ยาลดความดันโลหิตและการเกิดโรคเบาหวานในคนไทย

พรพันธ์ เฉลิมรัมย์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาการบริหารบริการสุขภาพ คณะเภสัชศาสตร์
มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
ปีการศึกษา 2561

ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

ANTIHYPERTENSIVE DRUGS AND NEW ONSET DIABETES IN THAI

PORNPUN CHALERMRUM

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE REQUIREMENTS
FOR THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE
MAJOR IN HEALTH CARE MANAGEMENT
FACULTY OF PHARMACEUTICAL SCIENCES
UBON RATCHATHANI UNIVERSITY
ACADEMIC YEAR 2018

COPYRIGHT OF UBON RATCHATHANI UNIVERSITY

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์เรื่อง “ยาลดความดันโลหิตและการเกิดโรคเบาหวานในคนไทย” สำเร็จลุล่วง ด้วยความอนุเคราะห์ ของ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.แสวง วัชระธนกิจ อาจารย์ที่ปรึกษา ผู้ให้คำปรึกษาและผลักดันให้ผู้วิจัยจัดทำวิทยานิพนธ์จนสำเร็จ นอกจากนี้ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.น้องเล็ก คุณวราดิศัย ประธานกรรมการสอบ และนายแพทย์พิสิษฐ์ เวชกามา กรรมการสอบ สำหรับการให้คำแนะนำ ตรวจทานข้อบกพร่องต่าง ๆ ด้วยความละเอียดถี่ถ้วน ผู้วิจัยใคร่ขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอกราบขอบพระคุณมารดาและขอบคุณครอบครัวของผู้วิจัย ที่อยู่เคียงข้างคอยสนับสนุนและให้กำลังใจในการทำวิทยานิพนธ์ ตลอดจนผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องทุกท่าน ที่ได้ให้ความช่วยเหลืออันดียิ่ง จึงขอกราบขอบพระคุณ ณ โอกาสนี้

พรพันธ์ เฉลิมรัมย์
ผู้วิจัย

บทคัดย่อ

เรื่อง : ยาลดความดันโลหิตและการเกิดโรคเบาหวานในคนไทย

ผู้วิจัย : พรพันธ์ เฉลิมรัมย์

ชื่อปริญญา : วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชา : การบริหารบริการสุขภาพ

อาจารย์ที่ปรึกษา : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.แสวง วัชระธนกิจ

คำสำคัญ : ยาลดความดันโลหิต, การเกิดโรคเบาหวาน, คนไทย

โรคเบาหวานอาจมีสาเหตุมาจากหลายปัจจัย หนึ่งในปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานคือยาลดความดันโลหิต อย่างไรก็ตามในประเทศไทยยังไม่มีรายงานการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของยาลดความดันโลหิตกับการเกิดโรคเบาหวาน ดังนั้นผู้วิจัยจึงทำการศึกษาความสัมพันธ์ของการได้รับยาลดความดันโลหิตกับการเกิดโรคเบาหวานในคนไทย

การศึกษาโคฮอร์ทแบบย้อนหลังนี้ใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วยในจังหวัดอุบลราชธานี ระหว่าง 1 มกราคม 2550 ถึง 31 ธันวาคม 2558 โดยทำการคัดเลือกผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงรายใหม่ ที่มีอายุตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไป จากรหัส ICD 10 (รหัส I10-I15) ร่วมกับการได้รับยาลดความดันโลหิต โดยแบ่งกลุ่มยาลดความดันโลหิตเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ 1) ACEI-based regimen 2) thiazide-based regimen และ 3) combined thiazide-ACEI based regimen หลังจากนั้นติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 6 ปี หรือจนกระทั่งเกิดโรคเบาหวาน (ICD 10: E10-E14) และวิเคราะห์ข้อมูลโดย multivariate time varying covariate cox regression เพื่อควบคุมตัวแปรกวน ได้แก่ อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย ระดับไขมันในเลือด ระดับความดันโลหิต และการใช้ยาลดไขมันกลุ่ม statin พร้อมทั้งวิเคราะห์ข้อมูลโดย propensity score แบบตัวแปรร่วม เพื่อควบคุมอิทธิพลของตัวแปรกวนจากข้อบ่งใช้ หาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานในผู้ป่วยที่ได้รับยา thiazide-based regimen หรือ combined thiazide-ACEI based regimen โดยกำหนดให้ผู้ป่วยที่ได้รับยา ACEI-based regimen เป็นกลุ่มอ้างอิง

จากผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงรายใหม่ที่เข้าเกณฑ์การศึกษาจำนวน 3,689 ราย พบว่า ผู้ป่วยจำนวน 396 รายเกิดโรคเบาหวาน โดยผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา ACEI-based regimen thiazide-based regimen และ combined thiazide-ACEI based regimen เกิดโรคเบาหวานร้อยละ 11.06 ร้อยละ 14.17 และร้อยละ 14.17 ตามลำดับ เมื่อทำการควบคุมตัวแปรกวน พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา thiazide-based regimen (HR_{adj}=1.616, 95% CI: 1.011-2.586) ดรรชนีมวลกายที่สูงขึ้น (HR_{adj}=1.070, 95% CI: 1.018-1.125) ระดับความดันโลหิตซิสโตลิค ≥ 140 มิลลิเมตรปรอท

(HR_{adj}=1.687, 95% CI: 1.095-2.597) ระดับโคเลสเตอรอลรวม ≥ 240 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (HR_{adj}=2.043, 95% CI: 1.123-3.715) ระดับไตรกลีเซอไรด์ ≥ 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (HR_{adj}=1.812, 95% CI: 1.222–2.686) มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ทุกตัวแปรมีค่า p-value < 0.05) แต่เมื่อทำการควบคุมอิทธิพลของตัวแปรกวนจากข้อบ่งใช้ด้วยค่า propensity score แบบตัวแปรร่วม พบว่า ดรรชนีมวลกายที่สูงขึ้น (HR_{adj}=1.059, 95% CI: 1.007-1.113) ระดับความดันโลหิตซิสโตลิค ≥ 140 มิลลิเมตรปรอท (HR_{adj}=1.865; 95% CI, 1.206-2.885) มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value<0.05)

โดยสรุป การได้รับยาลดความดันโลหิตในกลุ่มที่ศึกษาไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวาน หากแต่ดัชนีมวลกายที่สูงขึ้นและระดับความดันโลหิตซิสโตลิคตั้งแต่ 140 มิลลิเมตรปรอทขึ้นไป มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานในคนไทยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ABSTRACT

TITLE : ANTIHYPERTENSIVE DRUGS AND NEW ONSET DIABETES IN THAI.
AUTHOR : PORNPUN CHALERMRUM
DEGREE : MASTER OF SCIENCE
MAJOR : HEALTH SERVICE MANAGEMENT
ADVISOR : ASST. PROF. SAWAENG WATCHARATHANAKIJ, Ph.D.
KEYWORDS : ANTIHYPERTENSIVE DRUGS, NEW ONSET DIABETES, THAI

Diabetes has many related risk factors. One of these risk factor was antihypertensive drugs. However, the evidence about antihypertensive drugs and new-onset of diabetes (NOD) in Thai patients with hypertension has not been studied. The purpose of this study was to investigate the relationship between antihypertensive drugs and NOD among Thai patients with hypertension.

This retrospective cohort study used data from electronic medical records in Ubon Ratchathani from 1 January 2007 through 31 December 2015. Newly diagnosed hypertensive patients aged ≥20 years old were identified using ICD 10 code (I10-I15) and receiving antihypertensive drugs classified as ACEI-based regimen, thiazide-based regimen and combined thiazide-ACEI based regimen. They were followed up for 6 years or until development of NOD (ICD10, E10-E14). Multivariate time varying covariate cox regression was used to adjust potential confounders including age, sex, body mass index (BMI), lipid profiles, blood pressure and statin use. Propensity score as a covariate was used to control for confounding by indication. The risk of NOD among thiazide-based regimen, combined thiazide-ACEI based regimen were determined by using ACEI-based regimen as a control group.

Of 3,689 hypertensive patients enrolled, only 396 patients developed NOD during 6-years follow-up period. Incidence of NOD among ACEI-based regimen users, thiazide-based regimen users and combined regimen users were 11.06%, 14.17% and 14.17% respectively. After adjusting for confounding factors, thiazide-based regimen (HR_{adj}=1.616, 95% CI: 1.011-2.586), higher BMI (HR_{adj}=1.070, 95% CI: 1.018-1.125), systolic BP ≥ 140 mmHg (HR_{adj} = 1.687, 95% CI: 1.095-2.597), triglyceride ≥200 mg/dL

(HR_{adj}=1.812, 95% CI: 1.222-2.686), total cholesterol ≥ 240 mg/dL (HR_{adj}=2.043, 95% CI: 1.123-3.715) were statistically significant associated with NOD (all p-value<0.05). After controlling for confounding by indication by using propensity score as a covariate, only higher BMI (HR_{adj}=1.059, 95% CI: 1.007-1.113) systolic BP ≥ 140 mmHg (HR_{adj}=1.865, 95% CI: 1.206-2.885) were statistically significant associated with NOD (p-value<0.05).

In conclusion, thiazide-based regimen and combined thiazide-ACEI regimen were not associated with NOD. Higher BMI and systolic BP ≥ 140 mmHg were associated with a significant increase in the risk of NOD in Thais.

สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	**ก**
บทคัดย่อภาษาไทย	**ข**
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	**ง**
สารบัญ	**ฉ**
สารบัญตาราง	**ซ**
สารบัญภาพ	**ฌ**
คำอธิบายสัญลักษณ์และอักษรย่อ	**ญ**
บทที่ 1 บทนำ	
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
1.2 วัตถุประสงค์การวิจัย	3
1.3 คำถามงานวิจัย	3
1.4 สมมติฐานการวิจัย	3
1.5 ขอบเขตการวิจัย	3
1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	4
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	
2.1 โรคเบาหวาน	5
2.2 ยาลดความดันโลหิต	7
2.3 ยาลดความดันโลหิตและการเกิดโรคเบาหวาน	9
2.4 ยาลดความดันโลหิตและกลไกการเกิดโรคเบาหวาน	11
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	
3.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง	13
3.2 ตัวแปรที่ศึกษา	14
3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย	14
3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูล	14
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล	16
บทที่ 4 ผลการวิจัย	
4.1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มศึกษา	19
4.2 ยาลดความดันโลหิตและการเกิดโรคเบาหวาน	22

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
4.3 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวาน	25
บทที่ 5 สรุปผล และอภิปรายผล	
5.1 สรุปผลการวิจัย	28
5.2 อภิปรายผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ	29
เอกสารอ้างอิง	**33**
ประวัติผู้วิจัย	**42**

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
2.1	ยาลดความดันโลหิตที่มีในประเทศไทย	8
3.1	แผนการเก็บข้อมูล	18
4.1	ลักษณะทั่วไปของกลุ่มศึกษาแยกตามการเกิดโรคเบาหวาน	21
4.2	ลักษณะทั่วไปของกลุ่มศึกษาแยกตามการได้รับยาลดความดันโลหิต	21
4.3	อัตราการเกิดโรคเบาหวานตามกลุ่มยาลดความดันโลหิต	23
4.4	Hazard ratio ของตัวแปรเชิงทวิต่อการเกิดโรคเบาหวาน	24
4.5	Hazard ratio ของตัวแปรเชิงพหุต่อการเกิดโรคเบาหวาน	26

สารบัญภาพ

ภาพที่		หน้า
4.1	ผังการไหลการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าศึกษา	20

คำอธิบายสัญลักษณ์และอักษรย่อ

สัญลักษณ์และอักษรย่อ	ความหมาย
y	ปี
SD	ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
Kg/m^2	กิโลกรัมต่อตารางเมตร
mmHg	มิลลิเมตรปรอท
mg/dL	มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

บทที่ 1
บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคเบาหวานเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของโลก ในปี พ.ศ. 2557 มีผู้ป่วยเบาหวานทั่วโลก จำนวน 387 ล้านคน [1] โดยมีความชุกร้อยละ 9 ของประชากรที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป และมีจำนวนผู้ป่วยเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ในทุกประเทศทั่วโลก [2] สหพันธ์เบาหวานนานาชาติ (International Diabetes Federation; IDF) คาดการณ์ว่าในปี พ.ศ. 2578 จะมีผู้ป่วยเบาหวานเพิ่มขึ้นเป็น 592 ล้านคน โดยร้อยละ 77 ของผู้ป่วยเบาหวานอาศัยอยู่ในประเทศที่มีรายได้น้อยถึงปานกลาง ในปี พ.ศ. 2557 มีผู้เสียชีวิตอันเนื่องมาจากโรคเบาหวานทั่วโลก ประมาณ 4.9 ล้านคน โดยในทุก ๆ 7 วินาทีจะมีผู้ที่เสียชีวิตจำนวน 1 ราย [1] ทั้งนี้ ผู้ที่เสียชีวิตจากโรคเบาหวานมากกว่าร้อยละ 80 อาศัยอยู่ในประเทศที่มีรายได้น้อยถึงปานกลาง [2] และค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาโรคเบาหวานมีมูลค่าสูงถึง 612 ล้านล้านเหรียญสหรัฐ คิดเป็นร้อยละ 11 ของค่าใช้จ่ายด้านสุขภาพ [1]

ในประเทศไทย โรคเบาหวานนับเป็นโรคเรื้อรังที่เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญ โดยโรคเบาหวานเป็น 1 ใน 10 อันดับแรกที่เป็นสาเหตุการเสียชีวิต โดยโรคเบาหวานเป็นโรคที่เป็นสาเหตุการเสียชีวิตเป็นอันที่ 7 รองจากโรคหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง โรคติดเชื้อระบบหายใจส่วนล่าง การบาดเจ็บทางถนน โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง และ การติดเชื้อเอชไอวี/โรคเอดส์ ตามลำดับ [3] อย่างไรก็ตาม โรคเบาหวานเองยังเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนอันนำไปสู่โรคหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมองได้ รวมทั้ง ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางตา ภาวะแทรกซ้อนทางไต ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท [4] จากข้อมูลขององค์การอนามัยโลก พบว่า ในประเทศไทยโรคเบาหวานและโรคหลอดเลือดก่อให้เกิดการสูญเสียปีสุขภาวะเป็นอันดับแรก [3] และ ก่อให้เกิดการสูญเสียปีสุขภาวะเป็นอันดับที่ 7 ในเพศชาย และอันดับหนึ่งในเพศหญิง [4] ในปี พ.ศ. 2557 อัตราความชุกของโรคเบาหวานอยู่ที่ร้อยละ 8.45 ของประชากร [5] มีผู้ป่วยเบาหวาน จำนวน 3.2 ล้านคน และในปี พ.ศ. 2578 มีการคาดการณ์ว่า ประเทศไทยจะมีผู้ป่วยเบาหวานเพิ่มขึ้น เป็นจำนวนทั้งสิ้นประมาณ 4.3 ล้านคน [6] และในระยะเวลาเพียง 9 เดือน ระหว่างเดือนตุลาคม 2557-มิถุนายน 2558 มีผู้ที่เสียชีวิตจากโรคเบาหวาน เป็นจำนวน ทั้งสิ้น 157,990 ราย [7] และ ค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคเบาหวานมีมูลค่าสูงถึง 48,000 ล้านบาทต่อปี [8]

