

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างผลรวมออสทีโอแคลซินและภาวะการดื้อต่ออินซูลินระหว่างการ
ตั้งครรภ์ในประเทศไทย โดยใช้ค่าดัชนีชี้วัดภาวะดื้ออินซูลิน



นางสาวปนัดดา ศรีจอมขวัญ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2556

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR) are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

ASSOCIATION BETWEEN TOTAL OSTEOCALCIN AND INSULIN RESISTANCE DURING
PREGNANCY IN THAI POPULATION BY USING HOMEOSTASIS MODEL OF
ASSESSMENT-INSULIN RESISTANCE (HOMA-IR)

Miss Panudda Srichomkwun



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2013

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างผลรวมออสทีโอแคลซิน
และภาวะการดื้อต่ออินซูลินระหว่างการตั้งครรภ์ใน
ประชากรไทย โดยใช้ค่าดัชนีชี้วัดภาวะดื้ออินซูลิน

โดย

นางสาวปนัดดา ศรีจอมขวัญ

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ดร. วีรพันธุ์ โชวิฑูรกิจ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ไศภณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ดร. ธนินทร์ อัครวิเชียรจินดา)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ดร. วีรพันธุ์ โชวิฑูรกิจ)

.....กรรมการ

(แพทย์หญิง นฤชา จีรกาลวสาน)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ฉัตรประอร งามอุโฆษ)

ปนัดดา ศรีจอมขวัญ : การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างผลรวมออสทีโอแคลซินและภาวะการดื้อต่ออินซูลินระหว่างการตั้งครรภ์ในประชากรไทย โดยใช้ค่าดัชนีชี้วัดภาวะดื้ออินซูลิน. (ASSOCIATION BETWEEN TOTAL OSTEOCALCIN AND INSULIN RESISTANCE DURING PREGNANCY IN THAI POPULATION BY USING HOMEOSTASIS MODEL OF ASSESSMENT-INSULIN RESISTANCE (HOMA-IR)) อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ. นพ. ดร. วีรพันธุ์ โชวีฑูรกิจ, 81 หน้า.

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างผลรวมออสทีโอแคลซิน และ ภาวะดื้อต่ออินซูลินระหว่างการตั้งครรภ์ในประชากรไทยโดยใช้ค่าดัชนีชี้วัดภาวะดื้ออินซูลิน

ที่มา :Osteocalcin เป็นโปรตีนที่ถูกสร้างจากกระดูก จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า osteocalcin ทำงานเปรียบเหมือนฮอร์โมน โดยเฉพาะ undercarboxylated osteocalcin สามารถกระตุ้นการแบ่งตัวของเบต้าเซลล์ที่ตับอ่อนและทำให้มีภาวะดื้ออินซูลินลดลง ผลการศึกษาในมนุษย์พบว่ากลุ่มที่มีระดับ osteocalcin ต่ำ จะมีภาวะดื้ออินซูลินและมีโอกาสเกิดเบาหวานมากกว่ากลุ่มที่มีระดับ osteocalcin ที่สูงกว่า ภาวะการตั้งครรภ์เป็นตัวอย่งที่ตีของการเกิดภาวะดื้ออินซูลิน การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่างระดับ total osteocalcin และภาวะดื้ออินซูลินระหว่างการตั้งครรภ์

วิธีการศึกษา: หญิงมีครรภ์ที่มีระดับน้ำตาลอยู่ในกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (ระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 50 กรัมที่ 1 ชั่วโมง มากกว่า 140 มก./ดล.) จำนวน 138 คน แบ่งเป็นคนที่เบาหวานระหว่างตั้งครรภ์ 78 คน ไม่เบาหวาน 60 คน มีการเก็บเลือดเพิ่มเติมเพื่อตรวจวัดระดับ total osteocalcin, undercarboxylated osteocalcin, น้ำตาล ไขมัน และอินซูลิน เพื่อนำมาคำนวณหาภาวะดื้ออินซูลินด้วยวิธี HOMA และ QUICKI

ผลการศึกษา: ผู้หญิงที่เป็นเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์มีภาวะดื้ออินซูลินเมื่อคำนวณด้วยวิธี HOMA มากกว่ากลุ่มผู้หญิงที่ไม่มีภาวะเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์ ระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin มีความสัมพันธ์กับภาวะดื้ออินซูลินเมื่อคำนวณด้วยวิธี HOMA อย่างมีนัยสำคัญ (ระดับ total osteocalcin: $R = 0.234$; $P = 0.006$ และ ระดับ undercarboxylated osteocalcin: $R = 0.295$; $P < 0.001$) ระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin ในผู้หญิงที่เป็นเบาหวาน และ ผู้หญิงที่ไม่มีภาวะเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์ไม่ได้มีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (ระดับ total osteocalcin 13.26 ± 6.69 เทียบกับ 12.18 ± 5.92 นาโนกรัม/มิลลิลิตร $P = 0.32$ และ ระดับ undercarboxylated osteocalcin $6.4 (3.0-9.6)$ เทียบกับ $4.8 (1.8-8.7)$ นาโนกรัม/มิลลิลิตร $P = 0.15$) เมื่อแบ่งผู้ป่วยตามจำนวนความผิดปกติหลังทานกลูโคส 100 กรัม พบว่าระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin ในผู้หญิงที่มีความผิดปกติของน้ำตาลเพียงหนึ่งค่าไม่แตกต่างจากผู้หญิงที่เป็นเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์

สรุปผลการศึกษา : ระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin มีความสัมพันธ์กับภาวะดื้ออินซูลินเมื่อคำนวณด้วยวิธี HOMA อย่างมีนัยสำคัญ ระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin ในผู้หญิงที่มีความผิดปกติของน้ำตาลเพียงหนึ่งค่าหลังทานกลูโคส 100 กรัม ไม่ต่างจากผู้หญิงที่เป็นเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์ ระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin เป็นตัวแปรที่ไวของภาวะดื้ออินซูลิน

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ปีการศึกษา 2556

5574140230 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: OSTEOCALCIN / TOTAL OSTEOCALCIN / UNDERCARBOXYLATED OSTEOCALCIN /
GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

PANUDDA SRICHOMKWUN: ASSOCIATION BETWEEN TOTAL OSTEOCALCIN AND
INSULIN RESISTANCE DURING PREGNANCY IN THAI POPULATION BY USING
HOMEOSTASIS MODEL OF ASSESSMENT-INSULIN RESISTANCE (HOMA-IR). ADVISOR:
ASSOC. PROF. WEERAPAN KHOVIDHUNKIT, M.D.,Ph.D., 81 pp.

ASSOCIATION BETWEEN OSTEOCALCIN AND INSULIN RESISTANCE INDEX DURING
PREGNANCY IN THAI SUBJECTS

Background: Osteocalcin (OC) is an osteoblast-derived protein which locally acts on the bone. Recent studies in animals have suggested that OC may also act as a hormone. An undercarboxylated form of OC (ucOC) has been shown to stimulate beta cell proliferation and increase insulin sensitivity in animals. In humans, both total OC and ucOC have been reported to be decreased in patients with type 2 diabetes and have negative correlation with insulin resistance indices. Pregnancy is a physiological state of insulin resistance and gestational diabetes mellitus (GDM) can serve as a model of insulin resistance during pregnancy. The aim of this study was to investigate an association between OC and insulin resistance indices during pregnancy.

Research Design and Method: We measured serum levels of OC, ucOC, glucose, lipid, and insulin and assessed insulin resistance indices using homeostasis model assessment (HOMA-1IR and HOMA-2IR) among 138 pregnant women who had positive glucose challenge test, 78 of whom had GDM. Samples were obtained during an oral glucose tolerance test (OGTT).

Results: Although women with GDM had higher indices of insulin resistance than those without GDM, serum total OC and ucOC levels were not significantly different between women with GDM and those without GDM (total OC: 13.26 +/- 6.69 vs. 12.18 +/- 5.92 ng/ml; P = 0.32 and ucOC: 6.4 (3.0-9.6) VS 4.8 (1.8-8.7) ng/ml; P = 0.15 respectively). Both serum total OC and serum ucOC showed significant positive correlations with HOMA-1IR (total OC: R = 0.234; P = 0.006 and ucOC: R = 0.295; P <0.001). Serum levels of OC and ucOC in women who had only one abnormal value of glucose during an OGTT were not significantly different from those in women with GDM.

Conclusion: Serum levels of total OC and ucOC were not different between GDM and non GDM women. In addition, serum levels of total OC and ucOC in women who had one abnormal value during an OGTT were not significantly different from those in women with GDM, suggesting that OC may be a sensitive marker of insulin resistance during pregnancy.

Department: Medicine

Student's Signature

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature

Academic Year: 2013

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์นายแพทย์วีรพันธุ์ โชวิฑูรกิจ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ที่ช่วยประสาทความรู้ ให้คำแนะนำ และแก้ปัญหาที่เกิดขึ้นระหว่างดำเนินงานวิจัย ขอบพระคุณอาจารย์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ฉัตรประอร งามอุโฆษ รวมถึงแพทย์และอาจารย์ประจำสาขาวิชาต่อมไร้ท่อท่านอื่นๆ

ขอขอบคุณ คุณสุวรรณา เหมือนเพชร, คุณณัฐนิชา ห่วงงาม และ คุณศศิภัสจี ปสาทรัฐ รวมทั้งเจ้าหน้าที่หน่วยวิจัยต่อมไร้ท่อทุกท่านที่ให้คำแนะนำและความช่วยเหลือทั้งด้านเทคนิควิธีวิจัย และเทคนิควิธีทางห้องปฏิบัติการจนกระทั่งงานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงในที่สุด



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
บทที่ 1	1
บทที่ 1	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale).....	1
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives).....	4
1.4 สมมติฐาน (Hypothesis).....	4
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework).....	6
บทที่ 2	7
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	7
บทที่ 3	24
วิธีดำเนินการวิจัย	24
3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)	24
3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology).....	24
3.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	25
3.4 การดำเนินการวิจัย	26
3.5 การรวบรวมข้อมูล (Data collection).....	29
3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)	29
บทที่ 4	31
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล	31
บทที่ 5	62
สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	62
ข้อเสนอแนะและข้อจำกัดของการวิจัย	65
รายการอ้างอิง	67
ภาคผนวก.....	73

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ 85



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ หมายถึงโรคเบาหวานที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกขณะตั้งครรภ์ (1) เป็นภาวะที่มีความผิดปกติของเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน และร่างกายผลิตอินซูลินได้ ไม่เพียงพอกับความต้องการของร่างกาย ทำให้มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น

อุบัติการณ์ของการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ พบได้ร้อยละ 1-14 แตกต่างกันตามเชื้อชาติ (2-5) อุตบัติการณ์การเกิดโรคพบมากในชาวผิวดำ เชื้อชาติลาติน ชนพื้นเมืองชาวอเมริกัน และชาวเอเชีย มากกว่าชาวผิวขาว (6-9) ในประเทศไทยมีการสำรวจพบอุบัติการณ์การเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ เมื่อปี พ.ศ. 2539 ตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก (WHO) คิดเป็นร้อยละ 15.7 ซึ่งถือว่าค่อนข้างสูง (ตามเกณฑ์ National Diabetes Data Group หรือ NDDG 1.4%)(10) อุตบัติการณ์การเกิดโรคพบมากขึ้นเรื่อยๆทั่วโลกในปัจจุบัน (11)

โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์เป็นสาเหตุที่สำคัญ ที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ และมีผลกระทบต่อทั้งมารดาและทารก (12-15) ภาวะแทรกซ้อนต่อมารดาได้แก่ การแท้งเอง ครรภ์เป็นพิษ ความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์ การคลอดก่อนกำหนด เพิ่มโอกาสการผ่าตัดคลอดฉุกเฉินมากขึ้น สำหรับภาวะแทรกซ้อนต่อทารก ได้แก่ ภาวะน้ำหนักตัวมาก เป็นสาเหตุทำให้คลอดยาก นำไปสู่การบาดเจ็บจากการคลอด ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ ความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงสูงผิดปกติ ตัวเหลืองในระยะแรกคลอด และการเสียชีวิตในครรภ์ เป็นต้น นอกจากผลต่อการตั้งครรภ์แล้ว ทารกที่เกิดจากมารดาที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีความเสี่ยงสูงขึ้นต่อการเกิดโรคอ้วน (16) และโรคเบาหวานในอนาคต (17) ส่วนอุบัติการณ์ของความพิการแต่กำเนิดของทารกไม่พบว่าสูงกว่าประชากรปกติมากนัก เนื่องจากภาวะนี้เป็นความผิดปกติที่มักเกิดหลังจากไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์ไปแล้ว ซึ่งเลยช่วงที่มีการสร้างอวัยวะต่างๆของร่างกาย นอกจากนี้ มารดาที่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ก็มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2

เพิ่มขึ้นด้วย (18) มีการศึกษาพบว่าติดตามผู้ป่วยที่มีเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์ต่อไปเป็นเวลา 10 ปี พบอุบัติการณ์การเกิดเบาหวาน 15.7% เทียบกับ 1% ในผู้หญิงที่ไม่เป็นเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์คิดเป็น hazard ratio = 7.7 (19) จะเห็นได้ว่าโรคเบาหวานมีผลกระทบต่อการตั้งครรภ์ ทั้งในส่วนของมารดาและทารก และมีผลต่อเนื่องไปถึงวัยผู้ใหญ่ด้วย ปัจจัยสำคัญที่ขั้บงถึงผลของโรคเบาหวานต่อการตั้งครรภ์คือระดับน้ำตาลในเลือดของมารดา

การตรวจคัดกรองโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์แต่ตั้งเดิมอาศัยการประเมินปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ของหญิงมีครรภ์ (1) ได้แก่ อายุมากกว่า 35 ปี ผู้ป่วยที่อ้วนมาก เคยมีประวัติเบาหวานในครรภ์ก่อน เคยคลอดบุตรน้ำหนักมากกว่า 4 กิโลกรัม การตรวจพบน้ำตาลในปัสสาวะ ประวัติโรคถุงน้ำรังไข่ และประวัติโรคเบาหวานในครอบครัว ในกรณีที่ผู้มาฝากครรภ์มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว จะพิจารณาตรวจคัดกรองเบื้องต้นทันที ด้วยการทำ 50 g glucose challenge test (GCT) โดยให้รับประทานน้ำตาลกลูโคส 50 กรัม ในน้ำ 150 มล. และเจาะเลือดตรวจระดับน้ำตาลที่ 1 ชั่วโมงถัดมา ถ้าระดับน้ำตาลในเลือด <140 มก./ดล. จัดว่าปกติ แต่ถ้าระดับน้ำตาลในเลือด \geq 140 มก./ดล. จะได้รับคำแนะนำให้ตรวจ 100 g oral glucose tolerance test (OGTT) ตามเกณฑ์ของสมาคมเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา (ADA) โดยให้อดอาหารข้ามคืน 12 ชั่วโมงและในเช้าวันรุ่งขึ้น หลังจากเจาะระดับน้ำตาลในเลือด ให้รับประทานกลูโคส 100 กรัม ในน้ำ 250 มล. และเจาะเลือดตรวจติดตามระดับน้ำตาลที่เวลา 1, 2 และ 3 ชั่วโมงถัดมา ในคนตั้งครรภ์ปกติ ระดับน้ำตาลในเลือดตั้งต้นก่อนรับประทานน้ำตาลควรมีค่า \leq 95 มก./ดล., ที่ 1 ชั่วโมงหลังรับประทานน้ำตาล \leq 180 มก./ดล., ที่ 2 ชั่วโมงหลังรับประทานน้ำตาล \leq 155 มก./ดล. และที่ 3 ชั่วโมงหลังรับประทานน้ำตาล \leq 140 มก./ดล. ถ้าระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับเกณฑ์ข้างต้นอย่างน้อย 2 ค่าขึ้นไป จัดว่าเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ หากระดับน้ำตาลในเลือดไม่เกินเกณฑ์ อาจตรวจคัดกรองด้วยวิธีดังกล่าวอีกครั้งหนึ่ง เมื่ออายุครรภ์ประมาณ 24 – 28 สัปดาห์ ในผู้มาฝากครรภ์ที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่กล่าวมา แพทย์อาจตรวจคัดกรองโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ด้วยวิธีดังกล่าว เมื่ออายุครรภ์ประมาณ 24 – 28 สัปดาห์ ถ้าสุดได้มีคำแนะนำในการวินิจฉัยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ตามการศึกษา HAPO (The Hyperglycemic and Advance Pregnancy Outcomes) โดยแนะนำให้ตรวจ 75 g 2 hour oral glucose tolerance test (OGTT) โดยให้อดอาหารข้ามคืน 8 ชั่วโมงและในเช้าวันรุ่งขึ้น หลังจากเจาะระดับน้ำตาลในเลือด ให้รับประทานกลูโคส 75 กรัม ในน้ำ 250 มล. และเจาะเลือดตรวจติดตามระดับน้ำตาลที่เวลา 1 และ 2 ชั่วโมงถัดมา ในคนตั้งครรภ์ปกติ ระดับน้ำตาลในเลือดตั้งต้นที่ 0 ชั่วโมง

ควรมีค่า ≤ 92 มก./ดล., ที่ 1 ชั่วโมง < 180 มก./ดล. และที่ 2 ชั่วโมง < 153 มก./ดล. ถ้าระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับเกณฑ์ข้างต้นอย่างน้อย 1 ค่าขึ้นไป จัดว่าเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (1)

แม้ว่าการตรวจวินิจฉัยโรคเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์ที่นิยมใช้กันอยู่ในปัจจุบัน จะได้รับการสนับสนุนจากสมาคมเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา แต่วิธีการตรวจคัดกรองดังกล่าว ไม่ได้เป็นที่ยอมรับกันแพร่หลาย ทำให้เวชปฏิบัติในการดูแลรักษาผู้ป่วยตั้งครรภ์ยังมีความแตกต่างกัน ในแต่ละประเทศทั่วโลก นอกจากนี้ผลการศึกษาหลายการศึกษาในคนตั้งครรภ์ที่มีระดับน้ำตาลสูงกว่าเกณฑ์ เพียง 1 ค่าจากการทำ 100 g OGTT ซึ่งไม่จัดว่าเป็นเบาหวาน พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์สูงขึ้นกว่าปกติ (20-22) การให้ผู้ป่วยทุกรายรับประทานน้ำตาล 100 กรัมเท่ากันหมด ยังไม่ได้คำนึงถึงความแตกต่างของรูปร่าง หรือน้ำหนักตัวในแต่ละคน ยิ่งไปกว่านั้น ยังมีคนไข้จำนวนหนึ่งที่ไม่สามารถรับประทานน้ำตาลเพื่อการตรวจได้ เนื่องจากเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนจากการรับประทานน้ำตาลดังกล่าว

จากปัญหาดังกล่าวข้างต้น จึงมีการพัฒนาวิธีการเพื่อวินิจฉัยภาวะเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์ ด้วยวิธีที่ง่ายกว่าการรับประทานน้ำตาลและเจาะเลือดหลายครั้ง เช่นเจาะเลือดแบบช่วงอดอาหาร ในอายุครรภ์ 10-14 สัปดาห์ โดยวัดระดับ fasting glucose และ insulin นำไปคำนวณค่า HOMA-IR เพื่อใช้ในการวินิจฉัย ภาวะเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์ (23) โดยในภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) จะสัมพันธ์กับระดับ insulin และ HOMA-IR ที่สูงขึ้น

ในคนปกติ osteocalcin เป็นโปรตีนที่ผลิตจากเซลล์กระดูก ซึ่งพบว่ามี ความเกี่ยวข้องกับภาวะดื้อต่ออินซูลินและการหลังอินซูลิน (24, 25) การศึกษาภายหลังพบว่า osteocalcin มีความสัมพันธ์กับโรคเบาหวาน และในภาวะ metabolic syndrome จะมีระดับ osteocalcin ที่ลดลง (35-44) นอกจากนี้พบว่าในคนไข้เบาหวานระหว่างตั้งครรภ์มีระดับ osteocalcin เพิ่มขึ้นตั้งแต่ช่วงไตรมาสที่สอง (26) จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ว่าระดับ total osteocalcin มีความสัมพันธ์กับภาวะดื้อต่ออินซูลินระหว่างการตั้งครรภ์หรือไม่ สามารถใช้วินิจฉัยภาวะเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์ได้หรือไม่

1.2 คำถามการวิจัย (Research questions)

คำถามหลัก (Primary research question)

ระดับ total osteocalcin ในกระแสดเลือดมีความสัมพันธ์กับภาวะดื้อต่ออินซูลินระหว่างการตั้งครรภ์ในประเทศไทยโดยใช้ค่าดัชนีชี้วัดภาวะดื้อต่ออินซูลิน (HOMA-IR)หรือไม่

คำถามรอง (Secondary research question)

ระดับ undercarboxylated osteocalcin ในกระแสดเลือดมีความสัมพันธ์กับภาวะดื้อต่ออินซูลินระหว่างการตั้งครรภ์ในประเทศไทยโดยใช้ค่าดัชนีชี้วัดภาวะดื้อต่ออินซูลิน (HOMA-IR)หรือไม่

ระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin ในกระแสดเลือดมีความสัมพันธ์กับการเกิดเบาหวานหลังการคลอดบุตรในมารดาที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลินระหว่างการตั้งครรภ์หรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

- เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ total osteocalcin ในกระแสดเลือดกับภาวะดื้อต่ออินซูลินระหว่างการตั้งครรภ์ในประเทศไทยโดยใช้ค่าดัชนีชี้วัดภาวะดื้อต่ออินซูลิน (HOMA-IR)
- เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ undercarboxylated osteocalcin ในกระแสดเลือดกับภาวะดื้อต่ออินซูลินระหว่างการตั้งครรภ์ในประเทศไทยโดยใช้ค่าดัชนีชี้วัดภาวะดื้อต่ออินซูลิน (HOMA-IR)
- เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ของระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin กับการเกิดเบาหวานหลังการคลอดบุตรในมารดาที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลินระหว่างการตั้งครรภ์

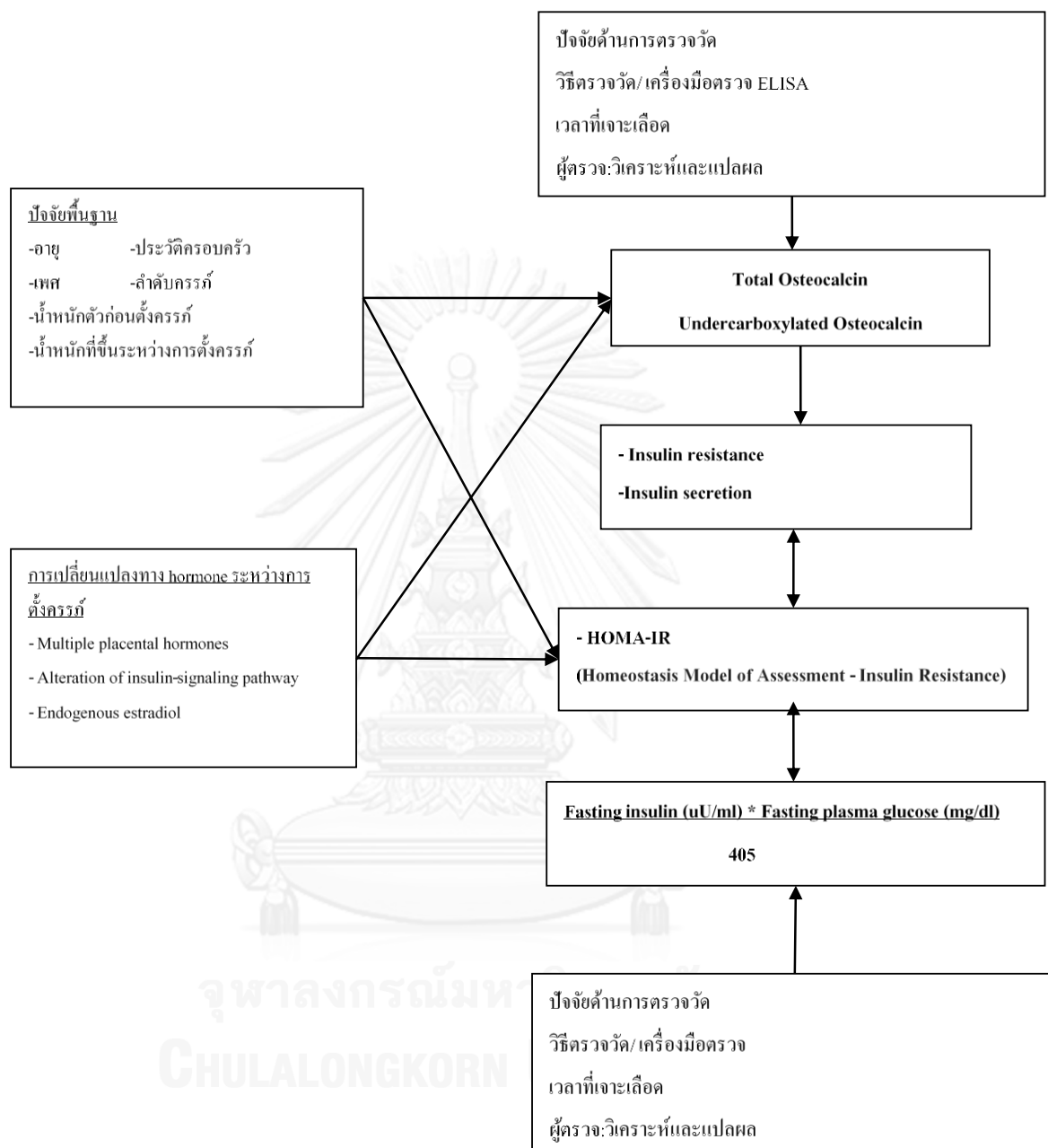
1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)

