

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Articles

ประสิทธิภาพของยา Empagliflozin ในการชะลอไตเสื่อมในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2
โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี

Effect of Empagliflozin on Progression of Diabetic Kidney Disease
in Type 2 Diabetes Patients at Sunpasitthiprasong Hospital

ภาณินี รัตนภิชาติ, พ.บ.*

Paninee Rattanapichart, M.D.*

*หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี ประเทศไทย 34000

*Division of Endocrine and Metabolism, Department of Internal Medicine, Sunpasitthiprasong Hospital, Ubon Ratchathani Province, Thailand, 34000

Corresponding author, Email: Uoo2002@hotmail.com

Received: 22 Dec 2023 Revised: 09 Jan 2024 Accepted: 25 Mar 2024

บทคัดย่อ

- หลักการและเหตุผล** : ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตมีจำนวนเพิ่มขึ้นทุกปี สาเหตุเกิดจากโรคความดันโลหิตสูงและโรคเบาหวาน การตรวจพบอัลบูมินในปัสสาวะปริมาณมากในผู้ป่วยโรคเบาหวาน เป็นปัจจัยที่ทำให้อัตราการกรองของไตลดลง และนำไปสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายในที่สุด ยากลุ่ม Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) เป็นยาลดระดับน้ำตาลกลุ่มใหม่ สามารถช่วยลดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะและชะลอการเสื่อมของไต แต่การศึกษาส่วนใหญ่ทำในยุโรปและอเมริกา
- วัตถุประสงค์** : เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา Empagliflozin รับประทานขนาด 10 มิลลิกรัม กับกลุ่มไม่ได้รับประทานยาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีอัลบูมินในปัสสาวะ เพื่อดูความสามารถในการลดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะและชะลอการเสื่อมของไตในประเทศไทย
- วิธีการศึกษา** : การศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลังระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2560 ถึงวันที่ 31 สิงหาคม พ.ศ.2566 โดยเลือกผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไตจากเบาหวาน คือมีการตรวจพบปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะตั้งแต่ 30 มก./กรัมครีเอตินินขึ้นไป แบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับยา Empagliflozin และกลุ่มไม่ได้รับยา โดยใช้อัตราส่วน 1:2 ติดตามผลการรักษาโดยการตรวจปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะและอัตราการกรองของไตก่อนและหลังรับประทานยาเป็นเวลาสองปี
- ผลการศึกษา** : ผู้ป่วยจำนวน 246 ราย กลุ่มที่ได้รับยา Empagliflozin จำนวน 82 ราย และกลุ่มไม่ได้รับยาจำนวน 164 ราย หลังรับยาสองปีพบว่า กลุ่มที่ได้รับยา Empagliflozin สามารถลดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (475.4 และ 841.4 มก./กรัมครีเอตินิน, $p < 0.001$) และชะลออัตราการกรองของไตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (87.4 และ 78.9 มล./นาที/1.73 ตรม., $p = 0.009$) นอกจากนี้ยังสามารถลดน้ำตาลสะสม ความดันโลหิตช่วงห้วใจได้
- สรุป** : ยา Empagliflozin สามารถลดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะและชะลออัตราการกรองของไตได้อย่างมีนัยสำคัญ สามารถใช้ได้กับผู้ป่วยโรคเบาหวาน ประเทศไทย
- คำสำคัญ** : Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT2i) โรคไตจากเบาหวาน อัตราการกรองของไต การชะลอไตเสื่อม ปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะ

ABSTRACT

- Background** : The primary causes of chronic kidney diseases requiring dialysis are hypertension and diabetes. In diabetes, progressive albuminuria leads to a decline in glomerular filtration rate and end-stage renal disease. Sodium-glucose co-transporter 2 Inhibitors (SGLT2i) are a new class of antidiabetic agents with renoprotective action. However, most studies on the effects of SGLT2i on renal function in diabetic kidney disease (DKD) have been conducted in Europe and the United States.
- Objective** : This study aims to compare the effect of Empagliflozin on albuminuria and the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in Thai diabetic kidney disease patients.
- Methods** : This is a retrospective study of type 2 diabetes patients with a urine albumin creatinine ratio (UACR) more than 30 mg/g creatinine between 1st. January 2018 to 31st. August 2023. Patients were divided into 2 groups, using a 1:2 ratio, one group was treated with Empagliflozin and the other group received other diabetes drugs. Treatment results were assessed by testing the UACR and eGFR before and after two years of taking the drug.
- Results** : A total of 246 diabetic nephropathy patients were included in the analysis, with 82 cases in Empagliflozin treatment and 164 cases in the other drug group. After two years, the UACR was significantly lower in the Empagliflozin treatment group compared to the other drug group (475.4 and 841.4 mg/g creatinine, $p < 0.001$). The eGFR was also significantly higher in the Empagliflozin treatment group than in the other drug group (87.4 and 78.9 ml/min/1.73 m², $p = 0.009$). Additionally, Empagliflozin was able to reduce hemoglobin A1C and systolic blood pressure.
- Conclusion** : Empagliflozin treatment was associated with reduced albuminuria and a slower decline in eGFR among patients with DKD in the Thai population.
- Keywords** : Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT2i), diabetic kidney disease (DKD), estimated glomerular filtration rate (eGFR), renoprotective, urine albumin creatinine ratio (UACR).