จากที่กล่าวข้างต้น โรคเบาหวานเป็นโรคที่ส่งผลกระทบต่อทั้งสุขภาพอนามัย และเศรษฐกิจของประเทศ ดังนั้น กระทรวงสาธารณสุข จึงมีความพยายามอย่างยิ่งที่จะป้องกันและควบคุม

โรคเบาหวาน โดยกำหนดยุทธศาสตร์ในการลดจำนวนผู้ป่วยเบาหวานรายใหม่และควบคุมโรคเบาหวานให้อยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสมเพื่อป้องกันโรคแทรกซ้อนที่จะเกิดขึ้น [9] นอกจากนี้สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติได้สรรจัดเงินแก่หน่วยบริการ เพื่อป้องกัน ควบคุมและรักษาโรคเบาหวานและความดันโลหิตสูง ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2553 เป็นต้นมา และในปีงบประมาณ 2558 มีการจัดสรรเงินเพื่อใช้ในการบริหารจัดการโรคเบาหวานและความดันโลหิตสูง เป็นจำนวน 908,000 บาท [10]

ทั้งนี้ ในการป้องกันการเกิดโรคเบาหวานนั้น มีความจำเป็นอย่างยิ่งในการลดปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดโรคเบาหวาน อันได้แก่ พันธุกรรม การบริโภคอาหารที่ไม่ถูกหลักโภชนาการ ไม่ออกกำลังกาย น้ำหนักตัวมากเกินไป การได้รับสารอาหารไม่เพียงพอระหว่างตั้งครรภ์ การมีอายุเพิ่มขึ้น ความดันโลหิตสูง การมีภาวะเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์ เชื้อชาติ โดยคนผิวดำมีความเสี่ยงในการเกิดเบาหวานมากกว่าคนผิวขาว รวมถึงการใช้ยาบางชนิด สำหรับโรคเบาหวานชนิดที่ 2 สามารถป้องกันได้ โดยการควบคุมอาหารและการออกกำลังกายสม่ำเสมอ ควบคุมน้ำหนักให้อยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสม ตรวจความดันโลหิตและระดับน้ำตาลในเลือด ตลอดจน หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น เพื่อลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวาน [11-12]

นอกจากปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวข้างต้น ยารักษาโรคความดันโลหิตสูงอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวาน ดังรายงานการศึกษาวิจัยทางคลินิก พบว่า ผู้ที่ใช้ยาลดความดันโลหิตในกลุ่มยา Diuretics เกิดโรคเบาหวานในระหว่างการศึกษาวิจัย และยา Diuretics มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวาน [13]

เมื่อทำการเปรียบเทียบความสัมพันธ์ของการเกิดโรคเบาหวานของยาลดความดันโลหิตในกลุ่มต่าง ๆ โดยกำหนดให้กลุ่มยา Diuretics เป็นกลุ่มอ้างอิง พบว่า ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาลดความดันโลหิต ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม Angiotensin II receptor blockers ยากลุ่ม Angiotensin converting enzyme blockers และยากลุ่ม Calcium channel blockers มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม Diuretics [14] และในการศึกษาแบบ cohort study พบว่า ยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม Diuretics และยากลุ่ม Beta blockers มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวาน [15-17]

ทั้งนี้ ในการพิจารณาเลือกใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยให้เกิดประโยชน์สูงสุดนั้น จำเป็นต้องคำนึงถึงทั้งประสิทธิภาพการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาร่วมกัน อย่างไรก็ตาม การศึกษาความสัมพันธ์ของยาลดความดันโลหิตกับการเกิดโรคเบาหวานข้างต้นนั้น มีการศึกษาในคนอเมริกัน ยุโรป และเอเชีย ในกลุ่มคนเอเชียนั้น มีการศึกษาในคนจีน ฮ่องกง สิงคโปร์ มาเลเซีย ไต้หวัน โดยส่วนใหญ่ทำการศึกษาในคนไต้หวัน [15-17] ส่วนในประเทศไทยยังไม่มีรายงานการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของการใช้ยาลดความดันโลหิตกับการเกิดโรคเบาหวานแต่อย่างใด ดังนั้น

ผู้วิจัยจึงมุ่งเน้นที่จะศึกษาความสัมพันธ์ของการใช้ยาลดความดันโลหิตกับการเกิดโรคเบาหวานในกลุ่มประชากรที่เป็นคนไทย

1.2 วัตถุประสงค์การวิจัย

1.2.1 เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของการใช้ยาลดความดันโลหิตกลุ่มต่างๆกับการเกิดโรคเบาหวาน

1.2.2 เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวาน

1.3 คำถามงานวิจัย

การใช้ยาลดความดันโลหิต thiazide based regimen และ combined thiazide–ACEI based regimen มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวาน หรือไม่ อย่างไร เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาลดความดันโลหิตกลุ่ม ACEI based regimen

1.4 สมมติฐานการวิจัย

1.4.1 การใช้ยาลดความดันโลหิต thiazide based regimen และ combined thiazide–ACEI based regimen มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวาน

1.4.2 ยาลดความดันโลหิตโลหิต thiazide based regimen และ combined thiazide–ACEI based regimen มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวาน แตกต่างกัน

1.5 ขอบเขตการวิจัย

การวิจัยนี้มุ่งศึกษาความสัมพันธ์ของการใช้ยาลดความดันโลหิตกับการเกิดโรคเบาหวาน โดยมีขอบเขตการวิจัย ดังนี้

1.5.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรที่ใช้ในการวิจัยเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งใช้ยาลดความดันโลหิตในโรงพยาบาลชุมชน จังหวัดอุบลราชธานี

1.5.2 ตัวแปรที่ใช้ในการวิจัย

1.5.2.1 ตัวแปรต้น ได้แก่ การใช้ยาลดความดันโลหิต

1.5.2.2 ตัวแปรตาม ได้แก่ การเกิดโรคเบาหวาน

1.5.2.3 ตัวแปรควบคุม ได้แก่ เพศ การมีประวัติเบาหวานในครอบครัว การใช้ยาลดไขมันกลุ่ม Statins การเป็นโรคกลุ่มอาการถุงน้ำดีในรังไข่ อายุ ดัชนีมวลกาย ระดับน้ำตาลในเลือด ระดับไขมันในเลือด ค่าความดันโลหิต

1.5.3 ระยะเวลาที่ใช้ในการวิจัย พฤษภาคม 2558–มีนาคม 2559

1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1.6.1 ทราบอุบัติการณ์และความสัมพันธ์ของการใช้ยาลดความดันโลหิตกับการเกิดเบาหวานในคนไทย

1.6.2 มีข้อมูลประกอบการพิจารณาเลือกใช้ยาลดความดันโลหิตอย่างมีประสิทธิภาพ

บทที่ 2
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 โรคเบาหวาน

โรคเบาหวานเป็นกลุ่มโรคที่เกิดจากความผิดปกติของการเผาผลาญสารอาหาร ก่อให้เกิดระดับน้ำตาลในเลือดสูง อันเนื่องมาจากความผิดปกติของการหลั่งอินซูลิน หรือความผิดปกติของการทำหน้าที่ของอินซูลิน โดยอาจเกิดเพียงอย่างใดอย่างหนึ่ง หรืออาจเกิดจากความผิดปกติทั้งสองอย่างร่วมกัน ภาวะที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงเป็นเวลานาน มีความสัมพันธ์กับการเสื่อมของอวัยวะโดยเฉพาะตา ไต เส้นประสาท หัวใจและหลอดเลือด [19]

สมาคมโรคเบาหวานสหรัฐอเมริกา (America Diabetes Association, ADA) ได้ทำการจัดแบ่งประเภทโรคเบาหวานตามสาเหตุของการเกิดโรค เป็น 4 ชนิด ดังนี้ [19-20]

(1) โรคเบาหวานชนิดที่ 1 (Type 1 diabetes mellitus) เป็นผลจากการทำลายเบต้าเซลล์ที่ตับอ่อนจากภูมิคุ้มกันของร่างกาย ส่วนใหญ่พบในชนชาติเอเชีย แอฟริกา คนอายุน้อย รูปร่างไม่อ้วน มีอาการปัสสาวะมาก กระหายน้ำ ดื่มน้ำมาก อ่อนเพลีย น้ำหนักลด อาจจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและรุนแรง

(2) โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 diabetes mellitus) เกิดจากภาวะดื้อต่ออินซูลินร่วมกับความบกพร่องในการผลิตอินซูลิน มักพบในคนที่มีอายุ 30 ปีขึ้นไป รูปร่างท้วมหรืออ้วน อาจไม่มีอาการผิดปกติหรืออาจมีอาการของโรคเบาหวาน อาการมักไม่รุนแรงและค่อยเป็นค่อยไป มักมีประวัติโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในพ่อ แม่ พี่ หรือน้อง ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานเพิ่มขึ้นเมื่อมีอายุมากขึ้น มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น การขาดการออกกำลังกาย ผู้หญิงที่มีประวัติการเป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ผู้ที่เป็นโรคความดันโลหิตสูง และผู้ที่มีระดับไขมันในเลือดผิดปกติ

(3) โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (Gestational diabetes mellitus) เป็นโรคเบาหวานที่ตรวจพบจากการทำ glucose tolerance test ในหญิงมีครรภ์ ซึ่งภาวะนี้มักจะหายไปหลังคลอด

(4) โรคเบาหวานที่มีสาเหตุจำเพาะ (Specific type of diabetes due to other cause) เป็นโรคเบาหวานที่มีสาเหตุชัดเจน ได้แก่ โรคเบาหวานที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม เช่น neonatal diabetes หรือ maturity onset diabetes of the young โรคเบาหวานที่เกิดจากความผิดปกติของตับอ่อน เช่น cystic fibrosis ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ จากยา จากการติดเชื้อ จากปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน เป็นต้น

2.1.1 ปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดโรคเบาหวาน มีดังนี้

2.1.1.1 อายุ อายุมีความสัมพันธ์การเกิดโรคเบาหวานโดยผู้ที่มีอายุมากขึ้นมีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานเพิ่มขึ้น [21]

2.1.1.2 เพศ เพศชายมีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานมากกว่าเพศหญิง [21]

2.1.1.3 ภาวะอ้วน ผู้ที่มีภาวะอ้วนมีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานมากกว่าผู้ที่มีน้ำหนักอยู่ในเกณฑ์ปกติ และความสัมพันธ์ของการเกิดโรคเบาหวานกับดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) มีความสัมพันธ์แบบแปรผันโดยตรง [21-23]

2.1.1.4 ภาวะความดันโลหิตสูง ผู้ที่มีภาวะ prehypertension มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานมากกว่าผู้ที่มีความดันโลหิตอยู่ในเกณฑ์ปกติสูงถึง 2.2 เท่า [24-25] นอกจากนี้ ผู้ที่มีภาวะความดันโลหิตสูงมีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานมากกว่าผู้ที่มีภาวะ prehypertension และผู้ที่มีความดันโลหิตปกติ [25]

2.1.1.5 เชื้อชาติ ผู้ที่เป็น African American มีอุบัติการณ์การเกิดโรคเบาหวานมากกว่า White American Asians [26-27] และผู้ที่เป็น Pacific islander มีอุบัติการณ์การเกิดโรคเบาหวานมากกว่า ชาวญี่ปุ่น ชาวจีนและชาวฟิลิปปินส์ [28]

2.1.1.6 ประวัติการเป็นเบาหวานในครอบครัว ผู้ที่มีพ่อ แม่ พี่ น้อง เป็นเบาหวานมีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานมากกว่าผู้ที่ไม่มีญาติเป็นเบาหวาน 2.7 เท่า และหากพ่อและแม่เป็นเบาหวานจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานมากกว่าผู้ที่พ่อและแม่ไม่เป็นเบาหวานสูงถึง 5 เท่า [29]

2.1.1.7 ระดับไขมันในเลือด ผู้ที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานมากกว่าผู้ที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ปกติถึง 2 เท่า และเมื่อปล่อยให้ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงกว่าปกติมาก มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานมากกว่าผู้ที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงถึง 12 เท่า [30] นอกจากนี้ผู้ที่มีระดับ ระดับแอลดีแอล คลอเรสเตอรอล (LDL cholresterol, LDL c) ต่ำมีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานมากกว่าผู้ที่มีระดับ ระดับแอลดีแอล คลอเรสเตอรอล สูง [31]

2.1.1.8 ระดับน้ำตาลในเลือด (Plasma glucose) ผู้ที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงมีความเสี่ยงในการเกิดเบาหวานมากกว่าผู้ที่มีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำกว่า [32]

2.1.1.9 การเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ผู้หญิงที่มีประวัติการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีอุบัติการณ์การเกิดเบาหวานมากกว่าผู้ที่ไม่มีภาวะดังกล่าว [33]

2.1.1.10 โรคกลุ่มอาการถุงน้ำในรังไข่ (polycystic ovarian syndrome) ผู้ที่เป็นโรคกลุ่มอาการถุงน้ำในรังไข่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานมากกว่าผู้ที่ไม่เป็นโรคดังกล่าว โดยเฉพาะผู้ที่มีดัชนีมวลกาย มากกว่า 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร จะมีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานมากกว่าคนปกติถึง 2 เท่า [34]

2.1.1.11 การใช้ยา ผู้ที่ใช้ยาลดไขมันกลุ่ม statin ที่มีความแรงสูง (high potency) มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานมากกว่าผู้ที่ได้รับยาที่มีความแรงต่ำ (low potency) [35] นอกจากนี้ ผู้ที่ใช้ยาลดความดันโลหิตมีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานมากกว่าผู้ที่ไม่ใช้ยาดังกล่าว [16-18]

2.2 ยาลดความดันโลหิต

ยาลดความดันโลหิต สามารถแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ได้ 6 กลุ่ม [36] ดังนี้