- ระดับ total osteocalcin มีความสัมพันธ์กับระดับความดื้อของอินซูลิน และระดับ total osteocalcin มีค่าต่ำในมารดาที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลินระหว่างการตั้งครรภ์สูงเมื่อเทียบกับมารดาที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลินระหว่างการตั้งครรภ์ต่ำ

- ระดับ undercarboxylated osteocalcin มีความสัมพันธ์กับระดับความถี่ของอินซูลิน และระดับ undercarboxylated osteocalcin มีค่าต่ำในมารดาที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลินระหว่างการตั้งครรภ์สูงเมื่อเทียบกับมารดาที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลินระหว่างการตั้งครรภ์ต่ำ
- มารดาที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลินระหว่างการตั้งครรภ์ที่เคยมีระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin สูงระหว่างการตั้งครรภ์ มีโอกาสเกิดเบาหวานหลังการคลอดบุตรสูงกว่ามารดาที่เคยมีระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin ต่ำ



1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



บทที่ 2

บทบาทของวิตามินเคที่เกี่ยวข้อง

Osteocalcin (OC) เป็นโปรตีนที่มีมวลโมเลกุลขนาดเล็ก (5.8 กิโลดาลตัน) ประกอบด้วยสายโปรตีน 1 สาย (single polypeptide chain) ที่มีกรดอะมิโนเรียงกัน 49 residues gene ที่สร้างอยู่บน chromosome ที่ 1 (1q25-q31) โปรตีนนี้ถูกสร้างจาก osteoblast ในรูปของ 11 kDa pre-pro-osteocalcin (98 residues) ซึ่งประกอบด้วย 3 ส่วน คือ

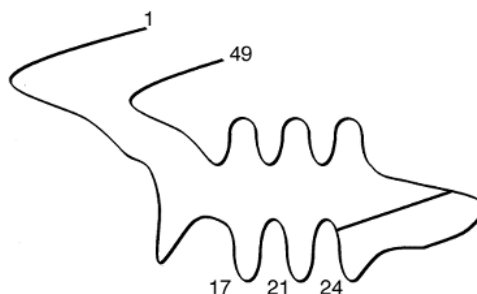
1. 23-residue propeptide เป็นตำแหน่งที่ถูกตัดช่วง translation
2. 26-residue propeptide เป็นส่วนที่ช่วยให้เกิดกระบวนการ gamma carboxylation
3. 49- residue mature protein

Mature osteocalcin ประกอบด้วย antiparallel alpha helical domain 2 สาย (residues 16-25 และ 30-41) เชื่อมโดย beta turn (residues 26-29) และมี Cys23-Cys29 disulfide bond mature osteocalcin สามารถเกิดปฏิกิริยา gamma-carboxylation โดยมีการเติมกลุ่ม carboxyl group ที่ glutamic acid residue (Glu) เกิดเป็น gamma-carboxyglutamic acid residue (Gla) ซึ่งต้องอาศัย vitamin K เป็น co-factor ทำให้ osteocalcin มี affinity สูงในการจับ calcium และ hydroxyapatite ในทางคลินิกมีการใช้ค่า osteocalcin เพื่อเป็น bone marker ของ bone formation (25)

Undercarboxylated osteocalcin (ucOC) คือ osteocalcin ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ gamma carboxylation ทำให้เป็นส่วนที่ไม่ได้จับกับ hydroxyapatite โดยปริมาณ undercarboxylated osteocalcin ขึ้นกับระดับ vitamin K จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าระดับ undercarboxylated osteocalcin สามารถใช้เป็นตัวทำนายกระดูกสะโพกหัก นอกจากนี้ระดับ undercarboxylated osteocalcin ที่สูงบ่งบอกถึงภาวะขาด vitamin K, high skeleton turnover, low bone mineral density (BMD) และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด osteoporotic fracture (27, 28)

โดยสรุปปัจจัยที่มีผลต่อระดับ Total osteocalcin คือ osteoblast, bone formation activity ส่วนปัจจัยที่มีผลต่อ undercarboxylated osteocalcin คือ ระดับ vitamin K

รูปที่1 โครงสร้างของ osteocalcin (25)



ความสัมพันธ์ระหว่าง osteocalcin กับภาวะดื้อต่ออินซูลินในสัตว์ทดลอง

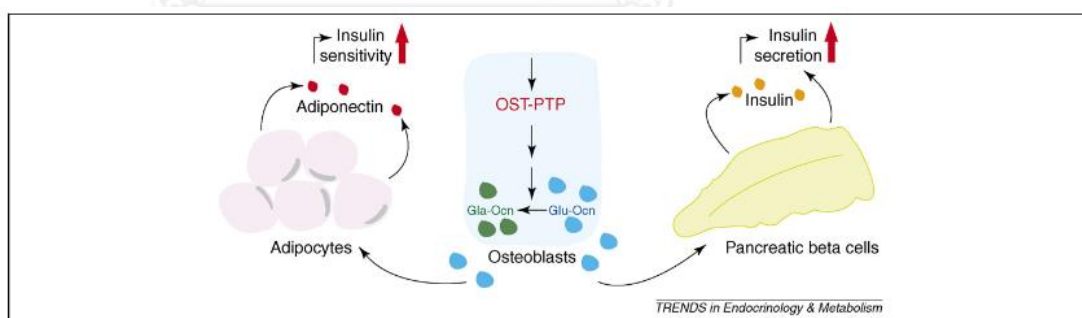
มีการศึกษาเกี่ยวกับ osteocalcin ในสัตว์ทดลอง พบว่า นอกจาก osteocalcin จะมีบทบาทในการเสริมสร้างกระดูกแล้ว ยังพบว่า osteocalcin ยังทำหน้าที่เป็น hormone โดยเฉพาะอย่างยิ่ง undercarboxylated osteocalcin พบว่ามีอิทธิพลต่อ beta-cell proliferation, insulin secretion และ insulin sensitivity (24, 29) การทดลองของ Lee และคณะได้สร้างหนูที่มีการ knock out ESP gene ออกไป (ESP-/- mouse model) ESP หรือ Ptpv เป็น gene ที่มีการแสดงออกที่ osteoblast และ sertoli cell ซึ่ง encode receptor-like protein tyrosine phosphatase ที่มีชื่อว่า OSP-PTP ผลการศึกษาพบว่า ESP-/- mouse model มีระดับน้ำตาลที่ลดลง มีการเพิ่มขึ้นของ beta cell proliferation จาก histology มีการเพิ่มขึ้นของ insulin secretion ระดับ C peptide และ insulin sensitivity จากการทำ hyperinsulinemic euglycemic clamp ระดับ serum triglyceride ต่ำลง รวมทั้งมีการเพิ่มขึ้นของระดับ adiponectin ซึ่งป้องกันการเกิดโรคอ้วนและเบาหวาน โดยในระดับโมเลกุลพบว่า glucose uptake ที่กล้ามเนื้อ ไขมัน และ ตับ มากขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าลักษณะเหล่านี้จะกลับเป็นปกติเมื่อทำการลบ osteocalcin gene ออกไป 1 allele ในการทดลองนี้ ยังได้สร้าง Osteocalcin-/- mouse model พบว่ามีลักษณะที่ตรงข้ามกับที่พบใน ESP-/- mouse model โดยพบว่า มีระดับน้ำตาลที่สูงขึ้น ระดับ insulin ที่ต่ำกว่า wild-type mice รวมถึงมี insulin secretion ลดลง insulin sensitivity ลดลง และ beta cell proliferation ลดลงด้วย แต่เมื่อให้ recombinant osteocalcin เข้าไปในหนู สามารถแก้ไขภาวะเหล่านี้ได้ ที่น่าสนใจคือจากการศึกษานี้พบว่า undercarboxylated

osteocalcin เท่านั้นที่มีผลต่อการเพิ่ม expression ของ adiponectin, insulin และ cyclin D1 ซึ่งเป็น marker ของ beta cell proliferation ข้อสังเกตอีกอย่างหนึ่งคือ ESP-/- หรือ Osteocalcin-/- mouse model มีความผิดปกติของกระดูกเพียงเล็กน้อยเท่านั้น (24)

การศึกษาต่อมาของ Lee และคณะ พบว่า ESP-/- mouse model ทำให้เกิด gain of function ของ osteocalcin เพิ่มขึ้นเนื่องจาก ESP-/- ทำให้ OST-PTP ลดลง ซึ่ง OST-PTP เป็นตัวที่กระตุ้นการเกิด gamma carboxylation ดังนั้น ESP-/- ทำให้มี gamma carboxylation ลดลง และเกิด undercarboxylated osteocalcin เพิ่มขึ้นนั่นเอง โดย undercarboxylated osteocalcin ที่เพิ่มขึ้นจะมีผล 2 ทาง คือ กระตุ้นผ่านทาง adipocyte ให้เพิ่มการสร้าง adiponectin เพิ่มขึ้น ทำให้มีการเพิ่ม insulin sensitivity และ อีกทางคือกระตุ้นที่ pancreatic beta cell โดยตรงในการเพิ่ม insulin secretion (30)

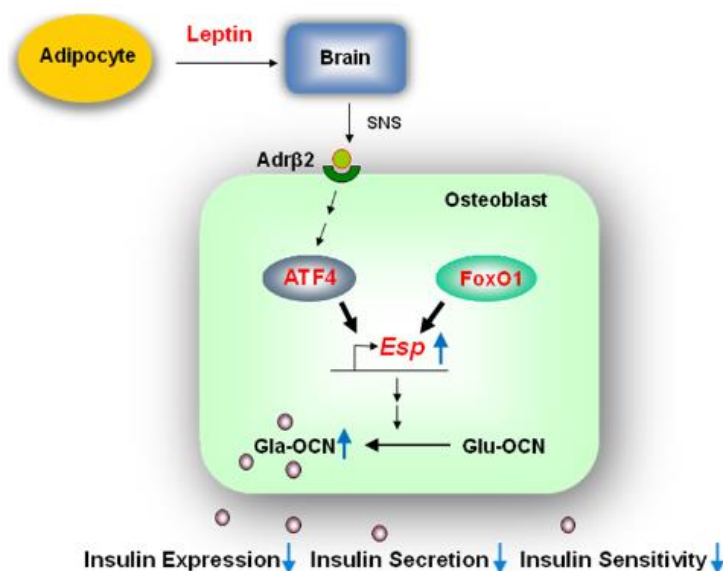
รูปที่ 2 แสดงถึงกลไกของ osteocalcin ในการเพิ่ม insulin sensitivity

osteoblast สร้าง undercarboxylated osteocalcin (Glu-Ocn) ต่อมาเกิดปฏิกิริยา gamma-carboxylation เปลี่ยนเป็น carboxylated osteocalcin (Gla-Ocn) ซึ่งกระบวนการนี้ถูกควบคุมด้วย OST-PTP จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า undercarboxylated osteocalcin ทำให้เนื้อเยื่อไขมันสร้าง adiponectin มากขึ้น มีผลทำให้ insulin sensitivity ดีขึ้น นอกจากนี้ยังทำให้ตับอ่อนสร้างอินซูลินเพิ่มขึ้นด้วย (30)



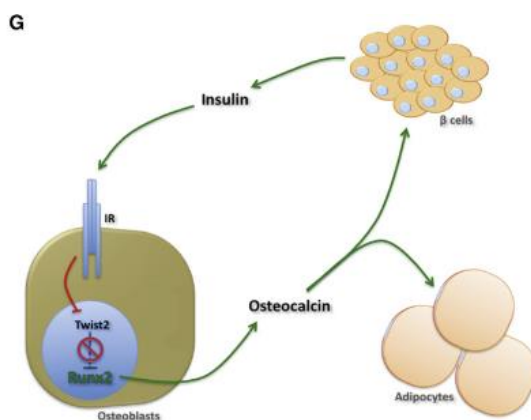
ต่อมา Ferron และคณะ ทำการศึกษาพบ gene ที่มีความสำคัญในการควบคุมเพิ่มอีก 2 gene คือ FoxO1 และ ATF4 gene ซึ่ง gene ทั้งสองเป็น ตัวควบคุมที่สำคัญต่อการ transcription อยู่ที่ promotor ของ Esp gene โดยจากการศึกษาพบว่า knock out mouse model ของ gene FoxO1 และ ATF4 gene ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ undercarboxylated osteocalcin (active form) เพิ่มขึ้น (31)

รูปที่ 3 แสดงถึงการทำงานของ FoxO1 และ ATF4 gene เนื้อเยื่อไขมันสร้างและหลั่ง leptin เข้ามาในกระแสเลือดผ่านไปที่ยอดสมองส่วนไฮโปทาลามัส สมองหลั่ง sympathetic nervous signaling (SNS) ไปจับที่ β 2 adrenergic receptor ที่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ของ osteoblast ทำให้กระตุ้น ATF4 gene ซึ่งไปมีผลกระตุ้น Esp gene และทำให้เกิดปฏิกิริยา gamma-carboxylation เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ภายในเซลล์ osteoblast ยังมี gene FoxO1 ที่สามารถกระตุ้น Esp ได้เช่นกัน ทั้งหมดทำให้ undercarboxylated osteocalcin ลดลง ส่งผลให้การหลั่งอินซูลินและความไวต่ออินซูลินลดลง (31)



นอกจาก bone จะมีผลต่อ insulin sensitivity แล้ว insulin เองก็มีผลโดยตรงต่อ bone maturation Fuzele และคณะ ทำการศึกษาพบว่า insulin มีผลต่อ bone differentiation

รูปที่ 4 แสดงผลของ insulin ต่อ osteoblast ตับอ่อนสร้างและหลั่งอินซูลินมาจับที่ insulin receptor บนเยื่อหุ้มเซลล์ osteoblast ทำให้ยับยั้ง Twist2 ทำให้ไม่สามารถยับยั้ง Runx2 ได้ ส่งผลให้มีการทำงานของ Runx2 มากขึ้น กระตุ้น osteoblast differentiation และ mature osteoblast สร้าง osteocalcin ซึ่งไปมีผลกระตุ้นตับอ่อนและเนื้อเยื่อไขมัน (32)



ตารางที่ 1 สรุป Mouse model และ metabolic phenotypes

Study, Year (Reference)	Mouse knockouts	Metabolic phenotypes observed
Ducy et al, 1996 (33)	Osteocalcin knockout	Increased blood glucose Decreased insulin levels and obese
Lee et al, 2007 (24)	Esp knockout (both germ line and osteoblast specific)	Increased insulin sensitivity Protected from high fat diet induced obesity (increased osteocalcin)
Rached et al, 2010 (34)	FoxO1 (osteoblast specific) knockout	Lowered blood glucose and increased insulin level
Ferron et al, 2010 (31)	IR (osteoblast specific) knockout	Increased blood glucose and decreased insulin level

ความสัมพันธ์ระหว่าง osteocalcin กับภาวะดื้ออินซูลินในมนุษย์

ส่วนในมนุษย์ มีหลายการศึกษาที่พบว่า total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin มีความสัมพันธ์แบบผกผันกับระดับน้ำตาลในเลือด เช่น Kindblom และคณะ ทำการศึกษาแรกในมนุษย์ที่ประเทศสวีเดน เกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่าง total osteocalcin กับ parameter ของ fat mass และ glucose homeostasis โดยศึกษาแบบ cross sectional study ในผู้ป่วยชายสูงอายุจำนวน 1,010 คน เป็นเบาหวาน 153 คน อายุเฉลี่ย 75 ปี ผลการศึกษาพบว่า ระดับ total osteocalcin ในผู้ป่วยเบาหวานมีค่าน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญ (-21.7%, $p < 0.001$) ระดับ total osteocalcin แปรผกผันกับดัชนีมวลกาย (BMI), fat mass และ plasma glucose ($P < 0.001$) และ total osteocalcin เป็น independent negative predictor ของ plasma glucose ($P < 0.001$) ซึ่งจากผลการศึกษาครั้งนี้ สนับสนุนแนวคิดที่กล่าวถึง endocrine function of osteoblast-derived osteocalcin ต่อ glucose และ fat metabolism (35)

Shea และคณะ ทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา เพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่างระดับ osteocalcin (total, undercarboxylated and carboxylated osteocalcin) กับ insulin resistance ในกลุ่มประชากรที่ไม่ได้เป็นเบาหวานจำนวน 348 คน เป็นผู้หญิง 58% อายุเฉลี่ย 68 ปี นอกจากนี้ยังมีการติดตามผู้เข้าร่วมโครงการส่วนหนึ่งจำนวน 162 คน เป็นผู้หญิง 63% อายุเฉลี่ย 69 ปี เป็นเวลา 3 ปี เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของ HOMA-IR ผลการศึกษาพบว่า ระดับ undercarboxylated osteocalcin ที่ต่ำไม่สัมพันธ์กับ HOMA-IR ที่สูงที่ baseline หรือ ติดตามที่ 3 ปี ในขณะที่กลุ่มที่มี total และ carboxylated osteocalcin ที่ต่ำจะมี baseline HOMA-IR ที่สูงกว่า ($P = 0.006$ และ $P = 0.02$ ตามลำดับ) โดยสรุป จากการศึกษาพบว่า undercarboxylated osteocalcin ไม่มีผลต่อ insulin resistance ตัวที่มีผลคือ total และ carboxylated osteocalcin ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง (36)

Hwang และคณะ ทำการศึกษาในประเทศเกาหลี ในผู้ชายวัยกลางคน 199 คน อายุเฉลี่ย 47 ปี ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาลดน้ำตาล เพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่าง undercarboxylated osteocalcin และ insulin sensitivity ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่มีระดับ total และ undercarboxylated osteocalcin สูงจะมีระดับ fasting และ post challenge glucose ที่ต่ำกว่า และมี HOMA-B% ที่สูงกว่า รวมไปถึงมีค่า HOMA-IR ที่ต่ำกว่า จากการศึกษาครั้งนี้ สรุปได้ว่า ระดับ total และ undercarboxylated osteocalcin สัมพันธ์กับ glucose tolerance ที่ดีขึ้น (37)

Pittas และคณะ ทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ในผู้ป่วย จำนวน 380 คน อายุเฉลี่ย 71 ปี เป็นเบาหวาน 19 คน เพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่างระดับ total osteocalcin และ markers ของ dysmetabolic phenotype (fasting plasma glucose (FPG), fasting insulin, insulin sensitivity (estimated by HOMA-IR), plasma high-sensitivity C-reactive protein, IL-6, BMI, body fat) จากการศึกษาพบว่าระดับ total osteocalcin แปรผกผันกับระดับน้ำตาล (P<0.01), fasting insulin (P <0.006), HOMA-IR (P<0.002), high-sensitivity C-reactive protein (P<0.01), IL-6 (P <0.02), BMI(P<0.001) และ body fat (P<0.001) เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วย 3 กลุ่มตามระดับ total osteocalcin พบว่ากลุ่มที่มีระดับ total osteocalcin สูงจะมีระดับน้ำตาลที่ต่ำกว่ากลุ่มที่มีระดับ total osteocalcin ต่ำ อย่างมีนัยสำคัญ (ค่าเฉลี่ย 97.1 เทียบกับ 104.8 มก/ดล. ตามลำดับ) (P< 0.01) นอกจากนี้ ในการศึกษาที่ยังได้ติดตามผู้ป่วยต่ออีก 3 ปี พบว่ากลุ่มที่มีระดับ total osteocalcin สูง มีแนวโน้มที่จะมีระดับน้ำตาลที่ต่ำกว่า (38)

Bao และ คณะได้ทำการศึกษาในประเทศจีน ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่สอง 59 คน (ผู้ชาย 29 คน, ผู้หญิง 30 คน) อายุเฉลี่ย 55 ปี (34–77 ปี) ที่มี HbA_{1c} อยู่ระหว่าง 7.0%-10.9% ผู้ป่วยทุกคนจะทำ continuous glucose monitoring ที่ baseline และ 8 สัปดาห์หลังได้รับยาลดระดับน้ำตาล (sulphonylurea, sulphonylurea ร่วมกับ alpha glucosidase inhibitor หรือ insulin ร่วมกับ metformin) พบว่าเมื่อเปรียบเทียบระดับ osteocalcin ระหว่าง baseline กับหลังได้รับยา ระดับ osteocalcin เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (P = 0.014) ในขณะที่ parameters ที่เกี่ยวข้องกับ glucose variability ได้แก่ mean amplitude of glycemic excursions (MAGE) และ standard deviation of blood glucose values ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (P <0.001) ที่ baseline ระดับ osteocalcin มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับระดับ fasting C-peptide levels (P = 0.004) และ homeostatic model assessment of b-cell function (P = 0.048) แต่มีความสัมพันธ์เชิงลบกับ fasting plasma glucose (P = 0.023), HbA_{1c} (P = 0.020), glycated albumin (P = 0.019) และ 24 hour mean blood glucose (P <0.001) เมื่อพิจารณาแบบ Multiple stepwise regression analysis พบว่า baseline total osteocalcin เป็น parameter ที่บอกลถึง MAGE ดีที่สุด (b = 0.122; P = 0.039) โดยสรุป ระดับ total osteocalcin เพิ่มขึ้น เมื่อการคุมน้ำตาลดีขึ้น ถ้าระดับ total osteocalcin ต่ำตั้งแต่ต้นดี มักจะเกี่ยวข้องกับการควบคุมน้ำตาลที่ดีในช่วงที่รักษาด้วยยา เชื่อว่าผ่านการกระตุ้น insulin secretion (39)

Kanazawa และคณะ ศึกษาระดับ total osteocalcin ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งหมด 328 คน โดยเก็บข้อมูลเกี่ยวกับ atherosclerosis parameters ได้แก่ brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) และ carotid intima-media thickness (IMT) ผลการศึกษาพบว่า total osteocalcin มีความสัมพันธ์แบบเชิงลบ กับระดับ fasting plasma glucose และ HbA_{1c} ในทั้งผู้ป่วยหญิงและชาย (P <0.05) รวมถึง percent fat, baPWV และ IMT ในผู้ป่วยชาย (P <0.05) ระดับ total osteocalcin มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับระดับ adiponectin ใน postmenopausal women (P <0.001) แต่พบว่า ระดับ total osteocalcin ไม่มีความสัมพันธ์กับ fasting C-peptide (40)