หลักการและเหตุผล

จากรายงานของกรมควบคุมโรคในประเทศไทย ปีพ.ศ. 2565⁽¹⁾ โรคความดันโลหิตสูงและโรคเบาหวานเป็นสาเหตุอันดับหนึ่งและสอง (ร้อยละ 42.3 และ 41.5) ของโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต โครงการลงทะเบียนผู้ป่วยเบาหวานในประเทศไทย⁽²⁾ พบว่าภาวะแทรกซ้อนอันดับหนึ่งของโรคเบาหวานคือ

โรคไตจากเบาหวาน มีความชุกสูงถึงร้อยละ 43.9 ผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานที่มีอัตราการกรองของไตลดลง และตรวจพบอัลบูมินในปัสสาวะ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยไม่มีโรคไตจากเบาหวาน มีโอกาสเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายเพิ่มขึ้น 4.5 เท่า และเพิ่มการเสียชีวิต 2.4 เท่า

ตามทฤษฎีโรคไตจากเบาหวาน (Diabetic kidney disease, DKD)^(3,4) ในระยะแรกจะตรวจพบอัลบูมินในปัสสาวะ (Urine albumin creatinine ratio, UACR) เริ่มจากปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะ 30-300 มก./กรัมครีเอตินีน ต่อมาปริมาณอัลบูมินจะค่อยๆ เพิ่มขึ้นสามารถตรวจพบปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะมากกว่า 300 มก./กรัมครีเอตินีน ในผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 3.5 กรัม/วัน จะทำให้อัตราการกรองของไต (Estimated glomerular filtration rate, eGFR) ลดต่ำลงประมาณ 12-15 มล./นาที่/1.73 ตรม. และนำไปสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายในที่สุด แต่ในปัจจุบันมีรายงานว่าร้อยละ 30-40 ของผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีโรคไตเรื้อรังมีปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะอยู่ในเกณฑ์ปกติ⁽⁵⁾ ทำให้ไม่สามารถใช้ปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะในการวินิจฉัยได้ ปัจจุบันมียาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มใหม่คือ กลุ่ม Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลืนน้ำตาลที่ท่อไตส่วนต้น ผ่าน Sodium-glucose cotransporter ทำให้มีการขับน้ำตาลออกมาทางปัสสาวะ พร้อมกับขับสารน้ำและโซเดียม สามารถลดน้ำหนัก ลดความดันโลหิต จึงมีคุณสมบัติเด่นการลดโรคหัวใจวายและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจ^(6,7) นอกจากนั้นยาในกลุ่ม SGLT2i สามารถลดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะและชะลอการเสื่อมของไตได้ จากการศึกษาวิเคราะห์แบบ meta-analysis ของ Neuen et al⁽⁸⁾ ซึ่งได้รวบรวม 4 การศึกษาขนาดใหญ่ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 38,723 ราย พบว่ายาในกลุ่ม SGLT2i สามารถลดการเกิดไตวายเฉียบพลันร้อยละ 25 และลดการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายร้อยละ 35 การศึกษา EMPA-KIDNEY⁽⁹⁾ เป็นการศึกษาประสิทธิภาพของยา Empagliflozin ในการชะลอไตเสื่อมโดยตรง ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาเป็นผู้ป่วยโรคไตเสื่อมจำนวน 6,609 ราย ทั้งผู้ป่วยที่เป็นโรคไตจากเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน พบว่ายาสามารถชะลอการเสื่อมของโรคไตหรือลดอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจร้อยละ 28 และลดอัตราการปลูกถ่ายไตและการบำบัดทดแทนไตร้อยละ 33 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากข้อมูลที่มีการศึกษาที่ผ่านมาข้างต้นเป็นข้อมูลจากกลุ่มประชากรต่างชาติ โดยเฉพาะในแถบยุโรปและอเมริกัน ประเทศไทยมีอัตราความชุกของโรคไตเรื้อรังสูงกว่าทางยุโรป ด้วยความแตกต่างทางขนาดทางกายภาพและเภสัชพันธุศาสตร์อาจมีผลต่อประสิทธิภาพของยา ผู้วิจัยคาดหวังว่าการศึกษานี้จะเป็นประโยชน์ในการช่วยประเมินประสิทธิภาพของยา Empagliflozin ในประชากรไทยที่มีบริบทแตกต่างกับประชากรต่างประเทศ

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาผลของยา Empagliflozin ต่อปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะ และอัตราการกรองของไต ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

วัตถุประสงค์รองเพื่อศึกษาผลของยา Empagliflozin ในการลดน้ำหนัก น้ำตาลสะสม และความดันโลหิต

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการรวบรวมข้อมูลแบบย้อนหลัง โดยเป็นการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจรักษาที่คลินิกโรคเบาหวาน โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึงวันที่ 31 สิงหาคม พ.ศ. 2566 เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามามีการศึกษา คือ ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป มี eGFR ตั้งแต่ 20 มล./นาที่/1.73 ตรม. ขึ้นไป พบ UACR 30-300 มก./กรัมครีเอตินีนขึ้นไป อย่างน้อย 2 ครั้งต่อปี หรือปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะมากกว่า 300 มก./กรัมครีเอตินีนขึ้นไป มีการตรวจ UACR อย่างน้อยปีละหนึ่งครั้ง และตรวจ eGFR อย่างน้อยสองครั้งต่อปี เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา คือ ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดอื่น อายุต่ำกว่า 15 ปี ข้อมูลที่ได้ไม่ครบถ้วน มีโรคอื่นที่สามารถทำให้เกิดโปรตีนรั่วจากปัสสาวะ eGFR น้อยกว่า 20 มล./นาที่/1.73 ตรม. ได้รับยา SGLT2i ชนิดอื่น และได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ยาสเตียรอยด์ ยา Targeted Therapy แบ่งผู้ป่วย