2.2.1 Diuretics เป็นยาที่ออกฤทธิ์ต่อไต ยับยั้งการดูดกลับของโซเดียมจากท่อไต ทำให้ร่างกายสูญเสียน้ำและเกลือแร่ทางปัสสาวะมากขึ้น

2.2.2 Sympatholytic agents เป็นยาที่มีผลในการลด total peripheral resistance (TPR) ลดการทำงานของหัวใจ เพิ่ม venous capacitance โดยยาในกลุ่มนี้ สามารถแยกย่อยตามตำแหน่งการออกฤทธิ์ เป็น 4 กลุ่ม คือ 1) Central acting sympatholytic agent 2) Postganglion neuron blocking agents 3) Autonomic ganglion blocking agents และ 4) Receptor blockers โดยแยกย่อยเป็น 2 ชนิด คือ Alpha blockers และ Beta blockers

2.2.3 Direct vasodilators ยากลุ่มนี้มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด arterioles โดยตรง ทำให้ TPR ของร่างกายลดลง ยาบางชนิดในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดดำร่วมด้วย ส่งผลให้ venous capacitance เพิ่มขึ้น venous return และ cardiac output ลดลง

2.2.4 Calcium channel blockers (CCBs) ยากลุ่มนี้มีฤทธิ์กันการนำ Ca^{2+} เข้าสู่เซลล์ โดยปิดกั้นการนำ Ca^{2+} เข้าสู่เซลล์ทาง L type voltage gated calcium channel ทำให้ระดับ Ca^{2+} อิสระภายในเซลล์ลดลง ส่งผลให้การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดและกล้ามเนื้อหัวใจลดลง

2.2.5 Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) ยากลุ่มนี้มีผลยับยั้งการทำงานของ renin angiotensin system โดยยับยั้งการทำงานของ angiotensin converting enzyme ทำให้ระดับ angiotensin ในพลาสมาลดลง ส่งผลให้ arterioles และหลอดเลือดดำขยายตัว ลดการหลั่งของ aldosterone จากต่อมหมวกไต รวมทั้ง มีผลยับยั้งการเปลี่ยน bladykinin ไปเป็น inactive metabolite ทำให้ระดับ bladykinin ในร่างกายเพิ่มขึ้น ก่อให้เกิดการปลดปล่อย nitric oxide และ prostacyclin ส่งผลให้หลอดเลือดขยายตัว

2.2.6 Angiotensin II receptor blockers (ARBs) ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งการเปลี่ยน angiotensin I ไปเป็น angiotensin II โดยออกฤทธิ์ปิดกั้นที่ angiotensin receptor subtype 1

ในประเทศไทยมียาลดความดันโลหิตหลากหลายชนิด ที่ใช้ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง (ตารางที่ 2.1)

ตารางที่ 2.1 ยาลดความดันโลหิตที่มีในประเทศไทย [37]

กลุ่มยา	ชนิดยา
Diuretics	Amiloride, Indapamide, Hydrochlorothiazide, Furosemide, Tolvaptan, Spironolactone
Sympatholytic agents	
-Centrally acting sympatholytic agents	Methyldopa, Clonidine
-Autonomic ganglion blocking agents	Trimethaphan
-Postganglion neuron blocking agents	Reserpine, Guanethidine
-Receptor blockers	
Alpha blockers	Prazosin, Tetrazosin, Doxazosin, Phentolamine, Phenoxybenzamine.
Beta blockers	Atenolol, Bisoprolol, Carvedilol, Labetalol, Metoprolol, Nebivolol, Propranolol,
Direct vasodilators	Hydralazine, Minoxidil, Sodium nitroprusside, Diazoxide
Calcium channel blockers	Nifedipine, Amlodipine, Nicardipine, Ditilazem, Nitrendipine, Felodipine, Verapamil, Manidipine, Lercanidipine
Angiotensin converting enzyme inhibitors	Enalapril, Captopril, Perindopril, Lisinopril, Ramipril, Imidapril
Angiotensin II receptor blockers	Irbesartan, Candesartan, Valsartan, Losartan, Azilsartan, elmisarta, Olmesartan

อนึ่ง ในปัจจุบันยาลดความดันโลหิตที่นิยมใช้ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง ได้แก่ ยาในกลุ่ม diuretics (thiazide diuretics) ยากลุ่ม calcium channel blockers ยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors และ ยากลุ่ม angiotensin II receptor blockers [38]

2.3 ยาลดความดันโลหิตและการเกิดโรคเบาหวาน

จากข้อมูลการศึกษาวิจัยทางคลินิก (Clinical trial) ในการศึกษาวิจัยประสิทธิภาพของยาลดความดันโลหิต พบว่า การเกิดโรคเบาหวาน เป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse events) ที่เกิดขึ้นขณะใช้ยา valsartan amlodipine ramipril ยากลุ่ม diuretics ยากลุ่ม beta blockers และยา transdopril [39-41] และจากการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่า ยาลดความดันโลหิต มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวาน โดยผู้ที่ได้รับยากลุ่ม diuretics และ beta blockers มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานมากกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยา หากแต่ผู้ที่ได้รับยากลุ่ม ARBs ACEIs และ CCBs กลับมีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานน้อยกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยาดังกล่าว [15]

นอกจากนี้ เมื่อทำการเปรียบเทียบการเกิดโรคเบาหวานของผู้ที่ได้รับยากลุ่ม ARBs ACEIs และ CCBs กับยากลุ่ม diuretics พบว่า ผู้ที่ได้รับยาดังกล่าวมีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานน้อยกว่าผู้ที่ได้รับยากลุ่ม diuretics อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [15] เช่นเดียวกับการศึกษาของ Lan Shen et al. (2013) [14] พบว่า ในผู้ป่วยที่มีภาวะ impaired glucose tolerance ร่วมด้วย ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย diuretics มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานมากว่าผู้ที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาดังกล่าว

อนึ่ง การศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่าง diuretics และการเกิดโรคเบาหวานข้างต้น ไม่ได้กำหนดผลลัพธ์ (outcomes) การเกิดโรคเบาหวานไว้เป็น primary outcomes ตั้งแต่แรก ดังนั้น ผลที่ได้อาจเกิดจากอคติได้ ทั้งนี้ Shinichiro Ueda et al. (2014) [42] ทำการศึกษาในรูปแบบ randomized controlled trial กำหนดการเกิดโรคเบาหวานรายใหม่ เป็น primary outcomes โดยกำหนดให้ผู้ป่วยใช้ยา hydrochlorothiazide ในขนาด 12.5 มิลลิกรัมต่อวัน indapamide ในขนาด 1 มิลลิกรัมต่อวัน และ trichloromethiazide ในขนาด 1 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยจำนวน 1130 ราย ที่เข้าร่วมการศึกษาในระหว่าง เมษายน 2547-เมษายน 2555 และหยุดการศึกษาในเดือนสิงหาคม 2555 โดยระยะติดตามการเกิดโรคเบาหวานเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 4.4 ปี เนื่องจากมีความจำเป็นต้องหยุดการศึกษา อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษา พบว่า การใช้ยา diuretics ในขนาดต่ำ (low dose diuretics) ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวาน อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษายังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัด เนื่องจากขนาดของกลุ่มตัวอย่างน้อยกว่าที่กำหนดไว้

จากข้อมูลการศึกษา แบบ meta-analysis พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยในยาในกลุ่ม ACEIs และ ARBs ลดความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานได้ร้อยละ 22 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาดังกล่าว [43] เช่นเดียวกับการศึกษาของ Richard Andraws et al. (2007) [44] พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา ACEIs และ ARBs ลดความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานได้ร้อยละ 26 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มนี้

จากการศึกษาของ Orly Vardeny et al. (2011) [40] พบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะ stable coronary artery disease เมื่อได้รับการรักษาด้วย beta blockers มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวาน

มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา ACEIs และเมื่อเปรียบเทียบกับยากลุ่ม CCBs พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา beta blockers มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานมากกว่าผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม CCBs [45]

การศึกษาแบบ randomized controlled trial มีความจำเป็นต้องใช้เงินในการศึกษาวิจัยเป็นจำนวนมาก ระยะเวลาในการศึกษายาวนาน ตลอดจนมักมีการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างที่เฉพาะเจาะจงตามที่ผู้วิจัยสนใจศึกษา อาทิเช่น การศึกษาผลของการใช้ยา valsatan ทำการศึกษาเฉพาะผู้ป่วยกลุ่ม high risk hypertensive patients [39] หรือ การศึกษาผลการรักษาของยา beta blockers และ ACEIs ทำการศึกษาเฉพาะผู้ป่วยที่เป็น stable coronary artery disease [40] เป็นต้น แต่ในขณะที่การใช้ยาในสถานการณ์จริง หลังยาออกสู่ท้องตลาด ถูกนำมาใช้ในประชากรทั่วไป มิได้จำกัดเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มใดกลุ่มหนึ่งเท่านั้น

ดังนั้น การศึกษาแบบ observational study ที่ใช้เงินทุนและระยะเวลาการศึกษาน้อยกว่าการศึกษาแบบ randomized controlled trial จึงได้รับความสนใจจากนักวิจัย ดังเช่น การศึกษาแบบ cohort study ถูกนำมาใช้ในการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของการใช้ยาลดความดันโลหิตกับการเกิดโรคเบาหวานในสถานการณ์จริง โดยมีการศึกษาแบบ cohort study ถึงความสัมพันธ์ของยาลดความดันโลหิตกับการเกิดโรคเบาหวาน มีรายงานการศึกษาไว้ ดังนี้

การศึกษาของ Gwo Ping Jong et al. (2009) [17] พบว่า ผู้ที่ได้รับยากลุ่ม diuretics beta-blockers และ CCBs มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานมากกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยา ส่วนผู้ที่ได้รับยากลุ่ม ARBs มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานน้อยกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยา ส่วนการศึกษาของ Yi Sheng Liou et al. (2008) [18] พบว่า ผู้ที่ได้รับยากลุ่ม diuretics beta-blockers มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานมากกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยา เช่นเดียวกับการศึกษาของ Ching Ya Huang et al. (2013) [16] พบว่า ผู้ที่ได้รับยา กลุ่ม diuretics มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานมากกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยาลดความดันโลหิต ส่วนผู้ที่ได้รับยากลุ่ม alpha blockers และ ACEIs มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานน้อยกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยา

Yi Sheng Liou et al. (2015) [46] ทำการศึกษาความสัมพันธ์ของยาลดความดันโลหิตกับการเกิดโรคเบาหวานในผู้ป่วย coronary artery disease ในเพศหญิง พบว่า ผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม diuretics beta-blockers และ CCBs มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานมากกว่าผู้ที่ไม่ได้ใช้ยาดังกล่าว

Cooper--DeHoff RM et al. (2013) [47] พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม diuretics ทั้งที่ใช้เพียงชนิดเดียว (monotherapy) หรือใช้ร่วมกับยา beta blockers หรือใช้ร่วมกับยา CCBs มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานมากกว่าผู้ที่ไม่ใช้ยาดังกล่าว

ผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม ARBs และผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม vasodilators มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานน้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยาดังกล่าว [46] นอกจากนี้ เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับการ

รักษาด้วยยา ARBs กับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา ACEIs หรือ beta blockers พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา ARBs มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ACEIs หรือ beta blockers [48-50]

นอกจากนี้ Raj Padwal et Al. (2004) [51] ได้ศึกษาเปรียบเทียบความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานในผู้สูงอายุ (อายุตั้งแต่ 66 ปี) ที่ใช้ยากลุ่ม CCBs ยากลุ่ม ACEIs ยากลุ่ม beta blockers และยากลุ่ม diuretics พบว่า ความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานของผู้ที่ใช้ยาทั้งสี่กลุ่มแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

จากข้อมูลการศึกษาแบบ cohort study แสดงให้เห็นว่า การใช้ยากลุ่ม diuretics มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานค่อนข้างชัดเจน ทั้งนี้ ความสัมพันธ์ของการใช้ยาลดความดันโลหิตกับการเกิดโรคเบาหวานที่แตกต่างกัน อันเนื่องจากความแตกต่างของประชากรที่ใช้ศึกษาและการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงร่วมในการเกิดโรคเบาหวานที่แตกต่างกัน โดยการศึกษาของ Yi Sheng Liou และคณะ ทำการวิเคราะห์แบบ crude odds ratio ส่วน Gwo Ping Jong และคณะ ได้นำตัวแปรอายุและเพศ มาใช้ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของการเกิดโรคเบาหวานร่วมด้วย ในขณะที่การศึกษาของ Ching Ya Huang และคณะ มีการนำตัวแปร อายุ ระดับไขมัน (total cholesterol, Triglyceride, LDL cholesterol, HDL cholesterol) ประวัติการเกิดโรคเบาหวานในครอบครัว ดัชนีมวลกาย การสูบบุหรี่ เพศ และระดับน้ำตาลในเลือด (fasting blood sugar) มาร่วมวิเคราะห์

2.4 ยาลดความดันโลหิตและกลไกการเกิดโรคเบาหวาน

ยากลุ่ม diuretics ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น อาจเกิดจากภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ส่งผลให้การหลั่งอินซูลินลดลง ความไวของอินซูลินลดลง และอาจเพิ่มระดับ LDL cholesterol Total cholesterol Triglycerides ทั้งนี้ จากการศึกษาของ Morris Brown et al. (2016) [52] พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา hydrochlorothiazide ขนาด 25–50 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 24 สัปดาห์ มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา hydrochlorothiazide ขนาด 25–50 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับยา amiloride ในขนาด 10–20 มิลลิกรัมต่อวัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Anna J. Stears et al. (2012) [53] พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา hydrochlorothiazide ในขนาด 25–50 มิลลิกรัมต่อวัน หรือยา bendrofluthiazide ขนาด 5–10 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมทั้งการศึกษาของ Jason H. Karnes et al. (2014) [54] พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา hydrochlorothiazide ในขนาดเริ่มต้นตั้งแต่ 12.5 มิลลิกรัมต่อวัน หลังจากนั้น มีการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นตามการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วย เป็นระยะเวลาเฉลี่ย 29 เดือน พบว่า ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น โดยปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงขึ้น ได้แก่ ระยะเวลาการได้รับการรักษาด้วยยา thiazide (duration of thiazide

treatment) และ ระดับน้ำตาลในเลือดตั้งต้น (baseline fasting glucose) อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาของ David Siegel et al. (1994) [55] พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา hydrochlorothiazide ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 2 เดือน ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลในเลือดแต่อย่างใด ส่วนการศึกษาของ Martin CS Wong et al. (2008) [56] พบว่า ผู้ป่วยชาวจีนที่ได้รับยากลุ่ม thiazide diuretics เป็นระยะเวลา 7 สัปดาห์ ระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม thiazide diuretics beta blockers CCBs และ ARBs ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ยากลุ่ม beta blocker ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น อาจเกี่ยวข้องกับการไหลเวียนโลหิต โดยยากลุ่มนี้ มีผลลด peripheral blood flow ส่งผลให้ความไวของอินซูลินลดลง ทั้งนี้ จากการศึกษาของ Richard Reneland et al. (2000) [57] พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา atenolol ในขนาด 50–100 มิลลิกรัมต่อวัน มีความไวของอินซูลินลดลง โดยเมื่อได้รับยาเป็นเวลา 8 สัปดาห์ ความไวของอินซูลินลดลงร้อยละ 18 และเมื่อผู้ป่วยได้รับยาเป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์ ความไวของอินซูลินลดลงร้อยละ 23