นอกจากนี้ Kanazawa และคณะ ทำการศึกษาในประเทศญี่ปุ่น ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวาน เพศชาย 180 คน (อายุเฉลี่ย 59.1 ปี) และเพศหญิงวัยหมดประจำเดือน 109 คน (อายุเฉลี่ย 69.2 ปี) วัดปริมาณ fat mass ด้วย dual X ray absorptiometry และ computed tomography พบว่าในผู้ชาย ระดับ undercarboxylated osteocalcin แปรผกผันกับ percent fat และ visceral/subcutaneous fat ratio เช่นเดียวกับ fasting plasma glucose และ HbA_{1c} (P <0.05) undercarboxylated osteocalcin/osteocalcin ratio มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับ serum adiponectin เมื่อพิจารณา Multiple regression analysis พบว่าความสัมพันธ์ไม่ขึ้นกับ อายุ ระยะเวลาการเป็นเบาหวาน รูปร่าง การทำงานของไต ในขณะที่เพศหญิง ไม่พบว่ามีสัมพันธ์อย่างชัดเจน สรุปได้ว่า เฉพาะผู้ป่วยชายที่ระดับ undercarboxylated osteocalcin มีความสัมพันธ์กับ fat เป็นการศึกษาแรกที่พบว่า undercarboxylated osteocalcin มีความสำคัญ คณะผู้วิจัยเชื่อว่าระดับ undercarboxylated osteocalcin ที่เปลี่ยนแปลงเป็นผลตามมาจากระดับน้ำตาลที่สูงสามารถยับยั้งการทำงานและการแสดงออกของ osteoblast คณะผู้วิจัยเชื่อว่าสาเหตุที่ผู้ป่วยหญิงไม่พบความสัมพันธ์เป็นผลจาก อายุ, fat mass และ ระดับ adiponectin (41)

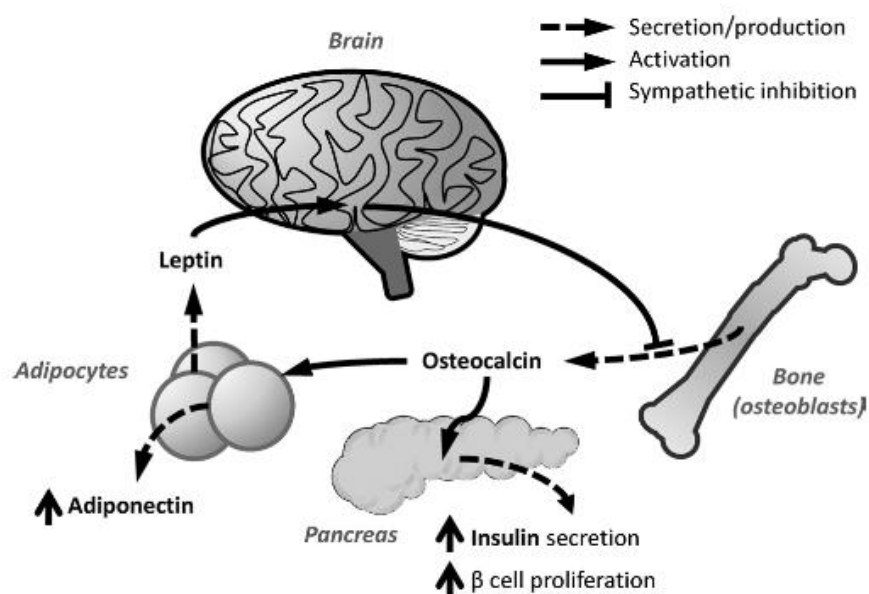
Ngarmukos และคณะทำการศึกษาในประเทศไทย ใช้ข้อมูลจาก Electricity Generating Authority of Thailand (EGAT) เปรียบเทียบระดับ total osteocalcin ในผู้ป่วยเพื่อใช้ในการทำนายโอกาสการเป็นเบาหวานในช่วงระยะเวลา 10 ปี โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวานโดยจับคู่ BMI, อายุ และ วัดระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin ที่ baseline blood sample พบว่ากลุ่มที่เป็นเบาหวานมี total osteocalcin (13.0 ± 0.5 ไมโครกรัม/ลิตร) ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดเบาหวาน (15.2 ± 0.5

ไมโครกรัม/ลิตร) อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) แต่พบว่าระดับ undercarboxylated osteocalcin ไม่แตกต่างกัน (1.51 ± 0.14 เทียบกับ 1.10 ± 0.11 ไมโครกรัม/ลิตร) พบว่า total osteocalcin มีความสัมพันธ์แบบผกผันกับระดับน้ำตาล ($r = -0.27$, $P < 0.001$) สรุปว่าระดับ total osteocalcin ที่ต่ำสัมพันธ์กับการเกิดเบาหวานในอนาคตซึ่งสนับสนุนสมมติฐานที่ว่า total osteocalcin อาจมีบทบาทในการเป็น biomarker ในการเกิดโรคเบาหวานได้ (42)

Chen และ คณะ ทำการศึกษาในประเทศจีน ในผู้ป่วยจำนวน 1,728 คน เป็นเพศชาย 782 คน เพศหญิง 946 คน อายุ 50-85 ปี พบว่าค่า total osteocalcin มีความแตกต่างระหว่างเพศโดยพบว่าผู้หญิงมีค่าสูงกว่าผู้ชาย (4.40 ($3.17-5.72$) เทียบกับ 4.81 ($3.41-6.63$) ไมโครกรัม/ลิตร ตามลำดับ) ($P < 0.001$) ค่า total osteocalcin ในคนที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจมีค่าต่ำกว่าคนที่ไม่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ ($P = 0.044$) ในผู้ชายที่มี metabolic syndrome มี total osteocalcin ต่ำกว่าคนที่ไม่ได้ metabolic syndrome ($P = 0.036$) ระดับ total osteocalcin มีความสัมพันธ์แบบผกผันกับ fasting serum insulin, HOMA-IR, alanine aminotransferase, triglycerides และ total cholesterol และ ระดับ total osteocalcin มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับ HOMA B-cell function ในทั้งสองเพศ ($P < 0.05$) ในเพศชาย ระดับ total osteocalcin สัมพันธ์แบบผกผันกับ BMI, diastolic blood pressure, fasting plasma glucose และ 2-h oral glucose tolerance test glucose ($P < 0.05$) ในเพศหญิง ระดับ total osteocalcin แปรผกผันกับ waist-hip ratio, LDL cholesterol และ C-reactive protein แต่แปรตรงกันกับ adiponectin ($P < 0.05$) total osteocalcin เป็น independent predictor of HOMA B function ในทั้งสองเพศ ($P < 0.05$) (43)

Gravenstein และคณะ ทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ในผู้หญิง 280 คน และผู้ชาย 300 คน อายุเฉลี่ย 69 ปี โดยเก็บข้อมูล fasting plasma adiponectin, leptin, total osteocalcin, oral glucose tolerance test และ anthropometric measures เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง adiponectin, total osteocalcin และ leptin ผลการศึกษาพบว่าระดับ leptin มีความสัมพันธ์กับ insulin resistance และ insulin secretion ส่วนระดับ adiponectin และระดับ total osteocalcin แปรผกผันกับ insulin resistance เมื่อพิจารณา structural equation modeling พบว่าระดับ leptin แปรผกผันกับระดับ total osteocalcin และ ระดับ total osteocalcin มีความสัมพันธ์โดยตรงกับระดับ adiponectin แต่ไม่พบหลักฐานว่า total osteocalcin กระตุ้น insulin secretion มากขึ้น (44)

รูปที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง osteocalcin, leptin และ adiponectin (44)



Bullo และ คณะ ทำการศึกษาในประเทศสเปน เพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่าง total และ undercarboxylated osteocalcin กับ insulin secretion และ insulin sensitivity ในกลุ่มผู้ชาย วัยสูงอายุที่มีปัจจัยเสี่ยงด้านโรคหัวใจสูง จำนวน 79 คน โดยวัดค่าที่ baseline และ มีการติดตามไปข้างหน้าต่ออีก 2 ปี ซึ่งถือว่าเป็นการศึกษาแบบ longitudinal study ที่นานที่สุด ผลการศึกษาพบว่า ระดับ osteocalcin มีความสัมพันธ์กับ HOMA-B และ การเปลี่ยนแปลงของระดับ undercarboxylated osteocalcin มีความสัมพันธ์กับ insulin resistance ที่ลดลง ซึ่งผลนี้จะเห็นได้ชัดเจน ในกลุ่มที่ได้รับยารักษาโรคเบาหวาน ซึ่งสนับสนุนแนวคิดที่ว่า total และ undercarboxylated osteocalcin มีผลต่อ insulin secretion และ insulin sensitivity (45)

ในผู้ป่วยเด็กเองก็พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างระดับ osteocalcin และ insulin sensitivity เช่นกัน โดย Pollock และคณะ ทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง carboxylated osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin กับ insulin sensitivity และ beta cell function ในเด็ก วัยก่อนวัยรุ่น 140 คน อายุเฉลี่ย 9 ปี เป็นผู้หญิง 43% อ้วน 84% ผิวดำ 46% normal glucose 99 คน และ prediabetes (IFG และ IGT) 41 คน โดยวัด Beta cell function [oral glucose tolerance test derived insulinogenic index and disposition index (DI)] insulin sensitivity (Matsuda index) และ visceral adipose tissue ผลการศึกษาพบว่า ระดับ undercarboxylated

osteocalcin ที่ต่ำ รวมถึงค่า Matsuda index, insulinogenic index และ diabetic index และค่า visceral adipose tissue ที่สูง จะพบในคนไข้กลุ่ม prediabetes มากกว่ากลุ่มที่มีระดับน้ำตาลปกติอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.03$) ในขณะที่ค่า carboxylated osteocalcin ไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม และ พบว่าค่า carboxylated osteocalcin มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับ insulin sensitivity ($P < 0.02$) (46)

Lu และ คณะ ทำการศึกษาในประเทศฟินแลนด์ เพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่าง total osteocalcin, carboxylated osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin กับภาวะดื้อต่ออินซูลิน ในช่วงอายุต่างๆ โดยศึกษาในกลุ่มครอบครัวที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน 3 รุ่น คือ ลูกสาว มารดา และยาย ทั้งหมด 64 กลุ่ม (192 คน) พบว่าระดับ total osteocalcin, carboxylated osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin จะมีการเปลี่ยนแปลงตามอายุ โดยจะมีค่าสูงสุดในลูกสาว และต่ำสุดมารดา ในขณะที่ระดับน้ำตาลและ leptin เพิ่มขึ้นตามอายุ เมื่อเปรียบเทียบในแง่ของ insulin resistance (HOMA-IR) ในแต่ละกลุ่มพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับระดับ total osteocalcin, carboxylated และ undercarboxylated osteocalcin การศึกษานี้สรุปได้ว่าไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ osteocalcin กับ glucose metabolism (47)

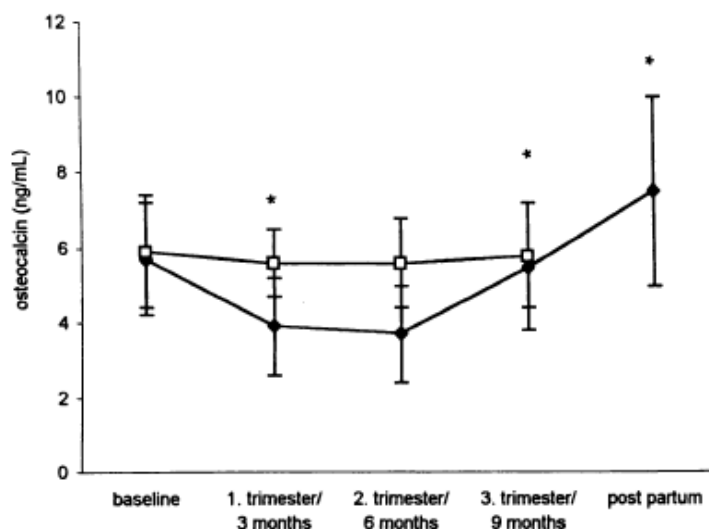
Aoki และคณะ ทำการศึกษาระดับ osteocalcin ในผู้เบาหวานระยะต้น (Impaired fasting glucose และ impaired glucose tolerance) โดยศึกษาในผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 47 ปี จำนวน 55 คน แบ่งเป็น 3 กลุ่มตามผล 75g OGTT เป็นกลุ่ม normal glucose tolerance 39 คน กลุ่ม IFG และ IGT หรือ กลุ่ม prediabetes 11 คน และกลุ่มที่เป็นเบาหวาน 5 คน ผลการศึกษาพบว่า ระดับ osteocalcin ในกลุ่มเบาหวานมากกว่ากลุ่มที่มีระดับน้ำตาลปกติอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) และระดับ osteocalcin มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่มี prediabetes ซึ่งผลการศึกษาเป็นไปในทิศทางตรงกันข้ามกับการศึกษาอื่นๆที่มีมา ซึ่งผู้วิจัยตั้งสมมติฐานว่า ระดับ osteocalcin ที่เพิ่มขึ้นเป็นผลจากการที่ร่างกายต้องการกระตุ้นการหลั่งอินซูลินให้เพิ่มขึ้นในภาวะที่ดื้ออินซูลินในผู้ป่วย prediabetes (48)

จะเห็นได้ว่าผลการศึกษาพบว่าความสัมพันธ์ระหว่างระดับ total osteocalcin, carboxylated osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin กับ metabolic parameters ต่างๆที่เกี่ยวข้องกับระดับน้ำตาล การทำงานของตับอ่อนและ และ ภาวะดื้อต่ออินซูลิน มีทั้งสนับสนุนและคัดค้าน และอาจมีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ (ตารางที่ 2)

Osteocalcin และการตั้งครรภ์

เป็นที่ทราบกันดีว่าภาวะตั้งครรภ์ทำให้ร่างกายเกิดการเปลี่ยนแปลงหลายอย่างรวมถึง bone turnover และ bone marker มีการศึกษาพบว่า ในผู้หญิงตั้งครรภ์จะมี bone turnover ที่เพิ่มมากขึ้น ทั้งในแง่ bone resorption และ bone formation อย่างไรก็ตามพบว่าระดับ total osteocalcin มีระดับที่ลดลงตลอดช่วงการตั้งครรภ์(49) ซึ่งตรงกับการศึกษาในโดย Cole และ คณะ ได้ทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา เปรียบเทียบระดับ total osteocalcin ในผู้หญิงที่ตั้งครรภ์ 36 ราย (อายุครรภ์เฉลี่ย 26 สัปดาห์), ผู้หญิงหลังคลอด 46 ราย และ ผู้หญิงที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ 21 ราย พบว่า ระดับ total osteocalcin ในผู้หญิงตั้งครรภ์มีค่าน้อยกว่าผู้หญิงที่ไม่ได้ตั้งครรภ์อย่างมีนัยสำคัญ (2.8 นาโนกรัม/มล. เทียบกับ 6.4 นาโนกรัม/มล, $P < 0.001$) และระดับ total osteocalcin จะลดลงมากสุดในไตรมาส ที่ 2 หลังจากนั้นจะขึ้นมาจนสู่ระดับปกติช่วงไตรมาสที่ 3 และ หลังคลอด (6.1 นาโนกรัม/มล.) ในการศึกษาได้มีการเปรียบเทียบระดับ total osteocalcin ซึ่งวัดด้วยวิธี Radioimmunoassay กับระดับ alkaline phosphatase, parathyroid hormone และ vitamin D ผลการศึกษาพบว่าไม่พบความสัมพันธ์กันชัดเจน คณะผู้วิจัยได้สรุปว่าระดับ total osteocalcin ที่ต่ำลงอธิบายจากการเพิ่มการขับ total osteocalcin ทางไต และ ผลของ estrogen ที่ยับยั้งการสร้าง total osteocalcin (50) ต่อมา มีการศึกษาที่ทำโดย Ulrich และคณะ ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของการกระดูกและความหนาแน่นของกระดูกระหว่างการตั้งครรภ์ ติดตามผู้หญิงตั้งครรภ์ 15 คน ตั้งแต่ก่อนตั้งครรภ์จนกระทั่งหลังคลอดบุตร เปรียบเทียบกับผู้หญิงที่ไม่ตั้งครรภ์ 15 คน ผลพบว่า ระดับ total osteocalcin ซึ่งวัดด้วยวิธี Chemoluminescence immunoassay มีระดับลดลงตลอดตั้งแต่ไตรมาสที่ 1 และต่ำสุดในไตรมาสที่ 2 หลังจากนั้นจะขึ้นมาจนสู่ระดับปกติช่วงไตรมาสที่ 3 (51) โดยระดับ total osteocalcin ในไตรมาสแรกใกล้เคียงกันระหว่างหญิงตั้งครรภ์และผู้หญิงที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ เมื่อเข้าสู่ไตรมาสที่ 2 ระดับ ระดับ total osteocalcin ในผู้หญิงตั้งครรภ์มีค่าน้อยกว่าผู้หญิงที่ไม่ได้ตั้งครรภ์อย่างมีนัยสำคัญ (3.7 นาโนกรัม/มล. เทียบกับ 5.6 นาโนกรัม/มล, $P < 0.001$)

รูปที่ 6 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ osteocalcin ระหว่างการตั้งครรภ์ช่วงต่างๆ เปรียบเทียบระหว่างหญิงตั้งครรภ์ กับผู้หญิงที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ (51)



ภาวะเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์ เป็นภาวะที่เกิดทั้ง insulin resistance และ beta cell dysfunction ซึ่งมีความสัมพันธ์กับระดับ total osteocalcin โดย Winhofer และคณะได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง total osteocalcin กับภาวะเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์โดยศึกษา case control study ในประเทศสหรัฐอเมริกา ในผู้หญิงตั้งครรภ์ทั้งหมดจำนวน 78 คน โดย 26 คน เป็นเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์และ 52 คนไม่พบภาวะเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์ เปรียบเทียบค่า total osteocalcin ระหว่างตั้งครรภ์และหลังจากคลอดบุตร พบว่าระดับ total osteocalcin ในผู้หญิงเป็นเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์ไม่ว่าจะได้รับการรักษาด้วยการคุมอาหารหรือได้ยามีค่าสูงกว่าผู้หญิงที่ตั้งครรภ์ปกติ อย่างมีนัยสำคัญ (15.6 ± 6.4 เทียบกับ 12.6 ± 4.0 นาโนกรัม/ลิตร ตามลำดับ $P < 0.015$) ในแง่ของความสัมพันธ์พบว่าระดับ total osteocalcin มีความสัมพันธ์กับการหลังอินซูลิน ($R = 0.33$) เมื่อติดตามพบว่าระดับ total osteocalcin เพิ่มขึ้นตามอายุครรภ์ ไม่เกี่ยวข้องกับการคุมน้ำตาล มีการติดตามผู้ป่วยหลังคลอดบุตรจำนวน 34 คน พบว่าระดับ total osteocalcin ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่มีภาวะเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์และกลุ่มที่ปกติ จากการศึกษาชิ้นนี้เชื่อว่า ระดับ total osteocalcin ที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับอินซูลินที่เพิ่มขึ้นเพื่อเป็นการปรับตัวของร่างกายต่อภาวะ insulin resistance ผลการศึกษาตรงข้ามกับการศึกษาที่ผ่านมาซึ่งพบว่า total osteocalcin มี

ความสัมพันธ์ผกผันกับ insulin resistance และ ภาวะ hyperglycemia อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่ได้ศึกษาถึง insulin resistance parameters ต่างๆ และไม่ได้ศึกษาระดับ undercarboxylated osteocalcin ซึ่งจากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าเป็นตัวที่มีผลต่อ insulin resistance มากกว่า total osteocalcin (26)

การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่าง total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin กับภาวะดื้ออินซูลินระหว่างการตั้งครรภ์ ซึ่งยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อน



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตารางที่ 2 สรุปความสัมพันธ์ระหว่าง OC กับภาวะดื้อต่ออินซูลิน โรคอ้วน และโรคเบาหวานชนิดที่สอง

Study, Year (Reference)	Type of osteocalcin assay	Population	Parameters	Result
Kindblom et al, 2009 (35)	Total osteocalcin	Elderly Swedish men (nondiabetes n=857, diabetes n=153) (mean age, 75 years)	Fat mass Lean mass Plasma glucose	ระดับ osteocalcin แปรผกผันกับ ดัชนีมวลกาย (BMI), fat mass และ plasma glucose (P< 0.001)
Shea et al, 2009 (36)	Total osteocalcin Carboxylated osteocalcin Undercarboxylated osteocalcin	Nondiabetic American men and women N =348 (mean age, 68 years)	HOMA-IR	total และ carboxylated osteocalcin แปรผกผันต่อinsulin resistance undercarboxylated osteocalcin ไม่มีความสัมพันธ์กับ insulin resistance
Hwang et al, 2009 (37)	Carboxylated osteocalcin Undercarboxylated osteocalcin	Nondiabetic Korean men N=199 (mean age, 45 years)	OGTT HOMA-IR HOMA-B%	ระดับ osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin มีความสัมพันธ์โดยตรงกับ HOMA- B% และมีความสัมพันธ์แบบผกผัน กับระดับ fasting และ post challenge glucose
Pittas et al, 2009 (38)	Total osteocalcin	Elderly men and women N=348 (mean age, 71 years)	fasting plasma glucose fasting insulin HOMA-IR HS CRP, IL-6 BMI, body fat	ระดับ osteocalcin แปรผกผันกับ ระดับน้ำตาล, fasting insulin, HOMA-IR, high-sensitivity C- reactive protein, IL-6, BMI และ body fat

ตารางที่ 2 (ต่อ) สรุปความสัมพันธ์ระหว่าง OC กับภาวะดื้อต่ออินซูลิน โรคอ้วน และโรคเบาหวานชนิดที่สอง

Study, Year (Reference)	Type of osteocalcin assay	Population	Parameters	Result
Pollock et al, 2011 (46)	Carboxylated osteocalcin Undercarboxylated osteocalcin	Overweight prepubertal children N=140 (mean age, 9 years)	OGTT, diabetic index insulin sensitivity (Matsuda index) visceral adipose tissue	ระดับ undercarboxylated osteocalcin แปรผกผันกับ Matsuda index, insulinogenic index, diabetic index และ visceral adipose tissue ส่วน carboxylated osteocalcin มี ความสัมพันธ์เชิงบวกกับ insulin sensitivity
Boa et al, 2011 (39)	Total osteocalcin	Diabetic Chinese population N=59 (mean age, 55 years)	mean amplitude of glycemic excursions (MAGE) ก่อน และ หลังรักษา ด้วย glucose lowering agent fasting C peptide HOMA B	ระดับ osteocalcin มีความสัมพันธ์ เชิงบวกกับระดับ fasting C- peptide levels (P =0.004) และ HOMA B (P = 0.048) แต่มี ความสัมพันธ์เชิงลบกับ fasting plasma glucose (P = 0.023), HbA _{1c} (P = 0.020), glycated albumin (P = 0.019) และ 24 h mean blood glucose (P <0.001)
Kanazawa et al, 2009 (40)	Total osteocalcin	Diabetic Japanese men , n=179 (mean age, 64.9 years) Diabetic women n=149 (mean age, 66.7 years)	percent fat baPWV IMT Adiponectin Plasma glucose HbA _{1c}	osteocalcin มีความสัมพันธ์เชิงลบ กับระดับ fasting plasma glucose และ HbA _{1c} ในผู้ป่วยหญิงและชาย รวมถึง percent fat, baPWV และ IMT ในผู้ป่วยชาย ระดับ osteocalcin มีความสัมพันธ์เชิงบวก กับระดับ adiponectin ใน postmenopausal women ระดับ osteocalcin ไม่มี ความสัมพันธ์กับ fasting C-peptide

ตารางที่ 2 (ต่อ) สรุปความสัมพันธ์ระหว่าง OC กับภาวะดื้อต่ออินซูลิน โรคอ้วน และโรคเบาหวานชนิดที่สอง

