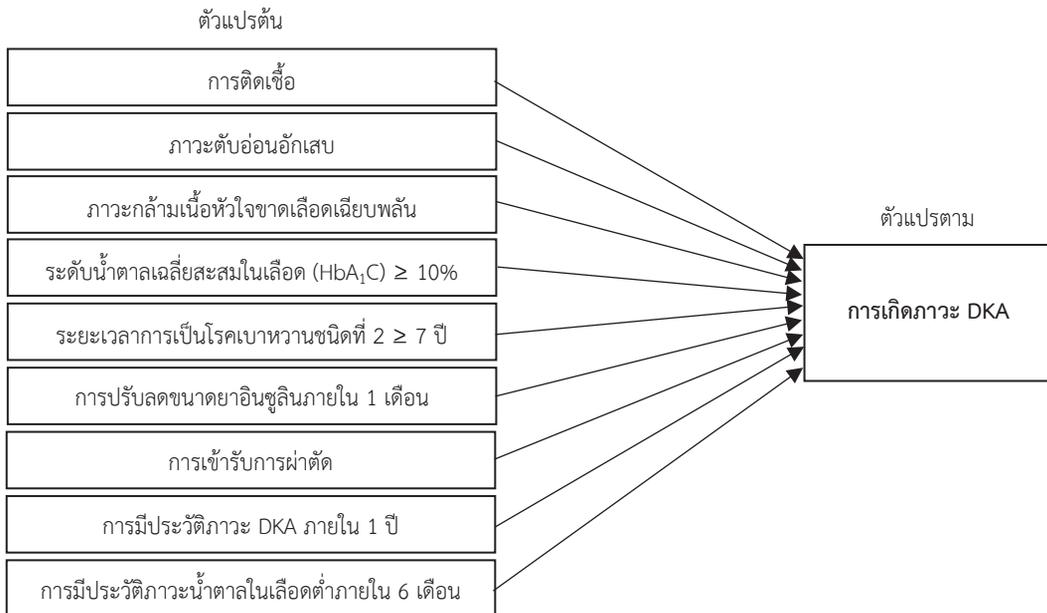
วัตถุประสงค์การวิจัย

1. เพื่อศึกษาปัจจัยนำของการเกิดภาวะกรดคั่งในเลือดจากสารคีโตนในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors
2. เพื่อเปรียบเทียบชนิดและความรุนแรงของการเกิดภาวะกรดคั่งในเลือดจากสารคีโตนในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors

สมมติฐานการวิจัย

ผู้ป่วยชาวไทยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีปัจจัยนำ (Predisposing factor) ที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะกรดคั่งในเลือดจากสารคีโตนจากการใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors

กรอบแนวคิดการวิจัย



แผนภาพที่ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย



วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยเชิงวิเคราะห์จากผลไปหาเหตุแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังในหลายศูนย์ (Multicenter, retrospective case-control study)

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย คือ ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ที่เข้ารับบริการที่แผนกผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และโรงพยาบาลราชวิถี ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2557 ถึง 30 เมษายน พ.ศ. 2567 เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมงานวิจัย (Inclusion criteria) คือ ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 สัญชาติไทยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป และได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ส่วนเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากงานวิจัย (Exclusion criteria) คือ ผู้ป่วยที่ข้อมูลในเวชระเบียนไม่สมบูรณ์ต่อการวิเคราะห์ข้อมูล

ในการศึกษาภาวะ DKA หมายถึง ภาวะที่เลือดเป็นกรดสืบเนื่องจากมีคีโตนสูงในเลือดร่วมกับมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงหรือระดับน้ำตาลในเลือดไม่สูงมาก แบ่งเป็น 2 ประเภท ได้แก่ 1) HDKA ใช้เกณฑ์การวินิจฉัย²¹ ดังนี้ 1. ระดับน้ำตาลในเลือด ≥ 250 mg/dL 2. ระดับ Beta-hydroxybutyrate ในเลือด ≥ 3 mmol/L หรือ Urine ketone $\geq 2+$ 3. Arterial หรือ Venous pH ≤ 7.3 หรือ Serum $\text{HCO}_3^- \leq 15 - 18$ mmol/L และอาจพบ Anion gap $\geq 10 - 12$ mmol/L 2) EuDKA ใช้เกณฑ์เดียวกับ HDKA แต่ระดับน้ำตาลในเลือดน้อยกว่า 250 mg/dL โดยจัดระดับความรุนแรงตามเกณฑ์แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวานของสมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา (American Diabetes Association; ADA) ปี ค.ศ. 2009²² ซึ่งแบ่งระดับความรุนแรงทางคลินิกเป็น 3 ระดับ คือ รุนแรงเล็กน้อย รุนแรงปานกลาง และรุนแรงมาก

กลุ่มตัวอย่างถูกคัดเลือกจากประชากรเป้าหมายที่ผ่านเกณฑ์โดยวิธีการสุ่มตามเกณฑ์จงใจ (Purposive sampling) แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มศึกษา (Case) คือ ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยา

ในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ที่เกิดภาวะ DKA หากผู้ป่วยเกิดภาวะ DKA มากกว่า 1 ครั้ง การศึกษานี้จะเก็บข้อมูลในทุกครั้งที่เกิดภาวะ DKA การค้นหากลุ่มศึกษาทำโดยการสืบค้นจากการวินิจฉัยและระบุรหัสโรคและอาการ (ICD-10) ได้แก่ รหัส E111 (Type 2 diabetes mellitus with ketoacidosis) รหัส E121 (Malnutrition-related diabetes mellitus with ketoacidosis) รหัส E131 (Other specified diabetes mellitus with ketoacidosis) และรหัส E141 (Unspecified diabetes mellitus with ketoacidosis) และกลุ่มควบคุม (Control) คือ ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ที่ไม่เกิดภาวะ DKA โดยคัดเลือกจากผู้ป่วยที่เข้ารับบริการตรวจรักษาวินิจฉัยกับกลุ่มศึกษาหรือวันใกล้เคียงที่สุด (Index date) ณ โรงพยาบาลเดียวกัน หากพบว่ามีผู้ป่วยจำนวนมากเกินกว่าจำนวนที่ต้องการ จะคัดเลือกผู้ป่วยด้วยวิธีการสุ่มอย่างเป็นระบบ (Systematic random sampling) และตามด้วยวิธีการสุ่มอย่างง่าย (Simple random sampling) เพื่อคัดเลือกผู้ป่วยกลุ่มควบคุมเข้าร่วมการศึกษา

ขนาดตัวอย่าง

การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างตามวัตถุประสงค์การวิจัย โดยขนาดตัวอย่างในการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกพหุคูณ (Multivariable logistic regression) ควรมีอย่างน้อย 30 ราย ต่อ 1 ตัวแปรที่ศึกษา²³