ยากลุ่ม calcium channel blockers ส่งผลต่อ glucose metabolism แตกต่างกัน โดย nifedipine ทำให้เกิด insulin resistance หากแต่ diltiazem และ verapramil ไม่ส่งผลต่อการทำงานของ insulin ส่วน amlodipine และ azelnifidipine ส่งผลให้ insulin ทำงานได้ดีขึ้น ส่วนยากลุ่ม ACEIs และ RASs อาจเกี่ยวข้องกับการหลั่งอินซูลินที่เพิ่มมากขึ้น ความไวของอินซูลิน และจากการยับยั้ง angiotensin II ส่งผลให้ oxidative stress ลดลง การไหลเวียนเลือดดีขึ้น จึงทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง [58]

บทที่ 3
วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงสังเกตการณ์ (Observational research) แบบ Retrospective cohort study ศึกษาความสัมพันธ์ของการใช้ยาลดความดันโลหิตกับการเกิดโรคเบาหวานในคนไทย โดยใช้ข้อมูลเวชระเบียนของผู้ป่วยที่เริ่มรับการรักษา ณ โรงพยาบาลในจังหวัดอุบลราชธานี และผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี โดยมีรายละเอียดการดำเนินการศึกษา ดังนี้

3.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

3.1.1 ประชากรที่ศึกษา คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิต ในระหว่าง วันที่ 1 มกราคม 2550 ถึง 31 ธันวาคม 2558 ณ โรงพยาบาลชุมชนในจังหวัดอุบลราชธานี

3.1.2 ขนาดกลุ่มตัวอย่าง ทำการคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างในการวิจัยโดยใช้โปรแกรมจากเว็บไซต์ Openepi.com [59] และข้อมูลการเกิดโรคเบาหวานรายใหม่จาก ANBP2 study โดยคำนวณจากอุบัติการณ์การเกิดโรคเบาหวาน ร้อยละ 5 และร้อยละ 7 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา ACEI และ diuretics ตามลำดับ [15] โดยกำหนดอำนาจของการทดสอบ (power of the test) ที่ 80% และระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 5% ผลปรากฏว่า จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่คำนวณได้ในแต่ละกลุ่มเป็นจำนวน 2,215 ราย

3.1.3 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษาดังนี้

3.1.3.1 ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงรายใหม่

3.1.3.2 อายุตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไป

3.1.3.3 ผู้ป่วยมีประวัติการรักษาในฐานข้อมูลเวชระเบียน ก่อนได้รับการวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูง อย่างน้อย 6 เดือน

3.1.4 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา ดังนี้

3.1.4.1 ผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดก่อนที่จะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูง

3.1.4.2 ผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งใช้ยาลดความดันโลหิตก่อนที่จะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูง

3.1.4.3 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวานตามเกณฑ์ ICD 10 ตามรหัส E10-E14 ก่อนที่จะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูง

3.1.4.4 ผู้ป่วยที่ไม่ใช่เชื้อชาติไทย

3.2 ตัวแปรที่ศึกษา

3.2.1 ตัวแปรต้น ได้แก่ การใช้ยาลดความดันโลหิต

3.2.2 ตัวแปรตาม ได้แก่ การเกิดโรคเบาหวาน

3.2.3 ตัวแปรควบคุม ได้แก่ เพศ การมีประวัติเบาหวานในครอบครัว การใช้ยาลดไขมันกลุ่ม statins การเป็นโรคกลุ่มอาการถุงน้ำดีในรังไข่ อายุ ดัชนีมวลกาย ระดับน้ำตาลในเลือด ระดับไขมันในเลือด และค่าความดันโลหิต

3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

ใช้ข้อมูลย้อนหลังจากฐานข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วย ระดับโรงพยาบาลชุมชน ในจังหวัดอุบลราชธานี

3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูล

3.4.1 คัดเลือกโรงพยาบาลที่ทำการเก็บข้อมูลโดยคัดเลือกจากโรงพยาบาลชุมชนในจังหวัดอุบลราชธานีที่มีการใช้โปรแกรม Hospital Information (HI) ในการจัดเก็บข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วย

3.4.2 เสนอเพื่อขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

3.4.3 ขออนุญาตในการเก็บข้อมูลถึงนายแพทย์สาธารณสุขจังหวัดอุบลราชธานี

3.4.4 ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงรายใหม่ ที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิต ในระหว่าง วันที่ 1 มกราคม 2550 ถึง 31 ธันวาคม 2552 และหลังจากนั้นดำเนินการติดตามจนกระทั่งเกิดโรคเบาหวานรายใหม่ หรือ เสียชีวิต หรือ ไม่สามารถติดตามการรักษาได้ หรือติดตามครบระยะเวลา 6 ปี ขึ้นกับเหตุการณ์ใดเกิดขึ้นก่อน อาทิเช่น ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคเบาหวานรายใหม่ และได้รับยาลดความดันโลหิตในวันที่ 28 มกราคม 2550 จะได้รับการติดตามจนกระทั่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน หากผู้ป่วยรายนี้ไม่เกิดโรคเบาหวานจะได้รับการติดตามสิ้นสุด ณ วันที่ 28 มกราคม 2556 เป็นต้น สำหรับข้อมูลที่ทำการเก็บรวบรวมเพื่อใช้ในการวิจัย มีรายละเอียด ดังนี้

3.4.4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ประวัติการเกิดโรค ประวัติการใช้ยา ตลอดจนข้อมูลวันที่วินิจฉัยการเกิดโรคและข้อมูลวันที่เริ่มใช้ยา โดยดำเนินการเก็บข้อมูล ดังนี้

1) อายุ

2) เพศ

3) ดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI)

4) ประวัติการเป็นเบาหวานในครอบครัว (family history of diabetes)

5) เชื้อชาติ (race)

6) ประวัติการใช้ยาลดไขมันกลุ่ม statins และวันที่เริ่มได้รับยาครั้งแรก

7) ระดับน้ำตาลในเลือด (plasma glucose)

8) ระดับไขมันในเลือด

9) ค่าความดันโลหิต

10) ประวัติโรคกลุ่มอาการถุงน้ำในรังไข่ (polycystic ovarian syndrome)

11) ประวัติการเกิดโรคเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์

12) ประวัติการเกิดโรคร่วมอื่นของผู้ป่วย

3.4.4.2 ข้อมูลการใช้ยาลดความดันโลหิต ดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลการใช้ยาลดความดันโลหิตของผู้ป่วย โดยเก็บข้อมูลการใช้ยาลดความดันโลหิต จำนวน 7 กลุ่ม ได้แก่

1) ยากลุ่มThiazide diuretics

2) ยากลุ่ม Beta blockers

3) ยากลุ่ม Alpha blockers

4) ยากลุ่ม Calcium channel blockers

5) ยากลุ่ม Angiotensin converting enzyme inhibitors

6) ยากลุ่ม Angiotensin receptor blockers

7) ยากลุ่ม Vasodilators

3.4.4.3 นิยามการเกิดโรคเบาหวานรายใหม่ เมื่อผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวานตามเกณฑ์ ICD 10 ด้วยรหัส E10-E14 ร่วมกับการได้รับการสั่งใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดติดต่อกันอย่างน้อย 2 ครั้ง (2 visit) โดยนับการเกิดโรคเบาหวานรายใหม่ในวันที่ได้รับการวินิจฉัย

3.4.4.4 ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงรายใหม่ หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย ตามเกณฑ์ ICD 10 ด้วยรหัส I10-I15 ร่วมกับการได้รับการสั่งใช้ยาลดความดันโลหิต ติดต่อกันอย่างน้อย 2 ครั้ง (2 visit) โดยนับการเกิดโรคความดันโลหิตสูงในวันที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรก

3.4.4.5 การแบ่งประเภทของยาที่สนใจศึกษา แบ่งเป็น 3 กลุ่ม ดังรายละเอียด ดังนี้

1) ยากลุ่ม ACEI based regimen หมายถึง ยา ACEI เพียงชนิดเดียว หรือ ยา ACEI ร่วมกับยาลดความดันโลหิตชนิดอื่น ยกเว้น ยากลุ่ม thiazide diuretics

2) ยากลุ่ม thiazide based regimen หมายถึง ยา thiazide diuretics เพียงชนิดเดียว หรือ ยา thiazide diuretics ร่วมกับยาลดความดันโลหิตชนิดอื่น ยกเว้น ยากลุ่ม ACEI

3) ยากลุ่ม Combined thiazide-ACEI based regimen หมายถึง ยา thiazide diuretics และ ACEI ร่วมกับยาลดความดันโลหิตชนิดอื่น

3.4.4.6 การติดตามผู้ป่วย ดำเนินการติดตามตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตจนกระทั่งเกิดโรคเบาหวานรายใหม่ หรือ เสียชีวิต หรือ ไม่สามารถติดตามการรักษาได้ หรือ ติดตามครบระยะเวลา 6 ปี ขึ้นกับเหตุการณ์ใดเกิดขึ้นก่อน

3.4.4.7 การเก็บข้อมูล ดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูลเวชระเบียนของผู้ป่วย โดยเก็บข้อมูลของผู้ป่วยทุกครั้งที่ผู้ป่วยมารับการรักษาที่โรงพยาบาล โดยกำหนดตัวแปร เพศ ประวัติการเป็นโรคเบาหวานในครอบครัว และประวัติโรคกลุ่มอาการถุงน้ำดีในรังไข เป็นตัวแปรแบบนามบัญญัติและทำการเก็บข้อมูลแรกเข้าการศึกษาเท่านั้น ส่วนตัวแปร อายุ ดัชนีมวลกาย ระดับน้ำตาลในเลือด ระดับไขมันในเลือด ค่าความดันโลหิต การใช้ยากลุ่ม statins ยาลดความดันโลหิต กำหนดให้เป็นตัวแปรแบบที่มีค่าเปลี่ยนแปลงไปตามเวลา (time varying variable) ทำการเก็บข้อมูลทุกครั้งที่ผู้ป่วยมารับการรักษา ณ โรงพยาบาล (ตารางที่ 3.1)

3.4.4.8 ในกรณีที่ไม่สามารถเก็บข้อมูล (missing data) ข้อมูลดัชนีมวลกาย ระดับน้ำตาลในเลือด ระดับไขมันในเลือด ค่าความดันโลหิต ซึ่งมีค่าเปลี่ยนแปลงไปตามเวลา ใช้ข้อมูลย้อนหลังครั้งล่าสุดแทนค่าข้อมูลที่ไม่สามารถเก็บข้อมูลได้

3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล

3.5.1 การวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ข้อมูลการใช้ยาลดความดันโลหิตและข้อมูลการเกิดโรคเบาหวาน ใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) โดยใช้ค่าเฉลี่ย (mean) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) ค่ามัธยฐาน (median) พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ (interquartile range) และการแจกแจกความถี่ของข้อมูลเป็นจำนวนร้อยละ

3.5.2 การวิเคราะห์ความแตกต่างของข้อมูลระหว่างกลุ่ม โดยใช้สถิติ t test chi square test anova และ kruskal wallis test

3.5.3 การวิเคราะห์ Propensity score โดยใช้ logistic regression analysis จากตัวแปร เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย ค่าความดันโลหิต ค่าระดับน้ำตาลในเลือด ค่าระดับไขมันในเลือด การได้รับยาลดไขมันกลุ่มยา statins สภาวะการเป็นโรคเกาต์ และค่าระดับครีเอตินินในเลือด (serum creatinine) หลังจากนั้นจึงนำค่า propensity score ไปร่วมวิเคราะห์ในแบบจำลอง time varying cox regression ด้วยวิธี propensity score covariate adjustment method

3.5.4 การวิเคราะห์การเกิดโรคเบาหวานตามกลุ่มยาลดความดันโลหิต โดยจำแนกเป็นยาลดความดันโลหิตกลุ่ม thiazide based regimen ACEI based regimen และ combined thiazide-ACEI based regimen โดยใช้ Kaplan-Meier analysis

3.5.5 การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยกับการเกิดโรคเบาหวาน ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 โดยใช้สถิติ Cox regression analysis และทำการวิเคราะห์แบบ time varying cox regression analysis โดยใช้สมการ

$$h(t) = h_0(t)e^{\{(b_1x_1+b_2X_2+b_3X_3+b_4X_4+b_5X_5+g(t)(\gamma_1Z_1+\gamma_2Z_2+\gamma_3Z_3+\gamma_4Z_4+\gamma_5Z_5)\}} \quad (3.1)$$