Study, Year (Reference)	Type of osteocalcin assay	Population	Parameters	Result
Kanazawa et al, 2011 (41)	Total osteocalcin Undercarboxylated osteocalcin	Diabetic Japanese men , n=180 (mean age, 59.1 years) Diabetic women n=109 (mean age, 67.2 years)	Plasma glucose Fasting C peptide Adiponectin Fat mass	ระดับ undercarboxylated osteocalcin แปรผกผันกับ percent fat visceral/subcutaneous fat ratio, FPG และ HbA1 _c ในผู้ป่วยชาย
Ngarmukos et al, 2012 (42)	Total osteocalcin Undercarboxylated osteocalcin	Diabetic Thai men, n=63 (mean age, 47.8 years) non diabetic men, n=63 (mean age, 47.2 years)	Risk of developing diabetes mellitus (FPG)	กลุ่มที่เป็นเบาหวานมีระดับ total osteocalcin ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด เบาหวาน ไม่พบความสัมพันธ์กับ Undercarboxylated osteocalcin
Gravenstein et al, 2011 (44)	Total osteocalcin	Elderly nondiabetic population n =380 (mean age, 69 years)	OGTT HOMA2-IR B-cell function	ระดับ osteocalcin แปรผกผันกับ insulin resistance และระดับ osteocalcin มีความสัมพันธ์โดยตรง กับ adiponectin
Winhofer et al ,2011 (26)	Total osteocalcin	GDM n=52, normal pregnancy n=26	Glucose Insulin, C- peptide CRP Lipid profile	ระดับ osteocalcin ใน GDM สูง กว่า normal pregnancy ($15.6 \pm$ 6.4 เทียบกับ 12.6 ± 4.0 นาโนกรัม/ ลิตร ตามลำดับ P <0.015) ระดับ osteocalcin มีความสัมพันธ์กับการ หลังอินซูลิน ($r=0.33$)
Lu et al, 2012 (47)	Total osteocalcin, carboxylated osteocalcin, undercarboxylated osteocalcin	Nondiabetic daughter premenopausal mother-maternal grandmother trio	serum glucose insulin and insulin resistance, and adipokines	ระดับ osteocalcin สูงสุดในลูกสาว ต่ำสุดในมารดา และ ไม่เกี่ยวข้องกับ ภาวะดื้อต่ออินซูลิน ในขณะที่ leptin มีความสัมพันธ์กับภาวะดื้อต่อ อินซูลิน

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

เป็นการวิจัยแบบ cross sectional analytic study

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

ประชากรเป้าหมาย (target population) คือ ผู้ป่วยหญิงไทยที่ตั้งครรภ์

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (study population) คือ ประชากรเป้าหมายทุกคนที่เคยเข้าร่วมการศึกษาเรื่อง “การประเมินภาวะดื้อต่ออินซูลิน การทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อน และระดับไขมันในเลือดในหญิงมีครรภ์ปกติและหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์เพื่อทำนายผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก” ตั้งแต่เดือนธันวาคม พ.ศ.2547 ถึงพฤศจิกายน พ.ศ. 2549 จากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

เกณฑ์การคัดเลือกเข้าการวิจัย ได้แก่

- ผู้ป่วยต้องเป็นผู้ป่วยที่เคยเข้าร่วมการศึกษาเรื่อง “การประเมินภาวะดื้อต่ออินซูลินการทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อนและระดับไขมันในเลือดในหญิงมีครรภ์ปกติและหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ เพื่อทำนายผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก” ซึ่งคณะผู้วิจัยได้ทำการศึกษาและเก็บตัวอย่าง เลือดไว้ ตั้งแต่เดือนธันวาคม พ.ศ.2547 ถึงพฤศจิกายน พ.ศ.2549
- ตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยมีปริมาณเพียงพอที่จะตรวจเพิ่มเติมได้

เกณฑ์การคัดออกจากการวิจัย ได้แก่

- ผู้ป่วยมีภาวะที่อาจทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนในการแปลผลระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin เช่น มีประวัติกระดูกหักหรือโรคกระดูกพรุน

เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sampling technique)

กลุ่มผู้ป่วย (Case) ถูกสุ่มตัวอย่างโดยวิธี Stratified sampling โดยแบ่งกลุ่มประชากรตามความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม ซึ่งมีความสัมพันธ์กับระดับภาวะดีต่ออินซูลินที่แตกต่างกัน แล้วสุ่มอย่างง่ายในแต่ละกลุ่ม เพื่อให้ได้จำนวนตัวอย่างที่เหมาะสม

การสังเกตและการวัด (Observation & measurement)

เก็บข้อมูลของผู้ร่วมวิจัยโดยใช้แบบบันทึก (Record form) ซึ่งประกอบด้วย

1. ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ โรคประจำตัว ยาที่ใช้ประจำ ข้อมูลเกี่ยวกับการตั้งครรภ์และการคุมกำเนิด ประวัติการดื่มสุรา สูบบุหรี่ และตรวจร่างกาย ชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง
2. ข้อมูลเฉพาะเกี่ยวข้องกับผลทางห้องปฏิบัติการชีวเคมี เช่น FPG, insulin, total osteocalcin, undercarboxylated osteocalcin, 75g OGTT test, lipid profile

3.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

คำนวณหาขนาดตัวอย่างโดยสูตร หาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปร 2 ตัว ที่เป็นอิสระต่อกัน (52)

กำหนดค่า $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.10$

$$Z_{(r)} = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)$$

$$n = \left(\frac{Z_{\alpha} + Z_{\beta}}{Z_{(r)}} \right)^2 + 3$$

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าการศึกษาโดย Winhofer และคณะ (26) พบว่าค่าสหสัมพันธ์=0.3 เมื่อคำนวณจะได้ $n = 130$ คน ซึ่งค่าสหสัมพันธ์=0.3 มีค่าน้อยกว่าที่จะบ่งบอกความสัมพันธ์ได้ จึงพิจารณาใช้ค่าสหสัมพันธ์=0.5 แทน จะได้ เมื่อคำนวณจะได้ $n = 39$ คน

ในการศึกษานี้ใช้ข้อมูลตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 138 รายมาศึกษา ซึ่งอ้างอิงตามจำนวนที่ได้จากความสัมพันธ์ต่ำสุด เพื่อเพิ่มโอกาสในการพบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

3.4 การดำเนินการวิจัย

การเก็บข้อมูล และกลุ่มประชากรที่จะศึกษา

การดำเนินการวิจัยในโครงการวิจัยนี้มีการเก็บข้อมูล 2 ส่วนด้วยกัน ส่วนแรกคือ รวบรวมข้อมูลจากการศึกษาเดิมเรื่อง “การประเมินภาวะต่ออินซูลิน การทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อน และระดับไขมันในเลือดในหญิงมีครรภ์ปกติและหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์เพื่อทำนายผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก” ซึ่งได้ทำการตรวจวัดระดับน้ำตาล ระดับไขมัน ระดับอินซูลินไว้แล้ว จากนั้นนำตัวอย่างเลือดที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิ -80°C มาตรวจวัดระดับ total osteocalcin โดยใช้วิธี electrochemiluminescence จากบริษัท Roche Diagnostics GmbH ประเทศเยอรมัน และวัดระดับ undercarboxylated osteocalcin โดยใช้วิธี Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) จากบริษัท Biotechnology Research Laboratory, Takara Shuzo Co. ประเทศญี่ปุ่น

ในหญิงมีครรภ์ที่มารับการฝากครรภ์ที่คลินิก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีการเก็บข้อมูลทั่วไป เช่น อายุ อายุครรภ์ ประจำเดือนครั้งสุดท้าย ประวัติการตั้งครรภ์ และการคลอดบุตรในอดีต ประวัติโรคประจำตัว ความเสี่ยงของการตั้งครรภ์ครั้งนั้นๆ มีการตรวจร่างกายทั่วไป และการตรวจร่างกายทางสูตินรีเวชวิทยา และเก็บข้อมูลนี้ไว้สำหรับผู้ที่มาฝากครรภ์ทุกคน

เมื่อมีข้อบ่งชี้ในการตรวจคัดกรองเบาหวาน จะได้รับการตรวจคัดกรองด้วย 50 gram glucose challenge test โดยรับประทานน้ำตาลกลูโคส 50 กรัมในน้ำ 150 มล. และเจาะเลือดตรวจระดับน้ำตาลที่ 1 ชั่วโมงถัดมา ถ้าระดับน้ำตาลในเลือด <130 มก./ดล. จัดว่าปกติ แต่ถ้าระดับน้ำตาลในเลือด ≥ 130 มก./ดล. จะได้รับการตรวจยืนยันด้วย 100 g oral glucose tolerance test (OGTT) ตามเกณฑ์ของ ADA โดยให้อดอาหารข้ามคืน 12 ชั่วโมงและในเช้าวันรุ่งขึ้น ให้รับประทานกลูโคส 100 กรัม ในน้ำ 250 มล. และเจาะเลือดตรวจระดับน้ำตาลในเวลา 1 2 และ 3 ชั่วโมงถัดมา ในคนตั้งครรภ์ปกติ ระดับน้ำตาลในเลือดตั้งต้นที่ 0 ชั่วโมงควรมีค่า ≤ 95 มก./ดล. 1 ชั่วโมง ≤ 180 มก./ดล., ที่ 2 ชั่วโมง ≤ 155 มก./ดล. และ ที่ 3 ชั่วโมง ≤ 140 มก./ดล. ถ้าระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับเกณฑ์ข้างต้นอย่างน้อย 2 ค่าขึ้นไป จัดว่าเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ถ้าระดับน้ำตาลในเลือดไม่เกินเกณฑ์ จัดว่าเป็นการตั้งครรภ์ปกติที่ไม่เป็นเบาหวาน ขั้นตอนที่กำลังกล่าวมานี้ เป็นมาตรฐานการดูแลผู้ที่มาฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

หญิงมีครรภ์ที่มารับการตรวจดังกล่าวที่ได้เข้าร่วมโครงการวิจัยมีการเก็บเลือดเพิ่มเติมในวันที่มารับประทานน้ำตาลกลูโคส 50 กรัม เพื่อตรวจวัดระดับน้ำตาล ไขมัน อินซูลิน เพื่อนำมาคำนวณหาภาวะต่ออินซูลิน และ การทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อนในการหลังอินซูลินด้วยวิธี QUICKI

และ HOMA และนำเลือดที่เก็บไว้มาตรวจวัดระดับ total และ undercarboxylated osteocalcin เพิ่มเติมในการศึกษานี้

ในกลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวาน ได้รับการดูแลรักษาตามมาตรฐานทางสูติกรรม สำหรับผู้ที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ได้รับการดูแลรักษาเบาหวานตามมาตรฐานเพิ่มเติม ด้วยการควบคุมอาหาร การใช้อินซูลิน(เมื่อมีข้อชี้แจง) ตรวจวัดและประเมินระดับน้ำตาลในเลือดจากปลายนิ้วอย่างสม่ำเสมอ ระหว่างตั้งครรภ์จนกระทั่งคลอด รวมทั้งมีการตรวจอื่นๆตามมาตรฐานการดูแลรักษา มารดาทางสูติกรรม

วิธีการศึกษา (Intervention)

1. ชักประวัติ ทบทวนระบบต่างๆ และ ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับเกณฑ์การคัดออก ตรวจร่างกาย ตรวจสอบยาที่ได้รับ และรวบรวมข้อมูลต่างๆ ตามแบบบันทึกข้อมูล

2. ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจสอบคุณสมบัติตามเกณฑ์คัด-เข้า/ออก

3. กระบวนการขอความยินยอมอธิบายให้ผู้เข้าร่วมวิจัยเข้าใจเกี่ยวกับการร่วม

โครงการวิจัยและขั้นตอนการวิจัย โดยให้เวลาแก่ผู้เข้าร่วมวิจัยในการซักถามข้อสงสัย ก่อนจะลงนามให้ความยินยอมในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Informed consent)

4. ผู้ป่วยที่ให้ความยินยอมเข้าการศึกษา

- นำตัวอย่างเลือดเดิมที่ผู้ป่วยได้เจาะช่วงตั้งครรภ์ในการศึกษาที่เคยเข้าร่วมในโครงการวิจัยเรื่อง “การประเมินภาวะดีต่ออินซูลิน การทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อน และระดับไขมันในเลือดในหญิงมีครรภ์ปกติและหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์เพื่อทำนายผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก” ซึ่งคณะผู้วิจัยได้ทำการศึกษาและเก็บตัวอย่างเลือดไว้แล้ว ตั้งแต่เดือนธันวาคม พ.ศ.2547 ถึง พฤศจิกายน พ.ศ.2549 มาวิเคราะห์ระดับ total osteocalcin และระดับ undercarboxylated osteocalcin เพิ่มเติม และนำข้อมูลพื้นฐานเดิมที่เคยบันทึกไว้มาวิเคราะห์ร่วมด้วย
- ผู้ป่วยงดอาหาร 12 ชั่วโมง และเก็บตัวอย่างเลือด 2 หลอด ประมาณ 10 ซีซี เพื่อนำไปวัดระดับ total osteocalcin, ระดับ undercarboxylated osteocalcin และระดับอินซูลิน (insulin) และประเมินภาวะเบาหวานโดยให้ผู้ป่วยกินน้ำตาล 75 กรัม และเจาะเลือดหลังรับประทานน้ำตาล 2 ชั่วโมง 1 หลอด ประมาณ 5 ซีซี

ข้อมูลทั้งหมดของผู้เข้ารับการศึกษาทุกรายจะถูกบันทึกลงแบบฟอร์ม และจัดเก็บเข้าสู่ระบบคอมพิวเตอร์เพื่อจะนำไปสู่การวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

การสังเกตและการวัด

เก็บข้อมูลของผู้ร่วมวิจัยโดยใช้แบบบันทึก ซึ่งประกอบด้วย

1. ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ ชื่อ สกุล อายุ
2. ข้อมูลเกี่ยวกับการตั้งครรภ์ เช่น จำนวนการตั้งครรภ์ อายุครรภ์
3. ข้อมูลส่วนตัว เช่น โรคประจำตัว ประวัติการผ่าตัด การดื่มสุรา การสูบบุหรี่ น้ำหนักตัวก่อนตั้งครรภ์ ส่วนสูง
4. ประวัติครอบครัว เช่น โรคเบาหวานในครอบครัว โรคหัวใจและหลอดเลือดในครอบครัว
5. ข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงต่อโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ เช่น อายุมากกว่า 30 ปี อ้วน (ดัชนีมวลกายมากกว่า 27 กิโลกรัม/เมตร²) มีประวัติเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ มีประวัติคลอดบุตรน้ำหนักแรกคลอดมากกว่า 4,000 กรัม ประวัติบุคคลในครอบครัวเป็นเบาหวาน เคยคลอดทารกผิดปกติหรือเสียชีวิตในครรภ์
6. ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ผลระดับน้ำตาลหลังรับประทานน้ำตาลกลูโคส 100 กรัม ระดับอินซูลิน ไขมันในเลือด และระดับ total และ undercarboxylated osteocalcin
7. ข้อมูลการรักษาเบาหวาน เช่น การควบคุมอาหาร การฉีดอินซูลิน
8. ข้อมูลการคลอด เช่น อายุครรภ์วันคลอด น้ำหนักตัวก่อนคลอด น้ำหนักมารดาที่ขึ้นระหว่างตั้งครรภ์ วิธีการคลอด ภาวะแทรกซ้อนของมารดา น้ำหนักแรกคลอดของทารก APGAR score ของทารก ภาวะแทรกซ้อนของทารก

การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ

เลือดที่เก็บจะอยู่ในรูปของซีรัม (serum) โดยเก็บตัวอย่างเลือดทั้งหมดในตู้แช่แข็งที่ -80 °C เมื่อเก็บเลือดได้ครบกำหนดตามต้องการแล้ว จึงนำซีรัมมาวัดระดับ total osteocalcin ด้วยวิธี electrochemiluminescence จากบริษัท Roche Diagnostics GmbH ประเทศเยอรมัน ด้วยเครื่อง Elecsys 2010 analyzer ส่วนระดับ undercarboxylated osteocalcin ใช้วิธี Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) จากบริษัท Biotechnology Research Laboratory, Takara Shuzo Co. ประเทศญี่ปุ่น ด้วยเครื่อง ELISA plate reader การวัดระดับกลูโคสในเลือด ใช้วิธี enzymatic method การวัดระดับไขมันในเลือด วัดระดับคอเลสเตอรอลรวม ไตรกลีเซอไรด์ และไขมันแอลดีแอล ด้วยวิธี enzymatic method แล้วนำมาคำนวณระดับไขมันแอลดีแอล โดยใช้สูตร ไขมันแอลดีแอล = คอเลสเตอรอลรวม - เอชดีแอล - (ไตรกลีเซอไรด์/5) การวัดระดับอินซูลิน

วัดด้วยวิธี chemiluminescence immunoassay จากบริษัท Roche Diagnostics ประเทศสหรัฐอเมริกา ด้วยเครื่อง Elecsys 2010 analyzer

การคำนวณภาวะดื้อต่ออินซูลิน โดยวิธี HOMA1IR ใช้สูตร $HOMA1IR = (\text{ระดับอินซูลิน (มิลลิยูนิต/ลิตร)} \times \text{ระดับน้ำตาล (มิลลิโมล/ลิตร)}) / 22.5$ (53, 54) ส่วน HOMA2IR นั้นใช้การคำนวณโดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ใน www.dtu.ox.th (54) การคำนวณการทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อนในการหลั่งอินซูลิน HOMA%B ใช้สูตร $HOMA\%B = (20 \times \text{ระดับอินซูลิน (มิลลิยูนิต/ลิตร)}) / (\text{ระดับน้ำตาล (มิลลิโมล/ลิตร)} - 3.5)$ (53) การคำนวณภาวะดื้อต่ออินซูลิน โดยวิธี QUICKI ใช้สูตร $QUICKI = 1/(\log(\text{ระดับอินซูลิน}) + \log(\text{ระดับกลูโคส}))$ (55)

3.5 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

ผู้เก็บและบันทึกข้อมูล คือ ผู้ดำเนินการวิจัย โดยเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ประวัติการตั้งครรภ์และการคุมกำเนิด และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยบันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูล และจัดเก็บเข้าสู่ระบบคอมพิวเตอร์ เพื่อจะนำไปวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

ข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงแบบปกติจะแสดงผลให้อยู่ในลักษณะของค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ข้อมูลที่ไม่ได้กระจายตัวแบบการแจกแจงปกติ จะแสดงผลออกมาในลักษณะของค่ามัธยฐาน และ interquartile range สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพจะแสดงผลออกมาในลักษณะของจำนวนและร้อยละ

ผู้วิจัยทำการแบ่งกลุ่มหญิงมีครรภ์ออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ และกลุ่มที่ไม่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานชนิดข้อมูลเชิงคุณภาพ วิเคราะห์ด้วย Chi-square test ส่วนการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานชนิดข้อมูลเชิงปริมาณ ในกรณีที่มีการแจกแจงแบบปกติ วิเคราะห์ด้วย independent-samples T test ในกรณีที่มีการแจกแจงแบบไม่ปกติ วิเคราะห์ด้วย Mann-Whitney U-test

นอกจากนี้ ผู้วิจัยทำการแบ่งกลุ่มหญิงมีครรภ์ออกเป็น 3 กลุ่ม ตามจำนวนความผิดปกติระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม โดยกลุ่มที่ 1 คือ กลุ่มที่ไม่พบความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม กลุ่มที่ 2 คือ กลุ่มที่พบความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม 1 ค่า และกลุ่มที่ 3 คือ กลุ่มที่พบความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลัง

รับประทานกลูโคส 100 กรัม ตั้งแต่ 2 ค่าขึ้นไป หรือ กลุ่มเป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานชนิดข้อมูลเชิงคุณภาพ วิเคราะห์ด้วย Chi-square test ส่วนการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานชนิดข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงแบบปกติ วิเคราะห์ด้วย ANOVA test และ post-hoc analysis ด้วย Bonferroni method ส่วนข้อมูลพื้นฐานชนิดข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงแบบไม่ปกติ วิเคราะห์ด้วย Kruskal-wallis test

การหาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆ กับระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin ใช้วิธี Pearson correlation และ stepwise linear regression analysis

ในการวิเคราะห์ข้อมูลใช้ p -value เป็นแบบสองด้าน (two-sided) และพิจารณาระดับนัยสำคัญเมื่อน้อยกว่า 0.05 การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดทำโดยใช้โปรแกรม SPSS version 17.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA)

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา

ตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 138 ราย คุณลักษณะของประชากรที่นำมาศึกษา ดังในตารางที่ 3

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษามีอายุเฉลี่ย 33 ปี ร้อยละ 64.5 ของประชากรมีอายุมากกว่า 30 ปีขึ้นไป ส่วนใหญ่เป็นการตั้งครรภ์ครั้งที่ 2 น้ำหนักตัวเฉลี่ย 55.6 กิโลกรัม (น้ำหนักต่ำสุด 38 กิโลกรัม น้ำหนักสูงสุด 100 กิโลกรัม) ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 23.3 กิโลกรัม/เมตร² (ดัชนีมวลกายต่ำสุด 16.6 กิโลกรัม/เมตร² ดัชนีมวลกายสูงสุด 39.1 กิโลกรัม/เมตร²) ประชากรส่วนใหญ่จำนวนร้อยละ 99 ไม่เคยเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์มาก่อน ผู้ที่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคเบาหวานมีจำนวนร้อยละ 36.2 ผลตรวจระดับน้ำตาลเมื่อรับประทานน้ำตาลกลูโคสจำนวน 100 กรัม มีความผิดปกติอย่างน้อย 2 ค่า โดยระดับน้ำตาลก่อนรับประทานน้ำตาลกลูโคสส่วนใหญ่อยู่ในค่าปกติ ค่าเฉลี่ย 82 มก./ดล. เมื่อรับประทานน้ำตาลกลูโคสจำนวน 100 กรัม ระดับน้ำตาลเฉลี่ย 1 ชั่วโมงหลังรับประทานกลูโคสคือ 184 มก./ดล. ระดับน้ำตาลเฉลี่ย 2 ชั่วโมงหลังรับประทานกลูโคสคือ 168 มก./ดล. ระดับน้ำตาลเฉลี่ย 3 ชั่วโมงหลังรับประทานกลูโคสคือ 133 มก./ดล. ค่าเฉลี่ยของระดับอินซูลิน 12.4 ไมโครยูนิต/มล. ค่าเฉลี่ยของ HOMA-1IR 2.7 ค่าเฉลี่ยของ HOMA-2IR 1.7 ± 1.0 ค่าเฉลี่ยของ HOMA-%B 3.1 ค่าเฉลี่ยของ QUICKI 0.35 ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาส่วนใหญ่มีระดับไขมันคอเลสเตอรอล และระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงกว่าค่าปกติ (ค่าเฉลี่ย 233 มก./ดล. 226 มก./ดล. ตามลำดับ) ระดับ total osteocalcin เฉลี่ย 12.8 ± 6.4 นาโนกรัม/มล. ระดับ undercarboxylated osteocalcin เฉลี่ย 5.7 ± 3.7 นาโนกรัม/มล.

