

(Original Article)

## Effect of the Combination of Sitagliptin and Insulin in Comparison to Insulin on Mortality in Hospitalized Patients with SARs-CoV-2 Infection in Bhumibol Adulyadej Hospital

Kristin Phanpaisal MD., Gp.Capt. Somchodok Chakreeyarat MD.

Department of Medicine, Bhumibol Adulyadej Hospital, Directorate of Medical Service, Bangkok, Thailand

Correspondence to : somdok@yahoo.co.th

(Received : 24 Oct. 24, Revised : 16 Dec. 24, Accepted : 18 Dec. 24)

### Abstract

**Introduction :** The COVID-19 virus is a coronavirus that can spread rapidly and causes severe inflammation of the respiratory system leading to respiratory failure and death. Approximately one-third of patients who die from COVID-19 infection are also diagnosed with diabetes. Moreover, fifteen to thirty-five percent of patients infected with COVID-19, who are admitted to the in-patient department Bhumibol Adulyadej Hospital, have hyperglycemia. Diabetes is, therefore, associated with COVID-19 infection and may be a major comorbidity in the rapid spread of the virus. Sitagliptin is an oral DPP-4 inhibitor used for the treatment of patients with type 2 diabetes and is effective in lowering HbA1c levels. Sitagliptin does not cause weight gain, and there are very few side effects. Therefore, sitagliptin is commonly used in the patients with type 2 diabetes.

**Objectives :** To comparison the effect sitagliptin plus insulin with standard of care (insulin alone) on the mortality rate and clinical improvement in COVID-19 patients with type 2 diabetes.

**Methods :** This study was a randomized controlled trial, open-label, which collected data from the patients with diabetes or diagnosed with diabetes while receiving treatment for COVID-19 at Bhumibol Adulyadej Hospital during May-September 2021. Patients were randomized to receive sitagliptin plus insulin or insulin alone and was follow-up for a period of 1 month. Patient baseline data, laboratory findings and mortality rate were analyzed by comparing the relationships between various factors. Data were analyzed using Chi-square test or T-test.

**Results :** A total of 66 patients were eligible and enrolled into study, of which 9 died, 4 (12.1 %) of the patients treated with sitagliptin plus insulin and 5 (15.2 %) people received insulin. From the analysis, it was found that patients treated with sitagliptin plus insulin were less likely to die compared with patients treated with insulin, but the difference was not statistically significance. (Odds ratio 0.772, 95 %CI; 0.188-3.175; p-Value = 0.720).

**Conclusion :** In type 2 diabetic patients infected with COVID-19 admitted to the in-patient department, Bhumibol Adulyadej Hospital, there was no statistical differences in mortality rate and clinical improvement between the sitagliptin-treated group and the standard of care.

**Keywords :** COVID-19, diabetes, DPP-4 inhibitor, insulin

Royal Thai Air Force Medical Gazette, Vol. 70 No. 2 July - December 2024

---

## (นิพนธ์ต้นฉบับ)

การศึกษาอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2 ที่ได้รับยาซิทากลิปติน ร่วมกับอินซูลิน  
เมื่อเทียบกับอินซูลินในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

นพ.กฤติน พันธุ์ไพศาล พบ., น.อ.หญิง สมโชคก ชาครีย์รัตน์ พบ.

กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

## บทคัดย่อ

**ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา :** ไวรัสโคโรนา 19 เป็นไวรัสกลุ่มโคโรนาที่สามารถแพร่กระจายเชื้อได้อย่างรวดเร็ว และทำให้เกิดการอักเสบของระบบทางเดินหายใจชั้นรุนแรง จนนำไปสู่ระบบการหายใจล้มเหลวและเสียชีวิตในที่สุด ซึ่งประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากการติดเชื้อโคโรนา 19 พบว่ามีโรคเบาหวานร่วมด้วย โดยผู้ป่วยที่ติดเชื้อโคโรนา 19 ที่เข้ารับการักษาในแผนกผู้ป่วยใน โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ร้อยละ 15 - 35 มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง และอาจเป็นโรคร่วมสำคัญที่ทำให้โคโรนา 19 มีความรุนแรงอย่างรวดเร็ว ซิตากลิปติน (sitagliptin) เป็นยาในกลุ่ม DPP-4 inhibitor สำหรับรักษาผู้ป่วย เบาหวานชนิดที่ 2 มีประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือด และเป็นที่ยอมรับใช้กันมากเนื่องจากไม่ทำให้ผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น และมีผลข้างเคียงจากการใช้น้อย

**วัตถุประสงค์ :** เพื่อศึกษาผลของ sitagliptin ร่วมกับอินซูลิน เมื่อเทียบกับการรักษาตามมาตรฐาน (standard of care) คืออินซูลินที่มีต่ออัตราการเสียชีวิตและการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ติดเชื้อโคโรนา 19 ระหว่างนอนโรงพยาบาลในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

**ระเบียบวิธีวิจัย :** การศึกษาครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่ม (randomized controlled trial, open-label) โดยเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยเบาหวานหรือได้รับการวินิจฉัยเบาหวานขณะเข้ารับการรักษาโรคโคโรนา 19 ในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ระหว่างเดือนพฤษภาคม-กันยายน พ.ศ. 2564 ตั้งแต่เข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยใน ก่อนได้รับยา sitagliptin ร่วมกับอินซูลินหรืออินซูลินแต่เพียงอย่างเดียว และหลังจากที่ได้รับการรักษาดังกล่าว มีการติดตามเป็นระยะเวลา 1 เดือน โดยเก็บข้อมูลปัจจัยพื้นฐานผู้ป่วย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และอัตราการเสียชีวิต โดยเปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ การวิเคราะห์ข้อมูลใช้วิธีการทดสอบไคสแควร์ (Chi-square test) หรือ T-test