เมื่อ h(t) แทน อัตราการเกิดโรคเบาหวาน

$h_0(t)$ แทน Baseline Hazard

x_1 แทน เพศ

x_2 แทน ประวัติการเป็นเบาหวานในครอบครัว

x_3 แทน ประวัติการใช้ยาลดไขมันกลุ่ม Statins

x_4 แทน ประวัติโรคกลุ่มอาการถุงน้ำดีในรังไข่

x_5 แทน ประวัติการเกิดโรคเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์

z_1 แทน อายุ

z_2 แทน ดัชนีมวลกาย

z_3 แทน ระดับน้ำตาลในเลือด

z_4 แทน ระดับไขมันในเลือด

z_5 แทน ค่าความดันโลหิต

b, γ แทน ค่าสัมประสิทธิ์

3.5.6 การวิเคราะห์เปรียบเทียบความสัมพันธ์ของปัจจัย (ตัวแปร) และการเกิดโรคเบาหวาน โดยกำหนดระดับนัยสำคัญ 0.05 วิเคราะห์ด้วยสถิติ Cox regression analysis และทำการวิเคราะห์แบบ time varying cox regression analysis โดยใช้สมการในการวิเคราะห์ ดังนี้

$$\text{HR} = \frac{h_i(t)}{h_j(t)} \quad (3.2)$$

เมื่อ h_i(t) แทน อัตราการเกิดโรคเบาหวานของกลุ่มที่สนใจศึกษา

h_j(t) แทน อัตราการเกิดโรคเบาหวานของกลุ่มเปรียบเทียบ

ตารางที่ 3.1 แผนการเก็บข้อมูล

ตัวแปร	ความถี่ในการเก็บข้อมูล
เพศ	baseline
ประวัติการเป็นเบาหวานในครอบครัว	baseline
ประวัติโรคกลุ่มอาการถุงน้ำดีในรังไข่	baseline
ประวัติการเกิดโรคเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์	baseline
อายุ	ทุกครั้งที่มารับการรักษา ณ โรงพยาบาล
ดัชนีมวลกาย	ทุกครั้งที่มารับการรักษา ณ โรงพยาบาล
ระดับน้ำตาลในเลือด	ทุกครั้งที่มารับการรักษา ณ โรงพยาบาล
ระดับไขมันในเลือด	ทุกครั้งที่มารับการรักษา ณ โรงพยาบาล
ค่าความดันโลหิต	ทุกครั้งที่มารับการรักษา ณ โรงพยาบาล
การใช้ยา กลุ่ม Statins, thiazide diuretics, Beta- blockers, CCBs, ACEIs, ARBs, Vasodilators, Alpha blockers	ทุกครั้งที่มารับการรักษา ณ โรงพยาบาล
การเกิดโรคเบาหวาน	ทุกครั้งที่มารับการรักษา ณ โรงพยาบาล

บทที่ 4
ผลการวิจัย

ผลการวิจัยในหัวข้อ เรื่อง ยาลดความดันโลหิตและการเกิดโรคเบาหวานในคนไทย แบ่งผลการวิจัย เป็น 3 หัวข้อ ดังนี้

4.1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มศึกษา

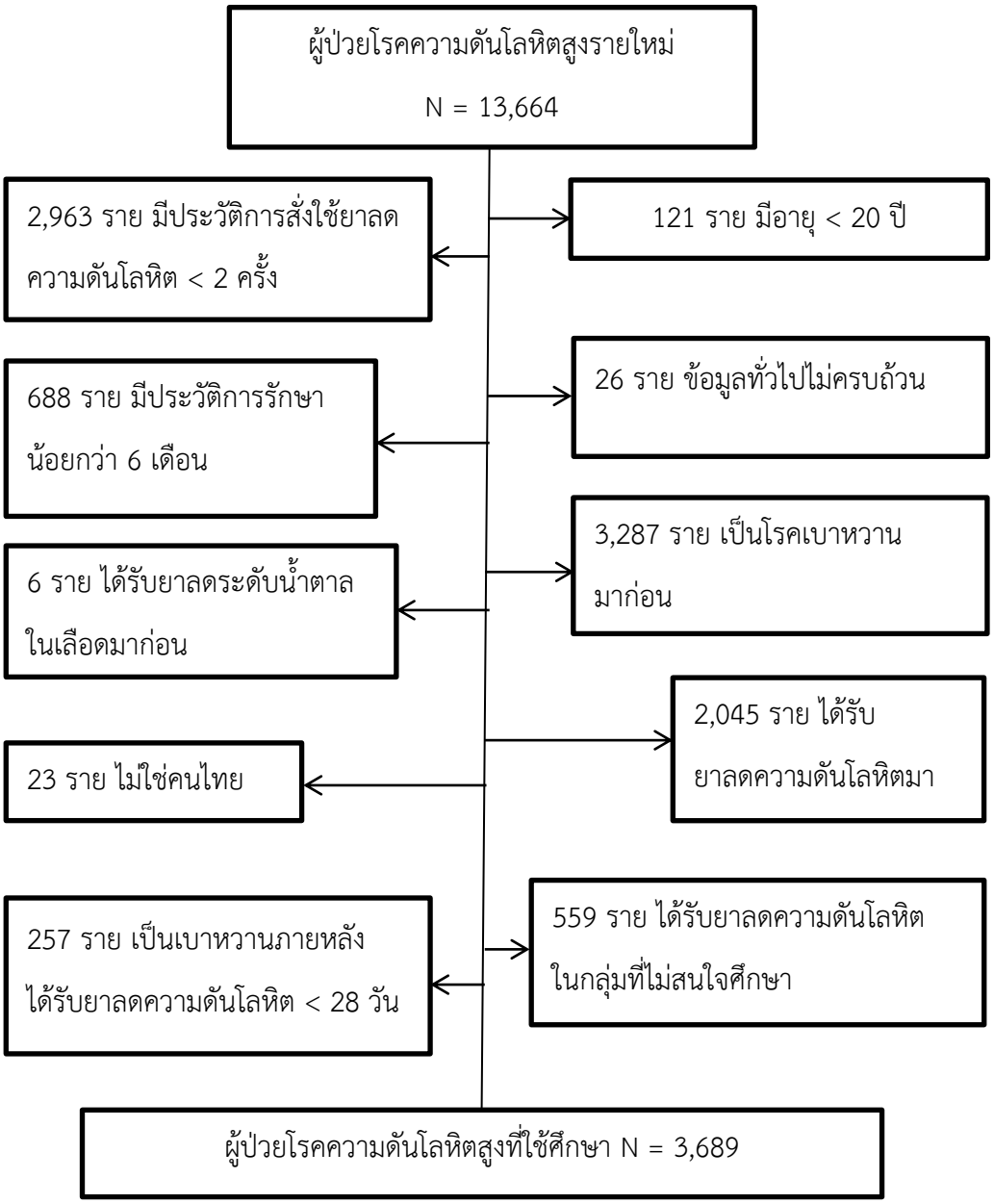
4.2 ยาลดความดันโลหิตและการเกิดโรคเบาหวาน

4.3 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวาน

4.1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มศึกษา

กลุ่มประชากรในการศึกษาครั้งนี้ ทำการคัดเลือกจากผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงรายใหม่ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2550 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม 2552 จำนวน 13,664 ราย และมีการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา อันเนื่องจาก ผู้ป่วยมีประวัติการได้รับยาลดความดันโลหิตน้อยกว่า 2 ครั้ง อายุน้อยกว่า 20 ปี ประวัติการรักษาน้อยกว่า 6 เดือน ข้อมูลทั่วไปไม่ครบถ้วน ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดในมาก่อน มีประวัติเป็นโรคเบาหวานมาก่อน ได้รับยาลดความดันโลหิตมาก่อน เกิดโรคเบาหวานภายใน 28 วัน หลังได้รับยาลดความดันโลหิต ไม่ใช่เชื้อชาติไทย และได้รับยาลดความดันโลหิตในกลุ่มที่ไม่สนใจศึกษา เป็นจำนวนทั้งสิ้น 9,975 ราย คงเหลือผู้ป่วยที่ถูกนำมาวิเคราะห์ในการศึกษา เพียง 3,689 ราย (ภาพที่ 4.1) มีอายุแรกเริ่มเป็นโรคความดันโลหิตสูงเฉลี่ย 57.96 ปี เป็นเพศชายร้อยละ 43.43

ทั้งนี้ กลุ่มผู้ป่วยที่ถูกนำมาวิเคราะห์ในการศึกษาครั้งนี้ เมื่อจำแนกตามการเกิดโรคเบาหวาน พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่เกิดโรคเบาหวานมีอายุแรกเริ่มเป็นโรคความดันโลหิตสูงเฉลี่ย 56.32±12.03 ปี และระดับเอชดีแอล คลอเรสเตอรอล (HDL cholesterol) เฉลี่ย 40.77±10.23 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดโรคเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.005$ และ $p=0.006$ ตามลำดับ) หากแต่ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดโรคเบาหวาน มีดัชนีมวลกายเฉลี่ย 25.50±3.89 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ระดับความดันโลหิตไดแอสโตลิค (diastolic blood pressure) เฉลี่ย 92.55±13.40 มิลลิเมตรปรอท ระดับน้ำตาลในเลือดเฉลี่ย 117.04±25.98 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดโรคเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$, p 0.004 และ $p=0.002$ ตามลำดับ) ส่วนระดับความดันโลหิตซีสโตลิค (systolic blood pressure) ระดับโททอล คลอเรสเตอรอล (total cholesterol) ระดับแอลดีแอล คลอเรสเตอรอล (LDL cholesterol) ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



ภาพที่ 4.1 ผังการไหลการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าศึกษา

นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานเป็นเพศชายร้อยละ 40.55 ได้รับยาลดไขมันในกลุ่ม statins ร้อยละ 23.13 น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดโรคเบาหวาน อนึ่ง หากพิจารณาลักษณะของกลุ่มผู้ป่วยโดยจำแนกตามการได้รับยาลดความดันโลหิต พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEI based regimen thiazide based regimen และ combined thiazide–ACEI based regimen มีอายุ ดัชนีมวลกาย ระดับโททอล คลอเรสเตอรอล ระดับแอลดีแอล คลอเรสเตอ และ ระดับเอชดีแอล

คลอเรสเตอรอล ไม่แตกต่างกัน หากแต่ระดับความดันโลหิตไดแอสโตลิค ระดับความดันโลหิตซีสโตลิค ระดับน้ำตาลในเลือดและระดับไตรกลีเซอไรด์ ของผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ ปรากฏว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม combined thiazide–ACEI based regimen ได้รับยา statins ร้อยละ 33.96 มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEI based regimen และ combined thiazide–ACEI based regimen (ตารางที่ 4.2)

ตารางที่ 4.1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มศึกษาแยกตามการเกิดโรคเบาหวาน

ตัวแปร	กลุ่มที่ไม่เกิดโรคเบาหวาน	กลุ่มที่เกิดโรคเบาหวาน	*p* value
เพศชาย (%)	43.77	40.55	
อายุ (y), mean (SD)	58.15 (13.51)	56.32 (12.03)	0.005
BMI (kg/m^2), mean (SD)	24.00 (4.17)	25.50 (3.89)	<0.001
Systolic BP (mmHg), mean (SD)	159.92 (19.89)	160.07 (20.91)	0.893
Diastolic BP (mmHg), mean (SD	90.39 (14.11)	92.55 (13.40)	0.004
Fasting glucose (mg/dL), mean (SD)	102.69 (30.42)	117.04 (25.98)	0.002
Total cholesterol (mg/dL), mean (SD)	211.12 (51.35)	224.15 (50.27)	0.165
HDL-C (mg/dL), mean (SD)	47.04 (14.77)	40.77 (10.23)	0.006
LDL-C (mg/dL), mean (SD)	128.23 (44.43)	144.26 (61.89)	0.179
Triglyceride (mg/dL), median (IQR)	177 (124, 263)	221.5 (146, 346)	0.060
การได้รับยา statins (%)	26.90	23.13	

HDL-C HDL cholesterol, LDL-C LDL cholesterol

ตารางที่ 4.2 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มศึกษาแยกตามการได้รับยาลดความดันโลหิต

ตัวแปร	ACEI based regimen	Thiazide based regimen	Combined thiazide–ACEI based regimen	*p* value
เพศชาย*	28.28	61.71	10.01	
อายุ (y)**	58.29 (13.54)	57.13 (13.32)	58.41 (13.51)	0.359
BMI (kg/m^2)**	24.01 (4.15)	24.25 (4.12)	24.22 (4.44)	0.352

ตารางที่ 4.2 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มศึกษาแยกตามการได้รับยาลดความดันโลหิต (ต่อ)

ตัวแปร	ACEI based regimen	Thiazide based regimen	Combined thiazide–ACEI based regimen	*p* value
Systolic BP (mmHg)**	158.91 (20.89)	158.51 (16.95)	168.68 (19.83)	0.008
Diastolic BP (mmHg)**	89.22 (15.13)	90.33 (12.67)	94.18 (15.96)	0.008
Fasting glucose (mg/dL)**	108.65 (27.37)	100.51 (19.24)	107.18 (31.54)	0.044
Total-C (mg/dL)**	204.00 (51.57)	217.38 (52.22)	208.17 (40.55)	0.209
HDL-C (mg/dL)	46.69 (14.07)	46.45 (14.66)	42.50 (13.59)	0.489
LDL-C (mg/dL)**	135.47 (47.31)	133.62 (49.34)	114.50 (38.20)	0.602
Triglyceride (mg/dL)***	149 (115,180)	189 (129, 297)	237 (155, 273)	0.008
การได้รับยา statins*	29.03	22.94	33.96	

* (%) ** Mean(SD) *** median (IQR)

Total-C Total cholesterol, HDL-C HDL cholesterol, LDL-C LDL cholesterol

4.2 ยาลดความดันโลหิตและการเกิดโรคเบาหวาน

จากการวิเคราะห์ การเกิดโรคเบาหวานในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาลดความดันโลหิตในกลุ่มยาที่สนใจศึกษา จากผู้ป่วยที่ได้รับยาลดความดันโลหิตจำนวน 3,689 ราย โดยมีระยะเวลาติดตามเฉลี่ย (median) 5.99 ปี คิดเป็นระยะเวลาติดตาม 18,525.52 คน–ปี ผลปรากฏว่า ผู้ป่วยเกิดโรคเบาหวานจำนวน 396 ราย คิดเป็นอัตราการเกิดโรคเบาหวาน 2.13 ต่อ 100 คน-ปี และจากการวิเคราะห์อัตราการเกิดโรคเบาหวานโดยวิธี Kaplan–Meier analysis โดยมิได้ควบคุมตัวแปรอื่นร่วมด้วย พบว่าอัตราการเกิดโรคเบาหวานที่ระยะเวลาติดตาม 1 ปี และ 2 ปี ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม thiazide based regimen มีอัตราการเกิดโรคเบาหวานน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEI based regimen และ combined thiazide–ACEI based regimen โดย ณ ระยะเวลาติดตาม 2 ปี อัตราการเกิดโรคเบาหวานในกลุ่ม thiazide based regimen คิดเป็นร้อยละ 4.62 ส่วนอัตราการเกิดโรคเบาหวานในกลุ่ม ACEI based regimen และ combined thiazide–ACEI based regimen คิดเป็นร้อยละ 4.98 และ 5.47 ตามลำดับ แต่ที่ระยะเวลาติดตาม 3, 4, 5 และ 6 ปี ผู้ป่วยที่ได้รับยา ACEI based regimen เกิดโรคเบาหวานน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา thiazide based regimen และ combined thiazide–ACEI based regimen โดย ณ ระยะเวลาติดตาม 6 ปี อัตราการเกิดโรคเบาหวานในกลุ่ม thiazide based regimen คิดเป็นร้อยละ 14.17 ส่วนอัตราการเกิดโรคเบาหวานในกลุ่ม ACEI

based regimen และ combined thiazide–ACEI based regimen คิดเป็นร้อยละ 11.06 และ 14.17 ตามลำดับ (ตารางที่ 4.3)