ตารางที่ 3 แสดงลักษณะข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่นำมาศึกษา จำนวนทั้งหมด 138 ราย

ข้อมูลพื้นฐาน	ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน	ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด)
ข้อมูลพื้นฐาน		
อายุ (ปี)	33 \pm 5	33 (16 – 45)
จำนวนครั้งของการตั้งครรภ์	2 \pm 1	2 (1 – 5)
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	55.6 \pm 10.6	54.0 (38.0 – 100.0)
ค่าดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร ²)	23.3 \pm 4.0	22.3 (16.6 – 39.1)
ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์*		
อายุมากกว่า 30 ปี*		
ไม่ใช่	49	(35.5%)
ใช่	89	(64.5%)
ดัชนีมวลกายมากกว่า 27 กิโลกรัม/เมตร ² *		
ไม่ใช่	114	(82.3%)
ใช่	24	(17.4%)
เคยเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์มาก่อน*		
ไม่เคย	137	(99.3%)
เคย	1	(0.7%)

* นำเสนอด้วยจำนวน (ร้อยละ)

ตารางที่ 3 (ต่อ) แสดงลักษณะข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่นำมาศึกษา จำนวนทั้งหมด 138 ราย

ข้อมูลพื้นฐาน	ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน	ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด)
เคยคลอดบุตรน้ำหนักรวมมากกว่า 4,000 กรัม*		
ไม่เคย	138	(100%)
เคย	0	(0%)
มีประวัติบุคคลในครอบครัวเป็นโรคเบาหวาน*		
ไม่มี	88	(63.8%)
มี	50	(36.2%)
มีประวัติมีบุตรตายคลอด*		
ไม่มี	138	(100%)
มี	0	(0%)
ระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม (มก./ดล.)		
ชั่วโมงที่ 0	82 \pm 21	78 (52 - 193)
ชั่วโมงที่ 1	184 \pm 39	184 (103- 323)
ชั่วโมงที่ 2	168 \pm 42	165 (87 - 319)
ชั่วโมงที่ 3	133 \pm 40	128 (45 - 305)

* นำเสนอด้วยจำนวน (ร้อยละ)

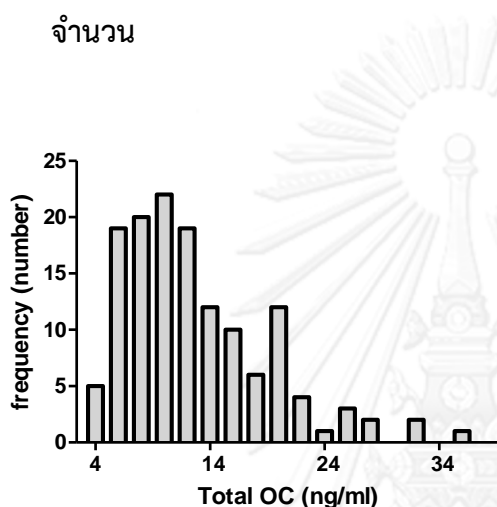
ตารางที่ 3 (ต่อ) แสดงลักษณะข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่นำมาศึกษาจำนวนทั้งหมด 138 ราย

ข้อมูลพื้นฐาน	ค่าเฉลี่ย \pm ค่า เบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด)
ดัชนีเกี่ยวกับภาวะดื้อต่ออินซูลิน		
อินซูลิน (ไมโครยูนิต/มล.)	12.4 \pm 9.7	9.7 (1.7 – 71.1)
HOMA-1IR	2.7 \pm 2.3	2.0 (0.3 – 13.9)
HOMA-2IR	1.7 \pm 1.0	1.5 (0.4 – 5.2)
HOMA-%B	3.1 \pm 2.3	2.6 (0.4 – 19.6)
QUICKI	0.35 \pm 0.05	0.35 (0.3 – 0.5)
ระดับไขมันในเลือด (มก./ดล.)		
คอเลสเตอรอล	233 \pm 45	230 (113 – 384)
เอชดีแอล	52 \pm 13	53 (22 – 88)
ไตรกลีเซอไรด์	226 \pm 87	204 (93 – 943)
แอลดีแอล	136 \pm 42	131 (22 – 315)
ระดับ osteocalcin (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) (นาโนกรัม/ดล.)		
ระดับ total osteocalcin	12.8 \pm 6.4	11.3 (4.5 – 35.7)
ระดับ undercarboxylated osteocalcin	5.7 \pm 3.7	5.6 (0.4 – 12.3)

การแจกแจงของระดับ total osteocalcin

การแจกแจงของระดับ total osteocalcin เป็นการแจกแจงแบบปกติ ดังรูปที่ 7

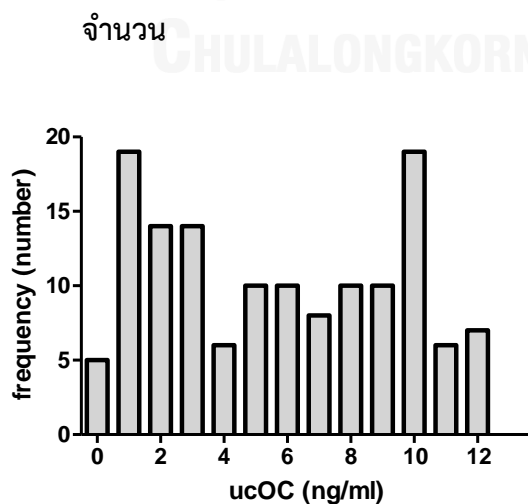
รูปที่ 7 แสดงการแจกแจงแบบปกติของระดับ total osteocalcin ในประชากรที่นำมาศึกษา
จำนวน 138 ราย



การแจกแจงของระดับ undercarboxylated osteocalcin

การแจกแจงของระดับ undercarboxylated osteocalcin เป็นการแจกแจงแบบไม่ปกติ ดังรูปที่ 8

รูปที่ 8 แสดงการแจกแจงแบบไม่ปกติของระดับ undercarboxylated osteocalcin ใน
ประชากรที่นำมาศึกษาจำนวน 138 ราย



คุณลักษณะของประชากรศึกษา จัดกลุ่มตามการเป็นหรือไม่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์

เมื่อแบ่งประชากรที่ศึกษาเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ และ กลุ่มที่ไม่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ พบผู้ที่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์จำนวน 78 ราย คิดเป็นร้อยละ 56.5 และผู้ที่ไม่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์จำนวน 60 ราย คิดเป็นร้อยละ 43.5 ได้ผลดังตารางที่ 4

ข้อมูลพื้นฐานของประชากรศึกษา พบว่า อายุเฉลี่ย จำนวนครั้งของการตั้งครรภ์ น้ำหนักเฉลี่ย ดัชนีมวลกายเฉลี่ย และ น้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นตลอดการตั้งครรภ์ ระหว่างกลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์กับกลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยงในการเกิดเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ได้แก่ จำนวนผู้ป่วยที่มีอายุขณะตั้งครรภ์มากกว่า 30 ปี และ ดัชนีมวลกายมากกว่า 27 กิโลกรัม/เมตร² ระหว่างกลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์กับกลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีประวัติเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์มาก่อนรวมถึงมีประวัติครอบครัวเป็นโรคเบาหวานมากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่พบประวัติการคลอดบุตรน้ำหนักมากกว่า 4,000 กรัมและประวัติการเสียชีวิตของบุตรขณะคลอดในทั้งสองกลุ่ม

ผลระดับน้ำตาลก่อนและหลังการรับประทานน้ำตาลกลูโคส 100 กรัม กลุ่มที่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีระดับน้ำตาลสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์อย่างมีนัยสำคัญทุกจุด

ดัชนีเกี่ยวกับภาวะดื้อต่ออินซูลิน กลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีระดับอินซูลิน ค่า HOMA-1IR ค่า HOMA-2IR มากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์อย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ค่า QUICKI ในกลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีค่าน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนค่า HOMA-%B ในกลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ มากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ แต่ไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ระดับไขมันในเลือด ระดับคอเลสเตอรอล เอชดีแอล คอเลสเตอรอล ไตรกลีเซอไรด์ และ แอลดีแอล คอเลสเตอรอล ในกลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์อย่างมีนัยสำคัญ

ระดับ osteocalcin พบว่าระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์กับกลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 4 แสดงคุณลักษณะของประชากรโดยจัดกลุ่มตามการเป็นหรือไม่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์

ข้อมูล	เป็นเบาหวาน ขณะตั้งครรภ์ (จำนวน 78 คน)	ไม่เป็นเบาหวาน ขณะตั้งครรภ์ (จำนวน 60 คน)	P
ข้อมูลพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)			
อายุ (ปี)	33 \pm 5	32 \pm 5	0.16
จำนวนครั้งของการตั้งครรภ์	2 \pm 1	2 \pm 1	0.51
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	56.2 \pm 10.1	54.9 \pm 11.0	0.43
ค่าดัชนีมวลกาย (กก./เมตร ²)	23.6 \pm 3.7	22.9 \pm 4.3	0.33
น้ำหนักที่เพิ่มขึ้น (กก.)	13.3 \pm 5.0	14.2 \pm 4.7	0.27
ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (จำนวน (ร้อยละ))			
อายุมากกว่า 30 ปี	54 (69.2)	35(58.3)	0.18
ดัชนีมวลกายมากกว่า 27 กิโลกรัม/เมตร ²	15 (19.2)	9 (15)	0.52
เคยเป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์	1 (1.3)	0 (0)	0.57

ตารางที่ 4 (ต่อ) แสดงคุณลักษณะของประชากรโดยจัดกลุ่มตามการเป็นหรือไม่เป็นโรคเบาหวาน
ขณะตั้งครรภ์

ข้อมูล	เป็นเบาหวาน ขณะตั้งครรภ์ (จำนวน 78 คน)	ไม่เป็นเบาหวาน ขณะตั้งครรภ์ (จำนวน 60 คน)	P
ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (ร้อยละ)			
เคยคลอดบุตรหนัก มากกว่า 4,000 กรัม	0 (0)	0 (0)	N/A
มีประวัติครอบครัวเป็นเบาหวาน	35 (44.9)	15 (25.0)	0.02
เคยคลอดบุตรตายคลอด	0 (0.0)	0 (0.0)	N/A
ระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) (มก./ดล.)			
ชั่วโมงที่ 0	90 \pm 24	73 \pm 8	<0.001
ชั่วโมงที่ 1	206 \pm 34	156 \pm 23	<0.001
ชั่วโมงที่ 2	190 \pm 36	139 \pm 29	<0.001
ชั่วโมงที่ 3	154 \pm 38	105 \pm 22	<0.001
ดัชนีเกี่ยวกับภาวะดื้อต่ออินซูลิน (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)			
อินซูลิน (ไมโครยูนิต/มล.)	14.25 \pm 11.26	9.92 \pm 6.38	0.01
HOMA-1IR	3.27 \pm 2.70	1.85 \pm 1.38	<0.001
HOMA-2IR	1.98 \pm 1.11	1.44 \pm 0.88	0.04
HOMA-%B	3.34 \pm 2.72	2.79 \pm 1.56	0.17
QUICKI	0.34 \pm 0.04	0.37 \pm 0.44	<0.001

ตารางที่ 4 (ต่อ) แสดงคุณลักษณะของประชากรโดยจัดกลุ่มตามการเป็นหรือไม่เป็นโรคเบาหวาน
ขณะตั้งครรภ์

ข้อมูล	เป็นเบาหวาน ขณะตั้งครรภ์ (จำนวน 78 คน)	ไม่เป็นเบาหวาน ขณะตั้งครรภ์ (จำนวน 60 คน)	P
ระดับไขมันในเลือด (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) (มก./ดล.)			
คอเลสเตอรอล	234 \pm 44	232 \pm 47	0.83
เอชดีแอล คอเลสเตอรอล	52 \pm 14	54 \pm 13	0.40
ไตรกลีเซอไรด์	235 \pm 87	215 \pm 85	0.21
แอลดีแอล คอเลสเตอรอล	136 \pm 42	136 \pm 42	0.98
ระดับ osteocalcin (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) (นาโนกรัม/มล.)			
ระดับ total osteocalcin	13.3 \pm 6.7	12.2 \pm 5.9	0.32
ระดับ undercarboxylated osteocalcin	6.4 (3.0-9.6) *	4.8 (1.8-8.7) *	0.15**

*แสดงเป็น ค่ามัธยฐาน และinterquartile range ** Mann-Whitney U-test

คุณลักษณะประชากรศึกษาจัดกลุ่มตามจำนวนความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทาน กลูโคส 100 กรัม

ความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม แบ่งเป็น 3 กลุ่ม ตาม
จำนวนความผิดปกติระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม ดังนี้

1. กลุ่มที่ 1 ได้แก่ กลุ่มที่ไม่พบความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม
มีประชากรศึกษาจำนวน 30 คน
2. กลุ่มที่ 2 ได้แก่ กลุ่มที่พบความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม 1
ค่า มีประชากรศึกษาจำนวน 30 คน
3. กลุ่มที่ 3 ได้แก่ กลุ่มที่พบความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม
ตั้งแต่ 2 ค่าขึ้นไป หรือ กลุ่มเป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ มีประชากรศึกษาจำนวน 78 คน

คุณลักษณะประชากรศึกษาจัดกลุ่มตามจำนวนความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลัง
รับประทานกลูโคส 100 กรัม เป็นสามกลุ่ม ในแง่ของข้อมูลพื้นฐานทั่วไป ระดับน้ำตาล ดัชนีเกี่ยวกับ
ภาวะดื้อต่ออินซูลิน ระดับไขมัน และระดับ osteocalcin ได้ผลดังตารางที่ 5

ข้อมูลประชากรศึกษาพื้นฐาน พบว่า อายุ น้ำหนัก ค่าดัชนีมวลกาย และ น้ำหนักที่เพิ่มขึ้น
ระหว่างการตั้งครรภ์ของประชากรทั้งสามกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ระดับน้ำตาลในเลือดก่อนและหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม มีความแตกต่างกันในทุกๆ
ค่าเมื่อแบ่งผู้ป่วยเป็นสามกลุ่มตามความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม (P
<0.001)

ดัชนีเกี่ยวกับภาวะดื้อต่ออินซูลิน พบว่าผู้ที่มีความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทาน
กลูโคส 100 กรัม จำนวนมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ค่า จะมีค่าเฉลี่ยของระดับอินซูลิน ภาวะดื้อต่อ
อินซูลินเมื่อวัดด้วย HOMA-1IR และ HOMA-2IR มากกว่าผู้ที่ไม่มีความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลัง
รับประทานกลูโคส 100 กรัม และ ผู้ที่มีความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100
กรัม 1 ค่า อย่างมีนัยสำคัญ (P <0.001) ในขณะที่ระดับ HOMA-%B ไม่มีความแตกต่างกันในทั้ง 3
กลุ่ม ผู้ที่มีความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม จำนวนมากกว่าหรือ
เท่ากับ 2 ค่า จะมีค่าเฉลี่ยของระดับ QUICKI มากกว่ากลุ่มผู้ที่ไม่มีความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลัง

รับประทานกลูโคส 100 กรัม และ ผู้ที่มีความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม 1 ค่า อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.001$)

ระดับไขมันในเลือด ระดับไขมันคอเลสเตอรอล เอชดีแอล คอเลสเตอรอล แอลดีแอล คอเลสเตอรอล ไม่มีความแตกต่างกันในทั้ง 3 กลุ่ม ในขณะที่ระดับไตรกลีเซอไรด์มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยสามกลุ่ม ($P < 0.001$)

ระดับ osteocalcin ระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin มีความแตกต่างกันในทั้ง 3 กลุ่ม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.04$ และ $P = 0.03$ ตามลำดับ) เมื่อพิจารณาเปรียบเทียบข้อมูลเป็นคู่ (post-hoc analysis) พบว่าระดับ total osteocalcin ของกลุ่มที่ 1 มีค่าต่ำกว่ากลุ่มที่ 2 และ 3 อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.001$ และ $P = 0.04$ ตามลำดับ) ระดับ undercarboxylated osteocalcin ของกลุ่มที่ 1 มีค่าต่ำกว่ากลุ่มที่ 2 อย่างมีนัยสำคัญ ($P = 0.04$) ระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin ของกลุ่มที่มีความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม 1 ค่า และ กลุ่มที่มีความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม ตั้งแต่ 2 ค่าขึ้นไป ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 5 แสดงคุณลักษณะประชากร โดยจัดประชากรเป็นสามกลุ่มตามจำนวนความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม

ข้อมูล	ความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม			
	กลุ่มที่ 1 ^a (จำนวน 30 คน)	กลุ่มที่ 2 ^b (จำนวน 30 คน)	กลุ่มที่ 3 ^c (จำนวน 78 คน)	P ^{**}
ข้อมูลพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)				
อายุ (ปี)	33 ± 5	31 ± 6	33 ± 5	0.16
จำนวนครั้งของการตั้งครรภ์	2 ± 1	2 ± 1	2 ± 1	0.65
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	52 ± 11	57 ± 11	56 ± 10	0.18
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร ²)	22.0 ± 4.3	23.8 ± 4.2	23.6 ± 3.7	0.14
น้ำหนักที่เพิ่มขึ้น (กิโลกรัม)	14.4 ± 3.5	14.1 ± 5.7	13.3 ± 5.0	0.53
ระดับน้ำตาลก่อนและหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) (มก./ดล.)				
ชั่วโมงที่ 0	69 ± 7	76 ± 7	90 ± 24	<0.001
ชั่วโมงที่ 1	144 ± 19	168 ± 21	206 ± 34	<0.001
ชั่วโมงที่ 2	123 ± 18	155 ± 29	190 ± 36	<0.001
ชั่วโมงที่ 3	99 ± 17	112 ± 25	153 ± 38	<0.001

a กลุ่มที่ 1 = ไม่มีความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม

b กลุ่มที่ 2 = มีความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม 1 ค่า

c กลุ่มที่ 3 = มีความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม ตั้งแต่ 2 ค่าขึ้นไป

* = แสดงเป็น ค่ามัธยฐาน และ interquartile range ** ANOVA test

ตารางที่ 5 (ต่อ) แสดงคุณลักษณะประชากร โดยจัดประชากรเป็นสามกลุ่มตามจำนวนความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม

ข้อมูล	ความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม			
	กลุ่มที่ 1 ^a (จำนวน 30 คน)	กลุ่มที่ 2 ^b (จำนวน 30 คน)	กลุ่มที่ 3 ^c (จำนวน 78 คน)	P ^{**}
ดัชนีเกี่ยวกับภาวะดื้อต่ออินซูลิน (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)				
อินซูลิน (ไมโครยูนิต/มล.)	7.9 ± 4.4	11.9 ± 7.4	14.3 ± 1.3	0.01
HOMA-1IR	1.4 ± 0.9	2.3 ± 1.6	3.3 ± 2.7	<0.001
HOMA-2IR	1.1 ± 10.6	1.7 ± 1.0	2.0 ± 1.1	<0.001
HOMA-%B	2.4 ± 1.2	3.2 ± 1.8	3.3 ± 2.7	0.15
QUICKI	0.38 ± 0.04	0.35 ± 0.04	0.34 ± 0.04	<0.001
ระดับไขมันในเลือด (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) (มก./ดล.)				
คอเลสเตอรอล	224 ± 40	241 ± 53	234 ± 44	0.33
เอชดีแอล คอเลสเตอรอล	59 ± 12	51 ± 13	52 ± 14	0.31
ไตรกลีเซอไรด์	190 ± 85	242 ± 78	235 ± 87	0.03
แอลดีแอล คอเลสเตอรอล	130 ± 37	142 ± 46	136 ± 42	0.57
ระดับ osteocalcin (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) (นาโนกรัม/มล.)				
ระดับ total osteocalcin	9.6 ± 3.5	14.8 ± 6.7	13.3 ± 6.7	0.04
ระดับ undercarboxylated osteocalcin	2.5 (1.1-6.1)*	6.8 (2.8-10.1)*	6.4 (3.0-9.6)*	0.03 ^{***}

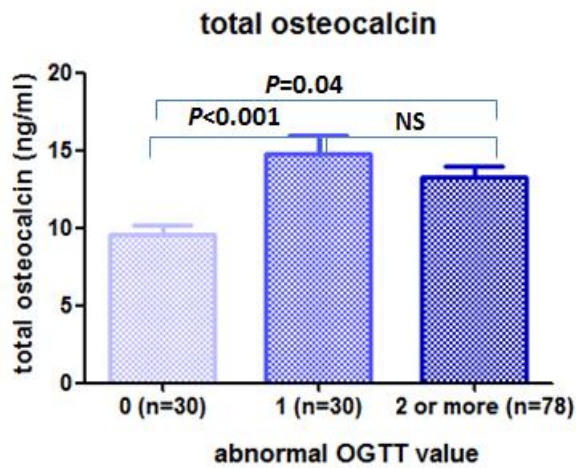
a กลุ่มที่ 1 = ไม่มีความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม

b กลุ่มที่ 2 = มีความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม 1 ค่า

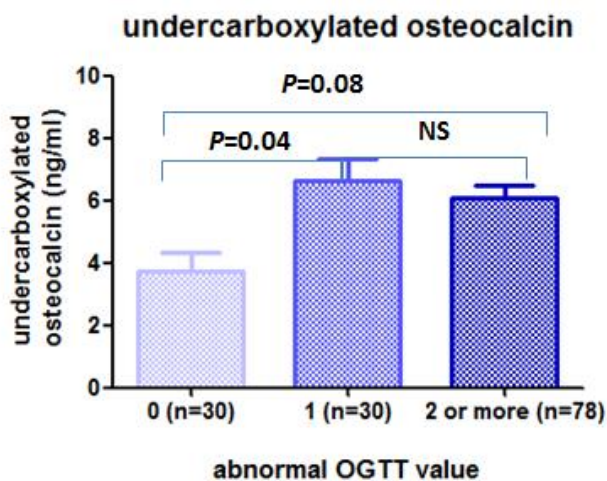
c กลุ่มที่ 3 = มีความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม ตั้งแต่ 2 ค่าขึ้นไป

* = แสดงเป็น ค่ามัธยฐาน และ interquartile range ** ANOVA test *** Kruskal-wallis test

รูปที่ 9 แสดงระดับ total osteocalcin โดยจัดประชากรเป็นสามกลุ่มตามจำนวนความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม



รูปที่ 10 แสดงระดับ undercarboxylated osteocalcin โดยจัดประชากรเป็นสามกลุ่มตามจำนวนความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม



คุณลักษณะประชากรศึกษาจัดกลุ่มตามอายุครรภ์ขณะตรวจเลือด

อายุครรภ์ ณ ขณะที่ผู้ป่วยได้รับการเจาะเลือด แบ่งเป็น 3 กลุ่ม

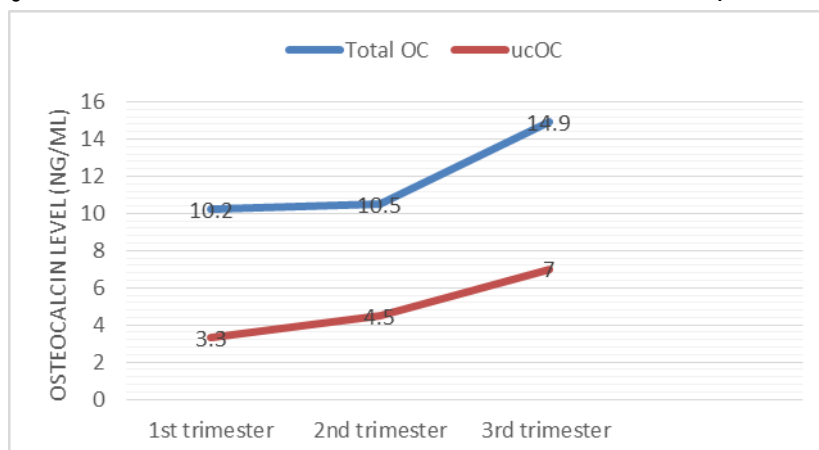
1. กลุ่มที่ 1 ได้แก่ กลุ่มที่เจาะเลือดในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ อายุครรภ์ตั้งแต่ 0 ถึง 13 สัปดาห์ จำนวน 9 คน
2. กลุ่มที่ 2 ได้แก่ กลุ่มที่เจาะเลือดในไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์ อายุครรภ์ตั้งแต่ 14 ถึง 28 สัปดาห์ จำนวน 57 คน
3. กลุ่มที่ 3 ได้แก่ กลุ่มที่เจาะเลือดในไตรมาสที่สามของการตั้งครรภ์ อายุครรภ์ตั้งแต่ 29 สัปดาห์ขึ้นไป จำนวน 72 คน

เมื่อแบ่งประชากรตามไตรมาสของการตั้งครรภ์พบว่าระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin ในผู้ที่ได้รับการเจาะเลือดในไตรมาสที่สามมีค่าสูงกว่าผู้ที่ได้รับการเจาะเลือดในไตรมาสอื่นอย่างมีนัยสำคัญ แสดงในตารางที่ 6 และ รูปที่ 11

ตารางที่ 6 แสดงระดับ osteocalcin โดยจัดประชากรเป็นสามกลุ่มตามอายุครรภ์ขณะตรวจเลือด

ข้อมูล	กลุ่มตามไตรมาสขณะตรวจเลือด			
	ไตรมาสที่ 1 (จำนวน 9 คน)	ไตรมาสที่ 2 (จำนวน 57 คน)	ไตรมาสที่ 3 (จำนวน 72 คน)	P^{**}
ระดับ osteocalcin (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) (นาโนกรัม/มล.)				
ระดับ total osteocalcin	10.2 \pm 4.5	10.5 \pm 5.2	14.9 \pm 6.7	0.00*
ระดับ undercarboxylated osteocalcin	3.3 \pm 3.2	4.5 \pm 3.3	7.0 \pm 3.5	0.00*

รูปที่ 11 แสดงระดับ osteocalcin โดยจัดประชากรเป็นสามกลุ่มตามอายุครรภ์ขณะตรวจเลือด

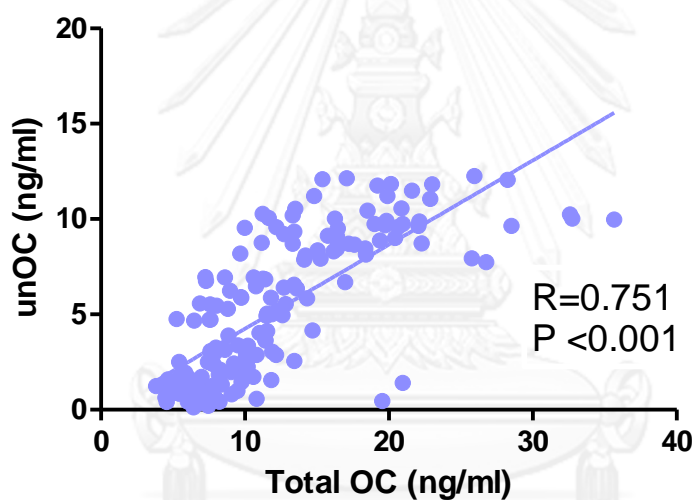


ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin

ระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin มีความสัมพันธ์ไปในทิศทางเดียวกัน ($R=0.751$, $P<0.001$)

รูปที่ 12 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin

Undercarboxylated osteocalcin (นาโนกรัม/มล.)