$n \geq 30p$ (กำหนดให้ n = ขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้ และ p = จำนวนตัวแปรอิสระหรือปัจจัยที่ต้องการศึกษา) จากการทบทวนวรรณกรรมพบปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะ DKA ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จากการใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ทั้งหมด 9 ปัจจัย ได้แก่ การติดเชื้อ¹⁴⁻¹⁶ ภาวะตับอ่อนอักเสบ¹⁸ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน¹⁵ ระดับ HbA_{1c} ตั้งแต่ 10% ขึ้นไป¹⁷ ระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ตั้งแต่ 7 ปีขึ้นไป¹⁵ การปรับลดขนาดยาอินซูลิน^{15,16,19} การเข้ารับการรักษา^{15,18} การมีประวัติภาวะ DKA¹⁷ และการมีประวัติภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ¹⁷

ตัวอย่างที่คำนวณได้ $n \geq 30 \times 9 = 270$ ราย ดังนั้นเพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์ของงานวิจัย ควรกำหนดขนาดตัวอย่างจำนวนอย่างน้อย 270 ราย ทั้งนี้เนื่องจากการเกิดภาวะ DKA จากการใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีรายงานอุบัติการณ์เพียง 1.3 - 8.8 เหตุการณ์ต่อผู้ป่วย 1,000 คน-ปี^{5,24-26} ผู้วิจัยจึงกำหนดให้ขนาดตัวอย่างของกลุ่มศึกษาต่อกลุ่มควบคุมเท่ากับ 1:4 โดยการวิจัยนี้จะกำหนดจำนวนขนาดตัวอย่าง อย่างน้อย 270 ราย แบ่งเป็นกลุ่มศึกษาอย่างน้อย 54 ราย และกลุ่มควบคุมอย่างน้อย 216 ราย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

ผู้วิจัยสร้างและพัฒนาแบบเก็บข้อมูลขึ้นจากการทบทวนวรรณกรรม ประกอบด้วย 3 ส่วน ได้แก่ 1) แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ประกอบด้วย ข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลสุขภาพ เช่น เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคประจำตัว ระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และรายการยาที่ใช้อยู่ ณ Index date เป็นต้น 2) แบบบันทึกผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ระดับน้ำตาลในเลือด ระดับเคมีและเกลือแร่ต่างๆ ในเลือด ค่าการทำงานของตับและไต และ 3) แบบบันทึกผลลัพธ์ทางคลินิกที่เกิดขึ้น ณ Index date ประกอบด้วยข้อมูลด้านปัจจัยนำต่างๆ และการจัดระดับความรุนแรงของภาวะ DKA ที่เกิดขึ้น

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วย และ/หรือฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล โดยรวบรวมผลการวินิจฉัยภาวะ DKA ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และข้อมูลปัจจัยนำที่สัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะ DKA หลังจากได้รับยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors

การพิทักษ์สิทธิของกลุ่มตัวอย่าง

การศึกษาผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เลขที่รับรอง COA No. 0920/2024 เมื่อวันที่ 6 กรกฎาคม 2567 - 5 กรกฎาคม 2568 และโรงพยาบาลราชวิถี เลขที่รับรอง 181/2567 เมื่อวันที่ 22 สิงหาคม 2567 - 21 สิงหาคม 2568

การวิเคราะห์ข้อมูล

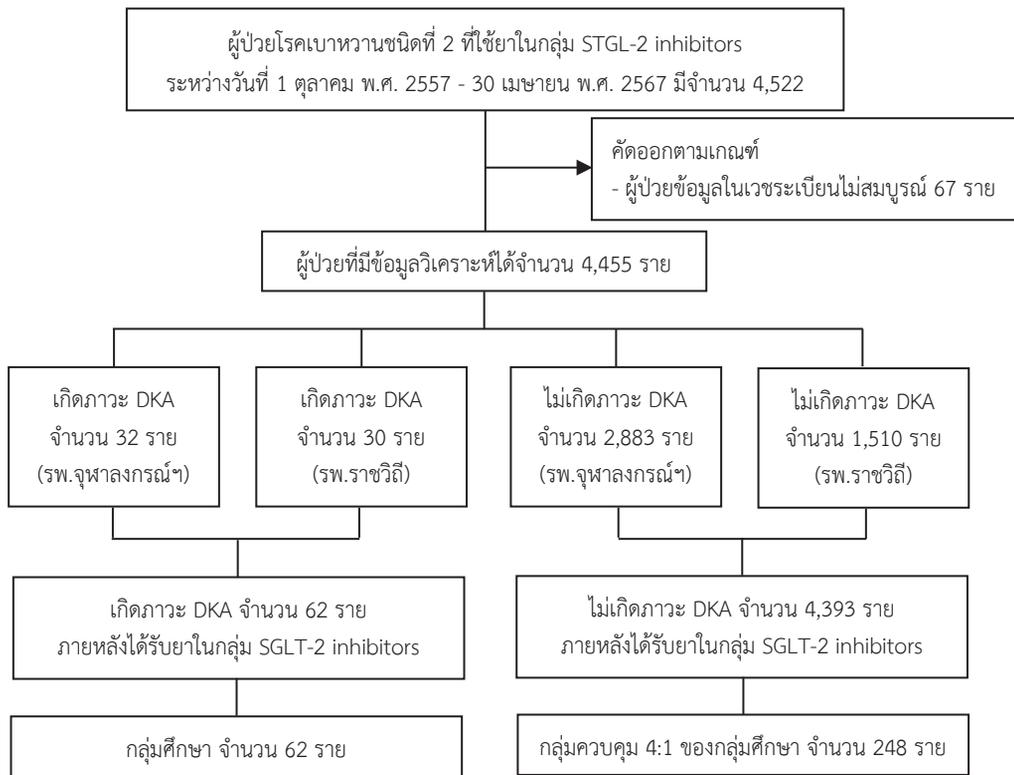
ใช้โปรแกรม SPSS version 29.0.1.0 (SPSS Co., Ltd, Bangkok Thailand) ในการวิเคราะห์ข้อมูลดังนี้

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยวิเคราะห์ด้วยสถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ การแจกแจงความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมโดยใช้สถิติ Chi-square test, Fisher's exact test, Independent t-test และ Mann Whitney U test

2. ข้อมูลด้านปัจจัยนำที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ DKA ใช้การวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกแต่ละปัจจัย (Univariate logistic regression) เลือกตัวแปรที่มีค่า $p < 0.25$ ²⁷ เป็นตัวแปรอิสระในการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกพหุคูณ (Multivariable logistic regression) โดยแสดงค่า Adjusted odds ratio ร่วมกับช่วงความเชื่อมั่น 95% และกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < .05$

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และโรงพยาบาลราชวิถี ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2557 ถึง 30 เมษายน พ.ศ. 2567 เข้าเกณฑ์เป็นประชากรเป้าหมายทั้งหมด มีจำนวน 4,522 ราย ถูกคัดออกตามเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากงานวิจัยจำนวน 67 ราย ผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างที่สามารถนำข้อมูลมาวิเคราะห์ได้ จำนวน 4,455 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยที่เกิดภาวะ DKA หรือกลุ่มศึกษา จำนวน 62 ราย และไม่เกิดภาวะ DKA จำนวน 4,393 ราย คิดเป็นความชุกของการเกิดภาวะ DKA ณ ช่วงเวลาที่ศึกษาเท่ากับร้อยละ 1.37 การคัดเลือกกลุ่มควบคุมด้วยวิธีการสุ่มอย่างเป็นระบบให้ได้จำนวนกลุ่มศึกษา 1 ราย ต่อกลุ่มควบคุม 4 ราย จึงได้กลุ่มควบคุม จำนวน 248 ราย รวมทั้งหมดมีกลุ่มตัวอย่าง จำนวน 310 ราย ดังแผนภาพที่ 2



แผนภาพที่ 2 การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้อมูลทั่วไป

ผลการศึกษา พบว่า ทั้งสองกลุ่มมีสัดส่วนเพศใกล้เคียงกัน โดยกลุ่มศึกษามีอายุเฉลี่ยสูงกว่า แต่มีดัชนีมวลกาย (Body Mass Index: BMI) เฉลี่ยต่ำกว่า มีระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ยาวนานกว่า มีสัดส่วนการเป็นโรคความดันโลหิตสูงที่น้อยกว่ากลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่มีสัดส่วนของการเป็นโรคมะเร็งที่สูงกว่ากลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนโรคประจำตัวอื่นๆ เช่น โรคไขมันในเลือดสูง ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก และโรคอ้วน (BMI ≥ 30 kg/m²) พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มศึกษามีสัดส่วนที่น้อยกว่ากลุ่มควบคุมเล็กน้อย ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ที่ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับส่วนใหญ่ คือ Dapagliflozin รองลงมา คือ Empagliflozin และ Canagliflozin ตามลำดับ โดยขนาดยา SGLT-2 inhibitors ณ

Index date ส่วนใหญ่เป็นขนาดยาที่เหมาะสม เมื่อพิจารณาตามระดับ Glomerular filtration rate (GFR) การใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่นๆ ร่วมกับยา SGLT-2 inhibitors พบว่า มีสัดส่วนการใช้ยาอินซูลินในกลุ่มศึกษาที่สูงกว่ากลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการใช้ยาลดระดับน้ำตาลกลุ่มอื่นๆ พบว่า มีสัดส่วนใกล้เคียงกันในทั้งสองกลุ่ม ส่วนผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่า กลุ่มศึกษาที่เกิดภาวะ DKA มีระดับน้ำตาลในเลือด ระดับ HbA_{1c} และระดับ Alkaline phosphatase (ALP) สูงกว่ากลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (n = 310)

ข้อมูลส่วนบุคคล	กลุ่มศึกษา (เกิดภาวะ DKA) (n = 62)	กลุ่มควบคุม (ไม่เกิดภาวะ DKA) (n = 248)	p-value
เพศ จำนวน (ร้อยละ)			
ชาย	31 (50.00)	128 (51.61)	.820 ¹
หญิง	31 (50.00)	120 (48.39)	
อายุ (ปี), ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	68.71 (13.20)	64.10 (12.30)	.007 ²
น้ำหนัก (kg), ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	64.40 (12.17)	70.64 (18.11)	< .001 ²
ส่วนสูง (cm), ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	161.72 (6.97)	161.20 (8.54)	.330 ²
ดัชนีมวลกาย (kg/m ²), ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	24.54 (3.92)	27.04 (5.99)	< .001 ²
ระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (ปี), ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	12.5 (8.00 - 20.00)	10.00 (6.00 - 15.00)	.002 ³
โรคประจำตัว จำนวน (ร้อยละ)			
โรคความดันโลหิตสูง	42 (67.74)	201 (81.05)	.023 ¹
โรคไขมันในเลือดสูง	47 (75.81)	212 (85.48)	.066 ¹
โรคหลอดเลือดหัวใจ	22 (35.48)	58 (23.39)	.052 ¹
ภาวะหัวใจล้มเหลว	8 (12.90)	39 (15.73)	.579 ¹
โรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน	8 (12.90)	14 (5.65)	.056 ⁴
ภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก	3 (4.84)	15 (6.05)	1.000 ⁴
โรคไตเรื้อรัง	25 (40.32)	99 (39.92)	.954 ¹
โรคมะเร็ง	9 (14.52)	7 (2.82)	.001 ¹
โรคอ้วน (BMI \geq 30 kg/m ²)	9 (14.52)	59 (23.79)	.114 ¹
ยา SGLT-2 inhibitors ที่ใช้ ณ Index date^Δ, จำนวน (ร้อยละ)			
Empagliflozin	19 (30.65)	70 (28.23)	.872 ¹
Dapagliflozin	39 (62.90)	158 (63.71)	
Canagliflozin	4 (6.45)	20 (8.06)	
ความเหมาะสมของขนาดยา SGLT-2 inhibitors กับ GFR ณ Index date^Δ, จำนวน (ร้อยละ)			
ไม่เหมาะสม	2 (3.23)	9 (3.63)	1.000 ⁴
กลุ่มยาลดระดับน้ำตาลในเลือดที่ใช้ร่วมกับยา SGLT-2 inhibitors, จำนวน (ร้อยละ)			
Insulin	22 (35.48)	50 (20.16)	.011 ¹
Biguanide (Metformin)	48 (77.42)	203 (81.85)	.426 ¹
Sulfonylureas	24 (38.71)	90 (36.29)	.724 ¹
DPP-4 inhibitors	27 (43.55)	91 (36.69)	.320 ¹
GLP-1 inhibitors	4 (6.45)	38 (15.32)	.068 ⁴
Thiazolidinedione	16 (25.81)	52 (20.97)	.410 ¹
ACEIs	10 (16.13)	37 (14.92)	.812 ¹

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (n = 310) (ต่อ)

ข้อมูลส่วนบุคคล	กลุ่มศึกษา (เกิดภาวะ DKA) (n = 62)	กลุ่มควบคุม (ไม่เกิดภาวะ DKA) (n = 248)	p-value
ARBs	26 (41.94)	133 (53.63)	.099 ¹
BBs	30 (48.39)	107 (43.15)	.457 ¹
Diuretics	11 (17.74)	52 (20.97)	.572 ¹
CCBs	26 (41.94)	107 (43.15)	.863 ¹
Nitrates	8 (12.90)	20 (8.06)	.234 ¹
Antiplatelets	32 (51.61)	98 (39.52)	.221 ¹
Anticoagulants	5 (8.06)	16 (6.45)	.718 ¹
Statins	56 (90.32)	233 (93.95)	.394 ¹
Ezetimibe	12 (19.35)	43 (17.34)	.710 ¹
PPIs	19 (30.65)	63 (25.40)	.403 ¹
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ, ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)			
ระดับน้ำตาลในเลือด (mg/dL)	267.50 (166.00 - 368.00)	130.50 (113.25 - 158.75)	< .001 ³
HbA _{1c} (%)	8.35 (7.28 - 9.60)	7.20 (6.60 - 8.08)	< .001 ³
GFR (ml/min/1.73m ²)	62.58 (49.43 - 94.83)	73.87 (50.48 - 91.83)	.485 ³
AST (U/L)	23.00 (15.00 - 39.25)	22.00 (18.00 - 30.00)	.745 ³
ALT (U/L)	22.50 (14.00 - 44.25)	22.00 (16.00 - 32.00)	.342 ³
ALP (IU/L)	89.00 (64.50 - 118.25)	73.00 (58.00 - 79.54)	< .001 ³

¹Chi-square test, ²Independent t-test, ³Mann Whitney U test, ⁴Fisher's exact test ACEIs; angiotensin-converting enzyme inhibitor, ALP; alkaline phosphatase, ALT; alanine transaminase, ARBs; angiotensin II receptor antagonists, AST; aspartate aminotransferase, BBs; beta-blockers, BMI; body mass index, CCBs; calcium channel blockers, cm; centimeter, DKA; diabetic ketoacidosis, DPP-4 inhibitors; dipeptidyl peptidase IV inhibitors, GFR; glomerular filtration rate, GLP-1 inhibitors; glucagon-like peptide-1 inhibitors, HbA_{1c}; hemoglobin A1c, kg; kilogram, kg/m²; kilograms per square meter, mg/dL; milligrams per deciliter, PPIs; proton pump Inhibitors, SGLT-2 inhibitors; sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors, U/L; unites per liter, ^ΔIndex date คือ วันที่เข้ารับบริการที่โรงพยาบาล

ปัจจัยนำของการเกิดภาวะ DKA ในผู้ป่วยที่ใช้ยา SGLT-2 inhibitors

การวิเคราะห์ Univariate logistic regression พบว่าปัจจัยนำที่มีความสัมพันธ์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิดภาวะ DKA ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ได้แก่ การติดเชื้อ (Odd Ratio; OR: 31.14, p < .001) การมีระดับ HbA_{1c} ตั้งแต่ 10% ขึ้นไป (OR: 3.61, p = .001)

ระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ตั้งแต่ 7 ปีขึ้นไป (OR: 2.09, $p = .041$) การปรับลดขนาดยาอินซูลินภายใน 1 เดือน (OR: 7.39, $p < .001$) (แพทย์มีคำสั่งปรับลดขนาดยาอินซูลิน (OR: 2.37, $p = .179$) และผู้ป่วยปรับลดขนาดยาอินซูลินเอง (OR: 10.99, $p < .001$) การมีประวัติภาวะ DKA ภายใน 1 ปี (OR: 7.16, $p = .008$) และการมีประวัติภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำภายใน 6 เดือน (OR: 0.20, $p = .028$) เมื่อวิเคราะห์ Multivariable logistic regression พบว่า ปัจจัยนำที่ยังคงมีความสัมพันธ์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิดภาวะ DKA ในผู้ป่วยที่เข้ายาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ได้แก่ การติดเชื้อ (Adjusted OR: 28.31, $p < .001$) การปรับลดขนาดยาอินซูลินภายใน 1 เดือน (Adjusted OR: 5.58, $p < .001$) และการมีประวัติภาวะ DKA ภายใน 1 ปี (Adjusted OR: 8.76, $p = .038$) ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยนำที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ DKA ในผู้ป่วยที่เข้ายา SGLT-2 inhibitors (n = 310)

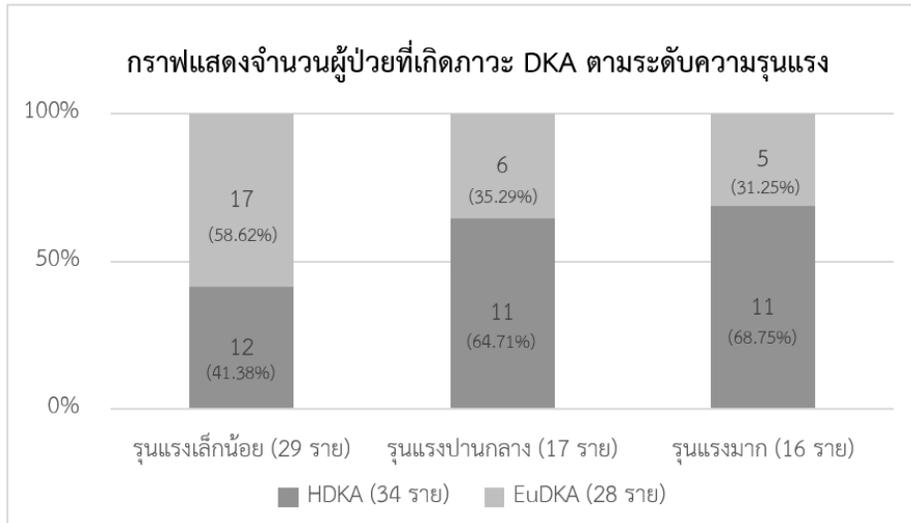
ปัจจัยนำ (Predisposing factors)	กลุ่มศึกษา (n = 62)	กลุ่มควบคุม (n = 248)	Univariate logistic regression		Multivariable logistic regression	
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	OR (95% CI)	p-value	Adjusted OR (95% CI)	p-value
การติดเชื้อ	38 (61.29)	12 (4.84)	31.14 (14.374 - 67.456)	< 0.001	28.31 (12.298 - 65.178)	< .001
ภาวะตับอ่อนอักเสบ	6 (9.68)	3 (1.21)	2.05 (0.498 - 8.441)	0.320	-	
ระดับ HbA _{1c} ตั้งแต่ 10% ขึ้นไป	13 (20.97)	17 (6.85)	3.61 (1.644 - 7.905)	0.001	1.97 (0.648 - 5.998)	.232
ระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ตั้งแต่ 7 ปีขึ้นไป	51 (82.26)	171 (68.95)	2.09 (1.032 - 4.225)	0.041	2.50 (0.938 - 6.632)	.067
การปรับลดขนาดยาอินซูลินภายใน 1 เดือน	19 (30.65)	14 (5.65)	7.39 (3.443 - 15.841)	< 0.001	5.58 (2.009 - 15.473)	< .001
- แพทย์มีคำสั่งปรับลดขนาดยาอินซูลิน	4 (6.45)	7 (2.82)	2.37 (0.673 - 8.383)	0.179		
- ผู้ป่วยปรับลดขนาดยาอินซูลินเอง	15 (24.19)	7 (2.82)	10.99 (4.249 - 28.412)	< 0.001		
การมีประวัติภาวะ DKA ภายใน 1 ปี	5 (8.06)	3 (1.21)	7.16 (1.664 - 30.849)	0.008	8.76 (1.131 - 67.794)	.038
การมีประวัติภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำภายใน 6 เดือน	2 (3.23)	36 (14.52)	0.20 (0.046 - 0.839)	0.028	0.16 (0.026 - 1.020)	.053
ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน	7 (11.29)	0	N/A	-		
การเข้ารับการรักษา	7 (11.29)	0	N/A	-		

DKA; diabetic ketoacidosis, HbA_{1c}; hemoglobin A1c, SGLT-2 inhibitors; sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors



ชนิดและระดับความรุนแรงของภาวะ DKA ในผู้ป่วยที่ใช้ยา SGLT-2 inhibitors

ผู้ป่วยกลุ่มศึกษาที่เกิดภาวะ DKA จำนวน 62 ราย ประกอบด้วย ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ DKA ชนิด HDKA 34 ราย (ร้อยละ 54.84) และชนิด EuDKA 28 ราย (ร้อยละ 45.16) โดยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่เกิดภาวะ DKA ที่มีความรุนแรงระดับเล็กน้อย 29 ราย (ร้อยละ 46.77) รองลงมา คือ ความรุนแรงระดับปานกลาง 17 ราย (ร้อยละ 27.42) และความรุนแรงระดับมาก 16 ราย (ร้อยละ 25.81) ดังแผนภาพที่ 3



* จัดระดับความรุนแรงตามเกณฑ์แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวานของ ADA ปี ค.ศ. 2009²¹

DKA; diabetic ketoacidosis, EuDKA; euglycemic diabetic ketoacidosis, HDKA; hyperglycemic diabetic ketoacidosis

แผนภาพที่ 3 กราฟแสดงจำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะ DKA ตามระดับความรุนแรงและประเภท DKA

การอภิปรายผลการวิจัย

ผู้ป่วยชาวไทยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยา SGLT-2 inhibitors ในการศึกษาครั้งนี้ พบว่าเกิดภาวะ DKA จำนวน 62 ราย คิดเป็นความชุกของการเกิดภาวะ DKA ในช่วงเวลาที่ทำการศึกษานี้เท่ากับร้อยละ 1.37 ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาเชิงสังเกตจากเหตุไปหาผลแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังในหลายศูนย์ของ Sriprapradang และคณะ²⁰ ที่รายงานว่าไม่พบผู้ป่วยชาวไทยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เกิดภาวะ DKA จากยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในระหว่างช่วงเวลาที่ศึกษาเก็บข้อมูล อาจเนื่องมาจากความแตกต่างของรูปแบบการศึกษาซึ่งในครั้งนี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์จากผลไปหาเหตุ เกณฑ์การคัดเลือก

กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ตั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไป และช่วงเวลาที่ทำการศึกษาซึ่งในอดีตที่ผ่านมาสำหรับประเทศไทยอาจมีการใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ยังไม่แพร่หลายเทียบเท่าในปัจจุบัน แม้ว่าการเกิดภาวะ DKA ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในประเทศไทยจะเป็นเหตุการณ์ที่พบน้อย อย่างไรก็ตามข้อมูลมีความสอดคล้องกับผลการศึกษาเชิงสังเกตเกี่ยวกับการใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 หลายการศึกษาก่อนหน้านี้ในประเทศสหรัฐอเมริกา สวีเดน และเดนมาร์ก ที่รายงานอุบัติการณ์ (Incidence) การเกิดภาวะ DKA ค่อนข้างน้อยเช่นกัน ซึ่งพบเพียงประมาณ 1.3 - 8.8 เหตุการณ์ต่อ 1,000 ปี^{5,24-26}

ผลการวิเคราะห์ปัจจัยนำที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ DKA ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors โดยใช้การวิเคราะห์ Multivariable logistic regression เพื่อควบคุมปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการเกิดภาวะ DKA พบว่า การติดเชื้ การปรับขนาดยาอินซูลินภายใน 1 เดือน และการมีประวัติภาวะ DKA ภายใน 1 ปี สัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะ DKA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะ DKA มากที่สุดคือ การติดเชื้ โดยพบว่า การติดเชื้มีโอกาสทำให้เกิดภาวะ DKA เป็น 28.31 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่มีการติดเชื้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Adjusted OR = 28.31, $p < .001$) สอดคล้องกับผลการศึกษาจากผลไปหาเหตุแบบย้อนหลังที่เปรียบเทียบการเกิดภาวะ DKA ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา SGLT-2 inhibitors และไม่ใช้ยา SGLT-2 inhibitors ของ Almazrouei และคณะ¹⁴ ที่พบว่า การติดเชื้เป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการเกิดภาวะ DKA เมื่อใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors เนื่องจากการติดเชื้อาจส่งผลให้เกิดการสลายไขมันเพิ่มขึ้นและนำไปสู่การสร้างสารคีโตนในปริมาณมาก ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญของการเกิดภาวะ DKA อย่างไรก็ตามปัจจัยเรื่องการติดเชื้ไม่สามารถควบคุมหรือปรับเปลี่ยนได้ ทำได้เพียงการให้คำแนะนำและเฝ้าระวังการเกิดภาวะ DKA

การปรับขนาดยาอินซูลินภายใน 1 เดือนจากผลการศึกษา พบว่า ปัจจัยนี้มีโอกาสทำให้เกิดภาวะ DKA ได้เป็น 5.58 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการปรับขนาดยาอินซูลินภายใน 1 เดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Adjusted OR = 5.58, $p < .001$) มีการศึกษาก่อนหน้านี้แบบภาคตัดขวางย้อนหลังในหลายศูนย์ที่ศึกษาการเกิดภาวะ DKA ในผู้ป่วยที่ใช้ยา SGLT-2 inhibitors ของ Ata และคณะ¹⁶ พบว่า การปรับขนาดยาอินซูลินในผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ทั้งผู้ป่วยปรับขนาดยาเองหรือขาดความร่วมมือในการใช้ยาอินซูลิน ถือเป็น

ปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะ DKA ดังนั้นการปรับขนาดยาอินซูลินในผู้ป่วยที่ใช้ยา SGLT-2 inhibitors ร่วมกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่นๆ อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ DKA เนื่องจากร่างกายอาจไม่สามารถควบคุมน้ำตาลได้เพียงพอ

การมีประวัติเคยเกิดภาวะ DKA ภายใน 1 ปี ผลการศึกษานี้ พบว่า ผู้ป่วยมีโอกาสที่จะเกิดภาวะ DKA ได้เป็น 8.76 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เคยเกิดภาวะ DKA ภายใน 1 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Adjusted OR = 8.76, $p = .038$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลังที่ศึกษาการเกิดภาวะ DKA ในผู้ป่วยที่ใช้ยา SGLT-2 inhibitors ที่เข้ารับบริการในแผนกผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลของ Fralick และคณะ¹⁷ โดยพบว่า ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติภาวะ DKA มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดซ้ำเมื่อได้รับยา SGLT-2 inhibitors เนื่องจากสภาวะพื้นฐานของร่างกายของผู้ป่วยที่อาจส่งผลต่อการเกิดภาวะ DKA ดังนั้นควรคำนึงถึงความปลอดภัยจากการใช้ยา SGLT-2 inhibitors ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เคยเกิดภาวะ DKA เพื่อป้องกันการเกิด DKA ซ้ำอีก

ปัจจัยนำที่มีความสัมพันธ์ทางสถิติกับการเกิดภาวะ DKA ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors โดยใช้การวิเคราะห์ Univariate logistic regression แต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติจากการวิเคราะห์ Multivariable logistic regression ได้แก่ การมีระดับ HbA_{1c} ตั้งแต่ 10% ขึ้นไป การมีประวัติภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำภายใน 6 เดือน และระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ตั้งแต่ 7 ปีขึ้นไป

โดยผลการศึกษา พบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับ HbA_{1c} ตั้งแต่ 10% ขึ้นไป จะมีโอกาสเกิดภาวะ DKA เป็น 1.97 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่มีระดับ HbA_{1c} น้อยกว่า 10% (Adjusted OR = 1.97, $p = .232$) และพบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำภายใน 6 เดือน จะมีโอกาสการเกิดภาวะ DKA เป็น



0.16 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่เคยมีประวัติภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำภายใน 6 เดือน (Adjusted OR = 0.16, $p = .053$) อาจสะท้อนถึงผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำจะมีโอกาสเกิดภาวะ DKA ได้น้อยกว่าผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูง ทั้งนี้ผลการศึกษาของ Fralick และคณะ¹⁷ พบว่า ระดับ HbA_{1c} ที่สูงเป็นตัวบ่งชี้ถึงความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ DKA ได้อย่างชัดเจนเมื่อใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีประวัติการควบคุมน้ำตาลได้ไม่ดี สำหรับปัจจัยผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ตั้งแต่ 7 ปีขึ้นไปมีโอกาสเกิดภาวะ DKA เป็น 2.50 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่มีระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 น้อยกว่า 7 ปี (Adjusted OR = 2.50, $p = .067$) ซึ่งอาจมีความสำคัญทางคลินิกเช่นกัน มีการศึกษาจากผลไปหาเหตุแบบจับคู่ที่เปรียบเทียบการเกิดภาวะ DKA และไม่เกิดภาวะ DKA ในผู้ป่วยที่ใช้ยา SGLT-2 inhibitors ของ Zhao และคณะ¹⁵ พบว่า ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ใช้ยารักษาเป็นเวลานานมีโอกาสเกิดภาวะ DKA เพิ่มขึ้นเนื่องจากภาวะดื้อต่ออินซูลินที่เพิ่มขึ้นและการลดประสิทธิภาพในการผลิตอินซูลินจากตับอ่อนตามระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวาน ทั้งนี้ผลการศึกษานี้ไม่แสดงให้เห็นถึงนัยสำคัญทางสถิติของปัจจัยทั้ง 3 ปัจจัยดังกล่าว โดยความแตกต่างนี้อาจเกิดจากจำนวนกลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้ ($n = 310$) มีขนาดน้อยกว่าการศึกษาของ Fralick และคณะ¹⁷ ซึ่งเป็นการศึกษาในกลุ่มประชากรทั่วประเทศสหรัฐอเมริกาที่มีขนาดกลุ่มตัวอย่างมากกว่า 10,000 ราย ส่งผลให้ความแม่นยำของการประมาณค่าในผลการศึกษานี้ลดลง หากมีการเพิ่มจำนวนกลุ่มตัวอย่างอาจทำให้ได้ผลการศึกษาที่ชัดเจนมากยิ่งขึ้น

ภาวะตับอ่อนอักเสบ พบว่า ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิดภาวะ DKA ในผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors (Adjusted OR = 2.05, $p = .320$) แต่ผลการศึกษาของ Ata และคณะ¹⁶

พบว่า ภาวะตับอ่อนอักเสบอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ DKA เนื่องจากการทำงานของเซลล์ตับอ่อนที่อยู่ในสภาวะผิดปกติ ส่งผลต่อฮอร์โมนอินซูลินและกลูคากอนที่ใช้ควบคุมสมดุลระดับน้ำตาลในร่างกายจนทำให้เกิดสารคีโตนในเลือดมากขึ้นและเกิดภาวะ DKA ตามมา แต่ผลการศึกษานี้ไม่แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ดังกล่าว ความแตกต่างนี้อาจเกิดจากการศึกษาก่อนหน้านี้ทำในกลุ่มประชากรขนาดใหญ่จากหลายศูนย์ มีกลุ่มตัวอย่างที่หลากหลาย มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะตับอ่อนอักเสบ เช่น ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวอื่นๆ หรือมีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ ซึ่งทำให้เกิดผลลัพธ์ที่แตกต่างเมื่อเทียบกับกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาครั้งนี้ได้ และในทางกลับกันการศึกษานี้มีขนาดตัวอย่างที่เล็กกว่า มีความเสี่ยงสูงที่จะไม่สามารถตรวจพบความสัมพันธ์ที่แท้จริงได้ (Underpowered study)

ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและการเข้ารับการรักษาพบว่า สองปัจจัยนี้ไม่สามารถวิเคราะห์ความสัมพันธ์ทางสถิติสำหรับการเกิดภาวะ DKA ได้ เนื่องจากไม่พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในในกลุ่มควบคุมที่เข้ารับบริการที่แผนกผู้ป่วยนอก จึงไม่สามารถคำนวณค่า Odd ratio ได้ โดยการศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลังที่เปรียบเทียบผลลัพธ์ในโรคหัวใจและหลอดเลือดระหว่างผู้ป่วยรายใหม่ที่ใช้ยา SGLT-2 inhibitors กับผู้ป่วยรายใหม่ที่ใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่นๆ ของ Kosiborod และคณะ²⁸ พบว่า ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ให้ผลลัพธ์ที่ดีสำหรับลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมถึงภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ประกอบกับผลการศึกษารูปแบบการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์เชิงปริมาณที่เปรียบเทียบการเกิดภาวะ DKA ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา SGLT-2 inhibitors และไม่ใช้ยา SGLT-2 inhibitors ของ

Dutta และคณะ¹⁸ แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา SGLT-2 inhibitors และต้องเข้ารับการผ่าตัดมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะ DKA เนื่องจากภาวะเครียดจากการผ่าตัดทำให้ระดับน้ำตาลและสารคีโตนในเลือดเพิ่มขึ้น หากไม่ได้หยุดยา SGLT-2 inhibitors ก่อนการผ่าตัดตามแนวทางปฏิบัติสำหรับช่วงที่มีภาวะเจ็บป่วยไม่สบาย (Sick Day Protocol) ดังนั้นผลของการศึกษานี้ที่ไม่สามารถวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและการเข้ารับการผ่าตัดกับการเกิดภาวะ DKA ได้อาจเกิดจากการศึกษาในครั้งนี้มีขนาดกลุ่มตัวอย่างที่จำกัด และมีเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างที่มุ่งเน้นเฉพาะผู้ป่วยที่มาตรวจ ณ แผนกผู้ป่วยนอกที่ไม่ได้เป็นกลุ่มตัวอย่างที่มีความเสี่ยงสูง ซึ่งการขาดเหตุการณ์ (Zero event) ในกลุ่มควบคุมนี้ ส่งผลให้ขาดประสิทธิภาพในการวิเคราะห์เชิงสถิติและไม่สามารถสรุปความสัมพันธ์ได้

รายงานจากบทความปริทัศน์ที่ระบุถึงสาเหตุของการเกิดภาวะ EuDKA นอกเหนือจากการใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ได้แก่ ภาวะที่ร่างกายได้รับคาร์โบไฮเดรตไม่เพียงพอ เช่น การอดอาหารหรือภาวะขาดสารอาหาร เป็นต้น ส่งผลให้มีการสร้างคีโตนในปริมาณมาก แม้ระดับน้ำตาลในเลือดจะอยู่ในเกณฑ์ปกติ ภาวะเจ็บป่วยแบบเฉียบพลันหรือความเครียดจากการผ่าตัด เนื่องจากฮอร์โมนที่ตอบสนองต่อความเครียด เช่น คอร์ติซอลและแคททีโคลามีน มีผลกระตุ้นการสลายไขมันและการสร้างคีโตน การขาดอินซูลินหรือการหยุดใช้ยาอินซูลินส่งผลให้กระบวนการสลายไขมันและการสร้างคีโตนเกิดขึ้นอย่างไม่มี การควบคุม การตีมีแอลกอฮอล์โดยเฉพาะในกรณีที่มีมากหรือต่อเนื่องเป็นปัจจัยที่ส่งผลลดการหลังอินซูลิน ขณะที่การใช้สารเสพติดบางชนิดอาจกระตุ้นภาวะความเครียดในร่างกาย และการตั้งครุภัง โดยเฉพาะในผู้ที่มีโรคเบาหวานอยู่ก่อนหรือมีภาวะเบาหวานขณะตั้งครุภังอาจเพิ่ม

ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ EuDKA เนื่องจากมีภาวะดื้อต่ออินซูลินตามธรรมชาติของร่างกายและความต้องการพลังงานที่เพิ่มขึ้นในระหว่างตั้งครุภัง¹ ทั้งนี้ในการศึกษานี้ไม่ได้นำมาปัจจัยข้างต้นมาร่วมวิเคราะห์ด้วย เนื่องจากข้อจำกัดของการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง หากมีการศึกษาที่สามารถเก็บและวิเคราะห์ปัจจัยเหล่านี้เพิ่มเข้ามาอาจทำให้ระบุปัจจัยที่เสี่ยงต่อการเกิด DKA ในผู้ป่วยเบาหวานชาวไทยที่ใช้ยา SGLT-2 inhibitors ได้ชัดเจนมากขึ้น

ผลการศึกษานี้ พบว่า มีผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ใช้ยา SGLT-2 inhibitors เกิดภาวะ DKA ประเภท HDKA (ร้อยละ 54.84) มากกว่า EuDKA (ร้อยละ 45.16) และส่วนมากเป็นความรุนแรงในระดับรุนแรงเล็กน้อย รองลงมา คือ รุนแรงระดับปานกลาง และระดับรุนแรงมาก ตามลำดับ สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Fadini และคณะ²⁶ ที่รวบรวมรายงานการติดตามความปลอดภัยด้านยาจากฐานข้อมูลขององค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาที่เปรียบเทียบการเกิดภาวะ DKA จากยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors กับยาลดน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่นๆ แสดงให้เห็นว่าภาวะ EuDKA เป็นภาวะที่พบมากขึ้นในผู้ป่วยที่ใช้ยา SGLT-2 inhibitors และสอดคล้องกับผลการศึกษานี้ที่พบว่า มีภาวะ EuDKA เป็นสัดส่วนเกือบครึ่งหนึ่งของกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะ DKA ทั้งหมด อีกทั้งบทความวิจัยที่รายงานผลการศึกษาของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ของ Stamatiades และคณะ²⁹ พบว่าภาวะ EuDKA มีระดับความรุนแรงใกล้เคียงกับภาวะ HDKA แม้ว่าภาวะ EuDKA มีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำกว่า แต่ส่งผลให้เกิดภาวะ DKA ที่รุนแรงได้เช่นกัน

สรุป

ปัจจัยนำที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ DKA ในผู้ป่วยชาวไทยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ ผู้ป่วยที่มีการปรับลดขนาดยาอินซูลินภายใน 1 เดือน และ



ผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดภาวะ DKA ภายใน 1 ปี ผู้ป่วยที่มีปัจจัยนำเหล่านี้ถือเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องให้ความสำคัญ มีตระวังเป็นพิเศษในการใช้ยากกลุ่ม SGLT-2 inhibitors โดยเฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยมีสภาวะแทรกซ้อนทางสุขภาพอื่นๆ และอาจไม่ได้รับคำแนะนำที่เพียงพอ ในช่วงที่มีภาวะเจ็บป่วยไม่สบาย การนำผลลัพธ์ของการวิจัยนี้ไปใช้กับผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในประเทศไทย สามารถใช้เป็นข้อมูลในการประเมินความเสี่ยง สร้างแนวทางการดูแลผู้ป่วยให้รอบคอบยิ่งขึ้น ให้คำแนะนำการใช้ยาและแนวทางการปฏิบัติตัว สำหรับช่วงที่มีภาวะเจ็บป่วยไม่สบาย (Sick Day Protocol) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ใช้ยา SGLT-2 inhibitors ให้เหมาะสมกับบริบทของผู้ป่วยชาวไทย เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ DKA ซึ่งเป็นภาวะที่อาจนำไปสู่การเสียชีวิตได้

ข้อเสนอแนะ

แม้ว่าการศึกษานี้จะรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจากโรงพยาบาลขนาดใหญ่จำนวน 2 แห่งในประเทศไทย ทำให้ได้ตัวแทนที่ดีในบริบทของผู้ป่วยชาวไทย แต่มีข้อจำกัดในด้านจำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะ DKA เพียง 62 ราย ซึ่งเป็นกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็กเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ส่งผลให้การวิเคราะห์ข้อมูลบางส่วนไม่ได้ผลลัพธ์ที่ชัดเจน และมีความแตกต่างของข้อมูลผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม หากมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต อาจแก้ไขข้อจำกัดนี้ด้วยการเพิ่มขนาดกลุ่มตัวอย่าง ใช้วิธีการทางสถิติเข้ามาปรับปรุงการวิเคราะห์ข้อมูล หรือทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า (Prospective study) รวมถึงงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาข้อมูลแบบย้อนหลัง

เอกสารอ้างอิง

1. Reungsang BW, Charoensri S, Pongchaiyakul C. Euglycemic diabetic ketoacidosis: from basics to clinical practice - review article. J Med Assoc Thai 2020;103:183-90.
2. Dawwas GK, Flory JH, Hennessy S, Leonard CE, Lewis JD. Comparative safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and sulfonyleureas on the risk of diabetic ketoacidosis. Diabetes Care 2022;45(4):919-27.

ส่งผลให้ข้อมูลบางส่วนอาจไม่สมบูรณ์หรือไม่ครบถ้วน เช่น การประเมินความร่วมมือในการใช้ยาและการปรับขนาดยาเองโดยผู้ป่วย รวมถึงข้อมูลในเวชระเบียนที่ขาดหายหรือมีการวินิจฉัยที่ไม่ชัดเจนในทุกกรณี ซึ่งผู้วิจัยทำได้เพียงรวบรวมข้อมูลที่ระบุไว้ในเวชระเบียน และฐานข้อมูลของโรงพยาบาล ส่วนปัจจัยที่ไม่สามารถวิเคราะห์ความสัมพันธ์ทางสถิติได้อย่างชัดเจนในการศึกษานี้ ได้แก่ ปัจจัยด้านการเข้ารับการรักษา และการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่พบได้เฉพาะในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวที่โรงพยาบาลเท่านั้น ทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์ผลลัพธ์ด้านความสัมพันธ์ของสองปัจจัยนี้ต่อการเกิดภาวะ DKA ได้ หากมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต อาจพิจารณาวิเคราะห์กลุ่มตัวอย่างที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยปัจจัยดังกล่าวข้างต้น เพื่อให้สามารถวิเคราะห์ผลลัพธ์ด้านความสัมพันธ์ที่ชัดเจนมากขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้สำเร็จลงได้จากความเมตตา และการช่วยเหลือจากทุกท่าน ขอขอบคุณคลินิกหัวใจล้มเหลว โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย กลุ่มงานเภสัชกรรมคลินิก โรงพยาบาลราชวิถี ฝ่ายเทคโนโลยีสารสนเทศ ฝ่ายเวชระเบียนโรงพยาบาล ตลอดจนผู้มีส่วนเกี่ยวข้องที่ผู้วิจัยขอความช่วยเหลือเพื่อสถานที่และอำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูล รวมถึงขอขอบคุณข้อมูลจากผู้ป่วยทุกรายที่ทำให้ได้ผลการวิจัยที่เป็นประโยชน์



3. Yang Z, Yu M, Mei M, Chen C, Lv Y, Xiang L, et al. The association between GLP-1 receptor agonist and diabetic ketoacidosis in the FDA adverse event reporting system. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2022;32(2):504-10.
4. Douros A, Lix LM, Fralick M, Dell'Aniello S, Shah BR, Ronksley PE, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and the risk for diabetic ketoacidosis: a multicenter cohort study. *Ann Intern Med* 2020;173(6):417-25.
5. Fralick M, Schneeweiss S, Patorno E. Risk of diabetic ketoacidosis after Initiation of an SGLT2 Inhibitor. *N Engl J Med* 2017;376(23):2300-2.
6. Palmer BF, Clegg DJ. Euglycemic ketoacidosis as a complication of SGLT2 inhibitor therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16(8):1284-91.
7. Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia* 2018;61(10):2098-107.
8. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393(10166):31-9.
9. Musso G, Saba F, Cassader M, Gambino R. Diabetic ketoacidosis with SGLT2 inhibitors. *BMJ* 2020;371:m4147.
10. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JJ, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(1):131-53.
11. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2015;100(8):2849-52.
12. Clark A, Mohammed AS, Raut A, Moore S, Houlden R, Awad S. Prevalence and clinical characteristics of adults presenting with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor-associated diabetic ketoacidosis at a Canadian academic tertiary care hospital. *Can J Diabetes* 2021;45(3):214-9.
13. The Food and Drug Administration (FDA). FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections [Internet]. US: FDA; 2015 [updated 2020; cited 28 Nov 2024]. Available from : <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-labels-sglt2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious>.
14. Almazrouei R, Afandi B, AlKindi F, Govender R, Al-Shamsi S. Clinical characteristics and outcomes of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes using SGLT2 Inhibitors. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2023;16:11795514231153717.
15. Zhao Z, Zhao F, Zhang Y, Hu X, Li J, Tian C, et al. Risk factors of dapagliflozin-associated diabetic ketosis/ketoacidosis in patients with type 2 diabetes mellitus: a matched case-control study. *Diabetes Res Clin Pract* 2023;196:110236.

16. Ata F, Yousaf Z, Khan AA, Razok A, Akram J, Ali EAH, et al. SGLT-2 inhibitors associated euglycemic and hyperglycemic DKA in a multicentric cohort. *Sci Rep* 2021;11(1):10293.
17. Fralick M, Redelmeier DA, Patorno E, Franklin JM, Razak F, Gomes T, et al. Identifying risk factors for diabetic ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitors: a nationwide cohort study in the USA. *J Gen Intern Med* 2021;36(9):2601-7.
18. Dutta S, Kumar T, Singh S, Ambwani S, Charan J, Varthya SB. Euglycemic diabetic ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitors: a systematic review and quantitative analysis. *J Family Med Prim Care* 2022;11(3):927-40.
19. Limenta M, Ho CSC, Poh JWW, Goh SY, Toh DSL. Adverse drug reaction profile of SGLT2 inhibitor-associated diabetic ketosis/ketoacidosis in singapore and their precipitating factors. *Clin Drug Investig* 2019;39(7):683-90.
20. Sriprapadang C, Thewjitcharoen Y, Buranapin S, Sawanyawisuth K, Yenseung N, Ubongchareon W, et al. Effectiveness and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in Thai adults with type 2 diabetes mellitus: a real-world study. *Curr Med Res Opin* 2020;36(10):1601-10.
21. Diabetes Association of Thailand, The Endocrine Society of Thailand. Clinical practice guideline for diabetes 2023. Bangkok: Srimuang Printing; 2023. (in Thai).
22. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(7):1335-43.
23. Vanichbuncha K. Advanced statistical analysis with SPSS for windows. 5th ed. Bangkok: Department of Statistics, Faculty of Commerce and Accountancy, Chulalongkorn University; 2006. (in Thai)
24. Wang Y, Desai M, Ryan PB, DeFalco FJ, Schuemie MJ, Stang PE, et al. Incidence of diabetic ketoacidosis among patients with type 2 diabetes mellitus treated with SGLT2 inhibitors and other antihyperglycemic agents. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;128:83-90.
25. Ueda P, Svanström H, Melbye M, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ* 2018;363:k4365.
26. Fadini GP, Bonora BM, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA adverse event reporting system. *Diabetologia* 2017;60(8):1385-9.
27. Hosmer DW, Lemeshow S, editors. Applied logistic regression. 2nd ed. New York; Wiley; 2000. p. 47-90.
28. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, Kim DJ, Karasik A, Shaw J, et al. Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL 2 study. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(23):2628-39.
29. Stamatiades GA, D'Silva P, Elahee M, Viana GM, Sideri-Gugger A, Majumdar SK. Diabetic Ketoacidosis Associated with Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Clinical and Biochemical Characteristics of 29 Cases. *International Journal of Endocrinology* 2023;2023(1):6615624.