ตารางที่ 4.3 อัตราการเกิดโรคเบาหวานตามกลุ่มยาลดความดันโลหิต

Survival time	NOD* rate (95%CI)		
	ACEI based regimen	Thiazide based regimen	Combined thiazide–ACEI based regimen
1 ปี	3.21 (2.18–4.71)	2.60 (1.93–3.51)	4.36 (2.90–6.52)
2 ปี	4.98 (3.69–6.70)	4.62 (3.70–5.76)	5.47 (3.84–7.76)
3 ปี	5.92 (4.51-7.74)	6.94 (5.80–8.29)	7.84 (5.89–10.38)
4 ปี	7.71 (6.12–9.68)	8.49 (7.22–9.97)	9.48 (7.35–12.19)
5 ปี	9.37 (7.64–11.47)	10.93 (9.48–12.58)	11.77 (9.38–14.70)
6 ปี	11.06 (9.19–13.27)	14.17 (12.48–16.05)	14.17 (11.53–17.35)

*new onset diabetes

เมื่อทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของการได้รับยาลดความดันโลหิตกับการเกิดโรคเบาหวานด้วยการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงทวิ (bivariate analysis) โดย time varying cox regression analysis โดยกำหนดให้ผู้ป่วยที่ได้รับยาลดความดันโลหิต กลุ่ม ACEI based regimen เป็นกลุ่มอ้างอิง ปรากฏว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม thiazide based regimen มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานเป็น 1.297 เท่า (95%CI, 1.023–1.644) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p* value=0.031) หากแต่ผู้ป่วยที่ได้รับยา combined thiazide–ACEI based regimen มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานเป็น 1.304 เท่า (95%CI, 0.973–1.748) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (*p* value=0.076) (ตารางที่ 4.4)

อย่างไรก็ตาม เมื่อทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของการได้รับยาลดความดันโลหิตกับการเกิดโรคเบาหวาน ด้วยการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงพหุ (multivariate analysis) โดยทำการวิเคราะห์ด้วย time varying cox regression analysis โดยมีการควบคุมปัจจัย เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย การได้รับยาลดไขมันกลุ่ม statins ระดับความดันโลหิต ระดับไขมันในเลือด โดยปราศจาก propensity score ร่วมวิเคราะห์ในแบบจำลอง ผลปรากฏว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม thiazide based regimen มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานเป็น 1.616 เท่า (95%CI, 1.011-2.586) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p*=0.045) หากแต่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม combined thiazide–ACEI based regimen มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานเป็น 1.405 เท่า (95%CI,

0.806–2.449) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.231) เมื่อกำหนดให้กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาลดความดันโลหิตกลุ่ม ACEI based regimen เป็นกลุ่มอ้างอิง อย่างไรก็ตาม เมื่อนำ propensity score ที่สร้างจากตัวแปร เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย ระดับน้ำตาลในเลือด การเกิดโรคเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์ ระดับความดันโลหิตไดแอสโตลิค ระดับโททอล คลอเรสเตอรอล ระดับเอชดีแอล คลอเรสเตอรอล ระดับแอลดีแอล คลอเรสเตอรอล ระดับความดันโลหิตซีสโตลิค ระดับไตรกลีเซอไรด์ สถานะการเป็นโรคเกาต์ สถานะของการเป็นโรคกลุ่มอาการถุงน้ำในรังไข่ ระดับครีเอตินินในเลือด (serum creatinine) และการได้รับยากลุ่ม statins มาร่วมวิเคราะห์ในแบบจำลอง ผลปรากฏว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม thiazide based regimen และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม combined thiazide–ACEI based regimen มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานเป็น 1.540 เท่า (95%CI, 0.963–2.463) และ 1.341 เท่า (95%CI, 0.769–2.338) ตามลำดับ อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) (ตารางที่ 4.5)

ตารางที่ 4.4 Hazard ratio ของตัวแปรเชิงทวิต่อการเกิดโรคเบาหวาน

Variables	HR (95%CI)	*p* value
ยาลดความดันโลหิต		
ACEI based regimen	1.00	
Thiazide based regimen	1.297 (1.023–1.644)	0.031
Combined based regimen	1.304 (0.973–1.748)	0.076
อายุ	0.992 (0.985–1.000)	0.050
เพศหญิง	1.122 (0.918–1.371)	0.261
BMI	1.063 (1.039–1.087)	< 0.001
Systolic BP	1.007 (1.001–1.012)	0.006
Diastolic BP	1.015 (1.007–1.023)	< 0.001
Total cholesterol	1.008 (1.005–1.009)	< 0.001
HDL-C	0.992 (0.980–1.004)	0.180
LDL-C	1.004 (1.001–1.007)	0.006
Triglyceride	1.003 (1.002–1.003)	< 0.001
การได้รับยา statins	0.959 (0.705–1.306)	0.792

HDL-C HDL cholesterol, LDL-C LDL cholesterol

4.3 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวาน

จากการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยและการเกิดโรคเบาหวาน เมื่อทำการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงทวิ ผลปรากฏว่า การได้รับยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม thiazide based regimen มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อกำหนดให้การได้รับยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม ACEI based regimen เป็นกลุ่มอ้างอิง รวมทั้ง ดัชนีมวลกาย ระดับความดันโลหิตไดแอสโตลิค ระดับความดันโลหิตซีสโตลิค ระดับโททอล คลอเรสเตอรอล ระดับแอลดีแอล คลอเรสเตอรอล และระดับไตรกลีเซอไรด์ มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) หากแต่อายุ เพศ ระดับเอชดีแอล คลอเรสเตอรอล การได้รับยาลดไขมันกลุ่มยา statins และการได้รับยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม combined thiazide–ACEI based regimen ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานแต่อย่างใด (ตารางที่ 4.4)

เมื่อทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยและการเกิดโรคเบาหวาน โดยทำการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงพหุ ด้วยตัวแปร ยาลดความดันโลหิต เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย ระดับความดันโลหิตซีสโตลิค ระดับความดันโลหิตไดแอสโตลิค ระดับโททอล คลอเรสเตอรอล ระดับเอชดีแอล คลอเรสเตอรอล ระดับแอลดีแอล คลอเรสเตอรอล ระดับไตรกลีเซอไรด์และการได้รับยาลดไขมันกลุ่ม statins เมื่อกำหนดให้การได้รับยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม ACEI based regimen เป็นกลุ่มอ้างอิง พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม thiazide based regimen มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานเป็น 1.617 เท่า (95%CI, 1.011–2.586) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.045) และดัชนีมวลกายมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.008) โดยเมื่อดัชนีมวลกายเพิ่มขึ้น 1 กิโลกรัมต่อตารางเมตร จะมีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานเพิ่มขึ้นร้อยละ 7 ส่วนผู้ที่มีระดับความดันโลหิตซีสโตลิค ตั้งแต่ 140 มิลลิเมตรปรอทขึ้นไป มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานเป็น 1.687 เท่า (95%CI 1.095–2.597) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.018) เมื่อกำหนดให้ผู้ที่มีระดับความดันโลหิตซิสโตลิคน้อยกว่า 140 มิลลิเมตรปรอท เป็นกลุ่มอ้างอิง

ส่วนความสัมพันธ์ระหว่างระดับไขมันในเลือดกับการเกิดโรคเบาหวาน ปรากฏว่า ผู้ป่วยที่มีระดับโททอล คลอเรสเตอรอล ตั้งแต่ 240 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ขึ้นไป มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานเป็น 2.043 เท่า (95%CI 1.124–3.715) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.019) เมื่อกำหนดให้ผู้ป่วยที่มีระดับโททอล คลอเรสเตอรอล น้อยกว่า 240 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เป็นกลุ่มอ้างอิง และผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ ตั้งแต่ 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ขึ้นไป มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานเป็น 1.812 เท่า (95%CI, 1.222–2.686) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.003) เมื่อกำหนดให้ผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์น้อยกว่า 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เป็นกลุ่มอ้างอิง (ตารางที่ 4.5)

ทั้งนี้ ในส่วนของ อายุ เพศ ระดับความดันโลหิตไดแอสโตลิค ระดับเอชดีแอล คลอเรสเตอรอล ระดับแอลดีแอล คลอเรสเตอรอล และการได้รับยาลดไขมันกลุ่ม statins นั้น ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรดังกล่าวกับการเกิดโรคเบาหวานแต่อย่างใด (ตารางที่ 4.5)

อย่างไรก็ตาม เมื่อทำการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงพหุ โดยนำ propensity score มาร่วมวิเคราะห์ในแบบจำลองที่ประกอบด้วยตัวแปร ยาลดความดันโลหิต เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย ระดับความดันโลหิตไดแอสโตลิค ระดับความดันโลหิตซีสโตลิค ระดับโททอล คลอเรสเตอรอล ระดับไตรกลีเซอไรด์ ระดับเอชดีแอล คลอเรสเตอรอล ระดับแอลดีแอล คลอเรสเตอรอล และการได้รับยาลดไขมันกลุ่ม statins ผลปรากฏว่า ดัชนีมวลกายมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.025) เมื่อดัชนีมวลกายเพิ่มขึ้น 1 กิโลกรัมต่อตารางเมตร จะมีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานเพิ่มขึ้นร้อยละ 6 และผู้ป่วยที่มีระดับความดันโลหิตซีสโตลิค ตั้งแต่ 140 มิลลิเมตรปรอทขึ้นไป มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานเป็น 1.865 เท่า (95%CI 1.206–2.885) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.005) เมื่อกำหนดให้ผู้ป่วยที่มีระดับความดันโลหิตซิสโตลิค น้อยกว่า 140 มิลลิเมตรปรอท เป็นกลุ่มอ้างอิง หากแต่ ยาลดความดันโลหิต เพศ อายุ ระดับความดันโลหิตไดแอสโตลิค ระดับโททอล คลอเรสเตอรอล ระดับเอชดีแอล คลอเรสเตอรอล ระดับแอลดีแอล คลอเรสเตอรอล ระดับไตรกลีเซอไรด์และการได้รับยาลดไขมันกลุ่ม statins ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานแต่อย่างใด และจากการทดสอบความเหมาะสมของแบบจำลอง ผลปรากฏว่า แบบจำลองมีความเหมาะสมเป็นไปตามข้อกำหนดของ cox proportional hazard model โดยมีค่า global test เป็น 0.741 และ 0.743 สำหรับแบบจำลองที่ไม่นำ propensity score มาร่วมวิเคราะห์ และแบบจำลองที่มีการนำ propensity score มาร่วมวิเคราะห์ ตามลำดับ (ตารางที่ 4.5)

ตารางที่ 4.5 Hazard ratio ของตัวแปรเชิงพหุต่อการเกิดโรคเบาหวาน

Variables	Adjusted HR* (95%CI)	*p* value	Adjusted HR# (95%CI)	*p* value
ยาลดความดันโลหิต				
ACEI based regimen	1.00		1.00	
Thiazide based regimen	1.616 (1.011–2.586)	0.045	1.540 (0.963–2.463)	0.071
Combined thiazide–ACEI based regimen	1.405 (0.806–2.449)	0.231	1.341 (0.769–2.338)	0.301
อายุ	1.004 (0.986–1.021)	0.677	1.017 (0.999–1.036)	0.068
เพศ (หญิง)	1.107 (0.743–1.650)	0.616	0.629 (0.389–1.019)	0.060

ตารางที่ 4.5 Hazard ratio ของตัวแปรเชิงพหุต่อการเกิดโรคเบาหวาน (ต่อ)

Variables	Adjusted HR* (95%CI)	*p* value	Adjusted HR# (95%CI)	*p* value
BMI	1.070 (1.018–1.125)	0.008	1.059 (1.007–1.113)	0.025
Systolic BP				
< 140	1.00		1.00	
≥ 140	1.687 (1.095–2.597)	0.018	1.865 (1.206–2.885)	0.005
Diastolic BP				
< 90	1.00		1.00	
≥ 90	1.389 (0.951–2.466)	0.079	1.267 (0.778–2.064)	0.341
Total cholesterol				
< 240	1.00		1.00	
≥ 240	2.043 (1.123–3.715)	0.019	1.493 (0.813–2.741)	0.196
HDL cholesterol				
< 40	1.00		1.00	
≥ 40	0.988 (0.653–1.436)	0.872	0.989 (0.668–1.468)	0.960
LDL cholesterol				
< 160	1.00		1.00	
≥ 160	1.318 (0.679–2.555)	0.414	1.235 (0.642–2.374)	0.527
Triglyceride				
< 200	1.00		1.00	
≥ 200	1.812 (1.222–2.686)	0.003	1.405 (0.925–2.134)	0.110
การได้รับยา statins	0.675 (0.439–1.038)	0.073	0.716 (0.464–1.103)	0.129
Global test		0.741		0.743

*model without propensity score, #model with propensity score

บทที่ 5
สรุปผล และอภิปรายผล

การศึกษาวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม ACEI based regimen thiazide based regimen combined thiazide-ACEI based regimen และการเกิดโรคเบาหวาน ตลอดจนศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวาน โดยใช้โปรแกรม STATA 14 ในการวิเคราะห์ข้อมูล ทั้งนี้ หัวข้อในบทนี้ สามารถแบ่งได้ ดังนี้

5.1 สรุปผลการวิจัย

5.2 อภิปรายผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

5.1.1 ยาลดความดันโลหิตกับการเกิดโรคเบาหวาน

ผู้ป่วยที่ได้รับยาลดความดันโลหิตที่แตกต่างกัน มีอัตราการเกิดโรคเบาหวานแตกต่างกัน โดยในช่วงระยะเวลาติดตามปีที่ 1 และปีที่ 2 ผู้ป่วยที่ได้รับยา thiazide based regimen มีอัตราการเกิดโรคเบาหวานน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACEI based regimen หากแต่ตั้งแต่ระยะเวลาติดตามตั้งแต่ปีที่ 3 ขึ้นไป กลับมีอัตราการเกิดโรคเบาหวานมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACEI based regimen ทั้งนี้ ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม combined thiazide–ACEI based regimen มีอัตราการเกิดโรคเบาหวานมากที่สุดในทุกช่วงระยะเวลาการติดตาม