Total osteocalcin (นาโนกรัม/มล.)

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ osteocalcin กับปัจจัยต่างๆ

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin กับปัจจัยต่างๆ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เป็นและไม่เป็นเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์ ได้ผลดังตารางที่ 6, 7 และ รูปที่ 13 ถึง 15

ปัจจัยที่มีผลต่อระดับ total osteocalcin

Total osteocalcin มีความสัมพันธ์ในเชิงบวกกับ อายุครรภ์ขณะเจาะเลือด ระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคสชั่วโมงที่ 2 ระดับอินซูลิน ภาวะดื้อต่ออินซูลินเมื่อวัดด้วย HOMA-1IR และ HOMA-2IR HOMA-%B และ ระดับไตรกลีเซอไรด์

Total osteocalcin มีความสัมพันธ์ในเชิงลบกับ ภาวะไวต่ออินซูลินเมื่อวัดด้วย QUICKI และ ระดับเอชดีแอล คอเลสเตอรอล

เมื่อพิจารณาเปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ total osteocalcin กับปัจจัยต่างๆ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เป็นและไม่เป็นเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์พบว่า กลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์มีความสัมพันธ์เชิงบวกระหว่าง total osteocalcin กับ ดัชนีเกี่ยวกับภาวะดื้อต่ออินซูลินมากกว่ากลุ่มที่เป็นเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์

ปัจจัยที่มีผลต่อระดับ undercarboxylated osteocalcin

Undercarboxylated osteocalcin มีความสัมพันธ์ในเชิงบวกกับ น้ำหนักตัว ค่าดัชนีมวลกาย อายุครรภ์ขณะเจาะเลือด ระดับอินซูลิน ภาวะดื้อต่ออินซูลินเมื่อวัดด้วย HOMA-1IR และ HOMA-2IR HOMA-%B และ ระดับไตรกลีเซอไรด์ undercarboxylated osteocalcin มีความสัมพันธ์ในเชิงลบ ส่วนปัจจัยที่มีผลต่อระดับ

Undercarboxylated osteocalcinมีความสัมพันธ์ในเชิงลบกับ ภาวะไวต่ออินซูลินเมื่อวัดด้วย QUICKI และ ระดับเอชดีแอล คอเลสเตอรอล

เมื่อพิจารณาเปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ undercarboxylated osteocalcin กับปัจจัยต่างๆ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เป็นและไม่เป็นเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์พบว่า กลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์มีความสัมพันธ์เชิงบวกระหว่าง undercarboxylated osteocalcin กับ ดัชนีเกี่ยวกับภาวะดื้อต่ออินซูลินมากกว่ากลุ่มที่เป็นเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์ และพบความสัมพันธ์เชิงบวกระหว่างระดับน้ำตาลขณะอดอาหารและระดับน้ำตาลหลังทานน้ำตาล 100 กรัม ที่ 2 ชั่วโมง ในกลุ่มที่ไม่ได้เป็นเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตารางที่ 7 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ total osteocalcin กับปัจจัยต่างๆ

	ผู้เข้าร่วมโครงการ ทั้งหมด (จำนวน 138 คน)	ผู้ที่เป็นเบาหวาน ระหว่างการตั้งครรภ์ (จำนวน 78 คน)	ผู้ที่ไม่เป็นเบาหวาน ระหว่างการตั้งครรภ์ (จำนวน 60 คน)
ปัจจัย	Pearson correlation	Pearson correlation	Pearson correlation
ข้อมูลประชากรพื้นฐาน			
อายุ (ปี)	-0.126	-0.117	-0.184
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	0.126	0.051	0.229
ค่าดัชนีมวลกาย(กิโลกรัม/เมตร ²)	0.123	0.010	0.259
น้ำหนักที่เพิ่มขึ้น (กิโลกรัม)	0.081	0.039	0.170
อายุครรภ์ขณะเจาะเลือด (สัปดาห์)	0.366*	0.386*	0.342*
ระดับน้ำตาลก่อนและหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม (มก./ดล.)			
ชั่วโมงที่ 0	0.118	0.023	0.415*
ชั่วโมงที่ 1	0.008	-0.081	-0.014
ชั่วโมงที่ 2	0.194*	0.049	0.426*
ชั่วโมงที่ 3	0.045	-0.058	0.119

* มีนัยสำคัญทางสถิติ <0.05

ตารางที่ 7 (ต่อ) แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ total osteocalcin กับปัจจัยต่างๆ

	ผู้เข้าร่วมโครงการ ทั้งหมด (จำนวน 138 คน)	ผู้ที่เป็นเบาหวาน ระหว่างการตั้งครรภ์ (จำนวน 78 คน)	ผู้ที่ไม่เป็นเบาหวาน ระหว่างการตั้งครรภ์ (จำนวน 60 คน)
ปัจจัย	Pearson correlation	Pearson correlation	Pearson correlation
ดัชนีเกี่ยวกับภาวะดื้อต่ออินซูลิน			
อินซูลิน (ไมโครยูนิต/มล.)	0.251*	0.136	0.525*
HOMA-1IR	0.234*	0.123	0.525*
HOMA-2IR	0.216*	0.041	0.499*
HOMA-%B	0.234*	0.125	0.503*
QUICKI	-0.301*	-0.170	-0.477*
ระดับไขมันในเลือด (มก./ดล.)			
คอเลสเตอรอล	0.118	0.255*	-0.046
เอชดีแอล คอเลสเตอรอล	0.008	-0.095	-0.252
ไตรกลีเซอไรด์	0.194*	0.330*	0.226
แอลดีแอล คอเลสเตอรอล	0.045	0.065	0.066

* มีนัยสำคัญทางสถิติ <0.05

ตารางที่ 8 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ undercarboxylated osteocalcin กับปัจจัย
ต่างๆ

	ผู้เข้าร่วมโครงการ ทั้งหมด (จำนวน 138 คน)	ผู้ที่เป็นเบาหวาน ระหว่างการตั้งครรภ์ (จำนวน 78 คน)	ผู้ที่ไม่เป็นเบาหวาน ระหว่างการตั้งครรภ์ (จำนวน 60 คน)
ปัจจัย	Pearson correlation	Pearson correlation	Pearson correlation
ข้อมูลประชากรพื้นฐาน			
อายุ (ปี)	-0.108	-0.179	-0.151
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	0.242*	0.158	0.325*
ค่าดัชนีมวลกาย(กิโลกรัม/เมตร ²)	0.217*	0.116	0.310*
น้ำหนักที่เพิ่มขึ้น (กิโลกรัม)	0.020	0.065	-0.012
อายุครรภ์ขณะเจาะเลือด (สัปดาห์)	0.366*	0.438*	0.283*
ระดับน้ำตาลก่อนและหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม (มก./ดล.)			
ชั่วโมงที่ 0	0.110	-0.047	0.531*
ชั่วโมงที่ 1	-0.011	-0.173	-0.017
ชั่วโมงที่ 2	0.139	-0.092	0.361*
ชั่วโมงที่ 3	0.039	-0.141	0.163

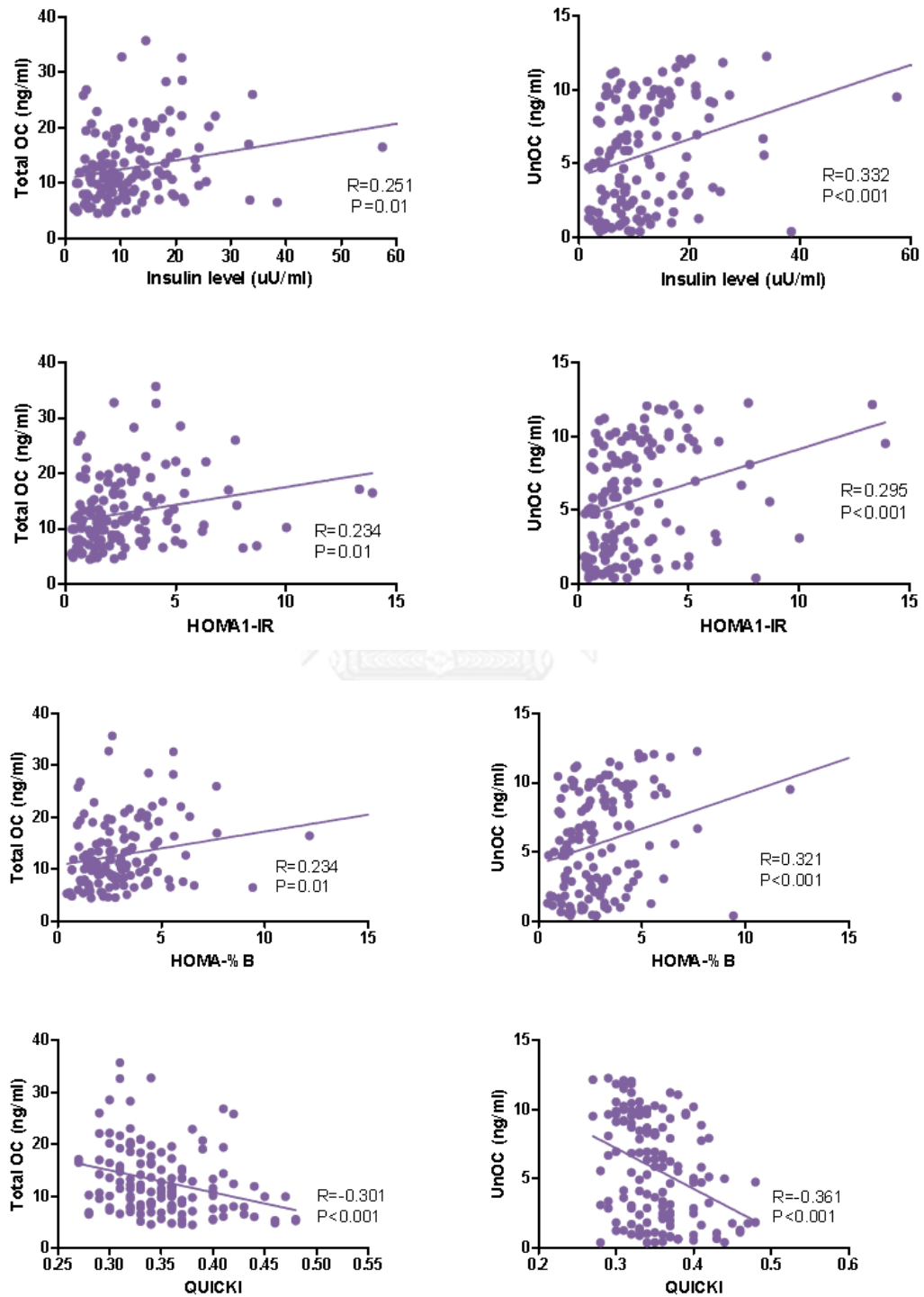
* มีนัยสำคัญทางสถิติ <0.05

ตารางที่ 8 (ต่อ) แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ undercarboxylated osteocalcin กับ
ปัจจัยต่างๆ

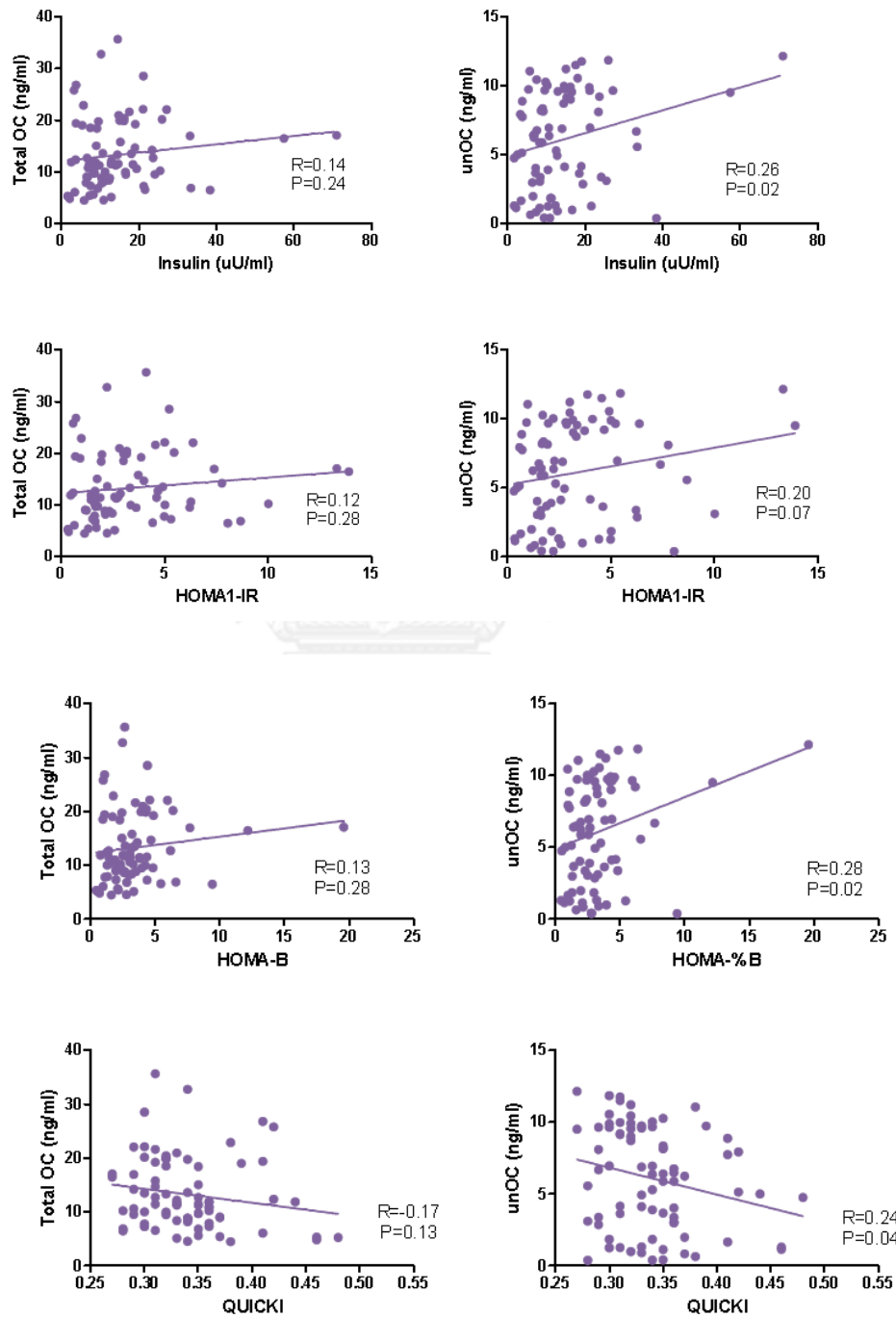
	ผู้เข้าร่วมโครงการ ทั้งหมด (จำนวน 138 คน)	ผู้ที่เป็นเบาหวาน ระหว่างการตั้งครรภ์ (จำนวน 78 คน)	ผู้ที่ไม่เป็นเบาหวาน ระหว่างการตั้งครรภ์ (จำนวน 60 คน)
ปัจจัย	Pearson correlation	Pearson correlation	Pearson correlation
ดัชนีเกี่ยวกับภาวะดื้อต่ออินซูลิน			
อินซูลิน (ไมโครยูนิต/มล.)	0.332*	0.261*	0.475*
HOMA-1IR	0.295*	0.204	0.495*
HOMA-2IR	0.237*	0.081	0.444*
HOMA-%B	0.321*	0.275*	0.427*
QUICKI	-0.361*	-0.236*	-0.484*
ระดับไขมันในเลือด (มก./ดล.)			
คอเลสเตอรอล	-0.063	0.255*	-0.161
เอชดีแอล คอเลสเตอรอล	-0.168*	-0.095	-0.253
ไตรกลีเซอไรด์	0.299*	0.330*	0.240
แอลดีแอล คอเลสเตอรอล	0.000	0.065	0.201

* มีนัยสำคัญทางสถิติ <0.05

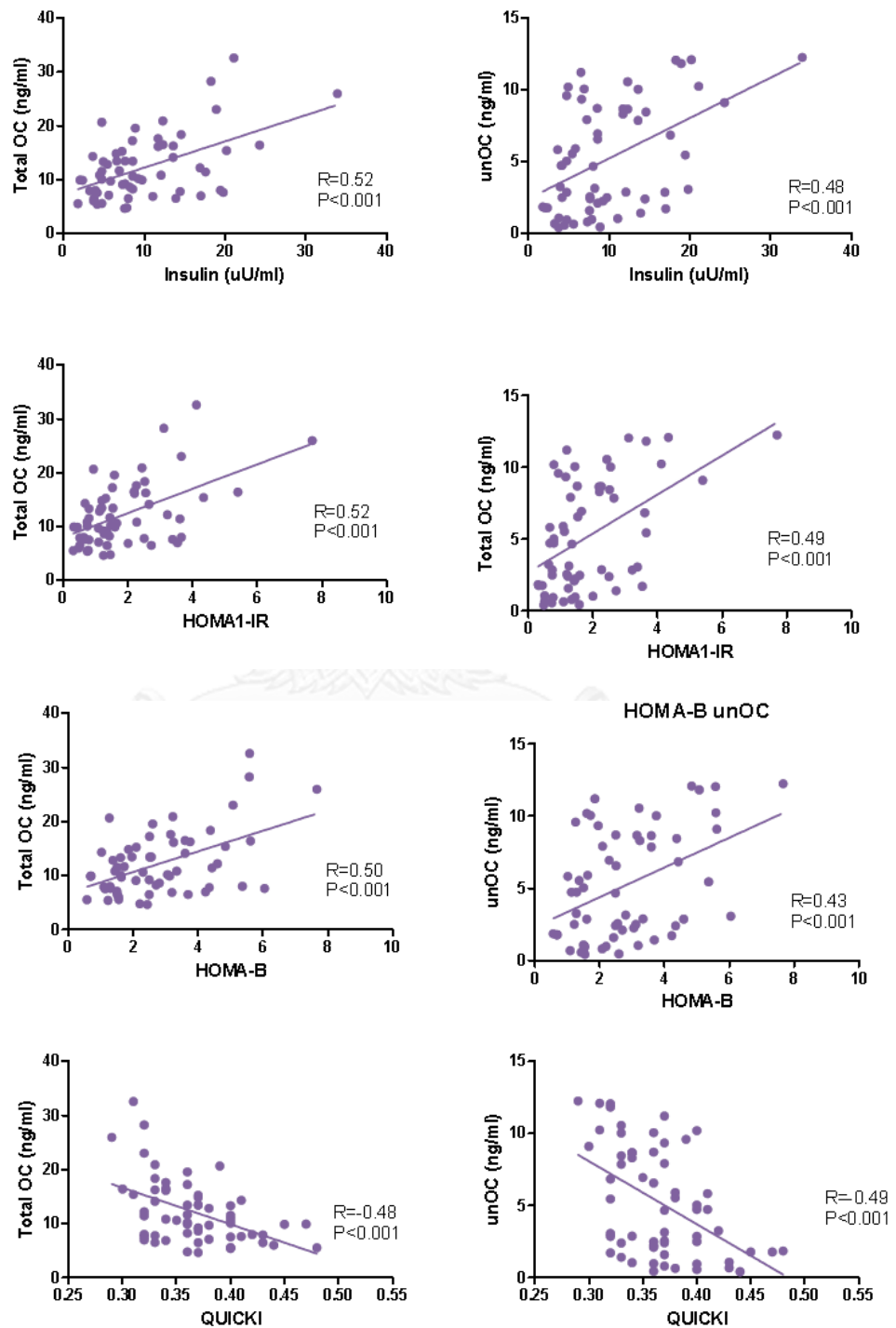
รูปที่ 13 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin กับดัชนีชี้วัดภาวะดื้ออินซูลิน ในผู้ที่เข้าร่วมโครงการทั้งหมด จำนวน 138 คน



รูปที่ 14 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin กับดัชนีชี้วัดภาวะดื้ออินซูลิน เฉพาะผู้ที่เป็นเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์ จำนวน 78 คน



รูปที่ 15 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin กับดัชนีชี้วัดภาวะดื้ออินซูลิน เฉพาะผู้ที่ไม่เป็นเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์ จำนวน 60 คน



เมื่อนำปัจจัยที่มีผลต่อระดับ total osteocalcin ได้แก่ อายุครรภ์ขณะเจาะเลือด, ระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคสชั่วโมงที่2, ระดับอินซูลินในกระแสเลือด, HOMA-1IR, HOMA-2IR, HOMA-%B, QUICKI ,ไตรกลีเซอไรด์ และ เอชดีแอล มาวิเคราะห์ด้วยวิธี Stepwise linear regression แล้ว ได้ผลดังตารางที่ 6 พบว่า อายุครรภ์ขณะเจาะเลือดมีความสัมพันธ์กับระดับ total osteocalcin มากที่สุด โดยมีความสัมพันธ์แบบแปรผันไปในทิศทางเดียวกัน



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตารางที่ 8 แสดง Stepwise linear regression ของระดับ total osteocalcin

	Unstandardized		Standardized	t	P-value
	Coefficients		Coefficients		
	B	SE	Beta		
(Constant)	4.220	2.180		1.936	
อายุครรภ์ขณะเจาะเลือด	0.324	0.078	0.349	4.184	<0.001

R = 0.349

เมื่อนำปัจจัยที่มีผลต่อระดับ undercarboxylated osteocalcin ได้แก่ น้ำหนักตัว, ค่าดัชนีมวลกาย, อายุครรภ์ขณะเจาะเลือด, ระดับอินซูลินในกระแสเลือด, HOMA-1IR, HOMA-2IR, HOMA-%B, QUICKI , ไตรกลีเซอไรด์ และเอชดีแอล มาวิเคราะห์ด้วยวิธี Stepwise linear regression แล้วได้ผลดังตารางที่ 7 พบว่า อายุครรภ์ขณะเจาะเลือดมีความสัมพันธ์กับระดับ undercarboxylated osteocalcin มากที่สุดโดยมีความสัมพันธ์แบบแปรผันไปในทิศทางเดียวกัน

ตารางที่ 9 แสดง Stepwise linear regression ของระดับ undercarboxylated osteocalcin

	Unstandardized		Standardized	t	P-value
	Coefficients		Coefficients		
	B	SE	Beta		
(Constant)	0.908	1.234		0.735	
อายุครรภ์ขณะเจาะเลือด	0.181	0.044	0.344	4.118	<0.001

R = 0.344

การติดตามการเกิดเบาหวานหลังการคลอดบุตรในมารดาที่เป็นเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์

มีผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัยเป็นเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์ เข้ารับการตรวจเบาหวานหลังคลอดบุตร ทั้งหมดจำนวน 37 คน ระยะเวลาติดตามหลังการตรวจครั้งแรก 8 ปี คุณลักษณะของประชากรที่นำมาศึกษา ดังในตารางที่ 9

ข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่นำมาศึกษา อายุตั้งแต่ 34 ถึง 53 ปี อายุเฉลี่ย 42 ± 5 ปี จำนวนครั้งของ น้ำหนักตัวเฉลี่ย 60.5 ± 11.5 กิโลกรัม (น้ำหนักต่ำสุด 43 กิโลกรัม น้ำหนักสูงสุด 95 กิโลกรัม) ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 24.9 ± 4.5 กิโลกรัม/เมตร² (ดัชนีมวลกายต่ำสุด 17.9 กิโลกรัม/เมตร² ดัชนีมวลกายสูงสุด 37.1 กิโลกรัม/เมตร²)

ข้อมูลเกี่ยวกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ระดับน้ำตาลเฉลี่ยหลังอดอาหารนาน 8 ชั่วโมงคือ 109 ± 46 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (มก./ดล.) เมื่อรับประทานน้ำตาลกลูโคสจำนวน 100 กรัม ระดับน้ำตาลเฉลี่ย 2 ชั่วโมงหลังรับประทานกลูโคสคือ 161 ± 90 มก./ดล. ระดับไขมันคอเลสเตอรอลในเลือดเฉลี่ย 233 ± 45 มก./ดล. ระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดเฉลี่ย 56 ± 11 มก./ดล. ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดเฉลี่ย 137 ± 74 มก./ดล.