เป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยา Empagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัม รับประทานวันละหนึ่งครั้ง และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา Empagliflozin ซึ่งได้รับยาลดน้ำตาลชนิดอื่น โดยทั้งสองกลุ่มได้รับการรักษามาตรฐานตามแนวทางการรักษาโรคเบาหวานของสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย กลุ่มได้รับยา Empagliflozin เก็บข้อมูลการตรวจค่า UACR และ eGFR ก่อนและหลังรับประทานยาเป็นเวลาสองปี การศึกษานี้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ เลขที่หนังสือรับรอง 086/66R

ใช้สูตร Testing two independent means Formula ในการคำนวณขนาดตัวอย่าง ให้สัดส่วนระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมเป็น 1:2 เมื่อกำหนด Type I error 0.01 ($\alpha = 0.01$) และ Type II error 0.1 ($\beta = 0.1$) ต้องใช้จำนวนตัวอย่างในกลุ่มทดลองอย่างน้อย 80 ราย และใช้จำนวนตัวอย่างในกลุ่มควบคุมอย่างน้อย 160 ราย การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนาในรูปแบบค่าความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่ามัธยฐาน ค่าสถิติเชิงอนุมานใช้ Independent t-test และ Mann Whitney U test โดยกำหนดนัยสำคัญที่ 95% (Alpha (α) = 0.05) หรือ ใช้ Paired t-test กับ Wilcoxon sign test โดยกำหนดนัยสำคัญที่ 95% (Alpha (α) = 0.05)

ผลการศึกษา

จากการเก็บข้อมูลตั้งแต่ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2560 ถึงวันที่ 31 สิงหาคม พ.ศ.2566 พบผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตจากเบาหวานจำนวน 3,058 ราย มีผู้ป่วยที่ได้รับยา Empagliflozin 635 ราย เมื่อคัดกรองตามเกณฑ์ได้ผู้ป่วยที่ได้รับยา Empagliflozin จำนวน 82 ราย คัดเลือกกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาแบบสุ่มจำนวน 164 ราย

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด มีอายุเฉลี่ย 57.1 ± 10.4 ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ร้อยละ 59.8 และมีระยะเวลาเป็นเบาหวานเฉลี่ย 10.3 ± 6.5 ปี มีโรคประจำตัวอื่นๆ ร้อยละ 10.6 ที่พบมาก

ที่สุด คือ โรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดสมอง ร้อยละ 4.5 มีการใช้ยาลดความดันโลหิต ร้อยละ 87.8 โดยใช้เป็นยากกลุ่ม Angiotensin-converting enzyme inhibitor/Angiotensin receptor blockers (ACEI/ARBs) มากที่สุดร้อยละ 80.1 ส่วนการใช้ยาลดน้ำตาลในเลือด พบร้อยละ 98.4 โดยใช้เป็นยา Metformin มากที่สุด ร้อยละ 86.6 มีค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกาย (Body mass index, BMI) เท่ากับ 27.7 ± 4.8 กก./ตรม. เป็นกลุ่มที่มี BMI <23 กก./ตรม. มากที่สุดร้อยละ 86.6 อีกทั้งมีค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัว (Systolic blood pressure, SBP) เท่ากับ 132.9 ± 14.9 มม.ปรอท ค่าความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัว (Diastolic blood pressure, DBP) เท่ากับ 74.8 ± 10.8 มม.ปรอท และค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ย (Mean arterial pressure, MAP) เท่ากับ 94.2 ± 10.5 มม.ปรอท ส่วนค่าเฉลี่ยระดับน้ำตาลสะสม (Hemoglobin A1C, HbA1C) เท่ากับ 9.0 ± 1.8 % โดยมีระดับ HbA1C มากกว่าเท่ากับ 9 % มากที่สุดร้อยละ 43.5 มีค่าเฉลี่ยของครีเอตินิน (Creatinine, Cr) เท่ากับ 0.8 ± 0.3 มก./ดล. และค่า eGFR เท่ากับ 89.3 ± 23.2 มล./นาที/1.73 ตรม. โดยมี eGFR มากกว่า 90 มล./นาที/1.73 ตรม. มากที่สุดร้อยละ 53.7 และในส่วนของ UACR มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 353.1 ± 587.3 มก./กรัมครีเอตินิน โดยมีค่าอยู่ในช่วง 30-300 มก./กรัมครีเอตินิน มากที่สุดร้อยละ 69.5