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างยาลดความดันโลหิตและการเกิดโรคเบาหวานแบบตัวแปรเชิงทวิ ผลปรากฏว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม thiazide based regimen มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มดังกล่าวมีความเสี่ยงเป็น 1.297 เท่าของผู้ที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEI based regimen ส่วนผู้ที่ได้รับยาในกลุ่ม combined thiazide–ACEI based regimen ไม่พบความสัมพันธ์ของการได้รับยากับการเกิดโรคเบาหวานอย่างไรก็ตาม เมื่อทำการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงพหุโดยที่ไม่มีการนำ propensity score มาร่วมวิเคราะห์ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม thiazide based regimen มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หากแต่เมื่อทำการนำ propensity score มาร่วมวิเคราะห์ ปรากฏว่า การได้รับยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม thiazide based regimen และ combined thiazide–ACEI based regimen ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานแต่อย่างใด

5.1.2 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคเบาหวาน

การศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวาน ปรากฏว่า ดัชนีมวลกายและระดับความดันโลหิตซีสโตลิค เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดโรคเบาหวาน

5.2 อภิปรายผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

จากผลการศึกษา พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาลดความดันโลหิตในแต่ละกลุ่มที่ศึกษามีอัตราการเกิดโรคเบาหวานแตกต่างกัน เมื่อทำการติดตามการเกิดโรคเบาหวานเป็นระยะเวลา 6 ปี โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม thiazide based regimen มีอัตราการเกิดโรคเบาหวานมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACEI based regimen ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Walter Zidek et al. (2012) [41] พบว่า อัตราการเกิดโรคเบาหวานของผู้ป่วยที่ได้รับยา ramipril based regimen น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา diuretic based regimen ซึ่งการเกิดโรคเบาหวานในผู้ป่วยที่ได้รับยา diuretics สันนิษฐานว่า ยากลุ่ม diuretics ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น อาจเกิดจากภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ส่งผลให้การหลั่งอินซูลินลดลง ความไวของอินซูลินลดลง และอาจเพิ่มระดับ LDL cholesterol total cholesterol และ triglycerides [52-54] ยากลุ่ม ACEIs และ RASs อาจเกี่ยวข้องกับการหลั่งอินซูลินที่เพิ่มมากขึ้น ความไวของอินซูลิน และจากการยับยั้ง angiotensin II ส่งผลให้ oxidative stress ลดลง การไหลเวียนเลือดดีขึ้น จึงทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง [58] ทั้งนี้ อัตราการเกิดโรคเบาหวานในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ได้รับยาลดความดันโลหิตในการศึกษาครั้งนี้ คิดเป็น 2.13 ต่อ 100 คน-ปี ซึ่งมีอัตราการเกิดโรคเบาหวานมากกว่าอัตราการเกิดโรคเบาหวานในคนไทยที่ทำการศึกษาโดย Keren Papier et al. (2016) [60] พบว่า คนไทยทั่วไปมีอัตราการเกิดโรคเบาหวานคิดเป็น 1.77 ต่อ 100 คน–ปี และอัตราการเกิดโรคเบาหวานในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาลดความดันโลหิตกลุ่ม thiazide based regimen ณ ระยะเวลาติดตามที่ 4 ปี คิดเป็นร้อยละ 8.49 มากกว่าอัตราการเกิดโรคเบาหวานในคนญี่ปุ่นที่ทำการศึกษาโดย Shinichiro Ueda et al. (2014) [42] พบว่า อัตราการเกิดโรคเบาหวานในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา thiazide diuretics คิดเป็นร้อยละ 4.6 และในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา thiazide diuretics คิดเป็นร้อยละ 4.9 ซึ่งน้อยกว่าอัตราการเกิดโรคเบาหวานในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม ACEI based regimen ที่มีอัตราการเกิดโรคเบาหวานเป็นร้อยละ 7.71

เมื่อพิจารณาการเกิดโรคเบาหวานตามกลุ่มยาลดความดันโลหิต พบว่า อัตราการเกิดโรคเบาหวานที่ระยะเวลา 1 ปี และ 2 ปี ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม thiazide based regimen มีอัตราการเกิดโรคเบาหวานน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEI based regimen และ combined thiazide–ACEI based regimen แต่ที่ระยะเวลา 3, 4, 5 และ 6 ปี ผู้ป่วยที่ได้รับยา ACEI based regimen เกิดโรคเบาหวานน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา thiazide based regimen และ combined

thiazide–ACEI based regimen ซึ่งอัตราการเกิดโรคเบาหวานมีอัตราการเกิดไม่คงที่ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลดังกล่าวเป็นการวิเคราะห์แบบ bivariate analysis โดย Kaplan–Meier analysis และการศึกษานี้ ผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์การเกิดโรคเบาหวานด้วย multivariate cox proportional hazard model และเพื่อให้ผลการวิเคราะห์มีความถูกต้อง ข้อมูลที่นำมาวิเคราะห์ต้องเป็นไปตามข้อกำหนดของ cox proportional hazard model คือ hazard ratio ระหว่างกลุ่ม exposed และกลุ่ม non exposed คงที่ไม่ขึ้นกับลักษณะของ hazard ที่เปลี่ยนไปตามเวลา และจากการทดสอบความเหมาะสมของแบบจำลอง ผลปรากฏว่า แบบจำลองมีความเหมาะสม (global test > 0.05)

ทั้งนี้ เมื่อทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยากลุ่ม thiazide based regimen และ combined thiazide–ACEI based regimen เปรียบเทียบกับการได้รับยากลุ่ม ACEI based regimen ปรากฏว่า ผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มมีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานไม่แตกต่างกันแต่อย่างใด ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ William J Elliott และ Peter M Meyer (2007) [15] พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม diuretics อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวเป็นการศึกษาที่นำข้อมูลจากการศึกษาในรูปแบบ clinical trial ซึ่งลักษณะของผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษามักมีความเฉพาะเจาะจง และการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาถึงผลของตัวยาเพียงชนิดเดียว หากแต่การศึกษาครั้งนี้ ทำการศึกษาในสถานการณ์การใช้ยาในเวชปฏิบัติ มีความหลากหลายของผู้ป่วยมากกว่า และในการรักษาผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงนั้น มักมีการใช้ยาลดความดันโลหิตหลายชนิดร่วมกัน ซึ่งการศึกษาครั้งนี้ ผู้วิจัยศึกษาผลของยาในลักษณะของ thiazide based regimen และ combined thiazide–ACEI based regimen เปรียบเทียบกับผลของยา ACEI based regimen ดังนั้น ผลที่ได้ย่อมเกิดจากอิทธิพลของการใช้ยาเดี่ยวและการใช้ยาในลักษณะร่วมกันกับยากลุ่มอื่น ทั้งนี้ จากการศึกษาของ Rhonda M Cooper--DeHoff et al. (2013) [47] พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาลดความดันโลหิตในแบบการใช้ยาเดี่ยวและการใช้ร่วมกับยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่น มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานแตกต่างกัน อาทิเช่น ความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานของผู้ป่วยที่ได้รับยา thiazide แบบยาเดี่ยวมีความเสี่ยงเป็น 1.54 เท่า (95%Cl, 1.41–1.68) เมื่อได้รับยา thiazide ร่วมกับยากลุ่ม beta blockers มีความเสี่ยงเป็น 1.99 เท่า (95%Cl, 1.80–2.20) และหากได้รับยา thiazide ร่วมกับยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs มีความเสี่ยงเป็น 1.08 เท่า (95%Cl, 0.97–1.20) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาลดความดันโลหิตกลุ่มดังกล่าว เป็นต้น นอกจากนี้ ผลการศึกษาที่แตกต่างกัน อันเนื่องมาจากมีการควบคุมปัจจัย (ตัวแปร) ที่ส่งผลต่อการเกิดโรคเบาหวานแตกต่างกัน

อนึ่ง จากผลการศึกษา ปรากฏว่า ดัชนีมวลกายและระดับความดันโลหิตซีสโตลิค เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดโรคเบาหวาน โดยผู้ป่วยที่มีระดับความดันโลหิตซีสโตลิค ตั้งแต่ 140 มิลลิเมตรปรอทขึ้นไป มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานเป็น 1.865 เท่า ของผู้ป่วยที่มีระดับความดันโลหิตซิสโตลิค น้อย

กว่า 140 มิลลิเมตรปรอท ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Wichai Aekplakorn et al. (2006) [61] ที่ทำการศึกษาถึงปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดโรคเบาหวานในคนไทย พบว่า ผู้ที่มีดัชนีมวลกายตั้งแต่ 23 กิโลกรัมต่อตารางเมตร มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานมากกว่าผู้ที่มีดัชนีมวลกายน้อยกว่า 23 กิโลกรัมต่อตารางเมตร และผู้ที่เป็นโรคความดันโลหิตสูง มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานเป็น 1.69 เท่า เมื่อทำการเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่มีภาวะดังกล่าว เช่นเดียวกันกับการศึกษาของ Prasit Keesukphan et al. (2007) [62] พบว่า ดัชนีมวลกาย และภาวะความดันโลหิตสูงมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวาน ทั้งนี้ ในการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยเชื้อชาติอื่นที่ไม่ใช่คนไทย พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับความดันโลหิตและการเกิดโรคเบาหวานเช่นกัน โดยผู้ที่มีภาวะความดันโลหิตสูงมีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานมากกว่าผู้ที่มีภาวะ prehypertension และผู้ที่มีระดับความดันโลหิตปกติ [25]

ในการศึกษาวิจัยนี้ ผู้วิจัยพยายามลดอคติที่เกิดขึ้นในกระบวนการวิจัย โดยทำการคัดเลือกผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง จากทั้งข้อมูลการวินิจฉัยโรคร่วมกับการได้รับยาลดความดันโลหิต คัดเลือกผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงรายใหม่ที่ไม่เคยได้รับยาลดความดันโลหิตมาก่อน ในลักษณะของ new user design เพื่อลดอคติที่เกิดจาก immortal time รวมทั้งสามารถประเมินผลที่เกิดจากตัวแปรที่เปลี่ยนแปลงไปตามเวลาได้ (time-dependent effects) [63-64] พร้อมทั้งวิเคราะห์ข้อมูลโดย propensity score เพื่อลดอคติที่เป็น confounding by indication [65-66] โดยผู้วิจัยเลือกใช้วิธี propensity score covariate adjustment เนื่องจากกลุ่มศึกษาในการศึกษาครั้งนี้มีจำนวนไม่มากนัก ด้วยวิธีนี้ ทำให้ไม่สูญเสียจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษาดังเช่นวิธี propensity matching [66] ตลอดจนมีการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ multivariate time varying cox regression เนื่องจากตัวแปรในแบบจำลองเป็นตัวแปรที่เปลี่ยนแปลงไปตามเวลา การวิเคราะห์ด้วย multivariate cox regression ที่มีการวิเคราะห์ค่าที่ baseline อาจส่งผลให้ผลการวิเคราะห์ไม่ถูกต้องได้ [67] อย่างไรก็ตาม ด้วยข้อจำกัดของข้อมูลที่นำมาใช้ในการวิจัย ทำให้ผู้วิจัยขาดข้อมูลในส่วนของ ประวัติการเกิดโรคเบาหวานในครอบครัว สถานะการสูบบุหรี่ การบริโภคแอลกอฮอล์ และการออกกำลังกาย ซึ่งปัจจัยเหล่านี้มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวาน [29, 68-70] นอกจากนี้ข้อมูลที่นำมาศึกษาวิจัยผู้ป่วยที่เกิดโรคเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์ ผู้ป่วยที่เป็นโรคกลุ่มอาการถุงน้ำในรังไข่ มีจำนวนน้อย ไม่เพียงพอในการนำมาวิเคราะห์ร่วมกับตัวแปรอื่นในแบบจำลอง

การศึกษาวิจัยนี้ ผู้วิจัยทำการศึกษาความสัมพันธ์ของยาลดความดันโลหิตแบบ thiazide based regimen ACEI based regimen และ combined thiazide–ACEI based regimen ซึ่งผลที่เกิดขึ้นย่อมเป็นผลที่เกิดจากการใช้ยาในรูปแบบยาเดี่ยวและยาหลักร่วมกับยากลุ่มอื่น ทำให้ไม่สามารถทราบอิทธิพลของการใช้ยาในแต่ละรูปแบบของการใช้ยาเดี่ยวหรือการใช้ยาร่วมกับยากลุ่มอื่น อาทิเช่น ผลความสัมพันธ์ระหว่าง thiazide–beta blocker หรือ thiazide–calcium channel blocker กับการ

เกิดโรคเบาหวาน เป็นต้น และในการศึกษาครั้งนี้ผู้วิจัยมุ่งเน้นการศึกษาในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ต้องได้รับการสั่งใช้ยาโรคความดันโลหิต ดังนั้น ในการศึกษาครั้งนี้ จึงไม่มีข้อมูลเปรียบเทียบการเกิดโรคเบาหวานระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาลดความดันโลหิตและผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาลดความดันโลหิต (non users) แต่อย่างใด ดังนั้น ในการศึกษาในภายภาคหน้า ควรมีการควบคุมตัวแปรที่ผู้วิจัยไม่สามารถดำเนินการได้ในการศึกษาครั้งนี้ และควรทำการศึกษาถึงอิทธิพลของการเกิดโรคเบาหวานในการได้รับยาลดความดันโลหิตกลุ่มต่างๆ ทั้งชนิดที่ใช้เป็นยาเดี่ยวและใช้ร่วมกับยากลุ่มอื่น ตลอดจนศึกษาเปรียบเทียบการเกิดโรคเบาหวานในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาลดความดันโลหิต

จากผลการศึกษาครั้งนี้ หากต้องการป้องกันการเกิดโรคเบาหวานในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง ควรให้ความสนใจในป้องกันการเกิดโรคเบาหวานในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง อันได้แก่ ผู้ป่วยที่มีระดับความดันโลหิตซีสโตลิค ตั้งแต่ 140 มิลลิลิตรปรอทขึ้นไป และผู้ที่มีดัชนีมวลกายมาก

เอกสารอ้างอิง

เอกสารอ้างอิง

[1] International Diabetes Federation. “Key finding 2014”, **Diabetes Atlas**. http://www.idf.org/diabetesatlas/update-2014. June 20, 2015.

[2] World Health Organization. “fact sheets”, **Diabetes.** http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en. June 20, 2015.

[3] World Health Organization. “Top 10 causes of death”, **Thailand: WHO statistical profile.** http://www.who.int/gho/countries/tha.pdf?ua=1. June 20, 2015.

[4] สำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ. **รายงานภาระโรคและการบาดเจ็บของประชากรไทย พ.ศ. 2552.** นนทบุรี: เดอะกราฟิโก ซิสเต็มส์, 2555.

[5] สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. **แผนพัฒนาสุขภาพแห่งชาติในช่วงแผนพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมแห่งชาติ ฉบับที่ 11 (พ.ศ.2555-2559).** กรุงเทพมหานคร: องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก, 2555.

[6] International Diabetes Federation. “Atlas map”, **IDF Diabetes atlas sixth edition 2014 update.** http://www.idf.org/atlasmap/atlasmap?indicator=i1&date=2014. June 21, 2015.

[7] The nation. “Forum sounds alarm on diabetes”, **Top News.** http://www.nationmultimedia.com/webmobile/national/Forum-sounds-alarm-on-diabetes-30230483.html. June 21, 2015.

[8] กระทรวงสาธารณสุข. “อัตราป่วยตายด้วยโรคเบาหวาน ปีงบประมาณ 2558”, **การป่วยด้วยโรคไม่ติดต่อที่สำคัญ.** http://hdcservice.moph.go.th/hdc/reports/page.php?cat_id=6a1fdf282fd28180eed7d1cfe0155e11. 22 มิถุนายน, 2558.

[9] Bangkok Post. “Diabetes kills 8,000 Thais each year”, **The world ‘s window on Thailand.** http://www.bangkokpost.com/print/377376. June 20, 2015.

[10] กระทรวงสาธารณสุข. **ยุทธศาสตร์ ตัวชี้วัดและแนวทางการจัดเก็บข้อมูล กระทรวงสาธารณสุข ปีงบประมาณ 2558.** กรุงเทพมหานคร: สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ กระทรวงสาธารณสุข, 2557.

เอกสารอ้างอิง (ต่อ)

[11] สำนักงานหลักประกันแห่งชาติ. **คู่มือบริหารกองทุนหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2558 การบริหารงบบริการควบคุม ป้องกันและรักษาโรคเรื้อรัง (บริการควบคุมป้องกันและรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานและความดันโลหิตสูง).** นนทบุรี: สหมิตรพริ้นติ้งแอนด์พับสิสชิ่ง, 2557.

[12] International Diabetes Federation. "Risk factors", **About Diabetes.** http://www.idf.org/about-diabetes/risk-factors. June 20, 2015.

[13] สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย. **แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2557.** กรุงเทพมหานคร: อรุณการพิมพ์, 2557.

[14] Shen L and et al. (2013) "Role of diuretics, beta blockers, and statins in increasing the risk of diabetes in patients with impaired glucose tolerance: reanalysis of data from the NAVIGATOR study", **British medical journal.** https://www.bmj.com/content/347/bmj.f6745. December, 2016.

[15] Elliott WJ and Meyer PM. "Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis", **The Lancet.** 369(9557): 201-7; January, 2007.

[16] Huang CY and et al. (2013). "A retrospective longitudinal cohort study of antihypertensive drug use and new-onset diabetes in Taiwanese patients", **BioMed research international.** https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3591187. December, 2016.

[17] Jong GP and et al. "Antihypertensive drugs and new-onset diabetes: a retrospective longitudinal cohort study", **Cardiovascular therapeutics.** 27(3): 159-63; August, 2009.

[18] Liou YS and et al. "Long term effects of antihypertensive drugs on the risk of new-onset diabetes in elderly Taiwanese hypertensives", **International Heart Journal.** 49(2): 205-11; March, 2008.

[19] American Diabetes Association. "Diagnosis and classification of diabetes mellitus", **Diabetes Care.** 37(Suppl.1): S81–90; January, 2014.

[20] American Diabetes Association. "Classification and diagnosis of diabetes", **Diabetes Care.** 38(Suppl. 1): S8–16; January, 2015.

เอกสารอ้างอิง (ต่อ)

[21] Choi BC and Shi F. "Risk factors for diabetes mellitus by age and sex: results of the national population health survey", **Diabetologia.** 44: 1221-31; October, 2001.

[22] Bays HE, Chapman RH and Grandy S. "The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys", **International journal of clinical practice.** 61: 737-47; May, 2007.

[23] Ganz ML and et al. (2014) "The association of body mass index with the risk of type 2 diabetes: a case-control study nested in an electronic health records system in the United States", **Diabetology and metabolic syndrome.** https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3976458. December, 2016.

[24] Mullican DR, Lorenzo C and Haffner SM. "Is prehypertension a risk factor for the development of type 2 diabetes?", **Diabetes Care.** 32: 1870-2; October, 2009.

[25] Kim MJ and et al. "Hypertension is an independent risk factor for type 2 diabetes:the Korean genome and epidemiology study", **Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension.** 38: 783-9; November, 2015.

[26] Brown RJ and Rother KI. "Type 1 and type 2 diabetes in five race and ethnic populations : the SEARCH for diabetes in youth study", **Current cardiovascular risk reports.** 4: 175-7; May, 2010.

[27] Katzmarzyk PT and Staiano AE. (2012) "New race and ethnicity standards: elucidating health disparities in diabetes", **BMC medicine.** https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-10-42. October, 2016.

[28] Karter AJ and et al. "Elevated Rates of Diabetes in Pacific Islanders and Asian subgroup", **Diabetes care.** 36: 574-9; March, 2013.

เอกสารอ้างอิง (ต่อ)

[29] The Inter Act Consortium. “The link between family history and risk of type 2 diabetes is not explained by anthropometric, lifestyle or genetic risk factors: the EPIC-Inter Act study”, **Diabetologia.** 56: 60-9; January, 2013.

[30] Tirosh A and et al. “Change in triglyceride level over time and risk of type 2 diabetes in young men”, **Diabetes care.** 10: 2032-7; October, 2008.

[31] Andersson C and et al. “Low-density-lipoprotein cholesterol concentrations and risk of incident diabetes: epidemiological and genetic insights from the Framingham heart study”, **Diabetologia.** 58: 2774-80; December, 2015.

[32] Hayashino Y and et al. “Normal fasting plasma glucose level and type 2 diabetes: the high risk and population strategy for occupational health promotion (HIPOP-CHP) study”, **Acta diabetologica.** 44: 164-6; September, 2007.

[33] Ratner RE. “Prevention of type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes”, **Diabetes Care.** 30(Suppl. 2): S242–5; July, 2007.

[34] Gambineri A and et al. “Polycystic ovary syndrome is a risk factor for type 2 diabetes results from a long term prospective study”, **Diabetes.** 61: 2369-74; September, 2012.

[35] Demuth CR and et al. (2014) “Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicenter, observational study of administrative databases”, **British medical journal.** https://www.bmj.com/content/348/bmj.g3244. September, 2016.

[36] ศุภนิมิต ฑีฆชุณหเถียร. “Antihypertensives”, **Drug therapy of hypertension**. http://www.med.cmu.ac.th/dept/pharmaco/LearningCenter/Supanimit/05FM%20Drug%20therapy%20of%20hypertension.pdf. 20 สิงหาคม, 2558.

[37] TIMS (Thailand). **MIMS Drug reference concise prescribing information Thailand 2015.** Bangkok: TIMS (Thailand), 2015.

เอกสารอ้างอิง (ต่อ)

[38] สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย. “หลักการใช้ยาลดความดันโลหิต”, **แนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติทั่วไป (ฉบับปรับปรุง 2558).** http://www.thaihypertension.org/files/GL%20HT%202015.pdf. 20 สิงหาคม, 2558.

[39] Aksnes TA and et al. “Predictors of new-onset diabetes mellitus in hypertensive patients: the VALUE trial”, **Journal of human hypertension.** 22: 520-7; August, 2008.

[40] Vardeny O and et al. “Opposing effects of beta-blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors on development of new onset diabetes mellitus in patients with stable coronary artery disease”, **The American journal of cardiology.** 107: 1705-9; June, 2011.

[41] Zidek W and et al. (2012) “Ramipril-based versus diuretic-based antihypertensive primary treatment in patients with pre-diabetes (ADaPT) study”, **Cardiovascular diabetology.** https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2840-11-1. December, 2016.

[42] Ueda S and et al. (2014) “A randomized controlled trial for the evaluation of risk for type 2 diabetes in hypertensive receiving thiazide diuretics: Diuretics In the management of Essential hypertension (DIME) study”, **BMJ Open.** https://bmjopen.bmj.com/content/4/7/e004576.citation-tools. November, 2016.

[43] Scheen AJ. “Renin–angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus”, **Diabetes and metabolism.** 30: 487-96; December, 2004.

[44] Andraws R and Brown DL. “Effect of inhibition of the renin–angiotensin system on development of type 2 diabetes mellitus (meta–analysis of randomized trials)”, **The American journal of cardiology.** 99: 1006-12; April, 2007.

เอกสารอ้างอิง (ต่อ)

[45] Gupta AK and et al. “Determinants of new–onset diabetes among 19, 257 hypertensive patients randomized in the Anglo–Scandinavian cardiac outcomes trial–blood pressure lowering arm and the relative influence of antihypertensive medication”, **Diabetes Care.** 31(5): 982-8; May, 2008.

[46] Liou YS and et al. (2015) “Antihypertensive drug use and new onset diabetes in female patients with coronary artery disease a population–based longitudinal cohort disease”, **Medicine.** https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616628. November, 2016.

[47] Cooper--DeHoff RM and et al. (2013) “Antihypertensive drug class interactions and risk for incident diabetes: A nested case–control study”, **Journal of the American Heart Association.** https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3698771. November, 2016.

[48] Weycker D and et al. “Risk of diabetes in a real world setting among patients initiating antihypertensive therapy with valsartan or amlodipine”, **Journal of human hypertension.** 21: 374-80; May, 2007.

[49] Roy J and et al. “Comparative effectiveness of angiotensin–converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for hypertension on clinical end points: a cohort study”, **The journal of clinical hypertension.** 14: 407-14; July, 2012.

[50] Hasvold LP and et al. “Diabetes and CVD risk during angiotensin–converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker treatment in hypertension: a study of 15990 patients”, **Journal of human hypertension.** 28: 663-69; November, 2014.

[51] Padwal R and et al. “Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetes in an elderly cohort”, **Diabetes Care**. 27: 2458-63; October, 2004.

[52] Brown MJ and et al. “Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY–3): a parallel–group, double–blind randomized phase 4 trial”, **Lancet diabetes and endocrinology**. 4(2): 136-47; February, 2016.

เอกสารอ้างอิง (ต่อ)

[53] Stears AJ and et al. “A double-blind, placebo-controlled, crossover trial comparing the effects of amiloride and hydrochlorothiazide on glucose tolerance in patients with essential hypertension”, **Hypertension.** 59: 934-42; May, 2012.

[54] Karnes JH and et al. “Alteration in fasting glucose after prolonged treatment with a thiazide diuretic”, **Diabetes research and clinical practice.** 104(3): 363-9; June, 2014.

[55] Siegel D, Saliba P and Haffner S. “Glucose and insulin level during diuretics therapy in hypertensive men”, **Hypertension.** 23: 688-94; June, 1994.

[56] Wong MC and et al. (2008) “Antihypertensive drug class and impaired fasting glucose: a risk association study among Chinese patients with uncomplicated hypertension”, **BMC Clinical Pharmacology.** https://link.springer.com/article/10.1186/1472-6904-8-6. December, 2016.

[57] Reneland R and et al. “Induction of insulin resistance by beta–blockade but not ACE–inhibitors: long–term treatment with atenolol or trandolapril”, **Journal of human hypertension.** 14(3): 175–80; March, 2000.

[58] Stas S, Appesh L and Sowers J. “Metabolic safety of antihypertensive drugs : myth versus reality”, **Current hypertension reports.** 8: 403-08; October, 2006.

[59] Kevin M. “sample size : X–sectional, cohort, & randomized clinical trial”, **Open source statistics for public health.** http://www.openepi.com/SampleSize/SSCohort.htm. August 1, 2016.

[60] Papier K and et al. (2016) “Incidence and risk factor for type 2 diabetes mellitus in transitional Thailand: result from the Thai cohort study”, **BMJ Open.** https://bmjopen.bmj.com/content/6/12/e014102. December, 2016.

[61] Aekplakorn W and et al. “A risk score for predicting incident diabetes in Thai population”, **Diabetes Care.** 29: 1872-7; August, 2006.

เอกสารอ้างอิง (ต่อ)

[62] Keesukphan P and et al. “The development and validation of a diabetes risk score for high–risk Thai adults”, **The Journal of the Medical Association of Thailand.** 90: 149-54; January, 2007.

[63] Lund JL, Richardson DB and Sturmer T. “The active comparator, new user study design in pharmacoepidemiology: historical foundations and contemporary application”, **Current Epidemiology Reports.** 2(4): 221–8; December, 2015.

[64] Yoshida K, Solomon DH and Kim SC. “Active-comparator design and new-user design in observational studies”, **Nature Reviews Rheumatology.** 11: 437–41; July, 2015.

[65] Austin PC. “An introduction to propensity score method for reducing the effect of confounding in observational studies”, **Multivariate behavioral research.** 46 : 399–424; May, 2011.

[66] Johnson SR and et al. “Propensity score methods for bias reduction in observational studies of treatment effect”, **Rheumatic Disease Clinics Of North America.** 44: 203-13; May, 2018.

[67] Dekker FW and et al. “Survival analysis: time dependent effects and time–varying risk factors”, **Kidney international.** 74(8): 994-7; October, 2008.

[68] Wannamethee SG, Shaper AG and Perry IJ. “Smoking as a modifiable risk factor for type 2 diabetes in middle-aged men”, **Diabetes Care.** 24: 1590-5; September, 2001.

[69] Baliunas OD and et al. “Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes”, **Diabetes Care.** 32: 2123-32; November, 2009.

[70] Sullivan PW and et al. “Obesity, inactivity and the prevalence of diabetes and diabetes–related cardiovascular cormobidities in the U.S., 2000–2002”, **Diabetes Care.** 28: 1599-603; July, 2005.

ประวัติผู้วิจัย

ชื่อ นางสาวพรพันธ์ เฉลิมรัมย์

ประวัติการศึกษา พ.ศ.2537-2541 มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
เภสัชศาสตรบัณฑิต

ประวัติการทำงาน พ.ศ. 2542–ปัจจุบัน
โรงพยาบาลภูสิงห์ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดศรีสะเกษ

ตำแหน่ง เภสัชกรชำนาญการ

สถานที่ทำงานปัจจุบัน โรงพยาบาลภูสิงห์ ตำบลห้วยตึ๊กชู อำเภอภูสิงห์
จังหวัดศรีสะเกษ
โทรศัพท์ (045) 608158