ข้อมูลเกี่ยวกับผลการวินิจฉัยภาวะเบาหวาน จากผู้ป่วยเข้ารับการตรวจเบาหวานหลังคลอดบุตร ทั้งหมดจำนวน 37 คน แบ่งการวินิจฉัยตามเกณฑ์การวินิจฉัยได้เป็น

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะเบาหวาน คือ ภาวะที่ระดับน้ำตาลเฉลี่ยหลังอดอาหารนาน 8 ชั่วโมงมากกว่าหรือเท่ากับ 126 มก./ดล. หรือ ภาวะที่ระดับน้ำตาลเฉลี่ย 2 ชั่วโมงหลังรับประทานค่ามากกว่า 200 มก./ดล. มีทั้งหมดจำนวน 9 คน (24.3%)
2. ผู้ป่วยที่มีภาวะก่อนเป็นเบาหวาน แบ่งเป็น 2 ภาวะย่อย คือ ภาวะที่
 - 2.1 ภาวะ impaired fasting glucose คือ ภาวะที่ระดับน้ำตาลเฉลี่ยหลังอดอาหารนาน 8 ชั่วโมงมีค่าตั้งแต่ 100 ถึง 125 มก./ดล. มีทั้งหมดจำนวน 5 คน (13.5%)
 - 2.2 ภาวะ impaired glucose tolerance คือ ภาวะที่ระดับน้ำตาลเฉลี่ย 2 ชั่วโมงหลังรับประทานค่าตั้งแต่ 140 ถึง 199 มก./ดล. มีทั้งหมดจำนวน 5 คน (13.5%)

3. ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเบาหวานและภาวะก่อนเป็นเบาหวาน คือ คือ ภาวะที่ระดับน้ำตาลเฉลี่ยหลังอดอาหารนาน 8 ชั่วโมงมีค่าน้อยกว่า 100 มก./ดล. และ ระดับน้ำตาลเฉลี่ย 2 ชั่วโมงหลังรับประทานค่าน้อยกว่า 140 มก./ดล. มีทั้งหมดจำนวน 18 คน (48.6%)

ตารางที่ 9 แสดงลักษณะข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่ได้รับการตรวจติดตาม จำนวนทั้งหมด 37

ราย

ข้อมูลพื้นฐาน	ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด)
ข้อมูลพื้นฐาน		
อายุ (ปี)	42 \pm 5	41 (34 - 53)
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	60.5 \pm 11.5	58.0 (43.0 - 95.0)
ค่าดัชนีมวลกาย(กิโลกรัม/เมตร ²)	24.9 \pm 4.5	23.9 (17.9 - 37.1)
ระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 75 กรัม (มก./ดล.)		
ชั่วโมงที่ 0	109 \pm 46	98 (74 - 270)
ชั่วโมงที่ 2	161 \pm 90	138 (53- 490)
ระดับไขมันในเลือด (มก./ดล.)		
คอเลสเตอรอล	233 \pm 45	222 (151 - 357)
เอชดีแอล คอเลสเตอรอล	56 \pm 11	54 (37 - 81)
ไตรกลีเซอไรด์	137 \pm 74	154 (62 - 423)
แอลดีแอล คอเลสเตอรอล	151 \pm 40	140 (77 - 274)

ตารางที่ 10 แสดงคุณลักษณะประชากรที่ได้รับการตรวจติดตาม โดยจัดประชากรเป็นสี่กลุ่มตามความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 75 กรัม จำนวนทั้งหมด 37 ราย

ข้อมูล	ความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 75 กรัม				P ^{**}
	กลุ่มที่ 1 ^a (จำนวน 9 คน)	กลุ่มที่ 2 ^b (จำนวน 5 คน)	กลุ่มที่ 3 ^c (จำนวน 5 คน)	กลุ่มที่ 4 ^d (จำนวน 18 คน)	
ข้อมูลพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)					
อายุ (ปี)	43 ± 3	44 ± 5	40 ± 5	43 ± 6	0.56
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	63 ± 13	63 ± 6	60 ± 14	59 ± 12	0.84
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร ²)	27.1 ± 5.2	25.4 ± 2.9	24.6 ± 3.7	23.7 ± 4.6	0.12
ระดับน้ำตาลก่อนและหลังรับประทานกลูโคส 75 กรัม (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) (มก./ดล.)					
ชั่วโมงที่ 0	156 ± 77	108 ± 9	92 ± 7	90 ± 8	<0.001
ชั่วโมงที่ 2	286 ± 96	149 ± 25	158 ± 14	102 ± 21	<0.001
ระดับไขมันในเลือด (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) (มก./ดล.)					
คอเลสเตอรอล	245 ± 32	258 ± 30	233 ± 86	230 ± 37	0.31
เอชดีแอล คอเลสเตอรอล	55 ± 10	58 ± 7	55 ± 13	56 ± 12	0.95
ไตรกลีเซอไรด์	200 ± 105	127 ± 56	136 ± 50	108 ± 47	0.02
แอลดีแอล คอเลสเตอรอล	150 ± 28	174 ± 23	151 ± 82	145 ± 33	0.57

a กลุ่มที่ 1 = ผู้ป่วยที่มีภาวะเบาหวาน

b กลุ่มที่ 2 = ผู้ป่วยที่มีภาวะก่อนเป็นเบาหวาน impaired fasting glucose

c กลุ่มที่ 3 = ผู้ป่วยที่มีภาวะก่อนเป็นเบาหวาน impaired glucose tolerance

d กลุ่มที่ 4 = ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเบาหวานและภาวะก่อนเป็นเบาหวาน

* = * = แสดงเป็น ค่ามัธยฐาน และ interquartile range, ** ANOVA test

ตารางที่ 10 (ต่อ) แสดงคุณลักษณะประชากรที่ได้รับการตรวจติดตาม โดยจัดประชากรเป็นสี่กลุ่มตามความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 75 กรัม จำนวนทั้งหมด 37 ราย

ข้อมูล	ความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 75 กรัม				
	กลุ่มที่ 1 ^a (จำนวน 9 คน)	กลุ่มที่ 2 ^b (จำนวน 5 คน)	กลุ่มที่ 3 ^c (จำนวน 5 คน)	กลุ่มที่ 4 ^d (จำนวน 18 คน)	P ^{**}
ระดับ total osteocalcin	11.2 ± 4.2	14.9 ± 10.9	18.0 ± 12.9	15.3 ± 6.6	0.58
ระดับ undercarboxylate d osteocalcin	5.4 ± 3.4	6.6 ± 4.0	8.6 ± 2.1	8.4 ± 3.4	0.30

a กลุ่มที่ 1 = ผู้ป่วยที่มีภาวะเบาหวาน

b กลุ่มที่ 2 = ผู้ป่วยที่มีภาวะก่อนเป็นเบาหวาน impaired fasting glucose

c กลุ่มที่ 3 = ผู้ป่วยที่มีภาวะก่อนเป็นเบาหวาน impaired glucose

d กลุ่มที่ 4 = ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเบาหวานและภาวะก่อนเป็นเบาหวาน

* = แสดงเป็น ค่ามัธยฐาน และinterquartile range, ** = ANOVA test

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

ระดับ total osteocalcin และระดับ undercarboxylated osteocalcin ในกระแสเลือดมีความสัมพันธ์กับภาวะดื้อต่ออินซูลินระหว่างการตั้งครรภ์ในประเทศไทยโดยใช้ค่าดัชนีชี้วัดภาวะดื้อต่ออินซูลิน (HOMA-1IR) ($R = 0.234$, $P = 0.01$ และ $R = 0.295$, $P < 0.001$ ตามลำดับ)

ในการติดตามดูการเกิดเบาหวานหลังคลอดบุตร ระยะเวลาเฉลี่ยหลังเจาะเลือด 8 ปี พบว่ามีผู้ที่มีความผิดปกติของน้ำตาลทั้งหมด 19 คน จากทั้งหมด 37 คน (51.6%) เป็นผู้ที่มีภาวะเบาหวานจำนวน 9 คน (24.3%)

อภิปรายผล

Osteocalcin เป็นโปรตีนตัวหนึ่งที่หลั่งออกมาจากกระดูก โดย osteocalcin มี 2 รูปแบบคือ undercarboxylated และ carboxylated osteocalcin จากการศึกษาในหนูพบว่า undercarboxylated osteocalcin ในส่งผลกระทบต่อเมตาบอลิซึมของกลูโคส 2 ทาง คือ กระตุ้นที่ pancreatic beta cell โดยตรงในการเพิ่ม insulin secretion และ กระตุ้นผ่านทาง adipocyte ให้เพิ่มการสร้าง adiponectin เพิ่มขึ้น ทำให้มีการเพิ่ม insulin sensitivity (30)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ undercarboxylated osteocalcin กับภาวะดื้อต่ออินซูลินระหว่างการตั้งครรภ์ ซึ่งผลการศึกษาพบว่าระดับ total และ undercarboxylated osteocalcin มีความสัมพันธ์กับภาวะดื้อต่ออินซูลินโดยใช้ค่าดัชนีชี้วัดภาวะดื้อต่ออินซูลิน (HOMA-1IR) อย่างมีนัยสำคัญ ($R = 0.234$, $P = 0.01$ และ $R = 0.295$, $P < 0.001$ ตามลำดับ) เมื่อเปรียบเทียบระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin พบว่าในผู้หญิงที่เป็นเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์มีระดับ total osteocalcin และ

undercarboxylated osteocalcin สูงกว่าผู้หญิงที่ตั้งครรภ์ปกติแต่ไม่มีนัยสำคัญ ($P = 0.32$ และ $P = 0.15$ ตามลำดับ) ผลการศึกษานี้เป็นไปในทิศทางเดียวกันกับการศึกษาของ Winhofer และคณะ (26) ซึ่งได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง total osteocalcin กับภาวะเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์ พบว่าระดับ total osteocalcin ในผู้หญิงที่เป็นเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์มีค่าสูงกว่าผู้หญิงที่ตั้งครรภ์ปกติอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.015$) และ พบว่าระดับ total osteocalcin มีความสัมพันธ์กับการหลังอินซูลินอย่างมีนัยสำคัญ แต่ในการศึกษานี้ไม่ได้ดูระดับ undercarboxylated osteocalcin และไม่ได้ดูความสัมพันธ์กับภาวะดื้ออินซูลิน ผลการศึกษาความสัมพันธ์ของ osteocalcin กับภาวะเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์มีแนวโน้มว่า ผู้ที่เป็นเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์จะมีระดับ osteocalcin ที่มากกว่าผู้ที่ไม่เป็นเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์ ซึ่งแตกต่างจากผลการศึกษาความสัมพันธ์ของ osteocalcin กับภาวะเบาหวานในคนทั่วไปที่ไม่ตั้งครรภ์ โดยการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin มีความสัมพันธ์แบบผกผันกับระดับน้ำตาลในเลือด กล่าวคือระดับ osteocalcin ที่สูงสัมพันธ์กับระดับน้ำตาลที่ต่ำกว่า รวมถึงปัจจัยต่างๆที่บ่งชี้ถึง metabolic syndrome น้อยกว่า รวมถึงมีความเสี่ยงของการเกิดเบาหวานในอนาคตน้อยกว่า (37, 40, 42, 43, 56) เหตุผลที่ผลการศึกษาแตกต่างกันอาจอธิบายได้จาก ในผู้หญิงตั้งครรภ์การเพิ่มขึ้นของระดับ osteocalcin เป็นการปรับตัวของร่างกายต่อภาวะ insulin resistance ที่เพิ่มขึ้นระหว่างการตั้งครรภ์ ซึ่งหากร่างกายปรับตัวได้เพียงพอคือ pancreatic B cell สามารถสร้าง insulin ได้พอ ก็จะไม่เกิดภาวะเบาหวาน (26) ในขณะที่การศึกษาในคนทั่วไปที่ไม่ตั้งครรภ์ ในคนที่มีระดับ osteocalcin สูงแสดงถึงความสามารถของ pancreatic B cell สามารถสร้าง insulin รวมถึงการมี insulin sensitivity ที่มากกว่า เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ osteocalcin กับ ดัชนีชี้วัดภาวะดื้ออินซูลินแบ่งเป็นกลุ่มที่เป็นและไม่เป็นเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์พบว่า ระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin ในกลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์มีความสัมพันธ์กับดัชนีชี้วัดภาวะดื้ออินซูลินมากกว่า ซึ่งสนับสนุนแนวคิดที่ว่าในผู้หญิงตั้งครรภ์ที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับ osteocalcin เป็นการปรับตัวของร่างกายต่อภาวะ insulin resistance ที่เพิ่มขึ้นระหว่างการตั้งครรภ์ ในกลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์มีการปรับตัวได้มากกว่าจึงไม่เกิดเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์

นอกจากนี้ การศึกษานี้ยังได้แบ่งกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์ตามจำนวนความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม เป็น 3 กลุ่ม โดยกลุ่มที่ 1 คือ กลุ่มที่ไม่พบความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม กลุ่มที่ 2 คือ กลุ่มที่พบความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม 1 ค่า กลุ่มที่ 3 คือ กลุ่มที่พบความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม ตั้งแต่ 2 ค่าขึ้นไป หรือ กลุ่มเป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ซึ่งการแบ่งเป็นสามกลุ่มจะทำให้เห็นความแตกต่างของภาวะต่ออินซูลินในแต่ละกลุ่มที่แตกต่างกันและเป็นการพิจารณาว่ากลุ่มที่มีความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม 1 ค่า มีระดับดัชนีเกี่ยวกับภาวะต่ออินซูลิน รวมถึงระดับ osteocalcin ที่แตกต่างจากกลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์หรือไม่ ผลการศึกษาพบว่าระดับ total และ undercarboxylated osteocalcin มีความแตกต่างกันในทั้งสามกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ (p -value 0.04 และ p -value 0.03 ตามลำดับ) โดยพบว่าระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin ของกลุ่มที่ไม่มีความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม มีค่าน้อยกว่ากลุ่มที่มีความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม ตั้งแต่ 1 ค่าขึ้นไป อย่างมีนัยสำคัญ และระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin ของกลุ่มที่มีความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม อย่างน้อย 1 ค่า และ 2 ค่าขึ้นไปมีค่าใกล้เคียงกัน ซึ่งผลการศึกษาสนับสนุนว่าความผิดปกติของน้ำตาลตั้งแต่ 1 ค่าขึ้นไป ทำให้เกิดการตอบสนองของร่างกายเหมือนภาวะที่มีเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์ รวมถึงบางการศึกษาพบว่าผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่มีความผิดปกติของน้ำตาลตั้งแต่ 1 ค่าขึ้นไป เกิดภาวะแทรกซ้อนได้เช่นเดียวกับผู้ป่วยเบาหวานระหว่างการตั้งครรภ์ (57, 58)

ผู้ที่มีประวัติเป็นเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์มีความเสี่ยงต่อการเกิดเบาหวานในอนาคตมากกว่าผู้หญิงทั่วไปประมาณ 7.4 เท่า (59) ซึ่งความเสี่ยงในการเกิดมีความแตกต่างทางเชื้อชาติ โดยถ้าเป็นเชื้อชาติ black จะมีความเสี่ยงมากที่สุดคือ 9.2 เท่า ในขณะที่คนเชื้อชาติ Asia pacific จะมีความเสี่ยงมากที่สุดคือ 6.2 เท่า (60) ผลการสำรวจ Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าผู้ที่มีประวัติเป็นเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์ เมื่อตรวจติดตามหลังคลอดบุตรในช่วง 3 เดือนแรก พบอุบัติการณ์เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 5-10% ของผู้ที่มีประวัติเป็นเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์ และเมื่อติดตามต่ออีก 10-20 ปี พบมีประวัติเป็นเบาหวาน

ระหว่างตั้งครรภ์มีอุบัติการณ์การ การเกิดเบาหวานสูงถึง 35-60% (61) ในเอเชียมีข้อมูลจาก Mukerji และคณะ ได้ทำการติดตามผู้ที่ประวัติเป็นเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์ ระยะเวลาเฉลี่ย 7.6 ปี พบอุบัติการณ์การเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ผู้หญิงเชื้อชาติจีน 16.5% และอุบัติการณ์การเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ผู้หญิงเชื้อชาติเอเชียใต้ 25.7% (62) ซึ่งผลการศึกษาใกล้เคียงกับการศึกษานี้ที่ทำในผู้หญิงไทย พบว่าการติดตามการเกิดเบาหวานหลังคลอดบุตรในผู้ป่วยทั้งหมด 37 คนที่มีประวัติเป็นเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์ ระยะเวลาเฉลี่ยหลังเจาะเลือด 8 ปี พบว่ามีผู้ที่มีความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังทานกลูโคส 75 กรัม 19 คน (51.4 %) แบ่งเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะเบาหวาน จำนวน 9 คน (24.3%) ภาวะ impaired fasting glucose จำนวน 5 คน (13.5%) และ ภาวะ impaired glucose tolerance จำนวน 5 คน (13.5%) การศึกษาก่อนหน้านี้ในผู้หญิงไทยโดย Youngwanichsetha และ คณะ ได้ตรวจติดตามผู้ป่วยเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์จำนวน 210 คน ใน 6 สัปดาห์แรกหลังคลอดบุตร โดยให้ทานกลูโคส 75 กรัม ผลการศึกษาพบว่ามีความผิดปกติของระดับน้ำตาลหลังทานกลูโคส 75 กรัม คือ มีภาวะ impaired fasting glucose และ impaired glucose tolerance 26.7% (63) ดังนั้นจะเห็นได้ว่าผู้ที่มีประวัติเป็นเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์มีความเสี่ยงต่อการเกิดเบาหวานในอนาคตค่อนข้างมาก การตรวจวินิจฉัยหลังการตั้งครรภ์เป็นสิ่งที่สำคัญ

เมื่อนำระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin ที่ตรวจวัดช่วงตั้งครรภ์มาเปรียบเทียบกับกลุ่มความผิดปกติของน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 75 กรัม พบว่าไม่มีความแตกต่างของ ระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin อย่างมีนัยสำคัญ แต่พบว่าในกลุ่มที่เป็นเบาหวานจะมีระดับ total osteocalcin และ undercarboxylated osteocalcin ที่ต่ำกว่ากลุ่มที่มีความผิดปกติน้อยกว่า ซึ่งผลก็เป็นไปในทิศทางเดียวกับการศึกษาต่างๆ ที่ไม่ได้ทำในผู้หญิงตั้งครรภ์ แต่ตรงกันข้ามกับช่วงตั้งครรภ์ เหตุผลของการเปลี่ยนแปลงนี้ยังไม่สามารถอธิบายได้ชัดเจน ควรจะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ข้อเสนอแนะและข้อจำกัดของการวิจัย

1. เนื่องจากปัจจัยที่มีผลต่อระดับ undercarboxylated osteocalcin ขึ้นอยู่กับปฏิกิริยา gamma-carboxylation โดยมีการเติมกลุ่ม carboxyl group ที่ glutamic acid residue (Glu) เกิดเป็น gamma-carboxyglutamic acid residue (Gla) ซึ่งต้องอาศัย vitamin K เป็น co-factor (25) ดังนั้นระดับของ vitamin K จึงมีผลกับระดับ undercarboxylated osteocalcin การศึกษานี้ไม่ได้วัดระดับ vitamin K ทำให้ไม่ทราบวาระดับ undercarboxylated osteocalcin
2. เนื่องจากการวินิจฉัยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ที่ใช้ในการศึกษานี้ใช้ตามเกณฑ์ของสมาคมเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา (ADA) แต่ล่าสุดได้มีคำแนะนำในการวินิจฉัยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ตามการศึกษา HAPO (The Hyperglycemic and Advance Pregnancy Outcomes) (1) ดังนั้นผลการศึกษาที่ได้หากวินิจฉัยอ้างอิงตาม HAPO criteria อาจให้ผลที่แตกต่างออกไป

รายการอ้างอิง

1. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes care.* 2012 Jan;35 Suppl 1:S11-63.
2. Amankwah KS, Prentice RL, Fleury FJ. The incidence of gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 1977 Apr;49(4):497-8.
3. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1982 Dec 1;144(7):768-73.
4. Mestman JH. Outcome of diabetes screening in pregnancy and perinatal morbidity in infants of mothers with mild impairment in glucose tolerance. *Diabetes care.* 1980 May-Jun;3(3):447-52.
5. O'Sullivan JB, Mahan CM. CRITERIA FOR THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN PREGNANCY. *Diabetes.* 1964 May-Jun;13:278-85.
6. Forsbach G, Contreras-Soto JJ, Fong G, Flores G, Moreno O. Prevalence of gestational diabetes and macrosomic newborns in a Mexican population. *Diabetes care.* 1988 Mar;11(3):235-8.
7. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol.* 1989 Apr;73(4):557-61.
8. Ahkter J, Qureshi R, Rahim F, Moosvi S, Rehman A, Jabbar A, et al. Diabetes in pregnancy in Pakistani women: prevalence and complications in an indigenous south Asian community. *Diabet Med.* 1996 Feb;13(2):189-91.
9. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Farine D. Selective screening for gestational diabetes mellitus. Toronto Trihospital Gestational Diabetes Project Investigators. *N Engl J Med.* 1997 Nov 27;337(22):1591-6.
10. Deerochanawong C, Putiyanun C, Wongsuryrat M, Serirat S, Jinayon P. Comparison of National Diabetes Data Group and World Health Organization criteria for detecting gestational diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1996 Sep;39(9):1070-3.
11. Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, Hamman RF, McDuffie RS. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes care.* 2005 Mar;28(3):579-84.
12. Boriboonhirunsarn D, Talungjit P, Sunsaneevithayakul P, Sirisomboon R. Adverse pregnancy outcomes in gestational diabetes mellitus. *J Med Assoc Thai.* 2006 Oct;89 Suppl 4:S23-8.