**ผลการศึกษา :** ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์และถูกเลือกมาศึกษามีจำนวนทั้งสิ้น 66 คน ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยเสียชีวิตจำนวน 9 คน โดยเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา sitagliptin ร่วมกับอินซูลิน จำนวน 4 คน (ร้อยละ 12.1) และผู้ป่วยที่ได้รับอินซูลินจำนวน 5 คน (ร้อยละ 15.2) จากผลการวิเคราะห์พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา sitagliptin ร่วมกับอินซูลินมีโอกาสเสียชีวิตน้อยกว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานด้วยอินซูลิน แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (Odds ratio 0.772, 95 %CI; 0.188-3.175; p-Value = 0.720)

**สรุป :** ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ติดเชื้อโคโรนา 19 ที่เข้ารับการักษาในแผนกผู้ป่วยใน โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา sitagliptin ร่วมกับอินซูลิน กับกลุ่มที่ได้รับอินซูลินแต่เพียงอย่างเดียว มีอัตราการเสียชีวิตและผลต่ออาการทางคลินิกไม่แตกต่างกัน

**คำสำคัญ :** โคโรนา 19, เบาหวาน, สารยับยั้ง DPP-4, อินซูลิน

**ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา**

ไวรัสโคโรนา 19 (SARS-CoV-2) เป็นไวรัสกลุ่มโคโรนาไวรัสที่สามารถแพร่กระจายเชื้อได้สูง โดยประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากการติดเชื้อโคโรนา 19

พบว่ามีโรคเบาหวานร่วมด้วย และจะมีความสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ปัจจุบันพยาธิสรีรวิทยาและกลไกการเกิดโรคยังไม่สามารถอธิบายได้ชัดเจน แต่จากหลักฐานในปัจจุบันพบว่าไวรัสใช้เอนไซม์ angiotensin converting

enzyme 2 (ACE2) เป็นตัวจับกับผิวของเซลล์ผู้ป่วย และจับกับเอนไซม์ Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4 or CD26) ซึ่งพบได้มากบริเวณทางเดินหายใจและเยื่อทางเดินอาหารเพื่อเข้าสู่เซลล์ ซึ่งทำให้เกิดการอักเสบของระบบทางเดินหายใจจากไซโตไคน์ (cytokine) ที่มาก นำไปสู่ภาวะระบบหายใจล้มเหลวและเสียชีวิตได้<sup>(1,2)</sup> ไวรัสโคโรนา 19 มีอาการแสดงที่พบได้บ่อย คือ ไข้ ไอ ปวดเมื่อยตามตัว โดยมีผู้ป่วยมากถึงร้อยละ 50 ที่ไม่แสดงอาการ อาการอื่นที่พบร่วมได้ คือ คลื่นไส้ เมื่ออาหาร ถ่ายเหลว ได้กลิ่นลดลงการวินิจฉัยทำได้โดยประวัติการสัมผัสเชื้อ ตรวจยืนยันหาสารพันธุกรรมของไวรัสโดยวิธี RT-PCR

จากข้างต้น การจับกันระหว่างโปรตีนบนผิวของ SARS-CoV-2 กับ DPP-4 จึงอาจนำไปสู่การติดเชื้อและอาการที่รุนแรงในผู้ป่วย ซึ่งทำให้การยับยั้งกระบวนการนี้อาจนำไปสู่อาการทางคลินิกและผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้น<sup>(3-5)</sup>

Dipeptidyl peptidase type 4 เป็นเอนไซม์ที่พบบริเวณผิวของเซลล์ที่มีปฏิสัมพันธ์กับฮอร์โมนต่าง ๆ ในร่างกาย ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมระบบภูมิคุ้มกัน และทำหน้าที่ลดการทำงานของ incretins ในร่างกาย ได้แก่ Glucagon-like peptide (GLP-1) และ Glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) ซึ่งฮอร์โมนกลุ่มนี้หลั่งออกมาจากทางเดินอาหารเมื่อมีการกระตุ้นจากการรับประทานอาหาร โดยมีผลกระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากเบต้าเซลล์ อีกทั้ง GLP-1 ยังมีผลยับยั้งการหลั่งของกลูคากอนจากอัลฟาเซลล์ของตับอ่อน ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่ามีความผิดปกติของการหลั่ง GLP-1 ที่ลดลง ซึ่งฮอร์โมนเหล่านี้ถูกทำลายด้วยเอนไซม์ dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) การยับยั้งเอนไซม์นี้ จึงทำให้ทั้ง GLP-1 และ GIP อยู่ในกระแสเลือดและออกฤทธิ์ได้นานขึ้น ได้แก่ sitagliptin, vildagliptin เป็นต้น<sup>(5)</sup>

Sitagliptin เป็นยาในกลุ่ม DPP-4 inhibitor ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย มีประสิทธิภาพในการลดระดับ HbA<sub>1c</sub> ได้ประมาณร้อยละ 0.8-1.0 โดยขนาดยาคือ 100 มิลลิกรัม สามารถให้วันละครั้ง ยาขับออกทางไตเป็นหลัก จึงต้องลดขนาดยาลงในผู้ป่วยที่มีการทำงานไตบกพร่อง โดยมี creatinine clearance 30-50 มล./นาที่ แนะนำให้ใช้ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวัน และ creatinine clearance <30 มล./นาที่ แนะนำให้ใช้ 25 มิลลิกรัมต่อวัน โดยยานี้ไม่ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่ม ไม่ทำให้เกิดน้ำตาลต่ำในเลือดถ้าใช้เป็นยาเดี่ยว

มีผลข้างเคียงจากยาน้อย โดยมีรายงานเพิ่มขึ้นเล็กน้อยของการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนบน<sup>(6)</sup>

ที่ผ่านมาได้มีการศึกษาถึงผลของการใช้ยาในกลุ่ม DPP-4 inhibitor ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อโคโรนา 19 อยู่หลายการศึกษา<sup>(7-10)</sup> แต่ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบเชิงสังเกต (observational study) โดยมีการศึกษาที่เป็นการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) ที่รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 4,477 คน จาก 9 การศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา DPP-4 inhibitor มีอัตราการเสียชีวิตจากการติดเชื้อโคโรนา 19 ที่ลดลงร้อยละ 24 (relative risk 0.76 [95 %CI 0.60-0.97], p=0.030)<sup>(9)</sup> ในขณะที่อีกหนึ่งการศึกษา meta-analysis พบว่าการที่ผู้ป่วยเบาหวานที่ติดเชื้อโคโรนา 19 ได้รับยา DPP-4 inhibitor ระหว่างนอนโรงพยาบาลจะสามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้ (adjusted OR 0.27, 95 %CI 0.13-0.55, p=0.0003)<sup>(10)</sup>

อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากการศึกษาที่ meta-analysis ดังกล่าวนำมาวิเคราะห์ส่วนใหญ่ยังไม่ใช้การศึกษาแบบ randomized controlled trial รวมไปถึงการที่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อโคโรนา 19 ในประเทศไทยมีความรุนแรงและการดำเนินโรคแตกต่างจากในต่างประเทศ ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาผลของยา sitagliptin เมื่อเทียบกับการรักษาตามมาตรฐาน (standard of care) ที่มีต่ออัตราการเสียชีวิตและผลต่อการควบคุมเมแทบอลิซึมของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ติดเชื้อโคโรนา 19 ระหว่างนอนโรงพยาบาลในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ในรูปแบบของการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่ม (randomized controlled trial)

### คำถามการวิจัย

ผลของยา ซิตากลิปติน (sitagliptin) ร่วมกับอินซูลิน เมื่อเทียบกับการรักษาตามมาตรฐาน (standard of care) คืออินซูลิน ที่มีต่ออัตราการเสียชีวิตและการเปลี่ยนแปลงของอาการทางคลินิกในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ติดเชื้อโคโรนา 19 ระหว่างนอนโรงพยาบาลในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

### วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อศึกษาผลของ ซิตากลิปติน (sitagliptin) ร่วมกับอินซูลินเมื่อเทียบกับการรักษาตามมาตรฐาน (standard of care) ที่มีต่ออัตราการเสียชีวิตและการเปลี่ยนแปลงของอาการ

ทางคลินิกในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ติดเชื้อโควิด 19 ระหว่างนอนโรงพยาบาลในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ทราบถึงผลของยา sitagliptin ที่มีต่ออัตราการเสียชีวิตและการเปลี่ยนแปลงของอาการทางคลินิกในผู้ป่วยเบาหวานที่ติดเชื้อโควิด 19 จะมีประโยชน์คือ sitagliptin อาจจะเป็นยาที่มีศักยภาพในการลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยเบาหวานที่ติดเชื้อโควิด 19 เมื่อใช้ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐานในอนาคต

### ระเบียบวิธีวิจัย

#### รูปแบบการวิจัย

การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่ม (randomized controlled trial, open-label) เนื่องจากความเหมาะสมในสถานการณ์ปัจจุบัน พบว่าไวรัสโควิด 19 มีการระบาดใหญ่และมีผู้ป่วยติดเชื้อรายใหม่จำนวนมากในประเทศไทย การทำ double blind และ placebo จะเพิ่มเวลาในการเตรียมงานวิจัย ทำให้การดำเนินการใช้เวลานานมากขึ้น ดังนั้นจะทำการเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยเบาหวานหรือได้รับการวินิจฉัยเบาหวานขณะที่เข้ารับการรักษาโรคโควิด 19 ของโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ตั้งแต่เริ่มนอนโรงพยาบาลก่อนได้รับยา ซิตากลิปติน (sitagliptin) ร่วมกับอินซูลินหรืออินซูลินแต่เพียงอย่างเดียว และหลังจากที่ได้รับการรักษาดังกล่าวติดตามเป็นระยะเวลา 1 เดือน โดยใช้การวิเคราะห์ทางสถิติ

#### สถานที่ทำการศึกษา

กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

#### ประชากร กลุ่มตัวอย่าง และเกณฑ์การคัดเลือก

การศึกษานี้เป็นการศึกษาวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่ม (randomized controlled trial, open-label) โดยศึกษาจากผู้ป่วยเบาหวานหรือได้รับการวินิจฉัยเบาหวานขณะที่เข้ารับการรักษาโรคโควิด 19 ของโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ตั้งแต่เริ่มนอนโรงพยาบาลก่อนได้รับยา sitagliptin หรือการรักษาตามมาตรฐาน (standard of care)

### ผู้เข้าร่วมการศึกษา

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ตรวจยืนยันติดเชื้อโควิด 19 โดยวิธีการ RT-PCR
2. ผู้ป่วยที่วินิจฉัยเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 หรือตรวจระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 140 mg/dL ร่วมกับตรวจพบ  $HbA_{1c} \geq 6.5\%$  ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการให้ยา เพื่อลดระดับน้ำตาล
3. ผู้ป่วยที่สามารถรับประทานยาได้
4. ผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 18 ปีบริบูรณ์
5. ผู้ป่วยเบาหวาน ถ้าเคยได้รับการรักษาด้วยอินซูลิน ขนาดยาอินซูลินไม่มากกว่า 0.4 unit/kilogram ก่อนนอนโรงพยาบาล
6. ผู้ป่วยเบาหวานที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเบาหวานทั้งชนิดกินหรือชนิดฉีด
7. ผู้ป่วยให้ความยินยอมในการเข้าร่วมการวิจัย
8. ผู้ป่วยได้เข้ารับการรักษาและนอนโรงพยาบาล ณ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

เกณฑ์ในการคัดเลือกรออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยเบาหวานชนิดอื่นคือ เบาหวานชนิดที่ 1 และเบาหวานชนิดอื่น ๆ ที่มีสาเหตุจำเพาะ
2. ผู้ป่วยมีอาการป่วยทางโรคจิตเวชซึ่งไม่สามารถให้ความยินยอมในการเข้าร่วมวิจัยได้
3. ผู้ป่วยตั้งครรภ์
4. ผู้ป่วยเคยมีประวัติตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันหรือเรื้อรังหรือมะเร็งตับอ่อน
5. ผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงร่วมกับภาวะเลือดเป็นกรด (Diabetic ketoacidosis) หรือมีภาวะเลือดมีความเข้มข้นสูงจากน้ำตาลในเลือดสูง (Hyperosmolar hyperglycemic state)

ขนาดตัวอย่าง

$$n_1 = \left[ \frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{pq(1+\frac{1}{r})} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1 q_1 + \frac{p_2 q_2}{r}}}{\Delta} \right]^2$$

$$r = \frac{n_2}{n_1}, q_1 = 1 - p_1, q_2 = 1 - p_2$$

$$\bar{p} = \frac{p_1 + p_2 r}{1+r}, \bar{q} = 1 - \bar{p}$$

สูตรคำนวณ sample size สำหรับ testing two independent proportion (ref: Bernad, R. (2000). Fundamentals of biostatistics (5<sup>th</sup> ed.). Duxbery: Thomson learning, 384-385.

$n_1$  = a sample size for a group 1

$p_1$  = a proportion of outcome occurring in a group 1 (treatment group)

$p_2$  = a proportion or outcome occurring in a group 2 (control group)

$k$  = ratio between 2 group ( $n_2/n_1$ )

$\alpha$  = a significance level

$\beta$  = a type II error probability

อ้างอิงข้อการศึกษาจาก Sebastiano Bruno Solerte et al., Sitagliptin Treatment at the Time of Hospitalization Was Associated with Reduced Mortality in Patients with Type 2 Diabetes and COVID-19: A Multicenter, Case-Control, Retrospective, Observational Study: Diabetes Care 2020; 43:2999-3006

$p_1 = 0.18$ ,  $p_2 = 0.37$ , และกำหนดให้  $k = 1$ ,  $\alpha = 0.05$ ,  $\beta = 0.2$

เมื่อคำนวณโดยใช้สูตรดังกล่าว จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่น้อยที่สุดคือ 86 คน ของแต่ละกลุ่ม ทั้งนี้ผู้ทำการวิจัยวางแผนจะศึกษากลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 206 คน ซึ่งหากกลุ่มตัวอย่างไม่สามารถเข้าร่วมวิจัยไม่เกินร้อยละ 20 ของกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด

#### วิธีการหรือสิ่งแทรกแซง

เก็บรวบรวมข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานหรือได้รับการวินิจฉัยเบาหวานขณะที่เข้ารับการรักษาโรคโควิด 19 ของโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ประกอบไปด้วย อายุ เพศ ยาเบาหวานที่ใช้รักษาเดิม สัญญาณชีพ ดัชนีมวลกาย ระดับฮีโมโกลบินเอวันซี ( $HbA_{1c}$ ) ระดับน้ำตาลในเลือด ค่าครีเอตินีน (creatinine) ปริมาณเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ (lymphocyte) ค่าซี-รีแอคทีฟโปรตีน (C-Reactive protein, CRP) ค่าแลคเตตดีไฮโดรจีเนส (lactate dehydrogenase, LDH) โดยรวบรวมจากเวชระเบียนและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย

หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยา sitagliptin หรือการรักษาตามมาตรฐาน (standard of care) เป็นระยะเวลา 1 เดือน จะมีการเก็บข้อมูลอีกครั้ง โดยรวบรวมจากเวชระเบียนและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย และติดตามผู้ป่วยต่อเนื่องไปจนครบ 1 เดือน

สิ่งแทรกแซง เนื่องด้วยมีปัจจัยเสี่ยงอื่นที่พบว่ามีผลต่ออัตราเสียชีวิตและผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ติดเชื้อโควิด 19 ที่ได้รับยาซิดากลิปติน (sitagliptin) เมื่อเทียบกับการรักษาตามมาตรฐาน (standard of care) ซึ่งอาจทำให้ผลลัพธ์คาดเคลื่อนได้

#### เครื่องมือในการสังเกตและการวัด

##### ผลการศึกษา

##### - ผลการศึกษาหลัก (Primary outcomes)

อัตราการเสียชีวิต (Mortality rate)

##### - ผลการศึกษารอง (Secondary outcomes)

1. ผลลัพธ์การเปลี่ยนแปลงทางคลินิก โดยวัดจาก seven-category modified ordinal scale โดยนิยามของการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกที่ดีขึ้นคือ seven-category modified ordinal scale เพิ่มขึ้น  $\geq 2$  คะแนน:

1) Not hospitalized with resumption of normal activities.

2) Not hospitalized, but unable to resume normal activities.

3) Hospitalized not requiring supplemental oxygen.

4) Hospitalized, requiring supplemental oxygen.

5) Hospitalized, requiring nasal high-flow oxygen therapy, non-invasive mechanical ventilation, or both.

6) Hospitalized, requiring ECMO (extra corporeal membrane oxygenation), invasive mechanical ventilation, or both.

7) Death

2. ความเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลในเลือด โดยวัดจาก

2.1 ระดับฮีโมโกลบินเอวันซี ( $HbA_{1c}$ )

2.2 ค่าเฉลี่ยระดับน้ำตาลในเลือด: ประเมินโดยวัดจากระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร (Fasting blood glucose) และระดับน้ำตาลในเลือดระหว่างวันอย่างน้อย 3 ครั้งต่อวัน

3. ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยขณะนอนโรงพยาบาล

3.1 ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล (Duration in days of hospitalization)

4. ความเปลี่ยนแปลงของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

4.1 ค่า lactate dehydrogenase

4.2 ค่า C-Reactive protein

4.3 ปริมาณเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์

4.4 ค่า Procalcitonin

### วิธีดำเนินการทวิวิจัย

1. อธิบายผู้เข้าร่วมวิจัยและให้รับทราบถึงรายละเอียดของการศึกษาและขอความยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย

2. เก็บรวบรวมข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานหรือได้รับการวินิจฉัยเบาหวานขณะที่เข้ารับการรักษาโรคโควิด 19 ของโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ประกอบไปด้วย อายุ เพศ ยาเบาหวานที่ใช้รักษาเดิม สัญญาณชีพความเข้มข้นของออกซิเจนในเลือด ดัชนีมวลกาย ระดับฮีโมโกลบินเอวันซี (HbA<sub>1c</sub>) ระดับน้ำตาลในเลือด ค่า creatinine ปริมาณเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ (lymphocyte), ค่า CRP, ค่า LDH โดยรวบรวมจากเวชระเบียนและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย

3. Randomized allocation & Parallel assignment: เนื่องจากผู้ป่วยมีลักษณะที่แตกต่างกันตามความรุนแรงของตัวโรคโควิด 19 จึงแบ่งผู้ป่วยโดยใช้วิธีการสุ่มแบบแบ่งประเภท (Central randomization stratified by SARs-CoV-2 severity) ซึ่งเพิ่มข้อมูลผู้ป่วยจะถูกจัดเก็บแยกไว้

3.1 แยกผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มอาการน้อย อาการปานกลาง อาการรุนแรง โดยมีเกณฑ์ดังนี้

3.1.1 อาการน้อย (Mild): ผู้ป่วยที่มีอาการที่เข้าได้กับการติดเชื้อโควิด 19 โดยไม่พบว่ามีอาการหอบเหนื่อย หรือพบเอกซเรย์ทรวงอกผิดปกติ

3.1.2 อาการปานกลาง (Moderate): ผู้ป่วยที่พบว่ามีกริดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่าง (Pneumonia) หรือพบเอกซเรย์ทรวงอกผิดปกติโดยที่มีความเข้มข้นของออกซิเจนในเลือด (Oxygen saturation  $\geq 94$  % เมื่อหายใจอากาศธรรมดา)

3.1.3 อาการรุนแรง (Severe): ผู้ป่วยที่มีความเข้มข้นของออกซิเจนในเลือด (Oxygen saturation  $< 94$  % เมื่อหายใจอากาศธรรมดา) หรือมีสัดส่วนแรงดันออกซิเจนในเลือดแดงต่อออกซิเจนในก๊าซที่หายใจเข้า  $< 300$  mmHg (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>), อัตราการหายใจ  $> 30$  ครั้งต่อนาที หรือพบว่าไม่มีปอดมีพยาธิสภาพที่เข้าได้กับโควิด 19 มากกว่าร้อยละ 50 ของปอด

3.2 หลังผู้วิจัยทำการแยกผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มของความรุนแรง ทำการแยกตามระดับ HbA<sub>1c</sub>  $> 7.5$  % หรือ  $\leq 7.5$  %

3.3 ผู้วิจัยสุ่มตัวอย่างตามการแบ่งประชากรก่อนหน้านั้น โดยแบ่งตามสัดส่วนของในประชากรแต่ละกลุ่มจนครบ โดยใช้วิธี Computer random generator ในแต่ละกลุ่มเพื่อความสมดุลในแต่ละกลุ่มย่อย

3.3.1 ให้ลำดับกับผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละคนเพื่อลดปัญหา bias ของผู้ทำวิจัย เนื่องจากเป็น unblinded

3.3.2 ให้การรักษาตามลำดับที่ได้จากกระบวนการสุ่มข้างต้น

3.3.3 ผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งได้รับยา sitagliptin และอินซูลิน ส่วนผู้ป่วยอีกกลุ่มได้รับการรักษาตามมาตรฐาน (standard of care) คือ อินซูลิน ประกอบกับงดยาเบาหวานชนิดกินอื่นที่ได้รับก่อนเข้าโรงพยาบาล โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

ได้รับทราบรายละเอียดของการศึกษาและยินยอมเข้าร่วมงานวิจัยดังกล่าวขนาดยา sitagliptin คือ 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง ในผู้ป่วย creatinine clearance >50 มล./นาทีผู้ป่วย creatinine clearance 30-50 มล./นาทีใช้ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวัน และ creatinine clearance < 30 มล./นาที ใช้ 25 มิลลิกรัมต่อวัน

4. เก็บรวบรวมข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและผลการศึกษาลักษณะระหว่างนอนโรงพยาบาลจนถึงจุดสิ้นสุด (discharge or death)

5. หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยา sitagliptin หรือการรักษาตามมาตรฐาน (standard of care) เป็นระยะเวลา 1 เดือนจะมีการเก็บข้อมูลอีกครั้ง โดยรวบรวมจากเวชระเบียนและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย

6. รวบรวมข้อมูลและนำมาวิเคราะห์ทางสถิติ

7. รายงานและนำเสนอผลการศึกษา

#### สถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่ได้ถูกนำมาวิเคราะห์และแปลผลโดยโปรแกรมสำเร็จรูป Statistical Package for Social Science (SPSS) version 21 จากการศึกษาสรุปข้อมูลเป็นข้อมูลตัวแปรต่อเนื่อง (Continuous variables) แสดงในรูปของ ค่าเฉลี่ย (Mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard Deviation) ส่วนข้อมูลเชิงกลุ่ม (Categorical Data) แสดงในรูปของสัดส่วน (Proportions) โดยใช้การเปรียบเทียบข้อมูลโดย T-test และ Chi-square test ตามลักษณะของข้อมูล เป็นการทดสอบแบบสองทาง (Two-tailed test) โดยกำหนดค่า P-value  $\leq 0.05$  ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

#### จริยธรรมการวิจัย

การศึกษานี้ได้รับอนุญาตให้ทำวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรม (Ethic Committee) โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ ในการทำวิจัย

#### ทุนการวิจัย

ได้รับทุนการวิจัยซึ่งเป็นค่าบริหารโครงการจากโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

#### ผลการศึกษา

##### ข้อมูลประชากรพื้นฐาน

จากการศึกษาวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่ม (randomized controlled trial, open-label) ทำการเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยเบาหวาน หรือได้รับการวินิจฉัยเบาหวานขณะที่เข้ารับการรักษารักษาโรคโควิด 19 ของโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ตั้งแต่เริ่มนอนโรงพยาบาลก่อนได้รับยา sitagliptin หรือการรักษาตามมาตรฐาน (standard of care) และหลังจากที่ได้รับ การรักษาดังกล่าวติดตามเป็นระยะเวลา 1 เดือน ทั้งนี้มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์งานวิจัยทั้งหมด 66 ราย โดยมีข้อมูลลักษณะทั่วไป และผลทางคลินิกเป็นไปตามตารางที่ 1 (Table 1) ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย  $61.33 \pm 12.124$  ปี มีจำนวนผู้ป่วยเพศชายกับผู้ป่วยหญิงใกล้เคียงกัน (ร้อยละ 54.5 และ 45.5 ตามลำดับ) ผลทางคลินิกและผลจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ระดับความรุนแรงของตัวโรคโควิด 19 แบ่งผู้ป่วยโดยใช้วิธี การสุ่มแบบแบ่งประเภท (Central randomization Stratified by SARs-CoV-2 severity) มีผู้ป่วยร้อยละ 45.5 อยู่ในระดับรุนแรง (severe) โดยผู้ป่วยในกลุ่มนี้ร้อยละ 33.3 และ 57.6 ได้รับการรักษาด้วยยา sitagliptin ร่วมกับอินซูลิน และการรักษาตามมาตรฐาน (standard of care) ได้แก่อินซูลินตามลำดับ

## ตารางที่ 1 Characteristics of the patients at baseline

Characteristic	All patients (N = 66)	Sitagliptin + insulin (n = 33)	Insulin (n = 33)	p-Value
Age (years, mean $\pm$ SD)	61.33 $\pm$ 12.124	63.18 $\pm$ 11.873	59.48 $\pm$ 12.271	0.218
Gender				1.000
Female sex, n (%)	30 (45.5%)	15 (45.5%)	15 (45.5%)	
Male sex, n (%)	36 (54.5%)	18 (54.5%)	18 (54.5%)	
สถานะการจำหน่าย				0.725
Death, n (%)	9 (13.6%)	4 (12.1%)	5 (15.2%)	
Improved, n (%)	57 (86.4%)	29 (87.9%)	28 (84.8%)	
Prednisolone				0.531
No, n (%)	12 (18.2%)	7 (21.2%)	5 (15.2%)	
Yes, n (%)	54 (81.8%)	26 (78.8%)	28 (84.8%)	
Dexamethasone				0.835
No, n (%)	25 (37.9%)	12 (36.4%)	13 (39.4%)	
Dexamethasone, n (%)	37 (56.1%)	20 (60.6%)	17 (51.5%)	
DEXASONE, n (%)	4 (6.1%)	1 (3.0%)	3 (9.1%)	
Methylprednisolone				0.076
No, n (%)	9 (13.6%)	7 (21.2%)	2 (6.1%)	
Yes, n (%)	57 (86.4%)	26 (78.8%)	31 (93.9%)	
Tofacitinib				0.160
No, n (%)	64 (97.0%)	33 (100%)	31 (93.9%)	
Yes, n (%)	2 (3.0%)	-	2 (6.1%)	
Tocilizumab				1.000
No, n (%)	60 (90.9%)	30 (90.9%)	30 (90.9%)	
Yes, n (%)	6 (9.1%)	3 (9.1%)	3 (9.1%)	

## ตารางที่ 1 Characteristics of the patients at baseline (ต่อ)

Characteristic	All patients (N = 66)	Sitagliptin + insulin (n = 33)	Insulin (n = 33)	p-Value
<b>Remdesivir</b>				1.000
No, n (%)	64 (97.0%)	32 (97.0%)	32 (97.0%)	
Yes, n (%)	2 (3.0%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	
<b>HB A1C</b>				0.626
Median (Min – Max)	8.000 (0 – 15.3)	8.000 (0 – 13.7)	7.900 (6.1 – 15.3)	
Mean ± SD	8.842 ± 2.5970	8.685 ± 2.8414	9.000 ± 2.3611	
<b>Creatinine</b>				0.908
Median (Min – Max)	0.8950 (0.33 - 7.66)	1.0200 (0.46 - 2.68)	0.7900 (0.33 - 7.66)	
Mean ± SD	1.1068 ± 0.98356	1.1209 ± 0.50907	1.0927 ± 1.30593	
<b>SGPT</b>				0.147
Median (Min – Max)	31.50 (8 - 237)	31.00 (8 – 143)	33.00 (11 - 237)	
Mean ± SD	48.30 ± 47.831	39.70 ± 30.436	56.91 ± 59.732	
<b>SGOT</b>				0.283
Median (Min – Max)	38.00 (10 - 183)	35.00 (11 - 116)	39.00 (10 - 183)	
Mean ± SD	45.71 ± 32.699	41.36 ± 25.483	50.06 ± 38.516	
<b>WBC</b>				0.238
Median (Min – Max)	8855 (2910 - 20590)	8150.00 (3230 - 14080)	9690.00 (2910 - 20590)	
Mean ± SD	8918.64 ± 3784.980	8365.76 ± 3223.523	9471.52 ± 4251.857	
<b>Lymphocyte</b>				0.310
Median (Min – Max)	15.00 (2 - 43)	15.00 (2 - 43)	14.00 (3 - 40)	
Mean ± SD	16.00 ± 10.107	17.27 ± 10.171	14.73 ± 10.035	
<b>CRP</b>				0.129
Median (Min – Max)	57.800 (1 – 272.9)	63.100 (1 – 188.9)	57.200 (4 – 272.9)	
Mean ± SD	76.588 ± 63.0797	64.755 ± 47.7938	88.421 ± 74.2252	

## ตารางที่ 1 Characteristics of the patients at baseline (ต่อ)

Characteristic	All patients (N = 66)	Sitagliptin + insulin (n = 33)	Insulin (n = 33)	p-Value
<b>LDH</b>				0.419
Median (Min – Max)	379.00 (0– 1188)	382.00 (87– 831)	376.00 (0– 1188)	
Mean ± SD	393.11 ± 211.003	371.91 ± 154.123	414.30 ± 256.428	
<b>Ferritin</b>				0.360
Median (Min – Max)	0.00 (0– 1563)	0.00 (0– 1015)	0.00 (0– 1563)	
Mean ± SD	99.98 ± 345.251	60.76 ± 235.876	139.21 ± 428.148	
<b>D-dimer</b>				0.334
Median (Min – Max)	922.00 (0– 45294)	868.00 (281– 31235)	953.00 (0– 45294)	
Mean ± SD	3479.33 ± 8144.457	2503.09 ± 5680.487	4455.58 ± 10025.150	
<b>Ventilator</b>				0.500
On Ventilator, n (%)	10 (15.2%)	4 (12.1%)	6 (18.2%)	
No, n (%)	56 (84.8%)	29 (87.9%)	27 (81.8%)	
<b>O2 Support on admission</b>				0.262
Nasal canula, n (%)	29 (43.9%)	14 (42.4%)	15 (45.5%)	
Room air, n (%)	14 (21.2%)	8 (24.2%)	6 (18.2%)	
High flow, n (%)	14 (21.2%)	8 (24.2%)	6 (18.2%)	
No, n (%)	9 (13.6%)	3 (9.1%)	6 (18.2%)	
<b>Duration of symptoms prior to admission</b>				0.168
Median (Min – Max)	4.00 (1– 13)	5.00 (1– 13)	3.0 (1– 12)	
Mean ± SD	4.83 ± 3.111	5.36 ± 3.362	4.3 ± 2.789	
<b>Diseases severity on admission</b>				0.123
mild, n (%)	15 (22.7%)	10 (30.3%)	5 (15.2%)	
moderate, n (%)	21 (31.8%)	12 (36.4%)	9 (27.3%)	
severe, n (%)	30 (45.5%)	11 (33.3%)	19 (57.6%)	

## ตารางที่ 1 Characteristics of the patients at baseline (ต่อ)

Characteristic	All patients (N = 66)	Sitagliptin + insulin (n = 33)	Insulin (n = 33)	p-Value
<b>statin</b>				0.460
statin, n (%)	27 (40.9%)	12 (36.4%)	15 (45.5%)	
No, n (%)	39 (59.1%)	21 (53.6%)	18 (54.5%)	
<b>diuretic</b>				1.000
diuretic, n (%)	8 (12.1%)	4 (12.1%)	4 (12.1%)	
No, n (%)	58 (87.9%)	29 (87.9%)	29 (87.9%)	
<b>Beta blocker</b>				0.761
Beta blocker, n (%)	13 (19.7%)	7 (21.2%)	6 (18.2%)	
No, n (%)	53 (80.3%)	26 (78.8%)	27 (81.8%)	
<b>antiplatelet</b>				0.773
antiplatelet, n (%)	15 (22.7%)	8 (24.2%)	7 (21.2%)	
No, n (%)	51 (77.3%)	25 (75.8%)	26 (78.8%)	
<b>calcium channel blocker</b>				1.000
CCB, n (%)	24 (36.4%)	12 (36.4%)	12 (36.4%)	
No, n (%)	42 (63.6%)	21 (63.6%)	21 (63.6%)	
<b>ACEI/ARB</b>				0.66
ACEI/ARB, n (%)	21 (31.8%)	14 (42.4%)	7 (21.2%)	
No, n (%)	45 (68.2%)	19 (57.6%)	26 (78.8%)	
<b>Steroid</b>				1.000
Steroid, n (%)	2 (3.0%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	
No, n (%)	64 (97.0%)	32 (97.0%)	32 (97.0%)	

ผลการศึกษาลักษณะพบว่า จากผู้ป่วย 66 ราย มีผู้ป่วยเสียชีวิตเป็นจำนวน 9 ราย โดยเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา sitagliptin ร่วมกับอินซูลิน และการรักษาตามมาตรฐานด้วยอินซูลิน เป็นจำนวน 4 (ร้อยละ 12.1) และ 5 (ร้อยละ 15.2) ราย ตามลำดับ จากผลการวิเคราะห์พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา sitagliptin ร่วมกับอินซูลิน มีโอกาสเสียชีวิตน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานด้วยอินซูลิน แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (Odds ratio 0.772, 95 %CI; 0.188-3.175; p-value = 0.720)

ผลการศึกษารองพบว่า ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในเฉลี่ย 15.52±11.192 วัน และ 15.67±8.627 วัน โดยเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา sitagliptin ร่วมกับอินซูลิน และการรักษาตามมาตรฐานด้วยอินซูลินตามลำดับ ซึ่งไม่มี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.951) และจากการวิจัยพบว่าค่า CRP ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการ

รักษาด้วยยา sitagliptin ร่วมกับอินซูลิน ลดลงร้อยละ 81.81 และกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานด้วยอินซูลิน ลดลง ร้อยละ 72.72 ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ (p-value = 0.384) ในขณะที่ผลลัพธ์การเปลี่ยนแปลง ทางคลินิก โดยวัดจาก seven-category modified ordinal scale โดยนิยามของการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกที่ดีขึ้นคือ seven-category modified ordinal scale เพิ่มขึ้น  $\geq 2$  คะแนนนั้น พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา sitagliptin ร่วมกับอินซูลิน ความเปลี่ยนแปลงทางคลินิก เพิ่มขึ้น  $\geq 2$  เท่ากับ 0 % และการรักษาตามมาตรฐานด้วยอินซูลิน ความ เปลี่ยนแปลงทางคลินิก เพิ่มขึ้น  $\geq 2$  เท่ากับ 3.03 % ซึ่งไม่มี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value, 0.120) (Table 2) ในขณะที่ผลข้างเคียงต่าง ๆ รวมถึงการควบคุม ระดับน้ำตาล (glycemic control) ไม่มีความแตกต่างอย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติ

## ตารางที่ 2 Outcomes in the intention-to-treat population

Outcome	with DM Sitagliptin (n = 33)	Standard of care (n = 33)	Odds ratio (95% CI)	Mean difference (95% CI)	p-Value
In hospital death n (%)	4 (12.1%)	5 (15.2%)	0.772 (0.188–3.175)		0.720
Length of hospital stay					
Median (Min – Max)	13.00 (3– 54)	14.00 (4– 35)			
Mean $\pm$ SD	15.52 $\pm$ 11.192	15.67 $\pm$ 8.627		0.152 (-4.763 to 5.066)	0.951
7 <sup>th</sup> Day CRP ลดลง	27 ราย (81.81%)	24 ราย (72.72%)		14.094 (-18.028 to 46.216)	0.384
seven-category modified ordinal scale เพิ่มขึ้น $\geq 2$	0 ราย (0%)	1 ราย (3.03%)		-0.303 (10.687 to 0.081)	0.120

## อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษาก่อนหน้านี้ได้แนะนำว่า DPP-4 inhibitors ในการลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ COVID-19<sup>(7-10)</sup> อย่างไรก็ตาม การทดลองแบบสุ่มนี้พบว่าในผู้ใหญ่ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลที่ติดเชื้อ COVID-19 และเป็นโรคเบาหวาน การรักษาด้วย sitagliptin ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐาน ไม่สามารถรับอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลหรือเวลาในการนอนโรงพยาบาลอย่างมีนัยสำคัญ

สำหรับเหตุผลที่การศึกษานี้ไม่สามารถแสดงประโยชน์ของยาในกลุ่ม DPP-4 inhibitors ในแง่ของการลดอัตราการเสียชีวิตลงได้ซึ่งแตกต่างจากหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ทำในรูปแบบของ observational studies หรือ case series นั้น อาจเป็นเพราะว่าการศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมน้อยกว่ากลุ่มตัวอย่างที่คำนวณไว้ค่อนข้างมาก ทำให้การศึกษาไม่มีพลังในการตรวจพบความแตกต่างในด้านผลลัพธ์หลักต่อการเสียชีวิต ในขณะที่การเริ่มรับประทาน sitagliptin ในช่วงเวลาของโรคก็อาจจะมีความสำคัญ เนื่องจากมีกลไกสองอย่าง ที่แนะนำสำหรับผลกระทบของ sitagliptin ต่อ COVID-19 โดยอันแรกเป็นการมีปฏิกริยาของไวรัสกับเซลล์โฮสต์ของมนุษย์ และอันที่สองเป็นการมีผลต่อการลดการอักเสบการใช้ในช่วงต้นของการติดเชื้อมักจะเป็นไปในทางที่ดี ในขณะที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังไม่มีการอักเสบหรือมีการเล็กน้อย ในขณะที่การใช้ในช่วงระยะอักเสบที่มีการอักเสบสูงมากขึ้นจะเหมาะสมกับกลไกอันที่สอง แต่เนื่องจากการทดลองในผู้ป่วยที่เข้าโรงพยาบาลเท่านั้น การรักษาในช่วงก่อนอาการไม่เป็นไปตามแนวทางการรักษา เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษาของเราเป็นผู้ป่วยในสภาวะรุนแรง อาจเป็นไปได้ว่าการรักษาผู้ป่วยที่มีเบาหวานและ COVID-19 ในช่วงระยะอาการเล็กน้อย อาจนำไปสู่ผลลัพธ์ที่แตกต่างกันไป<sup>(11)</sup> การใช้ยาเบาหวานยับยั้ง DPP-4 เป็นตัวช่วยยับยั้งการอักเสบในผู้ป่วยที่ไม่มีเบาหวาน อาจนำไปสู่ผลลัพธ์ที่แตกต่างกัน

## สรุปผลการวิจัย

การให้ยา Sitagliptin ในผู้ป่วยโควิด-19 และเบาหวานไม่ได้ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล

## ข้อจำกัดของการศึกษา

จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้น้อยกว่าขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้ค่อนข้างมากเนื่องจากผู้วิจัยต้องดำเนินการทำวิจัยให้เสร็จตามกรอบเวลา ทำให้การศึกษาไม่มีพลังในการตรวจพบความแตกต่างที่เป็นไปได้ในผลลัพธ์หลักต่อการเสียชีวิต

การทดลองเปิดเผย พิจารณาที่จะดำเนินการศึกษาแบบ double-blind control แต่ไม่สามารถทำได้เนื่องจากข้อจำกัดเวลาและงบประมาณ

## ข้อเสนอแนะ

การทำการศึกษาทดลองคลินิกรุ่นขนาดใหญ่และการศึกษาแบบสุ่มกลุ่มควบคุมในอนาคตเพื่อยืนยันผลลัพธ์และเพื่อสำรวจความเป็นไปได้ในการใช้ DPP-4 inhibitors ในช่วงเฝ้าระวังของโรคในผู้ป่วยที่มีและไม่มีเบาหวาน

## เอกสารอ้างอิง

1. Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes—shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2020;41(3):bnaa011.
2. Mirani M, Favacchio G, Carrone F, et al. Impact of Comorbidities and Glycemia at Admission and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes With COVID-19: A Case Series From an Academic Hospital in Lombardy, Italy. *Diabetes Care.* 2020;43(12):3042-9.
3. Solerte SB, D'Addio F, Trevisan R, et al. Sitagliptin Treatment at the Time of Hospitalization Was Associated with Reduced Mortality in Patients with Type 2 Diabetes and COVID-19: A Multicenter, Case-Control, Retrospective, Observational Study. *Diabetes Care.* 2020; 43(12):2999-3006.
4. Scheen AJ. DPP-4 inhibition and COVID-19: From initial concerns to recent expectations. *Diabetes Metab.* 2021;47(2):101213.

5. Silverii GA, Monami M, Cernigliaro A, et al. Are diabetes and its medications risk factors for the development of COVID-19? Data from a population-based study in Sicily. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(2):396-8.
6. Scott LJ. Sitagliptin: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs.* 2017;77(2):209-24.
7. Chen Y, Yang D, Cheng B, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication. *Diabetes Care.* 2020;43(7):1399-407.
8. Solerte SB, Di Sabatino A, Galli M, Fiorina P. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibition in COVID-19. *Acta Diabetol.* 2020;57(7):779-83.
9. Pal R, Banerjee M, Mukherjee S, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor use and mortality in COVID-19 patients with diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis: *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2021;12:2042018821996482.
10. Rakhmat II, Kusmala YY, Handayani DR, et al. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19) - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression: *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(3):777-82.
11. Krejner-Bienias A, Grzela K, Grzela T. DPP4 Inhibitors and COVID-19-Holy Grail or Another Dead End? *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2021;69(1):1.