เมื่อทำการแบ่งกลุ่มตัวอย่างออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยา Empagliflozin จำนวน 82 ราย และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาจำนวน 164 ราย พบว่าข้อมูลพื้นฐานของทั้งสองกลุ่มและค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการใกล้เคียงกัน ค่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การได้รับยาลดน้ำตาล Metformin, Sulfonylurea, Insulin Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (DPP4 inhibitors) และระดับน้ำตาลสะสม (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ข้อมูล	กลุ่มที่ไม่ได้รับยา	กลุ่มที่รับยา	p-value
	Empagliflozin (n=164)	Empagliflozin (n=82)	
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	
อายุ (ปี), mean $\pm$ SD	56.9 $\pm$ 11.1	57.6 $\pm$ 8.9	0.998***
เพศ			1.00**
ชาย	66 (40.2%)	33 (40.2%)	
หญิง	98 (59.8%)	49 (59.8%)	
ระยะเวลาเป็นเบาหวาน			1.00**
< 10 ปี	82 (50.0%)	41 (50.0%)	
$\geq$ 10 ปี	82 (50.0%)	41 (50.0%)	
mean $\pm$ SD	10.3 $\pm$ 6.8	10.2 $\pm$ 6.0	0.843***
โรคประจำตัว	15 (9.1%)	11 (13.4%)	0.305**
โรคหลอดเลือดหัวใจ	6 (3.7%)	5 (6.1%)	0.514*
โรคหลอดเลือดสมอง	7 (4.3%)	4 (4.9%)	1.00*
โรคหลอดเลือดส่วนปลายอุดตัน	0 (0%)	1 (1.2%)	0.333*
หัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นๆ	1 (0.6%)	1 (1.2%)	1.00*
สูบบุหรี่	2 (1.2%)	1 (1.2%)	1.00*
ยาลดความดันโลหิต	145 (88.4%)	71 (86.6%)	0.679**
ACEI/ARBs	133 (81.1%)	64 (78.0%)	0.572**
Beta-Blocker	29 (17.7%)	15 (18.3%)	0.906**
CCBs	56 (34.1%)	36 (43.9%)	0.136**
Diuretics	4 (2.4%)	3 (3.7%)	0.689*
Alpha-blocker	3 (1.8%)	2 (2.4%)	1.00*
Spironolactone	2 (1.2%)	0 (0%)	0.554*
Hydralazine	2 (1.2%)	1 (1.2%)	1.00*
ยาลดน้ำตาลในเลือด	160 (97.6%)	82 (100%)	0.304*
Metformin	134 (81.7%)	79 (96.3%)	0.001**
Sulfonylurea	86 (52.4%)	65 (79.3%)	<0.001**
TZD	24 (14.6%)	17 (20.7%)	0.276**
DPP4 inhibitors	15 (9.1%)	25 (30.5%)	<0.001**
Insulin	61 (37.2%)	15 (18.3%)	0.002**
GLP1 RA	1 (0.6%)	0 (0%)	1.00*

Statistical used: *Fisher exact test, ** Chi-square test, ***Mann-Whitney U test, ****Independent t-test
ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blockers; CCBs, calcium channel blockers; TZD, Thiazolidinedione; DPP4 inhibitors, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors; GLP1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonists

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (ต่อ)

ข้อมูล	กลุ่มที่ไม่ได้รับยา Empagliflozin (n=164) จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มที่ได้รับยา Empagliflozin (n=82) จำนวน (ร้อยละ)	p-value
ดัชนีมวลกาย (BMI) (kg/m ²)			0.118**
< 18.5	2 (1.2%)	1 (1.2%)	
18.6-22.9	25 (15.3%)	5 (6.1%)	
> 23.0	137 (83.5%)	76 (92.7%)	
mean ± SD	27.3 ± 4.5	28.4 ± 5.3	0.222***
ค่า SBP (mmHg), mean ± SD	132.7 ± 15.4	133.4 ± 13.8	0.701****
ค่า DBP (mmHg), mean ± SD	74.7 ± 11.1	75.2 ± 10.3	0.74****
ค่า MAP (mmHg), mean ± SD	94.0 ± 10.8	94.6 ± 9.9	0.682****
Hemoglobin A1C (HbA1C) (%)			0.05**
< 7.0	14 (8.5%)	1 (1.2%)	
7.0-7.9	38 (23.2%)	13 (15.9%)	
8.0-8.9	45 (27.4%)	28 (34.1%)	
≥ 9.0	67 (40.9%)	40 (48.8%)	
mean ± SD	8.9 ± 1.9	9.2 ± 1.4	0.039***
Creatinine (mg/dL), mean ± SD	0.8 ± 0.3	0.8 ± 0.3	0.606***
Estimated glomerular filtration rate (eGFR) (mL/min/1.73 m ²)			0.682**
< 30	0 (0%)	0 (0%)	
30-59	25 (15.2%)	10 (12.2%)	
61-89	54 (32.9%)	25 (30.5%)	
≥ 90	85 (51.9%)	47 (57.3%)	0.627***
mean ± SD	88.9 ± 24.0	89.9 ± 21.7	0.646**
Urine albumin creatinine ratio (UACR) (mg/g creatinine)			
30-300	117 (71.3%)	54 (65.9%)	
> 300	47 (28.7%)	28 (34.1%)	
mean ± SD	335.7 ± 604.9	387.9 ± 552.2	0.277***

Statistical used: *Fisher exact test, ** Chi-square test, ***Mann-Whitney U test, ****Independent t-test
SBP, Systolic blood pressure; DBP, Diastolic blood pressure; MAP, Mean arterial pressure

สำหรับการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของดัชนีมวลกาย ความดันโลหิต ระดับน้ำตาลสะสม eGFR และ UACR ในแต่ละช่วงเวลา คือ ก่อนเก็บข้อมูล หลังเก็บข้อมูล 1 ปี และหลังเก็บข้อมูล 2 ปี พบว่า ค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Empagliflozin และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาที่มี

ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ค่า SBP หลังเก็บข้อมูล 2 ปี ค่า HbA1C ในช่วงก่อนเก็บข้อมูล และหลังเก็บข้อมูล 2 ปี ค่า eGFR หลังเก็บข้อมูล 2 ปี และค่า UACR หลังเก็บข้อมูล 1 และ 2 ปี (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบ BMI, eGFR, UACR, HbA1C และ BP ในช่วงก่อนเก็บข้อมูล, หลังเก็บข้อมูล 1 ปี และ 2 ปี ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาและกลุ่มที่ไม่ได้รับยา Empagliflozin

ตัวแปร	กลุ่มที่ไม่ได้รับยา		กลุ่มที่ได้รับยา		p-value*
	Empagliflozin (n=164)		Empagliflozin (n=82)		
	mean	SD	mean	SD	
Body mass index (kg/m ²)					
Baseline	27.3	4.5	28.4	5.3	0.222
Year 1	27.3	4.6	27.8	5.4	0.911
Year 2	27.2	4.5	27.4	5.4	0.728
Systolic blood pressure (mmHg)					
Baseline	132.7	15.4	133.4	13.8	0.701
Year 1	134.4	15.2	130.8	14.5	0.084
Year 2	133.0	14.5	127.9	14.3	0.009
Diastolic blood pressure (mmHg)					
Baseline	74.7	11.1	75.2	10.3	0.740
Year 1	75.7	12.1	75.3	10.1	0.796
Year 2	73.9	12.3	73.2	10.6	0.663
Mean arterial pressure (mmHg)					
Baseline	94.0	10.8	94.6	9.9	0.682
Year 1	95.2	11.9	93.8	9.9	0.347
Year 2	93.6	11.6	91.4	10.3	0.151
Hemoglobin A1C (HbA1C) (%)					
Baseline	8.9	1.9	9.2	1.4	0.039
Year 1	8.6	1.6	8.1	1.0	0.224
Year 2	8.6	1.7	7.9	1.0	0.015
Estimated glomerular filtration rate (eGFR) (mL/min/1.73 m ²)					
Baseline	88.9	24.0	89.9	21.7	0.627
Year 1	84.2	25.6	88.9	21.5	0.106
Year 2	78.9	27.9	87.4	21.7	0.009
Urine albumin creatinine ratio (UACR) (mg/g creatinine)					
Baseline	335.7	604.9	387.9	552.1	0.277
Year 1	500.8	812.0	365.8	731.8	0.004
Year 2	841.4	1610.5	475.4	1173.4	<0.001

Statistical used: *Independent t-test

ผลการศึกษาหลัก พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Empagliflozin มีค่า UACR ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาทั้งในปีที่ 1 (365.8 และ 500.8 มก./กรัมครีเอตินีน, p = 0.004) และปีที่ 2 หลังได้รับยา (475.4 และ 841.4 มก./กรัมครีเอตินีน, p <0.001) ดังแสดงในกราฟที่ 1(A) ด้านการชะลอ

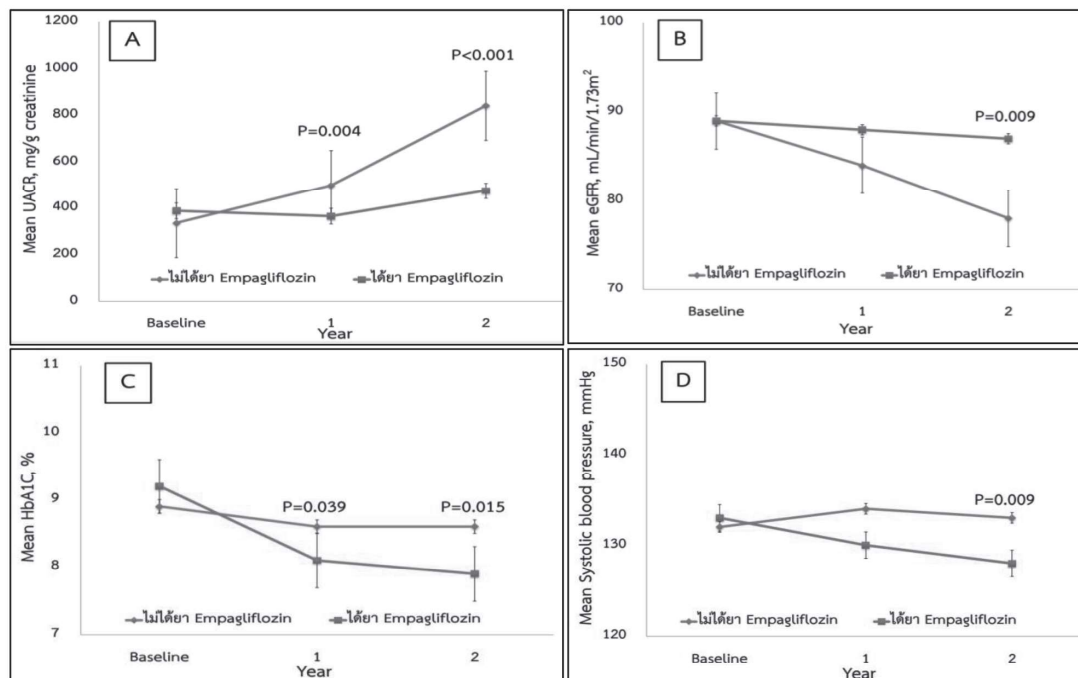
ไตเสื่อม กลุ่มที่ได้รับยา Empagliflozin มีค่า eGFR สูงกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในปีที่ 2 (87.4 และ 78.9 มล./นาที่/1.73 ตรม., $P = 0.009$) ดังแสดงในกราฟที่ 1(B)

ผลการศึกษารองพบว่า การเปลี่ยนแปลงของค่า HbA1C พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Empagliflozin มีค่า HbA1C เริ่มต้นสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (9.2 และ 8.9%, $P = 0.039$) หลังจากรับประทานยา ค่า HbA1C ลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในปีที่ 2 (7.9 และ 8.6%, $p = 0.015$) ดังแสดงในกราฟที่ 1(C) การเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิต พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Empagliflozin มีความดันโลหิต SBP ลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในปีที่ 2 (127.9 และ 133 มม.ปรอท, $p = 0.009$) ดังแสดงในกราฟที่ 1(D)

สำหรับการวิเคราะห์กลุ่มย่อยอิงตามค่าพื้นฐานก่อนเริ่มยา เพื่อประเมินการตอบสนองของยา Empagliflozin ในปีที่ 2 ในการลด UACR แบ่งตาม

ระยะเวลาเป็นเบาหวาน ค่า BMI, HbA1C, eGFR และ UACR ของกลุ่มที่ได้รับยา Empagliflozin และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา พบปัจจัยที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

ค่ามัธยฐาน UACR ก่อนได้รับการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้ยาที่มีพื้นฐาน $UACR \leq 300$ มก./กรัมครีเอตินีน คือ 66.5 (45.6, 130) มก./กรัมครีเอตินีน และ $UACR > 300$ มก./กรัมครีเอตินีน คือ 671.6 (456.2, 907.9) มก./กรัมครีเอตินีน ค่ามัธยฐาน UACR ก่อนได้รับการรักษา ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา Empagliflozin ที่มีพื้นฐาน $UACR \leq 300$ มก./กรัมครีเอตินีน คือ 70.9 (47.3, 151.1) มก./กรัมครีเอตินีน และ $UACR > 300$ มก./กรัมครีเอตินีน คือ 750.3 (470.6, 1297.4) มก./กรัมครีเอตินีน ผลการศึกษาพบว่าค่ามัธยฐานของ UACR หลังเก็บข้อมูล 2 ปี มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา Empagliflozin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001 และ 0.025)



กราฟที่ 1 เปรียบเทียบ UACR (A) eGFR (B) HbA1C (C) และ SBP (D) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Empagliflozin และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ก่อนและหลังรับประทานยาเป็นเวลาสองปี

ตารางที่ 3 การวิเคราะห์กลุ่มย่อยโดยแบ่งกลุ่มตาม ระยะเวลาเป็นเบาหวาน, ค่า BMI, HbA1C, eGFR และ UACR ก่อนเริ่มยา Empagliflozin

ตัวแปร กลุ่มย่อย	กลุ่มที่ไม่ได้รับยา		กลุ่มที่รับยา		p-value*
	Empagliflozin (n=164)		Empagliflozin (n=82)		
	จำนวน (ร้อยละ)	UACR ปีที่ 2 (mg/g creatinine)	จำนวน (ร้อยละ)	UACR ปีที่ 2 (mg/g creatinine)	
ระยะเวลาเป็นเบาหวาน					
< 10 ปี	82 (50.0%)	165.8 (77.2, 525.5)	41 (50.0%)	83.7 (49.1, 294.8)	0.023
≥ 10 ปี	82 (50.0%)	247.2 (109.5, 1278.0)	41 (50.0%)	104.5 (38.7, 321.9)	0.002
Body mass index (kg/m ²)					
< 18.5	2 (1.2%)	1822.9 (63.9,-)	1 (1.2%)	26.1 (26.1, 26.1)	0.667
18.6-22.9	25 (15.3%)	121.4 (53.1, 502.3)	5 (6.1%)	90.4 (30.9, 252.4)	0.552
> 23.0	137 (83.5%)	230.9 (99.6, 668.8)	76 (92.7%)	104.5 (48.7, 339.8)	<0.001
Hemoglobin A1C (HbA1C) (%)					
< 7.0	14 (8.5%)	171 (81.4, 574.3)	1 (1.2%)	1,607.7 (1607.7, 1607.7)	0.400
7.0-7.9	38 (23.2%)	125.4 (60.5, 305.5)	13 (15.9%)	83.7 (45, 212.2)	0.320
8.0-8.9	45 (27.4%)	178.2 (68.7, 693.9)	28 (34.1%)	107.4 (36.1, 286.2)	0.038
≥ 9.0	67 (40.9%)	388.7 (134.8, 1592.7)	40 (48.8%)	104.1 (40.9, 339.8)	0.001
Estimated glomerular filtration rate (eGFR) (mL/min/1.73 m ²)					
< 59	25 (15.3%)	663.2 (105.2, 1064.9)	10 (12.2%)	219.8 (81.4, 837.9)	0.439
60-89	54 (32.9%)	242.1 (101.6, 679.6)	25 (30.5%)	87.7 (25.7, 216.9)	0.002
≥ 90	85 (51.8%)	157.6 (74.1, 497.4)	47 (57.3%)	97.1 (37.9, 337.3)	0.028
Urine albumin creatinine ratio (UACR) (mg/g creatinine)					
≤ 300	117 (71.3%)	134.2 (65.1, 283.4)	54 (65.9%)	55.8 (23.7, 175.5)	<0.001
> 300	47 (28.7%)	1,849.2 (668.9, 3174.9)	28 (34.2%)	783 (129.3, 1399)	0.025

ข้อมูลแสดงเป็น ค่ามัธยฐาน Median (q25,q75), Statistical used: * Mann-Whitney U test

อภิปรายผล

การศึกษานี้ เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา Empagliflozin ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เรื่องการชะลอความเสื่อมของไต โดยอาศัยการลดลงของปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะ (UACR) และการชะลออัตราการกรองของไต (eGFR) เป็นเวลา 2 ปีหลังได้รับประทานยา Empagliflozin

กลุ่มตัวอย่างในการศึกษาอายุค่อนข้างมาก ส่วนใหญ่มีน้ำหนักตัวเกิน ค่าความดันโลหิตเกินเกณฑ์มาตรฐาน ระดับ HbA1C ไม่ดี ส่วนใหญ่มีภาวะไตเสื่อมระยะที่ 1-2 (eGFR ≥ 60 มล./นาที/1.73 ตรม.) มี UACR ในช่วง 30-300 มก./กรัมครีเอตินีน มีโรคหัวใจและ

หลอดเลือดสมองน้อย ข้อมูลพื้นฐานทั้งสองกลุ่มมีค่าใกล้เคียงกัน ยกเว้นค่า HbA1C ในกลุ่มที่ได้รับยา Empagliflozin สูงกว่า ข้อมูลพื้นฐานของประชากรในการศึกษานี้คล้ายคลึงกับการศึกษาก่อนหน้า⁽⁶⁻⁹⁾ ยกเว้นโรคหัวใจและหลอดเลือดสมอง เนื่องจากการศึกษาของ Wanner et al.⁽⁷⁾ และ Neuen et al.⁽⁸⁾ มีวัตถุประสงค์หลักเรื่องลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจเป็นหลัก ส่วนการศึกษาของ W.G. et al.⁽⁹⁾ ศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง มีผู้ป่วยโรคเบาหวานร้อยละ 46 และมีอัตราการกรองของไตเฉลี่ย 37 มล./นาที/1.73 ตรม.

การใช้ยาลดความดันโลหิตไม่มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเฉพาะยา ACEI/ARBs คล้ายคลึงกับการศึกษาก่อนหน้านี้^(6,7,8) ส่วนยาลดน้ำตาล ในเลือดค่อนข้างหลากหลาย มีการใช้ยากลุ่ม Metformin และ DPP4 inhibitors ในกลุ่มที่ได้รับยา Empagliflozin มากกว่า และมีการใช้ Insulin ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เป็นผลมาจากสิทธิการรักษาของผู้ป่วย

ผลการศึกษาหลัก พบว่ากลุ่มที่ได้รับ ยา Empagliflozin สามารถลดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะ ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) สอดคล้องกับ การศึกษาของ Wanner et al.⁽⁷⁾ คือ สามารถลดการ เปลี่ยนไมโครอัลบูมินูเรียเป็นแมโครอัลบูมินูเรียอย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) อย่างไรก็ตามยังไม่มี การศึกษาใดที่ใช้การลดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะเป็น วัตถุประสงค์หลัก การศึกษาในยากลุ่ม SGLT2i ส่วนใหญ่ ทำในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือมีภาวะ ไตเสื่อมระยะที่ 3-4 (eGFR 15-59 มล./นาที/1.73 ตรม.) ดังนั้น วัตถุประสงค์หลักของการศึกษาเหล่านี้จึงเป็น เรื่องการลดอัตราการรักษาทดแทนไตหรือการชะลอการ เสื่อมของไต

ด้านการชะลอไตเสื่อม กลุ่มที่ได้รับยา Empagliflozin มีค่า eGFR สูงกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่ม ที่ไม่ได้รับยาในปีที่ 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.009$) สอดคล้องกับการศึกษาของ Wanner et al.⁽⁷⁾ คือ ยาสามารถชะลอไตเสื่อมได้ร้อยละ 39 ($p < 0.001$) ลดการเพิ่มขึ้นสองเท่าของค่าครีเอตินีนร้อยละ 44 และ ลดการรักษาทดแทนไตร้อยละ 55 การศึกษาของ Neuen et al.⁽⁸⁾ ยากลุ่ม SGLT2i สามารถลดการรักษา ทดแทนไตหรือเสียชีวิตจากโรคไต ($p < 0.001$) ลดการ เข้าสู่ไตวายระยะสุดท้าย ($p < 0.001$) อย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ การศึกษาของ W.G. et al.⁽⁹⁾ ยา Empagliflozin สามารถชะลอไตเสื่อมหรือการเสียชีวิตจากโรคหัวใจ ($p < 0.001$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษารอง ยา Empagliflozin สามารถ ลด SBP อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.009$) เช่นเดียวกับ ค่า HbA1C ($p = 0.015$) แต่ในการศึกษาขนาดใหญ่ ก่อนหน้านี้⁽⁷⁻⁹⁾ ไม่มีรายงานข้อมูลความดันโลหิตและ ค่า HbA1C ถึงแม้ว่าจะมีการศึกษาก่อนหน้านี้⁽¹⁰⁻¹²⁾ สนับสนุนก็ตาม กลไกการลดความดันโลหิตเกิดจากภาวะ osmotic diuresis มีการขับกลูโคสออกมาทางปัสสาวะ ปังจัยที่ทำให้ค่า HbA1C ต่ำลง อาจเกี่ยวข้องกับเรื่อง สิทธิการรักษา ผู้ป่วยกลุ่มได้รับยา Empagliflozin มีโอกาสได้ยาลดระดับน้ำตาลกลุ่มอื่นมากกว่าการ ปรับเพิ่มปริมาณอินซูลิน ผู้ป่วยที่ศึกษาได้รับการดูแล จากแพทย์เฉพาะทาง ดังนั้นมาตรฐานการดูแลระหว่าง กลุ่มไม่ต่างกัน เรื่องการลดน้ำหนักพบว่ายานี้ไม่สามารถลด BMI ได้ ต่างจากการศึกษาของ Vasilakou et al.⁽¹²⁾ ยา Empagliflozin สามารถลดน้ำหนักได้ร้อยละ 2.4

การแบ่งกลุ่มย่อย ผู้ป่วยที่มี BMI มากกว่า 23.0 kg/m² และผู้ป่วยที่มี HbA1C มากกว่า 8.0% ตอบสนองต่อยา Empagliflozin อย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติ ($P < 0.001$) ไม่มีข้อมูลการศึกษาจากต่างประเทศ เปรียบเทียบการวิเคราะห์ตัวแปรย่อยชนิดนี้ คาดว่าผู้ป่วย มีค่าตั้งต้น HbA1C ที่สูงมากเมื่อสามารถลดระดับ HbA1C ลงมาได้ น่าจะเป็นปัจจัยสำคัญที่ช่วย ลดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะ

ผู้ป่วยที่มี eGFR มากกว่าเท่ากับ 60 มล./นาที/ 1.73 ตรม. ตอบสนองต่อยา Empagliflozin อย่างมีนัย สำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษา Neuen et al.⁽⁸⁾ พบว่าการตอบสนองของยากลุ่ม SGLT2i จะลดลงเมื่อ ค่า eGFR ต่ำลง เป็นผลจากการที่ยา SGLT2i สามารถ ลดปริมาณอัลบูมินหรือชะลอการลดลงของไตได้ดี ในขณะที่ eGFR ยังสูง

ค่า UACR ไม่มีผลต่อการตอบสนองต่อ ยา Empagliflozin เนื่องจากทุกปริมาณของ UACR มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$ และ 0.025) สอดคล้อง กับการศึกษา Neuen et al.⁽⁸⁾ ต่างจากการศึกษาของ Wanner et al.⁽⁷⁾ ยาสามารถลดการเกิดภาวะแมโคร อัลบูมินูเรียได้ร้อยละ 38 แต่ไม่สามารถลดการ เกิดภาวะไมโครอัลบูมินูเรียได้ ส่วนการศึกษาของ

W.G. et al.⁽⁹⁾ และ Wanner et al.⁽⁷⁾ พบว่าค่า UACR อยู่ระหว่าง 30-300 มก./กรัมครีเอตินีน มีการตอบสนองต่อยา Empagliflozin ไม่ดีเท่าค่า UACR มากกว่า 300 มก./กรัมครีเอตินีน

ผลแทรกซ้อนของกลุ่มที่ได้รับยา Empagliflozin มีจำนวน 3 ราย เป็นไตวายเฉียบพลัน 2 ราย สามารถกลับมาเป็นปกติหลังหยุดยาและปัสสาวะบ่อย 1 ราย อาจเป็นจากการเฝ้าระวังของแพทย์ผู้ดูแลและการให้คำแนะนำการปฏิบัติตัวกับผู้ป่วยล่วงหน้า ทำให้พบอุบัติการณ์ต่ำ

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังทำให้มีจำนวนประชากรน้อยไม่สามารถติดตามผลทางห้องปฏิบัติการได้อย่างครบถ้วน การบันทึกข้อมูลในเวชระเบียนไม่ครบ การรักษายังแปรปรวนตามแพทย์ผู้ดูแลและบริบทของผู้ป่วย ยามีราคาแพง สามารถใช้ได้กับผู้ป่วยบางกลุ่ม การออกแบบการศึกษายังไม่ดีมาก การศึกษาในอนาคตควรทำเป็น prospective study เพื่อความครบถ้วนของข้อมูล

สรุป

ยา Empagliflozin สามารถลดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะและชะลออัตราการกรองของไตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในประเทศไทย โดยทำให้เกิดผลข้างเคียงไม่รุนแรง ถ้ามีการเฝ้าระวังและติดตามที่ดี

เอกสารอ้างอิง

1. กมลทิพย์ วิจิตรสุนทรกุล. ระบาดวิทยาการทบทวนมาตรการการป้องกันโรคไตเรื้อรัง. นนทบุรี : กลุ่มพัฒนานโยบายระดับประชากร กองโรคไม่ติดต่อ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ; 2565.
2. Rawdaree P, Ngarmukos C, Deerochanawong C, Suwanwalaikorn S, Chetthakul T, Krittiyawong S, et al. Thailand diabetes registry (TDR) project: clinical status and long term vascular complications in diabetic patients. J Med Assoc Thai 2006;89 (Suppl 1):S1-9. PMID: 17717877
3. KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes. clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. Kidney Int 2022;122 (Suppl 55):s1-s127. DOI:https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2023. Diabetes Care 2023;46(Suppl.1):S97-S110. doi: 10.2337/dc23-S017.
5. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, Sharma K, Jandeleit-Dahm KA, Zoungas S, et al. Diabetic kidney disease. Nat Rev Dis Primers 2015;1: 15018. doi: 10.1038/nrdp.2015.18.
6. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
7. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016;375(4):323-34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.

8. 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(11):845-54. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30256-6.
9. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023;388(2):117-27. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
10. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2016;18(8):783-94. doi: 10.1111/dom.12670.
11. Augusto GA, Cassola N, Dualib PM, Saconato H, Melnik T. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus in adults: An overview of 46 systematic reviews. *Diabetes Obes Metab* 2021;23(10):2289-2302. doi: 10.1111/dom.14470.
12. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159(4):262-74. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007.