13. Ju H, Rumbold AR, Willson KJ, Crowther CA. Borderline gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2008;8:31.
14. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Apr;192(4):989-97.
15. Shand AW, Bell JC, McElduff A, Morris J, Roberts CL. Outcomes of pregnancies in women with pre-gestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus; a population-based study in New South Wales, Australia, 1998-2002. *Diabet Med*. 2008 Jun;25(6):708-15.
16. Pettitt DJ, Baird HR, Aleck KA, Bennett PH, Knowler WC. Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *N Engl J Med*. 1983 Feb 3;308(5):242-5.
17. Silverman BL, Rizzo T, Green OC, Cho NH, Winter RJ, Ogata ES, et al. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes*. 1991 Dec;40 Suppl 2:121-5.
18. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes care*. 2002 Oct;25(10):1862-8.
19. Chodick G, Elchalal U, Sella T, Heymann AD, Porath A, Kokia E, et al. The risk of overt diabetes mellitus among women with gestational diabetes: a population-based study. *Diabet Med*. 2010 Jul;27(7):779-85.
20. Berkus MD, Langer O. Glucose tolerance test: degree of glucose abnormality correlates with neonatal outcome. *Obstet Gynecol*. 1993 Mar;81(3):344-8.
21. Lindsay MK, Graves W, Klein L. The relationship of one abnormal glucose tolerance test value and pregnancy complications. *Obstet Gynecol*. 1989 Jan;73(1):103-6.
22. Nordin NM, Wei JW, Naing NN, Symonds EM. Comparison of maternal-fetal outcomes in gestational diabetes and lesser degrees of glucose intolerance. *J Obstet Gynaecol Res*. 2006 Feb;32(1):107-14.
23. Ozcimen EE, Uckuyu A, Ciftci FC, Yanik FF, Bakar C. Diagnosis of gestational diabetes mellitus by use of the homeostasis model assessment-insulin resistance index in the first trimester. *Gynecol Endocrinol*. 2008 Apr;24(4):224-9.
24. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*. 2007 Aug 10;130(3):456-69.
25. Allison Jane Lee SHaRE. Measurement of osteocalcin *Ann Clin Biochem*. 2000;37:432-46.

26. Winhofer Y, Handisurya A, Tura A, Bittighofer C, Klein K, Schneider B, et al. Osteocalcin is related to enhanced insulin secretion in gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2010 Jan;33(1):139-43.
27. Liu G, Peacock M. Age-related changes in serum undercarboxylated osteocalcin and its relationships with bone density, bone quality, and hip fracture. *Calcif Tissue Int*. 1998 Apr;62(4):286-9.
28. Szulc P, Arlot M, Chapuy MC, Duboeuf F, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin correlates with hip bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res*. 1994 Oct;9(10):1591-5.
29. Confavreux CB, Levine RL, Karsenty G. A paradigm of integrative physiology, the crosstalk between bone and energy metabolisms. *Mol Cell Endocrinol*. 2009 Oct 30;310(1-2):21-9.
30. Lee NK, Karsenty G. Reciprocal regulation of bone and energy metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2008 Jul;19(5):161-6.
31. Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, Del Fattore A, DePinho RA, Teti A, et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell*. 2010 Jul 23;142(2):296-308.
32. Fulzele K, Riddle RC, DiGirolamo DJ, Cao X, Wan C, Chen D, et al. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. *Cell*. 2010 Jul 23;142(2):309-19.
33. Ducy P, Desbois C, Boyce B, Pinero G, Story B, Dunstan C, et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature*. 1996 Aug 1;382(6590):448-52.
34. Rached MT, Kode A, Silva BC, Jung DY, Gray S, Ong H, et al. FoxO1 expression in osteoblasts regulates glucose homeostasis through regulation of osteocalcin in mice. *J Clin Invest*. 2010 Jan;120(1):357-68.
35. Kindblom JM, Ohlsson C, Ljunggren O, Karlsson MK, Tivesten A, Smith U, et al. Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men. *J Bone Miner Res*. 2009 May;24(5):785-91.
36. Shea MK, Gundberg CM, Meigs JB, Dallal GE, Saltzman E, Yoshida M, et al. Gamma-carboxylation of osteocalcin and insulin resistance in older men and women. *Am J Clin Nutr*. 2009 Nov;90(5):1230-5.
37. Hwang YC, Jeong IK, Ahn KJ, Chung HY. The uncarboxylated form of osteocalcin is associated with improved glucose tolerance and enhanced beta-cell function in middle-aged male subjects. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009 Nov;25(8):768-72.

38. Pittas AG, Harris SS, Eliades M, Stark P, Dawson-Hughes B. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009 Mar;94(3):827-32.
39. Bao YQ, Zhou M, Zhou J, Lu W, Gao YC, Pan XP, et al. Relationship between serum osteocalcin and glycaemic variability in Type 2 diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2011 Jan;38(1):50-4.
40. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Kurioka S, Yano S, et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009 Jan;94(1):45-9.
41. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yamamoto M, Kurioka S, Yano S, et al. Serum undercarboxylated osteocalcin was inversely associated with plasma glucose level and fat mass in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int*. 2011 Jan;22(1):187-94.
42. Ngarmukos C, Chailurkit LO, Chanprasertyothin S, Hengprasith B, Sritara P, Ongphiphadhanakul B. A reduced serum level of total osteocalcin in men predicts the development of diabetes in a long-term follow-up cohort. *Clinical endocrinology*. 2012 Jul;77(1):42-6.
43. Chen L, Li Q, Yang Z, Ye Z, Huang Y, He M, et al. Osteocalcin, glucose metabolism, lipid profile and chronic low-grade inflammation in middle-aged and elderly Chinese. *Diabet Med*. 2012 Aug 22.
44. Gravenstein KS, Napora JK, Short RG, Ramachandran R, Carlson OD, Metter EJ, et al. Cross-sectional evidence of a signaling pathway from bone homeostasis to glucose metabolism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011 Jun;96(6):E884-90.
45. Bullo M, Moreno-Navarrete JM, Fernandez-Real JM, Salas-Salvado J. Total and undercarboxylated osteocalcin predict changes in insulin sensitivity and beta cell function in elderly men at high cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr*. 2012 Jan;95(1):249-55.
46. Pollock NK, Bernard PJ, Gower BA, Gundberg CM, Wenger K, Misra S, et al. Lower uncarboxylated osteocalcin concentrations in children with prediabetes is associated with beta-cell function. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011 Jul;96(7):E1092-9.
47. Lu C, Ivaska KK, Alen M, Wang Q, Tormakangas T, Xu L, et al. Serum Osteocalcin Is Not Associated with Glucose but Is Inversely Associated with Leptin across Generations of Nondiabetic Women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012 Sep 4.

48. Aoki A, Muneyuki T, Yoshida M, Munakata H, Ishikawa SE, Sugawara H, et al. Circulating osteocalcin is increased in early-stage diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2011 May;92(2):181-6.
49. Naylor KE, Iqbal P, Fledelius C, Fraser RB, Eastell R. The effect of pregnancy on bone density and bone turnover. *J Bone Miner Res*. 2000 Jan;15(1):129-37.
50. Cole DE, Gundberg CM, Stirk LJ, Atkinson SA, Hanley DA, Ayer LM, et al. Changing osteocalcin concentrations during pregnancy and lactation: implications for maternal mineral metabolism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1987 Aug;65(2):290-4.
51. Ulrich U, Miller PB, Eyre DR, Chesnut CH, 3rd, Schlebusch H, Soules MR. Bone remodeling and bone mineral density during pregnancy. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2003 Oct;268(4):309-16.
52. Lachin JM. Introduction to Sample Size Determination and Power Analysis for Clinical Trials Controlled Clinical Trials 1981;2:21.
53. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul;28(7):412-9.
54. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes care*. 1998 Dec;21(12):2191-2.
55. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000 Jul;85(7):2402-10.
56. Bao Y, Zhou M, Lu Z, Li H, Wang Y, Sun L, et al. Serum levels of osteocalcin are inversely associated with the metabolic syndrome and the severity of coronary artery disease in Chinese men. *Clinical endocrinology*. 2011 Aug;75(2):196-201.
57. Di Cianni G, Seghieri G, Lencioni C, Cuccuru I, Anichini R, De Bellis A, et al. Normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus: what is in between? *Diabetes care*. 2007 Jul;30(7):1783-8.
58. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly PW, Zinman B, Hanley AJ. Isolated hyperglycemia at 1 hour on oral glucose tolerance test in pregnancy resembles gestational diabetes mellitus in predicting postpartum metabolic dysfunction. *Diabetes care*. 2008 Jul;31(7):1275-81.

59. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009 May 23;373(9677):1773-9.
60. Xiang AH, Li BH, Black MH, Sacks DA, Buchanan TA, Jacobsen SJ, et al. Racial and ethnic disparities in diabetes risk after gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2011 Dec;54(12):3016-21.
61. general CfDCaPNdfs, information and national estimates on diabetes in the United States A, GA: , U.S. Department of Health and Human Services CfDCa, Prevention.
62. Mukerji G, Chiu M, Shah BR. Impact of gestational diabetes on the risk of diabetes following pregnancy among Chinese and South Asian women. *Diabetologia*. 2012 Aug;55(8):2148-53.
63. Youngwanichsetha S, Phumdoung S. Factors related to prediabetes among postpartum Thai women with a history of gestational diabetes mellitus. *Nursing & health sciences*. 2013 Dec;15(4):449-53.



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างผลรวมออสทีโอแคลซินและภาวะดื้อต่ออินซูลินระหว่างการตั้งครรภ์ในประชากรไทย โดยใช้ค่าดัชนีชี้วัดภาวะดื้อต่ออินซูลิน

แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ แพทย์หญิง ปนัดดา ศรีจอมขวัญ

ที่อยู่ หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564101, 081-5558835

แพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วีรพันธุ์ ไชวิฑูรกิจ

ที่อยู่ หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564101

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์ที่มีระดับน้ำตาลอยู่ในกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์และท่านเคยเข้าร่วมในโครงการวิจัยเรื่อง “การประเมินภาวะดื้อต่ออินซูลิน การทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อน และระดับไขมันในเลือดในหญิงมีครรภ์ปกติและหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์เพื่อทำนายผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก” ซึ่งคณะผู้วิจัยได้ทำการศึกษาและเก็บตัวอย่างเลือดไว้แล้ว ตั้งแต่เดือนธันวาคม พ.ศ.2547 ถึง พฤศจิกายน พ.ศ.2549 ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้ออย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัย ซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีมากขึ้นเรื่อยๆ ในปัจจุบัน เป็นสาเหตุที่สำคัญที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ และมีผลกระทบต่อทั้งมารดาและทารก ภาวะแทรกซ้อนต่อมารดาได้แก่ การแท้งเอง ครรภ์เป็นพิษ ความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์ การคลอดก่อนกำหนด การผ่าตัดคลอด สำหรับภาวะแทรกซ้อนต่อทารก ได้แก่ ภาวะน้ำหนักตัวมาก ทำให้คลอดยาก ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ แคลเซียมในเลือดต่ำ และ เหลือง เป็นต้น

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือ การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างผลรวมออสทีโอแคลซินและภาวะดื้อต่ออินซูลินระหว่างการตั้งครรภ์ในประชากรไทย โดยใช้ค่าดัชนีชี้วัดภาวะดื้อต่ออินซูลิน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเลือก หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอตรวจ

1. ตัวอย่างเลือดเดิมของท่านที่เจาะช่วงตั้งครรภ์ในการศึกษาที่ท่านเคยเข้าร่วมในโครงการวิจัย เรื่อง “การประเมินภาวะดื้อต่ออินซูลิน การทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อน และระดับไขมันในเลือดในหญิงมีครรภ์ปกติและหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์เพื่อทำนายผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก” ซึ่งคณะผู้วิจัยได้ทำการศึกษาและเก็บตัวอย่างเลือดไว้แล้ว ตั้งแต่เดือนธันวาคม พ.ศ.2547 ถึงพฤศจิกายน พ.ศ.2549 เพื่อวิเคราะห์ระดับผลรวมออสทีโอแคลซิน (total osteocalcin) และระดับออสทีโอแคลซินแบบคาร์บอกซิลต่ำ

(undercarboxylated osteocalcin)เพิ่มเติม และนำข้อมูลพื้นฐานเดิมที่เคยบันทึกไว้มาวิเคราะห์เพิ่มเติม

2. ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมาย คือ วันที่..... เดือน..... พ.ศ. เวลา.....เพื่อซักประวัติเพิ่มเติม ตรวจร่างกายอย่างละเอียด ประเมินผลทางห้องปฏิบัติการต่างๆ โดยผู้วิจัยขอความร่วมมือผู้ป่วยเพื่อเก็บเลือดก่อนทานอาหารเพิ่มอีก 2 หลอด ประมาณ 10 ซีซี เพื่อนำไปวัดระดับผลรวมออสทีโอแคลซิน (total osteocalcin), ระดับออสทีโอแคลซินแบบคาร์บอกซิลต่ำ (undercarboxylated osteocalcin) และระดับไขมันเพิ่มเติม รวมถึงประเมินภาวะเบาหวานโดยให้ผู้ป่วยกินน้ำตาล 75 กรัม และเจาะเลือดหลังทานน้ำตาล 2 ชั่วโมง 1 หลอด ประมาณ 5 ซีซี โดยตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย คือ 1 ปี และมาพบผู้วิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยทั้งสิ้น 1 ครั้ง
3. เลือดที่ทำการเก็บเพิ่มเติมนี้ ผู้วิจัยขออนุญาตให้ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมได้ในอนาคต

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ความเสี่ยงเล็กน้อยที่ไม่มากกว่าความเสี่ยงในชีวิตประจำวันคือ เสียเวลา ไม่สะดวก ไม่สบาย สูญเสียรายได้ จนถึงความเสี่ยงต่อร่างกายเนื่องจากการเจาะเลือดจากแขนอาจทำให้ท่านรู้สึกเจ็บ ปวด หรือมีจ้ำเลือดเกิดขึ้นในบริเวณที่เจาะซึ่งสามารถหายได้ประมาณ 2-3 วัน ด้วยการดูแลรักษาตามปกติ และปริมาณเลือดที่เจาะในแต่ละครั้งเหมือนกับการเจาะเลือดตรวจทั่วไป รวมถึงการตรวจโดยให้ทานน้ำตาล 75 กรัม อาจทำให้ท่านมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ท่านจะไม่ได้ประโยชน์โดยตรงจากการวิจัยนี้ แต่ผลการศึกษาวิจัยจะนำไปใช้กับผู้ป่วยในอนาคตต่อไป

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/

ผู้สนับสนุนการวิจัย

- หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที และท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบต่อค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี
- ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถ ติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ แพทย์หญิง ปณิตดา ศรีจอมขวัญ ได้ตลอด 24 ชั่วโมง เบอร์โทรศัพท์ 081-5558835

ค่าใช้จ่ายสำหรับอาสาสมัครที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

ค่าใช้จ่ายต่างๆในโครงการวิจัย เช่น ค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด อาสาสมัครจะไม่เสียค่าใช้จ่ายในส่วนของการตรวจเลือดแต่อย่างใด

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย แต่ท่านจะได้รับค่าเดินทางและเงินชดเชยการสูญเสียรายได้ หรือความไม่สะดวก ในการมาพบแพทย์ทุกครั้ง ครั้งละ 500 บาท รวมทั้งหมด 1 ครั้ง

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวจากโครงการวิจัย จะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

แพทย์ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ พ.ญ. ปณิตดา ศรีจอมขวัญ หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ

ตัวอย่างชีวภาพที่ได้จากอาสาสมัคร เช่น เลือดที่เหลือจากการวิจัย ผู้วิจัยอาจจะจัดการดังต่อไปนี้คือ ขอเก็บตัวอย่างไว้เพื่องานวิจัยในอนาคตเป็นระยะเวลา 10 ปี โดยระบุเป็นรหัสประจำโครงการวิจัยของอาสาสมัคร โดยจะเก็บตัวอย่างที่ห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ของหน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม โดยผู้ที่เข้าถึงตัวอย่างคืออาจารย์ที่ควบคุมงานวิจัยหน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม โครงการวิจัยที่จะศึกษาในอนาคตต้องเกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยหลักที่ได้รับการรับรอง และก่อนทำวิจัยจะต้องเสนอโครงร่างให้คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยรับรองจึงจะดำเนินการได้

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับการวิจัย
5. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
6. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
7. ท่านจะได้รับทราบว่า การยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
8. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
9. ท่านมีสิทธิในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านมีข้อสงสัยต้องการสอบถามเกี่ยวกับสิทธิของท่าน หรือท่านไม่ได้รับการชัดเจนอันควรต่อการบาดเจ็บที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือผู้วิจัยไม่ได้ปฏิบัติตามที่เขียนไว้ในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถติดต่อ หรือร้องเรียนได้ที่ ฝ่ายวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ 3 ชั้น 3 โรหรือที่หมายเลขโทรศัพท์ 0-02256-4455 หรือ 0-2256-4493 ต่อ 13 หรือ 14 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

หนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างผลรวมออสทีโอแคลซินและภาวะต่ออีนซูลินระหว่าง
การตั้งครรภ์ในประเทศไทย โดยใช้ค่าดัชนีชีวิตภาวะต่ออีนซูลิน

วันที่คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาง/นางสาว.....

ที่อยู่.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยที่แนบมาฉบับ

วันที่.....และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอม ให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคนอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของข้าพเจ้าเพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์ หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย
(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.
.....ลงนามพยาน
(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.

แบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย

Code no.....

Date.....

1. ข้อมูลทั่วไป

อายุ.....

AGE

2 ข้อมูลเกี่ยวกับการตั้งครรภ์และการคุมกำเนิดขณะเจาะเลือดครั้งแรก

จำนวนการตั้งครรภ์.....ครั้ง

GRAVIDA1

คลอดครบกำหนด.....ครั้ง

FULLTERM1

คลอดก่อนกำหนด.....ครั้ง

PRIMIE1

แท้ง.....ครั้ง

ABORTION1

อายุครรภ์สัปดาห์

GATEST1

ทำหมัน 1. ใช่ 2. ไม่ใช่

TR1

ยาทานคุมกำเนิด 1. ใช่ 2. ไม่ใช่

ORALC1

ยาฉีดคุมกำเนิด 1. ใช่ 2. ไม่ใช่

INJC1

อื่นๆ 1. ใช่ 2. ไม่ใช่

OTHERC1

3. ข้อมูลผู้ป่วยขณะเจาะเลือดครั้งที่สอง (ระยะเวลาหลังจากเจาะเลือดครั้งแรก 7 ถึง 8 ปี)

ระยะเวลาห่างจากการเจาะเลือดครั้งแรก ปี เดือนวัน

DURATIONFU

3.1 ข้อมูลส่วนตัว ณ ปัจจุบัน

ดื่มสุรา 1.ไม่ดื่มเลย 2.เคยดื่มแต่หยุดแล้ว 3.ยังดื่มอยู่

ALCOHOL

สูบบุหรี่ 1.ไม่สูบเลย 2.เคยสูบแต่หยุดแล้ว 3.ยังสูบบุหรี่อยู่

SMOKE

น้ำหนักตัวกิโลกรัม

BW

ส่วนสูง.....เซนติเมตร

HEIGHT

BMI กิโลเมตร/เมตร²

BMI

3.2 ในกรณีที่มีการตั้งครรภ์เพิ่มหลังจากเจาะเลือดครั้งแรก (ถ้าไม่มีการตั้งครรภ์หลังจากเจาะเลือดครั้งแรกข้ามไปข้อ3.4)

จำนวนการตั้งครรภ์.....ครั้ง	GRAVIDA2
คลอดครบกำหนด.....ครั้ง	FULLTERM2
คลอดก่อนกำหนด.....ครั้ง	PRIMIE2
แท้ง.....ครั้ง	ABORTION2

3.3 ข้อมูลการคลอดแต่ละครั้งหลังคลอดบุตรครั้งแรกที่เจาะเลือด

อายุครรภ์ที่คลอดบุตร	สัปดาห์	GATEST2
น้ำหนักก่อนคลอด.....	กิโลกรัม	BWEND2
น้ำหนักมารดาที่ขึ้นระหว่างตั้งครรภ์.....	กิโลกรัม	WTGAIN2
วิธีการคลอด	<input type="checkbox"/> 1. Normal labor <input type="checkbox"/> 2. Forceps <input type="checkbox"/> 3. Vacuum <input type="checkbox"/> 4. Cesarean section	DELIVER2
น้ำหนักแรกคลอดของทารก.....	กรัม	FETALWT2
APGAR score 1 นาที.....	คะแนน	APGAR21
5 นาที.....	คะแนน	APGAR25
ภาวะแทรกซ้อนของมารดา	<input type="checkbox"/> 1. มี คือ <input type="checkbox"/> 2. ไม่มี	MCOMP2
ภาวะแทรกซ้อนของทารก	<input type="checkbox"/> 1. มี คือ <input type="checkbox"/> 2. ไม่มี	NEOCOMP2

3.4 ข้อมูลการคุมกำเนิดปัจจุบัน

ทำหมัน	<input type="checkbox"/> 1. ใช่ <input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่	TR2
ยาทานคุมกำเนิด	<input type="checkbox"/> 1. ใช่ <input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่	ORALC2
ยาฉีดคุมกำเนิด	<input type="checkbox"/> 1. ใช่ <input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่	INJC2
อื่นๆ	<input type="checkbox"/> 1. ใช่ <input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่	OTHERC2

4. ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

4.1 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการขณะเจาะเลือดครั้งแรก

Total osteocalcin..... $\mu\text{g/ml}$ OSC

Undercarboxylated osteocalcin $\mu\text{g/ml}$ UOSC

4.2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการขณะเจาะเลือดครั้งที่สอง (ระยะเวลาหลังจากเจาะเลือดครั้งแรก 7 ถึง 8 ปี)

75 g OGTT ที่ 0 ชั่วโมง ≥ 126 1. ใช่ 2. ไม่ใช่ PPOGTT0

ที่ 2 ชั่วโมง ≥ 200 1. ใช่ 2. ไม่ใช่ PPOGTT 2

Total osteocalcin..... $\mu\text{g/ml}$ PPOSC

Undercarboxylated osteocalcin $\mu\text{g/ml}$ PPUOSC

5. กรณีเกิดเบาหวาน

ระยะเวลาหลังจากคลอดจนกระทั่งเกิดเบาหวานปี

อายุขณะได้รับการวินิจฉัยเป็นเบาหวานปี

น้ำหนักขณะเป็นเบาหวาน กิโลกรัม

BMI กิโลเมตร/เมตร²

ODM

YF

YDXDM

WEIGHTDM

BMIDM

ข้อมูลการรักษาเบาหวาน 1. คุมอาหาร 2. ยารับประทาน 2. ฉีดอินซูลิน TREAT

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ข้อมูลส่วนตัว

ชื่อ นางสาวปนัดดา ศรีจอมขวัญ

วันเดือนปีเกิด 22 กันยายน พ.ศ. 2525

ภูมิลำเนา จังหวัดกรุงเทพมหานคร

สถานภาพ สมรส

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

พ.ศ.2531-2543

ระดับประถมศึกษาและมัธยมศึกษา โรงเรียนสาธิตจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ.2543-2548

ระดับอุดมศึกษา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ.2549-2551

ปฏิบัติงานแพทย์เพิ่มพูนทักษะที่โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ

พ.ศ.2552-2554

แพทย์ประจำบ้านภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ.2555-2557

แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาวิชาต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปริญญาและประกาศนียบัตร

พ.ศ.2548 แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับหนึ่ง) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ.2555 วุฒิบัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY