

การศึกษาความสามารถของการหลังอินซูลินจากตับอ่อนในผู้ป่วยเบาหวานที่เสี่ยงต่อภาวะเลือด
เป็นกรดและผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่หนึ่ง โดยประเมินระดับซีเปปไทด์ที่ระดับสูงสุด
หลังการกระตุ้นด้วยอาหารสูตรมาตรฐาน

นายศพล เตียวจิตต์เจริญ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2555
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

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 Graduate School.

EVALUATION OF BETA CELL FUNCTION BY PEAK STIMULATED C-PEPTIDE LEVEL
FROM MIXED MEAL STIMULATION TESTS IN KETOSIS-PRONE DIABETES
COMPARED WITH TYPE 1 DIABETES

Mr. Yotsapon Thewjitcharoen

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 2012

Copyright of Chulalongkorn University

ยศพล เตียวจิตต์เจริญ : การศึกษาความสามารถของการหลังอินซูลินจากตับอ่อนในผู้ป่วยเบาหวานที่เสี่ยงต่อภาวะเลือดเป็นกรดและผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่หนึ่ง โดยประเมินระดับซีเปปไทด์ที่ระดับสูงสุดหลังการกระตุ้นด้วยอาหารสูตรมาตรฐาน. (EVALUATION OF BETA CELL FUNCTION BY PEAK STIMULATED C-PEPTIDE LEVEL FROM MIXED MEAL STIMULATION TESTS IN KETOSIS-PRONE DIABETES COMPARED WITH TYPE 1 DIABETES) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : ผศ.นพ. สารัช สุนทรโยธิน, 56 หน้า.

ที่มา : โรคเบาหวานที่มาด้วยอาการภาวะเลือดเป็นกรดเป็นครั้งแรกมีสาเหตุจากโรคเบาหวานได้หลายชนิด จุดประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อทดสอบความสามารถของการหลังอินซูลินจากตับอ่อนในผู้ป่วยเบาหวานที่เสี่ยงต่อภาวะเลือดเป็นกรดและตรวจภูมิต้านทานต่อตับอ่อน เพื่อดูว่าแตกต่างจากโรคเบาหวานชนิดที่ 1 หรือไม่หลังหายจากภาวะเลือดเป็นกรด

วิธีการศึกษา : ผู้ป่วยเบาหวานที่เสี่ยงต่อภาวะเลือดเป็นกรดที่ได้รับการวินิจฉัยจากการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดโดยมีปัจจัยกระตุ้นไม่แน่ชัดและเกิดโรคเบาหวานหลังอายุ 30 ปี จำนวน 12 ราย ได้รับการตรวจความสามารถของการหลังอินซูลินจากตับอ่อนและตรวจภูมิต้านทานต่อตับอ่อน เทียบกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 จำนวน 12 ราย หลังหายจากภาวะเลือดเป็นกรด และมีการตรวจซ้ำทุก 6 เดือนจนครบระยะเวลาวิจัย 12 เดือน

ผลการศึกษา : จากการศึกษาพบว่าอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเบาหวานที่เสี่ยงต่อภาวะเลือดเป็นกรด อยู่ที่ 43.0 ± 11.1 ปี เทียบกับผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งอยู่ที่ 26.7 ± 10.3 ปี ($p < 0.001$) ค่ามัธยฐาน fasting plasma C-peptide ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่เสี่ยงต่อภาวะเลือดเป็นกรดอยู่ที่ 0.75 ng/dl (0.13-1.23) เทียบกับ 0.10 ng/dl (0.10-0.45) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ($p = 0.024$) และค่ามัธยฐาน median peak stimulated plasma C-peptide ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่เสี่ยงต่อภาวะเลือดเป็นกรดอยู่ที่ 1.20 ng/dl (0.55-6.65) เทียบกับ 0.15 ng/dl (0.10-0.50) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ($p = 0.018$) จากการแบ่งผู้ป่วยโดยใช้ระบบ AB classification ในการศึกษาพบผู้ป่วย A+B- จำนวน 2 ราย, A-B+ จำนวน 5 ราย, และ A-B- จำนวน 5 ราย ไม่พบผู้ป่วยในกลุ่ม A+B+ จากการติดตามตลอดระยะเวลา 12 เดือน พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม A-B+ จำนวน 4 ราย (คิดเป็นร้อยละ 80 ของผู้ป่วยกลุ่ม A-B+) สามารถหยุดอินซูลินได้โดยไม่เกิดเลือดเป็นกรดซ้ำที่ระยะเวลา 2 ถึง 7 เดือนหลังหายจากภาวะเลือดเป็นกรด

สรุปผลการศึกษา : ภาวะเสี่ยงต่อการเป็นกรดจากโรคเบาหวานในผู้ป่วยไทยมีการดำเนินโรคที่หลากหลายซึ่งแตกต่างจากโรคเบาหวานชนิดที่ 1 เช่นเดียวกับที่เคยรายงานจากการศึกษาในต่างประเทศ การแบ่งผู้ป่วยเหล่านี้โดยใช้ระบบ AB classification มีประโยชน์ในการพิจารณาหยุดอินซูลินในผู้ป่วยเหล่านี้

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิติ.....
 สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....
 ปีการศึกษา.....2555.....

5374641130 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD : KETOSIS PRONE DIABETES / MIXED MEAL STIMULATION TEST / DM TYPE 1 / THAI PATINTS

YOTSAPON THEWJITCHAROEN : EVALUATION OF BETA CELL FUNCTION BY PEAK
 STIMULATED C-PEPTIDE LEVEL FROM MIXED MEAL STIMULATION TESTS IN KETOSIS-PRONE
 DIABETES COMPARED WITH TYPE 1 DIABETES. ADVISOR : ASSOC. PROF. SARAT
 SUNTHORNYOTHIN, M.D., 56 pp.

Background : Diabetes presenting with ketoacidosis is a heterogeneous disorder. The purpose of this study was to determine whether ketosis-prone diabetes (KPDM) in Thai patients were different from type1 diabetes by assessment of the beta-cell response to a standardized mixed meal and pancreatic autoantibodies.

Methods : Twelve patients who were categorized as ketosis-prone diabetes based on the occurrence of unprovoked DKA after the age of 30 years were compared with 12 type1 diabetes. The beta-cell function and pancreatic autoantibodies were followed after resolution of DKA every 6 months for one year.

Results : Mean (\pm SD) age at presentation was 43.0 ± 11.1 and 26.7 ± 10.3 years in KPDM and type1 DM, respectively ($p < 0.001$). Median (IQR) fasting plasma C-peptide obtained after resolution of DKA within two weeks was 0.75 ng/dl (0.13-1.23) in KPDM compared with 0.10 ng/dl (0.10-0.45) in type1 diabetes ($p = 0.024$) and median peak stimulated plasma C-peptide was 1.20 ng/dl (0.55-6.65) compared with 0.15 ng/dl (0.10-0.50) in type1 diabetes ($p = 0.018$). Based on A β classification, 2 patients were classified as A+ β -, 5 patients were classified as A- β +, and 5 patients were classified as A- β -. No patient was classified as A+ β + in this study. Among A- β + KPDM patients, four patients (80%) could be withdrawn from insulin treatment successfully at 2 to 7 months after admission.

Conclusion : Our study strengthened the findings that Thai KPDM patients had variable clinical course which were different from typical type1 DM as reported in cohorts from African and African-American patients. The A β classification proved to be useful predictors for consideration of insulin withdrawal after resolution of DKA.

Department : Medicine Student's Signature

Field of Study : Medicine Advisor's Signature.....

Academic Year: 2012

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย วิทยานิพนธ์ฉบับนี้คงสำเร็จมิได้ ถ้าไม่ได้รับการสนับสนุนและได้รับคำแนะนำตั้งแต่เริ่มวางแผนการวิจัยจาก ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สารัช สุนทรโยธิน อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และ กองทุนรัชดาภิเษกสมโภชที่ให้การสนับสนุนเงินทุนงานวิจัย รวมถึงเงินทุนภาควิชา อายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ร่วมสนับสนุนงบประมาณรายจ่ายต่างๆ

ขอขอบคุณ คุณชนิศา กาญจนานา และคุณอาภาภรณ์ การินทร์ ที่ช่วยเหลือในงานวิจัย มาตลอด และคุณเทพวุฒิ คุชฎีวิโรจน์และคุณสุภาพ อรุณภาคมงคลที่ช่วยเหลือในการตรวจทาง ห้องปฏิบัติการในงานวิจัยนี้

และสุดท้ายต้องขอขอบพระคุณผู้ป่วยทุกท่านในงานวิจัยนี้ที่เสียสละเวลาและให้ความร่วมมือในงานวิจัยนี้จนเสร็จสมบูรณ์ในที่สุด

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง	ฅ
สารบัญภาพ	ฉ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	ฐ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2. คำถามการวิจัย.....	4
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
1.4 สมมติฐาน.....	4
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	5
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	6
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในงานวิจัย.....	6
1.8 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	6
1.9 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม.....	6
1.10 ข้อจำกัดของงานวิจัย.....	7
1.11 ขอบเขตการวิจัย.....	7
1.12 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	7
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	8
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	26
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	26
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	26
3.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	28
3.4 การดำเนินการวิจัย.....	28
3.5 การรวบรวมข้อมูล.....	30

3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	30
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล	32
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....	47
รายการอ้างอิง	51
ภาคผนวก	54
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	64

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1	แสดงลักษณะข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่นำมาศึกษา.....	8
ตารางที่ 2	แสดงระดับค่าเฉลี่ย plasma C-peptide จากการกระตุ้นด้วยอาหารสูตรมาตรฐาน ในผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes เทียบกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1	13
ตารางที่ 3	แสดงค่าพื้นที่ใต้กราฟของ plasma glucose และ plasma C-peptide ในกลุ่มผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes เทียบกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1.....	15
ตารางที่ 4	แสดงรายละเอียดการจำแนกของผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes ตามระบบ A β Classification รวมถึงอัตราการหยุดอินซูลินในผู้ป่วยแต่ละประเภท.....	15
ตารางที่ 5	แสดงรายละเอียดผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes ที่สามารถหยุดอินซูลินได้และ กลุ่มที่ยังต้องใช้อินซูลินต่อเนื่องหลังหายจากภาวะเลือดเป็นกรด.....	19

สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1 แสดงสาเหตุที่อาจเป็นไปได้ของภาวะเลือดเป็นกรดจากโรคเบาหวาน.....	4
ภาพที่ 2 แสดงแผนภาพกรอบแนวความคิดงานวิจัย.....	5
ภาพที่ 3 แสดงแผนภาพสรุปการดำเนินงานวิจัย.....	5
ภาพที่ 4 แสดงผลการตอบสนองต่อการกระตุ้นการหลั่งอินซูลินด้วยอาหารสูตรมาตรฐาน ในผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes.....	11
ภาพที่ 5 แสดงระดับ fasting plasma C-peptide ในผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes เทียบกับ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ตลอดระยะเวลาการศึกษา.....	29
ภาพที่ 6 แสดงระดับ peak stimulated plasma C-peptide ในผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes เทียบกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ตลอดระยะเวลาการศึกษา.....	39
ภาพที่ 7 แสดงระดับพื้นที่ใต้กราฟของ plasma C-peptide จากการกระตุ้นด้วยอาหารสูตร มาตรฐานในผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes เทียบกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1.....	43
ภาพที่ 8 แสดงระดับ fasting plasma C-peptide ในผู้ป่วยแต่ละประเภทของ Ketosis-prone diabetes ตลอดระยะเวลาการศึกษา.....	56
ภาพที่ 9 แสดงระดับ peak stimulated plasma C-peptide ในผู้ป่วยแต่ละประเภทของ Ketosis- prone diabetes ตลอดระยะเวลาการศึกษา.....	65

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

Anti-GAD	Antibody to Glutamic Acid Decarboxylase
Anti-IA2	Antibody to Insulinoma Antigen 2
BMI	Body Mass Index
DASP	Diabetes Autoantibody Standardization Program
DKA	Diabetic Ketoacidosis
G6PD	Glucose-6-phosphate Dehydrogenase
HbA _{1c}	Hemoglobin A1C
HHS	Hyperosmolar Hyperglycemic State
KPDM	Ketosis-Prone Diabetes Mellitus
PAX4	Paired Box Gene 4
MMST	Mixed Meal Stimulation Test

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

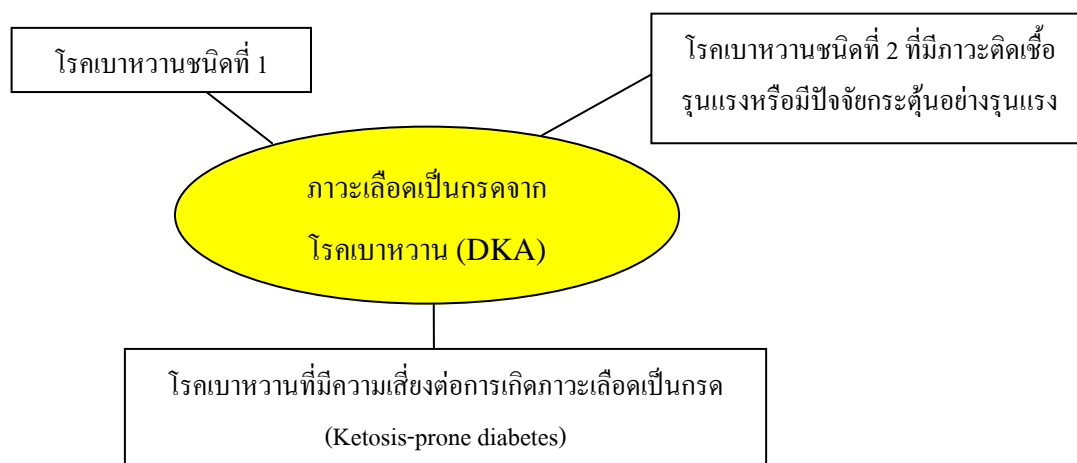
ภาวะฉุกเฉินของระดับน้ำตาลในเลือดสูงในผู้ป่วยเบาหวาน ประกอบด้วย 2 ภาวะที่สำคัญได้แก่ Diabetic ketoacidosis (DKA) และ Hyperosmolar hyperglycemic state (HHS) จัดเป็นภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันที่ยังพบได้เป็นประจำในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาไม่เหมาะสม และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญของผู้ป่วยเบาหวาน [1] โดยที่ผู้ป่วยเบาหวานจะเกิดภาวะฉุกเฉินแบบใด ขึ้นอยู่กับชนิดของโรคเบาหวาน ความรุนแรงของการขาดฮอร์โมนอินซูลิน ในอดีตเชื่อว่า DKA จะเกิดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยอายุน้อย ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งยังมีความสามารถในการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินได้มักไม่เกิดภาวะนี้ ยกเว้นในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็นมานานจนความสามารถในการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินลดลงไปมาก ถ้ามีภาวะความเครียดอย่างรุนแรง เช่น การติดเชื้อรุนแรง อุบัติเหตุ หรือ โรคหลอดเลือดหัวใจ ก็อาจเกิด DKA ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ตามมาได้ [2]

อย่างไรก็ตามในปัจจุบัน พบว่ามีผู้ป่วยเบาหวานกลุ่มหนึ่งซึ่งมีโอกาสเกิดภาวะ DKA ง่ายกว่าผู้ป่วยเบาหวานทั่วไป โดยมีผู้บรรยายกลุ่มอาการของผู้ป่วยเหล่านี้ว่าเป็น Ketosis-prone diabetes [3] ซึ่งการดำเนินโรคในผู้ป่วยกลุ่มนี้หลากหลายกันมากแม้จะเป็นผู้ป่วยในกลุ่มเดียวกัน Banerji และคณะ [4] ได้รายงานผู้ป่วยชาวอเมริกันผิวดำในย่าน Flatbush, Brooklyn ในเมือง New York ซึ่งมีรูปร่างอ้วนและตรวจไม่พบภาวะภูมิคุ้มกันต้านทานต่อตัวเองที่พบในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ทั่วไป (Anti-GAD) มาด้วยกลุ่มอาการของ DKA ซึ่งเป็นลักษณะอาการของโรคเบาหวานชนิดที่ 1 แต่ภายหลังผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถควบคุมเบาหวานได้ด้วยยาลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ โดยไม่จำเป็นต้องใช้ฮอร์โมนอินซูลิน ทำให้มีนักวิจัยมากมายให้ความสนใจในการดำเนินโรคของผู้ป่วยเบาหวานประเภทนี้ ซึ่งมีอาการแสดงนำมาด้วยลักษณะของโรคเบาหวานชนิดที่ 1 แต่เมื่อติดตามอาการต่อเนื่องมา พบว่าผู้ป่วยบางส่วนมีการดำเนินโรคเหมือนผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มากกว่า

เดิมเชื่อว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มักพบในบางชนชาติเท่านั้น เช่น ชาวแอฟริกัน หรือชาวอเมริกันผิวดำหรือชาวอเมริกันเชื้อสาย Hispanic แต่ในช่วงหลังมีรายงานผู้ป่วยกลุ่มนี้เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ในชนชาติอื่นๆ รวมถึงในแถบประเทศเอเชีย เช่น ประเทศญี่ปุ่น, ประเทศจีน และประเทศไต้หวัน [5-8] ในประเทศไทยเองยังไม่มีรายงานอย่างเป็นทางการในวารสารทางการแพทย์ถึงผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่ก็เชื่อว่ามีผู้ป่วยบางส่วนในกลุ่มนี้ได้รับการรักษาภาวะ DKA ซึ่งเป็นอาการนำของเบาหวานครั้ง

แรก และได้รับการวินิจฉัยผิดว่าเป็น โรคเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งจริงๆ แล้วผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการดำเนินโรคเหมือน โรคเบาหวานชนิดที่ 2 มากกว่า และสามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ด้วยรับประทานร่วมกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมกรรมการดำเนินชีวิต จากการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยเบาหวานในผู้ใหญ่ที่เข้านอนโรงพยาบาลด้วยภาวะเลือดเป็นกรดจากเบาหวานของคณะผู้วิจัย [9] พบว่าเกือบครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย เป็นผู้ป่วยที่ทราบว่าเป็นเบาหวานครั้งแรกในการนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะเลือดเป็นกรด และที่น่าสนใจเป็นอย่างยิ่งคือ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ หลังจากติดตามไปนานประมาณ 1 ปีสามารถหยุดใช้อินซูลิน และควบคุมระดับน้ำตาลได้ด้วยเพียงยาทานหรือการควบคุมอาหารเท่านั้น คณะผู้วิจัยจึงเชื่อว่า Ketosis-prone diabetes สามารถพบได้ในผู้ป่วยชาวไทย และลักษณะการดำเนินโรคน่าจะไม่ต่างจากที่รายงานไว้ จากการศึกษาของคณะผู้วิจัย [10] สถิติของผู้ป่วยเบาหวานรายใหม่ที่มาด้วยอาการเลือดเป็นกรดครั้งแรก และน่าจะเข้าได้กับกลุ่มผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes พบโดยเฉลี่ย 6-8 รายต่อปี ซึ่งเป็นจำนวนที่ไม่น้อย สำหรับข้อมูลในประเทศไทย ยังไม่มีผู้รวบรวมสถิติดังกล่าว แต่มีรายงานผู้ป่วยเป็นรายๆ จากโรงเรียนแพทย์ต่างๆ ทั่วประเทศไทย จึงคาดว่าจำนวนผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes ในประเทศไทย น่าจะมีจำนวนพอสมควร แต่บางส่วนอาจได้รับการวินิจฉัยผิดว่าเป็น โรคเบาหวานชนิดที่ 1

ดังนั้นทางคณะผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยกลุ่มนี้แบบไปข้างหน้า โดยทำการศึกษาผู้ป่วยเบาหวานผู้ใหญ่ที่เข้านอนรักษาตัวในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ด้วยภาวะเลือดเป็นกรด และทำการตรวจการทำงานของตับอ่อนและตรวจหาภาวะภูมิคุ้มกันต้านทานต่อตัวเองที่พบในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ทั่วไป (Anti-GAD) เพื่อแบ่งประเภทของผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะเป็นโรคเบาหวานที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดเป็นกรด (Ketosis-prone diabetes) และทำการติดตามการดำเนินโรคต่อไปหลังจากออกจากโรงพยาบาล



ภาพที่ 1 แสดงสาเหตุที่อาจเป็นไปได้ของภาวะเลือดเป็นกรดจากโรคเบาหวาน (DKA) โดย Ketosis-prone diabetes เป็นกลุ่มโรคที่แตกต่างจากโรคเบาหวานชนิดที่ 1 และชนิดที่ 2

1.2 คำถามการวิจัย (Research questions)

คำถามหลัก (Primary research question)

ค่าเฉลี่ยระดับซีเปปไทด์ที่ระดับสูงสุดหลังการกระตุ้นด้วยอาหารสูตรมาตรฐาน ซึ่งตรวจหลังจากผู้ป่วยหายจากเลือดเป็นกรดภายใน 2 อาทิตย์ ในผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes แตกต่างกับ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 2 ng/ml หรือไม่

คำถามรอง (Secondary research question)

- การศึกษาการทำงานของตับอ่อนในการหลั่งฮอร์โมนอินซูลิน หลังเกิดภาวะ DKA ภายใน 2 อาทิตย์ และการตรวจภูมิคุ้มกันต่อตับอ่อน (Pancreatic auto-antibodies) สามารถเป็นปัจจัยทำนายการหยุดใช้ insulin treatment ของผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes ที่ระยะเวลา 1 ปี ได้หรือไม่

- การเปลี่ยนแปลงของการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินจากตับอ่อน หลังเกิดภาวะ DKA ภายใน 2 อาทิตย์ มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินจากตับอ่อน หลังเกิดภาวะ DKA ที่เวลา 1 ปีหรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

1. เพื่อศึกษาการทำงานของตับอ่อนในผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes เมื่อเทียบกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่หนึ่ง โดยวัดผลต่างของระดับซีเปปไทด์ที่ระดับสูงสุดหลังการกระตุ้นด้วยอาหารสูตรมาตรฐานเทียบกับระดับซีเปปไทด์ก่อนการกระตุ้น ซึ่งตรวจหลังจากผู้ป่วยหายจากเลือดเป็นกรดภายใน 2 อาทิตย์

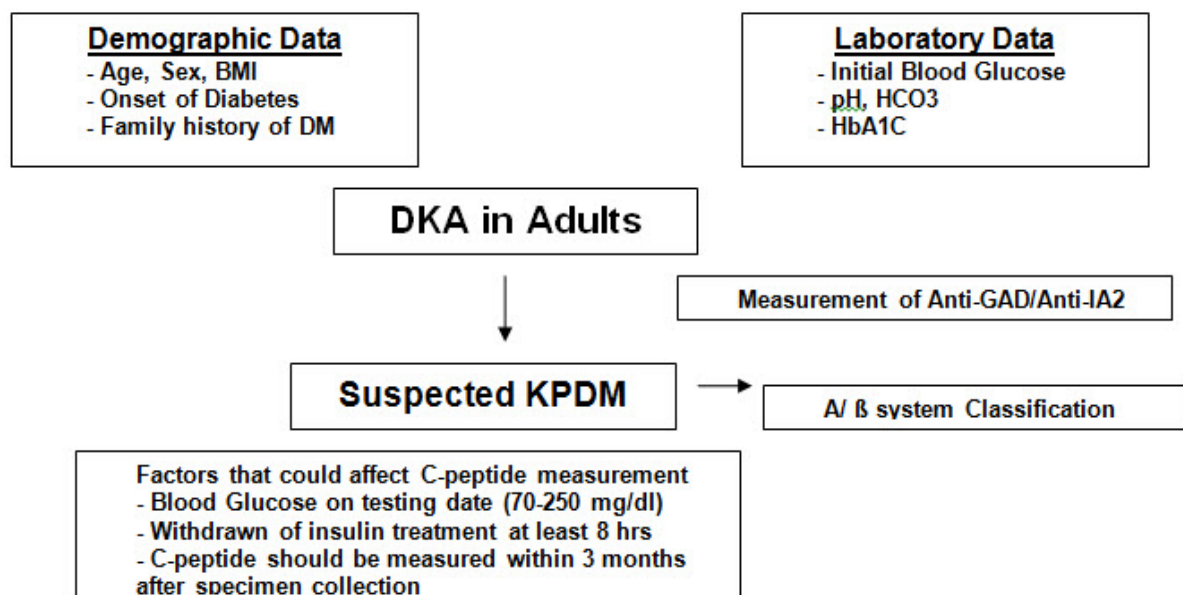
2. เพื่อศึกษาลักษณะทางคลินิกและการเปลี่ยนแปลงของภาวะการทำงานของตับอ่อน รวมถึงการตรวจภูมิคุ้มกันต่อตับอ่อน (Pancreatic auto-antibodies) ในผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes หลังเข้าอนโรพยาบาลด้วยภาวะเลือดเป็นกรด เทียบกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1

1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)

1. ผู้ป่วยเบาหวานในผู้ใหญ่ที่มาด้วยภาวะเลือดเป็นกรดจากโรคเบาหวาน ที่จัดอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดเป็นกรด (Ketosis-prone diabetes) มีลักษณะการดำเนินโรคที่แตกต่างจากโรคเบาหวานชนิดที่ 1 โดย ค่าระดับซีเปปไทด์ที่ระดับสูงสุดหลังการกระตุ้นด้วยอาหารสูตรมาตรฐาน ซึ่งตรวจหลังจากผู้ป่วยหายจากเลือดเป็นกรดภายใน 2 อาทิตย์ ในผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes แตกต่างกับ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 2 ng/ml

2. ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ถูกจัดอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดเป็นกรด (Ketosis-prone diabetes) มีลักษณะการดำเนินโรคที่หลากหลาย ขึ้นอยู่กับการตรวจพบภาวะภูมิคุ้มกันต้านต่อตับอ่อน (Pancreatic auto-antibodies) และการทำงานของตับอ่อนหลังฟื้นตัวจากภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันภายใน 2 อาทิตย์หลังเกิด DKA ซึ่งปัจจัยดังกล่าวอาจสามารถนำมาใช้เป็นตัวทำนาย การเปลี่ยนแปลงของการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินจากตับอ่อน หลังเกิดภาวะ DKA ที่เวลา 1 ปี และ อัตราการหยุดใช้อินซูลินได้ในอนาคตได้

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



ภาพที่ 2 แสดงกรอบแนวความคิดงานวิจัย

1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

- โรคเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งใช้อินซูลินมานาน แล้วเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากการหยุดใช้อินซูลิน ซึ่งเป็นเกณฑ์คัดออกในการศึกษานี้ พิจารณาจากลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 คือเคยมีประวัติทานยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ในช่วง 5 ปีแรกหลังวินิจฉัยโรคเบาหวานและไม่เคยมีประวัติเลือดเป็นกรดมาก่อนระหว่างที่ทานยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ สำหรับองค์ประกอบอื่นๆ ที่อาจเข้าได้กับโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มากกว่าคือ รูปร่างที่อ้วน (ดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 25 kg/m^2) หรือ ตรวจพบลักษณะของ acanthosis nigrican

- การตรวจการทำงานของตับอ่อนด้วยวิธีการกระตุ้นด้วยอาหารสูตรมาตรฐาน (Mixed Meal Stimulation Test) สามารถใช้ทดแทนการตรวจการทำงานของตับอ่อนด้วยวิธี Glucagon stimulation test ได้ โดยอ้างอิงจากเอกสารอ้างอิง หมายเลขที่ 50 ซึ่งเป็นการศึกษาเปรียบเทียบการตรวจทั้งสองวิธีดังกล่าวในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งมี correlation factor (R^2) ระหว่างสองวิธีสูงถึง 0.92

1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational definitions)

- นิยามของการที่ยังคงความสามารถในการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อน (Preserved Beta-cell Function) ยึดตามนิยามสากลของเอกสารอ้างอิงหมายเลข 12 คือ ระดับ plasma C-peptide หลังอดอาหาร (Fasting C-peptide level) มากกว่าหรือเท่ากับ 1 ng/ml หรือ ระดับ plasma C-peptide ที่สูงสุดหลังทานอาหารสูตรมาตรฐาน (Peak stimulated C-peptide level) มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 ng/ml

- การประเมิน Insulin withdrawal rate ในผู้ป่วย ketosis-prone diabetes หมายถึง การหยุดใช้อินซูลินโดยไม่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดซ้ำ ซึ่งประเมินโดยการตรวจระดับ serum ketone จากเครื่องตรวจระดับ ketone ที่เป็น point of care testing (ประเมินระดับของ beta-hydroxybutyrate) น้อยกว่า 0.9 mmol/L ที่ระยะเวลา 2 อาทิตย์หลังหยุดใช้อินซูลิน

1.8 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ

- 1.ชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น
2. ชักประวัติ ตรวจร่างกาย สอบถามปัจจัยกระตุ้นที่อาจทำให้เกิดภาวะ DKA
3. หลังจากผู้ป่วยหายจากภาวะ DKA ภายใน 2 อาทิตย์แรก ผู้ป่วยจะได้รับการติดต่อให้ตรวจการทำงานของตับอ่อน โดยวิธี Mixed meal C-peptide/insulin stimulation test (MMST) และประเมินการทำงานของตับอ่อนซ้ำที่เวลา 6 เดือน ระหว่างการติดตามอาการที่แผนกผู้ป่วยนอก รวมระยะเวลา 1 ปี
4. การตรวจ MMST เป็นการตรวจแบบผู้ป่วยนอก โดยผู้ป่วยต้องงดอาหารและหยุดทานยาหรืออินซูลินเป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมง เพื่อรับการเจาะเลือด
5. การตรวจเลือดหลังอดอาหาร (fasting state) จะมีการดูดเลือดประมาณ 10 ml เพื่อตรวจ

Fluoride blood 1 หลอดเพื่อตรวจระดับน้ำตาลในเลือด

Clot blood tube 2 หลอดเพื่อตรวจฮอร์โมน insulin และ C-peptide และอีก 1 หลอดเพื่อตรวจภูมิต้านทานต่อตับอ่อน(Anti-GAD, Anti-IA2)

EDTA tube 2 หลอดเพื่อตรวจระดับน้ำตาลสะสม และอีกหนึ่งหลอดเก็บไว้ตรวจการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับโรคนี้ในอนาคต

หลังจากนั้นผู้ป่วยจะได้รับอาหารเหลวตัวอย่างที่มีการกำหนดสูตรอาหารแน่นอน (Ensure[®] , 1.06 kcal/ml, 250 ml, CHO 172.0 g, Protein 9.3 g, Fat 26.0 g) ปริมาณ 250 ml ดื่มภายใน 10 นาที และผู้ป่วยจะได้รับการตรวจเลือดปริมาณ 10 cc เพื่อตรวจระดับน้ำตาลในเลือดและตรวจระดับ C-peptide ทุก 30 นาที จนครบ 2 ชั่วโมง (รวมการตรวจเลือดทั้งหมด 5 ครั้ง)

6. นำเลือดที่ได้มาปั่นแยกซีรัม (Serum) และเม็ดเลือดขาว เก็บที่อุณหภูมิ -70°C เพื่อรอตรวจ DNA, HLA typing ที่เสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานชนิดนี้ ในอนาคต

7. ผู้ป่วยจะได้รับการติดต่อมาตรวจ MMST ซ้ำแบบเดิมทุก 6 เดือน รวมเป็นระยะเวลา 1 ปี

8. ประเมินอัตราการใช้ฮอร์โมนอินซูลินที่ 1 ปีหลังเริ่มการศึกษา

9. รวบรวมข้อมูล,วิเคราะห์ข้อมูลและประเมินผล

หมายเหตุ: การตรวจ Mixed Meal C-peptide /Insulin Stimulation Test (MMST) เป็นการตรวจการทำงานของตับอ่อนที่นิยมใช้ประเมินการทำงานของตับอ่อนที่ยังเหลืออยู่ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 เนื่องจากประเทศไทยไม่มีฮอร์โมนกลูคากอน ที่เป็นวิธีมาตรฐานในการกระตุ้นการทำงานของตับอ่อนในการหลังอินซูลิน วิธีการ MMST ที่ได้รับการยอมรับจากประเทศอเมริกา จึงนำมาใช้ประเมินการทำงานของตับอ่อนแทน การตรวจดังกล่าวทำโดยให้ผู้ป่วยงดอาหารและหยุดทานยาหรือฉีดฮอร์โมนอินซูลินอย่างน้อย 8 ชั่วโมง ก่อนทำการทดสอบ และให้ผู้ป่วยดื่มอาหารเหลวตัวอย่างที่มีการกำหนดสูตรอาหารแน่นอน เพื่อกระตุ้นการหลังอินซูลินจากตับอ่อน

1.9 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Consideration)

การศึกษานี้เป็นการติดตามผู้ป่วยไปข้างหน้าหลังเข้านอนโรงพยาบาลด้วยภาวะ DKA จำเป็น ต้องมีการตรวจการทำงานของตับอ่อนเป็นระยะทุก 6 เดือน ทำให้ผู้ป่วยต้องมารับการเจาะเลือดเพิ่มเติม เพื่อนำเลือดไปศึกษาฮอร์โมนต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของตับอ่อน ซึ่งวิธีการศึกษาต้องการความร่วมมือของผู้ป่วยในการให้ข้อมูลและเจาะเลือดไปตรวจ ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยเกิด

ความเจ็บปวดและเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการเจาะเลือดเป็นรอยจ้ำเลือดได้ ซึ่งถ้าเกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว ทางผู้วิจัยจะดูแลให้การรักษาภาวะแทรกซ้อนจากการเจาะเลือดดังกล่าว การศึกษาจะทำเฉพาะอาสาสมัครที่เข้าใจและให้การยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (consent form) เท่านั้นและการวิจัยนี้ได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ข้อมูลของผู้ป่วยจะถูกเก็บรักษาเป็นความลับ การนำเสนอผลการวิจัยจะเป็นภาพรวมของการศึกษาทั้งหมด ไม่ได้เป็นข้อมูลนำเสนอรายบุคคล

1.10 ข้อจำกัดของการวิจัย (Limitation)

จำนวนผู้ป่วยที่เข้าโครงการนี้อาจมีจำนวนจำกัดเนื่องจากเป็นโรคที่พบได้น้อยทำให้อาจไม่สามารถสรุปผลการวิจัยได้ แต่จากข้อมูลการเข้านอนโรงพยาบาลของภาวะเลือดเป็นกรดจากเบาหวานย้อนหลัง 5 ปี ที่คณะผู้วิจัยได้รวบรวม พบว่าการเข้านอนโรงพยาบาลด้วยภาวะนี้ในแต่ละปีจะมีประมาณ 6-8 รายในแต่ละปี ในช่วงระยะเวลาที่ศึกษานี้น่าจะมีจำนวนผู้ป่วยเพียงพอในการเปรียบเทียบผลการศึกษา

อัตราการหยุดใช้อินซูลินในผู้ป่วยกลุ่มที่ศึกษา อาจมีผลกระทบจากการตัดสินใจของแพทย์ที่รักษาแต่ละท่าน ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยบางรายยังคงใช้อินซูลินต่อ ถึงแม้ว่าอาจสามารถเปลี่ยนมาใช้ยาทานได้

1.11 ขอบเขตการวิจัย

โครงการวิจัยนี้ ศึกษาการดำเนินโรคของผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะเป็น ภาวะเสี่ยงต่อการเกิดโรคเป็นกรด จากโรคเบาหวาน ในผู้ป่วยที่เคยเข้านอนโรงพยาบาลด้วยภาวะเลือดเป็นกรดจากโรคเบาหวานที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เท่านั้น

1.12 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย (Expected Benefits and Applications)

ทำให้ทราบลักษณะการดำเนินโรครวมถึงภาวะภูมิคุ้มกันต้านทานต่อตับอ่อนของผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes ในผู้ป่วยไทย ซึ่งอาจนำมาเป็นฐานข้อมูลเพื่อศึกษาหาปัจจัยที่เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดโรคดังกล่าวต่อไป นอกจากนี้การตรวจติดตามผู้ป่วยแบบไปข้างหน้าจะทำให้สามารถจัดกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานกลุ่มนี้ได้ดีขึ้น เพื่อทำนายปัจจัยที่มีผลต่อการหยุดฮอร์โมนอินซูลิน ทำให้สามารถหยุดใช้อินซูลิน โดยไม่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนนี้ซ้ำ อันจะนำไปสู่คุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นในผู้ป่วยบางรายที่มีการดำเนินโรคคล้ายคลึงกับโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มากกว่าชนิดที่ 1

นอกจากนี้การศึกษานี้ยังเป็นการศึกษาแรกในประเทศไทย ซึ่งทำในผู้ป่วยชาวไทย มีการตรวจติดตามอย่างเป็นระบบ และมีการตรวจการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนต่างๆ รวมถึงภูมิคุ้มกันทางด้านต่อ ตับอ่อน ซึ่งอาจนำไปสู่การเข้าใจกลไกการเกิดโรคได้มากขึ้น ทำให้อาจสามารถหาวิธีป้องกันการเกิดโรคดังกล่าวได้

1.13 อุปสรรคที่เกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems)

- การหากลุ่มควบคุมซึ่งเป็นเบาหวานชนิดที่ 1 ในผู้ใหญ่ อาจมีจำนวนไม่เพียงพอในแผนกอายุรศาสตร์ มีแนวทางแก้ปัญหานี้โดย อาจติดต่อร่วมมือกับหน่วยต่อมไร้ท่อ แผนกกุมารศาสตร์ เพื่อชักชวนผู้ป่วยเบาหวานในช่วงวัยรุ่น ที่ยังตรวจติดตามที่แผนกกุมารศาสตร์มาเข้าร่วมการศึกษานี้

- การตรวจ Mixed Meal Stimulation Test จำเป็นต้องหยุดยาอินซูลินอย่างน้อย 8 ชั่วโมงก่อนมาตรวจ ดังนั้นในช่วงที่หยุดยานี้ อาจมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดซ้ำได้ มีแนวทางแก้ไขโดย มีการตรวจติดตามระดับน้ำตาลปลายนิ้ว เป็นระยะๆ ระหว่างที่ทำการทดสอบนี้ และหลังสิ้นสุดการทดสอบที่ 120 นาที ผู้ป่วยจะได้รับการฉีดอินซูลินตามเดิมทันที

- การตรวจติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลายาว 12 เดือน อาจมีปัญหาผู้ป่วยไม่มาติดตามการตรวจเลือดตามที่ได้นัดหมายไว้ ทำให้ไม่สามารถดำเนินการวิจัยได้ตามเป้าหมายได้ มีแนวทางแก้ไขโดยมีระบบการติดต่อผู้ป่วยเป็นระยะๆ ในช่วงระหว่างการมาตรวจเลือดทุก 6 เดือน เพื่อสร้างสัมพันธภาพอันดีระหว่างผู้ป่วยและแพทย์ นอกจากนี้ยังสามารถให้คำแนะนำการปฏิบัติตัวเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดด้วย

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

เดิมเชื่อว่าผู้ป่วยเบาหวานผู้ใหญ่ที่เข้านอนโรงพยาบาลด้วยภาวะ DKA ส่วนมากเป็นผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่ยังเด็ก แต่จากข้อมูลจากหลายรายงาน ในปัจจุบัน [3,7,10-11] พบว่า ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งมีภาวะ severe stress เป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิดภาวะ DKA เพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ และที่น่าสนใจเป็นอย่างยิ่งคือ พบผู้ป่วยรายใหม่ที่ไม่เคยทราบว่าเป็นเบาหวานมาก่อน มาด้วยกลุ่มอาการ DKA โดยตรวจไม่พบปัจจัยกระตุ้นที่ชัดเจน มีนักวิจัยเรียกผู้ป่วยกลุ่มนี้ไว้หลากหลายเช่น Atypical diabetes, Ketosis-prone type 2 diabetes, Flatbush diabetes, DKA-onset type2 DM เป็นต้น ในภายหลังมีผู้รวบรวมกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ และเสนอให้ใช้ชื่อเรียกรวมๆ ว่า Ketosis-prone diabetes mellitus [12] และเสนอให้มีการจัดแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ โดยดูจากภาวะ autoimmunity และประเมิน beta-cell reserve เพื่อแบ่งกลุ่มย่อยคุณแนวโน้มน่าผู้ป่วยรายใด อาจสามารถหยุดฮอร์โมนอินซูลินได้ในอนาคต นอกจากนี้ยังพบว่า การดำเนินโรคของผู้ป่วยแต่ละราย ถึงแม้จะอยู่ในกลุ่มเดียวกันก็ยังมีหลากหลายแตกต่างกันไป ทำให้คิดว่าอาจมีผลของพันธุกรรมเป็นตัวกำหนดร่วมกับภาวะปัจจัยกระตุ้นที่ยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด [13-15] อย่างไรก็ตามการแบ่งชนิดย่อยของ Ketosis-prone diabetes mellitus ยังไม่มีเกณฑ์การแบ่งอย่างสากล และการรายงานผู้ป่วยกลุ่มนี้จากสถาบันต่างๆ ก็มีเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้ามาศึกษาแตกต่างกันในแต่ละประเทศ เช่น การศึกษาในประเทศฝรั่งเศส [16] ที่เป็นผู้ป่วยชนชาติแอฟริกาใต้ที่อพยพถิ่นฐานมาอยู่ในเมืองปารีส แล้วเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากโรคเบาหวานอย่างเฉียบพลัน จะคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่สามารถหยุดอินซูลินได้หลังเกิดภาวะเลือดเป็นกรดมาศึกษา การดำเนินโรคและสาเหตุที่อาจเป็นไปได้ ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเรียกว่า Ketosis-prone atypical diabetes [17] หรือสอดคล้องกับกลุ่ม A-β⁺ จากการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยโดยใช้ระบบ Aβ classification ของทีมผู้วิจัยจากรัฐ Texas ประเทศสหรัฐอเมริกา [18] ในขณะที่ประเทศญี่ปุ่น ก็มีรายงานผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะการสร้างสารคีโตนมากขึ้นในร่างกาย โดยอาจยังไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัย DKA ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้จะเกิดตามหลังการดื่มเครื่องดื่มในปริมาณมาก (มักมากกว่า 2-3 ลิตรต่อวัน) ว่าภาวะ Soft drink ketosis [19] ซึ่งก็อาจจัดอยู่ในกลุ่ม A-β⁺ ที่อาจยังไม่รุนแรงจนเกิดภาวะ DKA ดังนั้นจะเห็นได้ว่า ภาวะ Ketosis-prone diabetes นี้เป็นกลุ่มโรคที่หลากหลาย และยังไม่มีความชัดเจนที่ได้รับการยอมรับในระดับสากล ทำให้การเปรียบเทียบระหว่างการศึกษายังมีข้อจำกัดอยู่ อย่างไรก็ตามการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยโดยใช้ระบบ Aβ classification [20] มีการศึกษาไปข้างหน้ามากกว่า 10 ปี และมีข้อมูลผู้ป่วย

มากที่สุด จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ในประเทศไทย เพื่อดูการดำเนินโรคของ Ketosis-prone diabetes ในคนไทย

ประวัติศาสตร์การรายงานผู้ป่วยเบาหวานที่เสี่ยงต่อภาวะเลือดเป็นกรด (Ketosis-prone diabetes)

รายงานการเกิดผู้ป่วยเบาหวานที่เสี่ยงต่อภาวะเลือดเป็นกรด มีรายงานครั้งแรกในช่วงปลายปีคริสต์ศักราช 1960 จากประเทศในแถบทวีปแอฟริกา [21] โดยพบว่าผู้ป่วยหลายรายสามารถหยุดใช้อินซูลินได้หลังจากเกิดภาวะเลือดเป็นกรดที่ไม่มีปัจจัยกระตุ้น อย่างไรก็ตาม การศึกษากลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ มีการศึกษาครั้งแรกที่มีการตรวจภูมิคุ้มกันต่อตับอ่อนเพื่อยืนยันว่าผู้ป่วยไม่ใช่เบาหวานชนิดที่ 1 มีรายงานครั้งแรกในประเทศสหรัฐอเมริกา ในปีคริสต์ศักราช 1987 [22] โดยรายงานกลุ่มผู้ป่วย African American ที่รูปร่างอ้วน สามารถหยุดอินซูลินได้หลังเกิดภาวะ DKA ภาวะ Ketosis-prone diabetes ได้รับความสนใจขึ้นมากอีกครั้งในอีกหลายปีต่อมา จากรายงานของ Banerji และคณะ [4] ที่รายงานกลุ่มผู้ป่วยวัยรุ่นเชื้อสาย African American ที่อาศัยในย่าน Flatbush เมือง Brooklyn ในรัฐ New York ประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งพบผู้ป่วยที่มีลักษณะคล้ายคลึงกัน คือ มักเกิดในผู้ชายรูปร่างอ้วน และส่วนมากสามารถหยุดฉีดอินซูลินได้หลังหายจากภาวะ DKA โดยผู้ป่วยที่หยุดอินซูลินได้ทั้งหมด ตรวจไม่พบภูมิคุ้มกันต่อตับอ่อน จึงมีการเรียกภาวะนี้ตามย่านที่ผู้ป่วยอาศัยอยู่ว่า Flatbush diabetes ในระยะเวลาใกล้เคียงกันก็มีรายงานผู้ป่วย African American ในรัฐอื่นๆ คือ Georgia [23] และ Texas [24] ทำให้มีความสนใจภาวะนี้ขึ้นมา ในช่วงยุคปลายทศวรรษ 1990 อย่างไรก็ตามในระยะต่อมาพบว่าผู้ป่วยหลายรายก็ไม่สามารถหยุดอินซูลินได้ และหลายรายก็ตรวจพบภูมิคุ้มกันต่อตับอ่อน ทำให้มีการศึกษาโรคนี้อย่างเป็นทางการเป็นระบบในหลายสถาบันจากประเทศสหรัฐอเมริกา [25-27] นอกจากประเทศสหรัฐอเมริกาที่มีทีมผู้วิจัยจากหลายสถาบันให้ความสนใจภาวะนี้แล้ว ยังมีรายงานการศึกษาใหญ่จากทีมผู้วิจัย เมือง Paris ประเทศฝรั่งเศส [16] ที่รายงานภาวะ Ketosis-prone diabetes ในผู้ป่วย Sub-Saharan Africa ที่อพยพมาอยู่ในเมือง Paris จึงเชื่อว่าภาวะนี้เกิดในชนชาติชาวแอฟริกาเป็นส่วนใหญ่ เดิมเชื่อว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มักพบในบางชนชาติเท่านั้น เช่น ชาวแอฟริกัน หรือชาวอเมริกันผิวดำหรือชาวอเมริกันเชื้อสาย Hispanic แต่ในช่วงหลังมีรายงานผู้ป่วยกลุ่มนี้เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ในชนชาติอื่นๆ รวมถึงในแถบประเทศเอเชีย เช่น ประเทศญี่ปุ่น, ประเทศจีน และประเทศไต้หวัน [6-8]

ในทวีปเอเชีย เริ่มมีรายงานภาวะที่คล้ายคลึงกัน ครั้งแรกในปีคริสต์ศักราช 1997 [19] คือ Soft drink ketosis ในประเทศญี่ปุ่นซึ่งผู้ป่วยมีประวัติทานน้ำอัดลมปริมาณมากก่อนเกิดอาการ และหลายรายอาจไม่ได้รุนแรงจนเกิดภาวะเลือดเป็นกรด แต่มีอาการดื่มน้ำบ่อย หิวน้ำบ่อยและตรวจพบเป็นเบาหวานครั้งแรกตามหลังการทานน้ำอัดลมปริมาณมาก เนื่องจากประเทศญี่ปุ่นมีการ

จำหน่ายน้ำอัดลมตามตู้อัตโนมัติ (Vendor machine) อย่างแพร่หลาย ทำให้เรียกชื่อภาวะนี้ตามสาเหตุที่คาดว่าน่าจะเกี่ยวข้องกัน อย่างไรก็ตามภาวะนี้ยังไม่เป็นที่รู้จักแพร่หลายในระดับนานาชาติ และยังไม่มีการศึกษาอย่างเป็นระบบเหมือนในประเทศฝั่งตะวันตก เช่นเดียวกับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดที่ไม่สามารถจัดอยู่ในกลุ่มเบาหวานชนิดที่ 1 ได้จากรายงานของประเทศไต้หวัน เมื่อปีคริสต์ศักราช 2000 และเรียกภาวะนี้ว่า Atypical diabetes [8]

ในประเทศไทยเองยังไม่มีรายงานอย่างเป็นทางการในวารสารทางการแพทย์ถึงผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่ก็เชื่อว่ามีผู้ป่วยบางส่วนในกลุ่มนี้ได้รับการรักษาภาวะ DKA ซึ่งเป็นอาการนำของเบาหวานครั้งแรก และได้รับการวินิจฉัยผิดว่าเป็น โรคเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งจริงๆ แล้วผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการดำเนินโรคเหมือนโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มากกว่า จากการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยเบาหวานในผู้ใหญ่ที่เข้านอนโรงพยาบาลด้วยภาวะเลือดเป็นกรดจากเบาหวานของคณะผู้วิจัย [11] พบว่าเกือบครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย เป็นผู้ป่วยที่ทราบว่าเป็นเบาหวานครั้งแรกในการนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะเลือดเป็นกรด และที่น่าสนใจเป็นอย่างยิ่งคือ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ หลังจากติดตามไปนานประมาณ 1 ปีสามารถหยุดใช้อินซูลิน และควบคุมระดับน้ำตาลได้ด้วยเพียงยาทานหรือการควบคุมอาหารเท่านั้น คณะผู้วิจัยจึงเชื่อว่า Ketosis-prone diabetes สามารถพบได้ในผู้ป่วยชาวไทยจำนวนไม่น้อย

ระบาดวิทยาของภาวะ Ketosis-prone diabetes

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาระบาดวิทยาในระดับประเทศถึงภาวะ Ketosis-prone diabetes เนื่องจากยังไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยที่เป็นสากล และหลายการศึกษาก็เลือกเฉพาะผู้ป่วยที่สามารถหยุดอินซูลินได้มาศึกษา ทำให้ไม่สามารถประเมินความชุกและอัตราการเกิดโรคที่แท้จริงของภาวะนี้ได้ จากการศึกษาของคณะผู้วิจัย [11] สถิติของผู้ป่วยเบาหวานรายใหม่ที่มาด้วยอาการเลือดเป็นกรดครั้งแรก และน่าจะเข้าได้กับกลุ่มผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes พบโดยเฉลี่ย 6-8 รายต่อปี ซึ่งเป็นจำนวนที่ไม่น้อย สำหรับข้อมูลในประเทศไทย ยังไม่มีผู้รวบรวมสถิติดังกล่าว แต่มีรายงานผู้ป่วยเป็นรายๆ จากโรงเรียนแพทย์ต่างๆ ทั่วประเทศไทย จึงคาดว่าจำนวนผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes ในประเทศไทย น่าจะมีจำนวนพอสมควร แต่บางส่วนอาจได้รับการวินิจฉัยผิดว่าเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 รายงานการศึกษาเมื่อเร็วๆ นี้ จากประเทศเกาหลี [28] พบว่าโรคเบาหวานที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดเป็นกรด (Ketosis-prone diabetes) พบได้ถึง 42% ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ตรวจพบเป็นเบาหวานครั้งแรกจากภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรด และเมื่อติดตามไปที่ระยะเวลา 1 ปี พบว่าเกือบครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถหยุดใช้อินซูลินได้โดยไม่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดขึ้นมาอีก

อาการแสดงทางคลินิกของภาวะ Ketosis-prone diabetes

ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ตรวจพบเป็นเบาหวานครั้งแรกจากภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรด มักมีอาการของดื่มน้ำบ่อย ปัสสาวะบ่อย น้ำหนักลดลงอย่างรวดเร็ว ในระยะเวลาน้อยกว่า 1-2 เดือน และหลายรายมีประวัติคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้องได้ เหมือนกับการอาการของ DKA ทว่าไป คนไข้ส่วนใหญ่จะมีรูปร่างอ้วนมาก่อน แต่ในช่วงที่มีภาวะ DKA น้ำหนักจะลดลงอย่างมากจากเบาหวานที่มีระดับน้ำตาลสูงอย่างเฉียบพลัน ดังนั้นการประเมินเรื่องรูปร่างของผู้ป่วย ต้องซักประวัติย้อนหลังถึงน้ำหนักเดิมก่อนเกิดอาการ ภาวะนี้มักเกิดในเพศชายมากกว่า โดยยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด [12] และส่วนมากจะมีประวัติโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในครอบครัว ถึงแม้ส่วนมากจะไม่พบปัจจัยกระตุ้นที่ชัดเจน หรือปัจจัยกระตุ้นเป็นการเจ็บป่วยเล็กน้อยที่ไม่รุนแรงมากพอให้เกิดภาวะ DKA ผู้ป่วยหลายรายมักมีประวัติทานของหวาน หรือน้ำอัดลมปริมาณมาก ในช่วงที่มีอาการกระหายน้ำจากปัสสาวะบ่อย ซึ่งประวัติการทานของหวานปริมาณมากนี้ ยังไม่ชัดเจนว่าจะเป็นสาเหตุที่อธิบายได้หรือไม่ เพราะผู้ป่วยหลายรายก็ไม่มีประวัติในส่วนนี้

การดำเนินโรคของภาวะ Ketosis-prone diabetes

การดำเนินโรคของผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes หลังหายจากภาวะ DKA มีความหลากหลาย ซึ่งแตกต่างจากโรคเบาหวานชนิดที่ 1 อย่างชัดเจน เนื่องจากรายงานส่วนใหญ่พบว่าผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบภูมิคุ้มกันต้านต่อตับอ่อนและยังสามารถตรวจพบการทำงานของตับอ่อนได้ หลังจากหายจากภาวะ DKA แล้ว สามารถหยุดใช้อินซูลินได้ประมาณ 50-70% ที่ระยะเวลา 3-6 เดือนหลังจากหายจากภาวะ DKA [12, 14] มีการศึกษาจากเมือง Brooklyn, New York [29] พบว่าผู้ป่วยที่อาศัยอยู่ใน ย่าน Flatbush แล้วเกิดภาวะ Ketosis-prone diabetes สามารถหยุดยาเบาหวานทุกชนิดได้ร้อยละ 42 ที่ระยะเวลาเฉลี่ย 83 วัน และผู้ป่วยเหล่านี้ทุกรายยังคงอยู่ในระยะที่สงบจากโรคเบาหวาน (ให้นิยามโดย ระดับ HbA_{1c} น้อยกว่าหรือเท่ากับ 6.3% และระดับน้ำตาลก่อนอาหารน้อยกว่า 124 mg/dl) การศึกษาต่อมาจากประเทศฝรั่งเศส [30] พบว่าผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes รายใหม่ที่ตรวจไม่พบภูมิคุ้มกันต้านต่อตับอ่อนและยังสามารถตรวจพบการทำงานของตับอ่อนจำนวน 223 ราย ติดตามเป็นระยะเวลา 10 ปี มีผู้ป่วยที่ยังคุมระดับน้ำตาลได้ โดยไม่ต้องใช้อินซูลินน้อยกว่าร้อยละ 50 เท่านั้น เช่นเดียวกับ รายงานการศึกษาจากเมือง Georgia ประเทศสหรัฐอเมริกา [31] พบว่าผู้ป่วยหลายรายที่เกิดเลือดเป็นกรดซ้ำ ถ้าไม่ได้รับการรักษาเบาหวานใดๆ ดังนั้นจะเห็นได้ว่าการติดตามการดำเนินโรคของผู้ป่วยกลุ่มนี้ ยังแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา

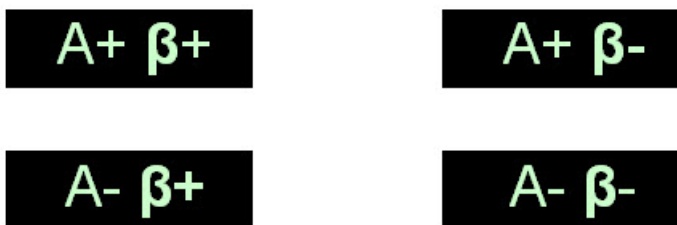
ขึ้นอยู่กับว่าผู้ป่วยที่นำมาศึกษาคัดเฉพาะกลุ่มที่ตรวจไม่พบภูมิต้านทานต่อตับอ่อนและยังสามารถตรวจพบการทำงานของตับอ่อนมาศึกษาหรือไม่ และการศึกษาเหล่านั้นติดตามผู้ป่วยนานเพียงใด รวมถึงนิยามว่าโรคเบาหวานสงบอย่างไร

ปัจจัยที่มีผลต่อการหยุดอินซูลินได้ในผู้ป่วยเหล่านี้ ในรายงานจากรัฐ Texas [32] พบว่าในผู้ป่วยชาวอเมริกาเชื้อสาย Hispanic และ African-American ปัจจัยที่ทำนายการหยุดอินซูลินที่ 6 เดือนคือ การเกิดเบาหวานเป็นครั้งแรกและ การที่มีอัตราส่วน C-peptide ต่อระดับน้ำตาลกลูโคสที่ยังสูงอยู่ หลังหายจากภาวะเลือดเป็นกรด ส่วนการศึกษาในประเทศไต้หวัน [33] ศึกษาในผู้ป่วย 21 ราย พบว่าปัจจัยที่ทำนายการหยุดอินซูลินที่ 12 เดือน คือ ดัชนีมวลกายที่มากกว่า 25, การเกิดเบาหวานหลังอายุ 40 ปี, และ การเกิดเบาหวานเป็นครั้งแรก เป็นปัจจัยที่ทำนายการหยุดอินซูลิน อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวนี้ ศึกษาเฉพาะผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบภูมิต้านทานต่อตับอ่อนเท่านั้น และยังมีการติดตามต่อเนื่องในระยเวลาน้อยกว่า 3 ปี

การแบ่งประเภทของภาวะ Ketosis-prone diabetes

เดิมเมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากโรคเบาหวานขึ้นครั้งแรก มักจะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งตามสมพันธ์เบาหวานจากประเทศสหรัฐอเมริกา [34] จะแบ่งเบาหวานชนิดที่ 1 เป็น 2 ประเภทคือ type 1A ถ้าตรวจพบภูมิต้านทานต่อตับอ่อน และ type 1B ถ้าตรวจไม่พบภูมิต้านทานต่อตับอ่อน ซึ่งเบาหวาน type 1B นี้การดำเนินโรคมารายก็คล้ายคลึงกับผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes [24] หลังจากมีการศึกษาเกี่ยวกับผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes มากขึ้นในช่วงระยะเวลา 10 ปีที่ผ่านมา มีทีมวิจัยหลายแห่ง ที่พยายามจะหาระบบการแยกผู้ป่วยเหล่านี้ เพื่อนำมาทำนายการดำเนินโรคว่าจะหยุดอินซูลินได้หรือไม่ ระบบที่มีการเสนอ ได้แก่ การแบ่งจากระดับ BMI ของผู้ป่วย ซึ่งมีค่า cut point ที่แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา, การแบ่งโดยดูย้อนหลังว่า หลังการดำเนินโรคต่อมาสามารถหยุดอินซูลินได้หรือไม่ (Insulin Independence v.s. Insulin Dependence) แต่ระบบที่ได้รับความนิยมมากที่สุดคือ การแบ่งโดยดูจากภาวะ autoimmunity และประเมิน beta-cell reserve ($A\beta$ classification) [13] โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่มตาม รูปแผนภาพที่ 2 พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม $A-\beta^+$ ส่วนใหญ่จะสามารถหยุดอินซูลินได้ หลังหายจากภาวะเลือดเป็นกรด อย่างไรก็ตามแม้การใช้ระบบดังกล่าวจะได้รับความนิยมในแง่การทำนายการดำเนินโรคได้ ปัจจุบันก็ยังไม่มีมาตรฐานสากลที่เป็นที่ยอมรับกันทั่วโลก เนื่องจากภาวะ Ketosis-prone diabetes ยังไม่ได้รับการจัดเป็นเบาหวานอีกชนิด จากองค์กรเบาหวานนานาชาติ

- **A= Autoimmunity**
- **Beta (β)= Beta cell function**



รูปแผนภาพที่ 2 แสดงการแบ่งชนิดของ Ketosis-prone diabetes ตามระบบ A β classification

สาเหตุของภาวะ Ketosis-prone diabetes

ในปัจจุบัน พยาธิกำเนิดของ ภาวะ Ketosis-prone diabetes ยังไม่เป็นที่ทราบชัดเจน เนื่องจากถึงแม้ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะสามารถหยุดใช้อินซูลิน และมีการดำเนินโรคเหมือนเบาหวานชนิดที่ 2 จนมีผู้เชี่ยวชาญหลายท่านคิดว่าภาวะนี้น่าจะเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีการเกิดเลือดเป็นกรดจากภาวะของ glucose toxicity [3] แต่ก็มีผู้ป่วยอีกหลายรายที่การดำเนินโรคเหมือนผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 มากกว่า และยังไม่ทราบว่าเหตุใดจึงเกิดเลือดเป็นกรดขึ้น โดยปัจจัยก่อเหตุไม่ชัดเจน

สมมติฐานในปัจจุบันเชื่อว่า ผู้ป่วยเหล่านี้มีปัจจัยเสี่ยงทางด้านพันธุกรรมในการเกิดโรคเบาหวานอยู่แล้ว และมีปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม ตั้งแต่การติดเชื้อไวรัส เนื่องจากมีรายงานตรวจพบไวรัส Herpes Simplex virus subtype 8 ในเลือดของผู้ป่วยรายหนึ่งจากประเทศฝรั่งเศส [35] หรือ ปัจจัยกระตุ้นจากการบริโภคน้ำตาล glucose ในปริมาณมาก จนตับอ่อนไม่สามารถผลิตอินซูลินได้เพียงพอ หรือที่เรียกว่าภาวะ glucotoxicity [36] นอกจากนี้ยังมีรายงานจากประเทศฝรั่งเศส [37] พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้หลายรายตรวจพบภาวะพร่องฮอร์โมน G6PD ซึ่งทำให้เกิดการเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะ oxidative stress มากกว่าปกติ จึงมีสมมติฐานว่าน่าจะอธิบายการเกิดโรคนี้ในเพศชายเป็นหลักได้ แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาต่อมาก็ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว [38] ดังนั้นในปัจจุบันทฤษฎีความสัมพันธ์ของภาวะ Ketosis-prone diabetes และภาวะพร่องฮอร์โมน G6PD จึงยังไม่ได้รับการยอมรับ สำหรับปัจจัยด้านพันธุกรรม พบว่ามีการตรวจพบ mutation ของ transcription factor ของ gene PAX4 ที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาการของตับอ่อน [39] ซึ่งก่อนหน้านี้มีรายงานว่าการกลายพันธุ์ของ gene PAX4 มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ใน

ผู้ป่วยชาวญี่ปุ่น [40] และ การเกิดโรคเบาหวานชนิด Maturity-onset Diabetes in the young (MODY) ในผู้ป่วยชาวไทย [41] แต่การศึกษาต่อๆ มาก็ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวในชนชาติอื่น ๆ [42-43]

มีการศึกษาถึงการทำงานของเบต้าเซลล์ในผู้ป่วยเหล่านี้ที่หายจากภาวะเลือดเป็นกรด และสามารถหยุดใช้อินซูลินได้ [44] พบว่ายังคงมีความสามารถในการหลั่งอินซูลินได้ลดลงเมื่อเทียบกับคนปกติ รวมถึงการทดสอบการทำงานของแอลฟาเซลล์ โดยดูจากระดับฮอร์โมนกลูคาگون หลังการทดลองเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือดขึ้นไปเรื่อยๆ จนถึงระดับน้ำตาลที่ 400 mg/dl ก็พบว่ามี ความผิดปกติในการยับยั้งการหลั่งของฮอร์โมนกลูคาگون ซึ่งในภาวะปกติควรจะต้องมีการหลั่งลดลงมากเมื่อมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น จึงเชื่อว่านอกจากความผิดปกติของ เบต้าเซลล์ในผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes แล้ว การทำงานของแอลฟาเซลล์ก็ผิดปกติร่วมด้วย [45] สำหรับบทบาทของ lipotoxicity ในการเหนี่ยวนำให้เกิดการทำงานของเบต้าเซลล์ที่ผิดปกติ นั้น เป็นที่ทราบกันมานานในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 [46] แต่จากการทดลองให้ 20% intralipid infusion เป็นระยะเวลา 48 ชั่วโมง กลับพบว่าไม่มีผลต่อการหลั่งอินซูลินในเลือด [47] ในปัจจุบันจึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่า lipotoxicity จะมีบทบาทในการเกิดภาวะนี้หรือไม่

กล่าวโดยสรุปพยาธิกำเนิดของ ภาวะ Ketosis-prone diabetes ในปัจจุบันยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด และพยาธิกำเนิดในแต่ละชนิดของ Ketosis-prone diabetes น่าจะแตกต่างกัน โดยมีปัจจัยด้านพันธุกรรมอยู่ในแล้วในผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวาน

การรักษาภาวะ Ketosis-prone diabetes

การรักษาภาวะ Ketosis-prone diabetes ในระยะเฉียบพลันไม่แตกต่างจากการรักษาภาวะ DKA ทั่วไป โดยแนะนำว่ายังควรต้องให้ฮอร์โมนอินซูลินไปก่อนขณะที่ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล แต่แนะนำให้มีการตรวจประเมินการทำงานของตับอ่อนภายใน 1-2 อาทิตย์แรก หลังจากผู้ป่วยหายจากภาวะเลือดเป็นกรด เพื่อพิจารณาหยุดอินซูลินในผู้ป่วยที่ยังคงความสามารถในการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินได้อยู่ ถ้าผู้ป่วยจัดอยู่ในกลุ่มที่ยังคงความสามารถในการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินได้อยู่ ($\beta+$) มีผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้หันผู้ป่วยทุก 2 อาทิตย์ในช่วง 2-3 เดือนแรก เพื่อลดปริมาณการฉีดอินซูลินต่อวัน ประมาณร้อยละ 25 โดยต้องตรวจระดับน้ำตาลก่อนอาหารเช้าให้ไม่เกิน 130 mg/dl ก่อนพิจารณาลดขนาดของอินซูลิน และระหว่างนี้ก็ควรจะเริ่มรับประทาน โดยอาจเริ่ม Metformin หรือ Pioglitazone หรือยาในกลุ่ม Sulfonylurea ในขนาดต่ำ ๆ เพื่อป้องกันการเกิดซ้ำของภาวะ Ketosis-prone diabetes [48]

การประเมินการทำงานของตับอ่อนเพื่อพิจารณาหยุดอินซูลิน

สำหรับการตรวจการทำงานของตับอ่อน ในอดีตนิยมใช้ฮอร์โมนกลูคาگونฉีดเข้าเส้นเลือดดำ และดูระดับ C-peptide ที่ 6 นาที เพื่อดูว่าระดับ C-peptide มีค่าเกินกว่า 0.6 ng/ml หรือไม่ ตามงานวิจัยของโรคเบาหวานชนิดที่ 1 เพื่อพิจารณาให้ยากดภูมิเพื่อชะลอการเสื่อมของตับอ่อนในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานใหม่ [49] แต่ฮอร์โมนกลูคาگونยังไม่สามารถหาได้ทั่วไปในหลายประเทศ รวมถึงประเทศไทย ดังนั้นการตรวจการทำงานของตับอ่อน จึงได้มีผู้เสนอให้ตรวจด้วยการให้ทานอาหารสูตรมาตรฐาน (Mixed Meal Stimulation Test) แล้วตรวจการกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินของตับอ่อน ด้วยการวัดระดับ C-peptide ซึ่งการแปลผลในคนปกติ ควรมีการกระตุ้นระดับ C-peptide สูงสุดได้เกิน 1.5 เท่าของระดับก่อนให้ทานอาหารสูตรมาตรฐาน [50] ปัจจุบันวิธีการตรวจดังกล่าวนี้ (Mixed Meal Stimulation Test) เป็นวิธีการมาตรฐานที่ยอมรับวิธีหนึ่งในการประเมินการทำงานของตับอ่อนในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 รายงานการศึกษาเมื่อเร็วๆ นี้ จากประเทศเกาหลี [28] พบว่า โรคเบาหวานที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดเป็นกรด (Ketosis-prone diabetes) พบได้ถึง 42% ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ตรวจพบเป็นเบาหวานครั้งแรกจากภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรด และเมื่อติดตามไปที่ระยะเวลา 1 ปี พบว่าเกือบครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถหยุดใช้ฮอร์โมนอินซูลินได้โดยไม่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดขึ้นมาอีก การประเมินการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อนด้วยวิธี glucagon stimulation test พบว่า ในผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes มีค่าเฉลี่ยของระดับ fasting C-peptide ที่ 1.8 ng/ml เทียบกับ ระดับ fasting C-peptide ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งมีค่าอยู่ที่ 0.8 ng/ml และค่าเฉลี่ยของ peak stimulated C-peptide ในผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes มีค่าเฉลี่ยที่ 2.8 ng/ml เทียบกับ ระดับ peak stimulated C-peptide ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งมีค่าอยู่ที่ 0.6 ng/ml แสดงว่าตับอ่อนในผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes ยังคงความสามารถในการหลั่งอินซูลินได้ดีกว่าในผู้ป่วย Type1 diabetes อย่างชัดเจน ซึ่งทำให้ผู้ป่วยหลายรายในกลุ่ม Ketosis-prone diabetes สามารถหยุดใช้อินซูลินได้

การประเมินภูมิต้านทานต่อตับอ่อน (Pancreatic Autoantibodies)

การตรวจภูมิต้านทานต่อตับอ่อน สามารถตรวจจากเลือดได้หลายประเภท ได้แก่ การตรวจ Anti-GAD, Anti-IA2, Anti-ICA, Anti-insulin, Anti-Zn transporter 8 แต่การตรวจที่ได้รับ ความนิยมนมี 2 ชนิดคือ Anti-GAD และ Anti-IA2 ซึ่งการตรวจ Anti-GAD ข้อดีคือมีความไว

มากกว่าถึงร้อยละ 80-90 ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และสามารถตรวจพบได้มากขึ้นเรื่อยๆ ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานมาระยะเวลาานานขึ้น ส่วน Anti-IA2 ข้อดีคือมี specificity มากกว่าถึงร้อยละ 95 ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 แต่ก็มีความไวน้อยกว่า Anti-GAD เช่นกัน [51]

การวัด Pancreatic Autoantibodies ได้แก่ Anti-GAD และ Anti-IA2 มีการวัดได้ 2 แบบคือการใช้ radio-binding assay และ การใช้ immunoassay technique ซึ่งการวัดทั้ง 2 แบบมีความแม่นยำใกล้เคียงกัน โดยมี sensitivity และ specificity ของ Anti-GAD ในการวินิจฉัยโรคเบาหวานชนิดที่หนึ่ง อยู่ที่ 80% และ 98% ตามลำดับ และสำหรับ Anti-IA2 มี sensitivity และ specificity ในการวินิจฉัยโรคเบาหวานชนิดที่หนึ่ง อยู่ที่ 70% และ 99% ตามลำดับ ในการศึกษานี้ใช้วิธีการวัด Anti-GAD และ Anti-IA2 โดยวิธี ELISA ของบริษัท Cobas ซึ่งรายงานผลเป็น positive และ negative ซึ่งมีค่า cut point positive ของ Anti-GAD อยู่ที่ระดับที่มากกว่า 5 IU/ml และของ Anti-IA2 ที่ระดับที่มากกว่า 15 IU/ml โดยวิธีการวัดด้วย ELISA นี้ได้รับการยอมรับจาก Diabetes Autoantibody Standardization Program (DASP) ว่ามีความแม่นยำในการวินิจฉัยเทียบเท่ากับ radio-binding assay [52]

โดยสรุปภาวะ Ketosis-prone diabetes เป็นกลุ่มโรคที่ได้รับความสนใจในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา และสามารถพบได้ทั่วโลก มีการดำเนินโรคที่หลากหลายซึ่งส่วนใหญ่สามารถหยุดอินซูลินได้หลังหายจากภาวะเลือดเป็นกรด แต่ผู้ป่วยหลายรายก็ไม่สามารถหยุดอินซูลินได้ ดังนั้นการดูแลรักษา การประเมินปัจจัยด้านความสามารถของการหลังอินซูลินและภูมิคุ้มกันต่อตับอ่อนมีงานวิจัยในต่างประเทศแล้วว่าสามารถทำนายการดำเนินโรคที่หลากหลายในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ ดังนั้นผู้ป่วยเบาหวานกลุ่มนี้จึงควรได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ และเนื่องจากโรคเบาหวานในกลุ่มนี้ เพิ่งเป็นที่รู้จักกันไม่นานในวงการแพทย์ จึงควรมีการให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ทราบว่าต้องดูแลรักษาตนเองอย่างไรแตกต่างจากผู้ป่วยทุกๆ ไปที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย (Research design)

เป็นการศึกษาวิจัยแบบ Prospective Analytic study

ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology) และวิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)

ประชากร (Population) คือ ผู้ป่วยเบาหวานผู้ใหญ่ที่เข้านอนโรงพยาบาลด้วยภาวะ DKA ที่ไม่สามารถจัดกลุ่มเป็นเบาหวานชนิดที่ 1 หรือเบาหวานชนิดที่ 2 ได้จากลักษณะทางคลินิก

ตัวอย่าง (Sample) คือ ผู้ป่วยเบาหวานผู้ใหญ่ที่เข้านอนโรงพยาบาลด้วยภาวะ DKA ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม 2552 ถึง เดือนกรกฎาคม 2554 (รวมระยะเวลาศึกษา 24 เดือน) โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษาดังนี้

หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่าง (Study population) เพื่อเข้ามศึกษา

เกณฑ์การคัดเลือกเข้า (Inclusion criteria)

- 1 ผู้ป่วยโรคเบาหวานในผู้ใหญ่ตั้งแต่อายุ 16 ปีขึ้นไป ที่เข้านอนรักษาตัวโดยภาวะ DKA ตามเกณฑ์การวินิจฉัยสากล คือ ตรวจพบ plasma glucose ≥ 250 mg/dl, plasma bicarbonate ≤ 15 mEq/L, pH ≤ 7.35 และตรวจพบสาร ketone ในเลือด (เอกสารอ้างอิงหมายเลข 34)
- 2 ผู้ป่วยโรคเบาหวานเหล่านี้ไม่สามารถจัดอยู่ในกลุ่มโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ตามลักษณะทางคลินิกได้ (ลักษณะทางคลินิกของโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ได้แก่ การเกิดโรคเบาหวานในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 30 ปี, BMI ≤ 23 kg/m², ต้องการ insulin เพื่อคุมระดับน้ำตาลในเลือดตลอดชีวิต ซึ่งให้นิยามโดย มีการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดหลังการขาดอินซูลินในระยะเวลาานกว่า 2 อาทิตย์)
- 3 ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาต้องลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

เกณฑ์การคัดออกจากการวิจัย (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีการดำเนินโรคนานจนต้องใช้ insulin ในการรักษาและเกิดภาวะ DKA เนื่องจาก stress ที่รุนแรง หรือมีการหยุดใช้ยา insulin ทำให้ร่างกายขาดอินซูลินในการรักษาระดับน้ำตาลในเลือด
2. ผู้ป่วยโรคเบาหวานจากสาเหตุอื่นๆ เช่น ยา, มะเร็ง, ตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง

3. ผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของตับผิดปกติ (ค่าเอนไซม์ตับมากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ) และผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตผิดปกติ (Creatinine clearance < 60 cc/min)

4. ผู้ป่วยที่ไม่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

โดยกลุ่มประชากรที่นำมาเปรียบเทียบคือ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ในผู้ใหญ่ที่มีอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไป (โรคเบาหวานชนิดที่ 1 วินิจฉัยตามลักษณะทางคลินิก ได้แก่ การได้รับวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานครั้งแรกในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 30 ปี, BMI \leq 23 kg/m², ต้องการ insulin เพื่อคุมระดับน้ำตาลในเลือดตลอดชีวิต ซึ่งให้นิยามโดย มีการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดหลังการขาดอินซูลินในระยะเวลาเกินกว่า 2 อาทิตย์) และต้องเคยเข้าอนโรงพยาบาลด้วยภาวะเลือดเป็นกรดมาก่อน หลังได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

จากสูตรการคำนวณขนาดตัวอย่าง ในการศึกษาแบบ observational cohort study โดยมีกลุ่มศึกษา 2 กลุ่ม พบว่าต้องใช้ตัวอย่างในผู้ป่วยอย่างน้อยประมาณ 8 คนในแต่ละกลุ่ม

$$n = \frac{2(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2}{\Delta^2} + \frac{z_{\alpha/2}^2}{4}$$

$$\Delta = \frac{|\mu_2 - \mu_1|}{\sigma}$$

n = จำนวนตัวอย่างในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานแต่ละกลุ่ม

$Z_{\alpha/2} = Z_{0.05} = 1.96$ (two tail) ที่ความเชื่อมั่น 95%

Z_{β} ที่ power 80 มีค่าเท่ากับ 0.84

μ_1 = ค่าเฉลี่ยของ peak C-peptide ในผู้ป่วยกลุ่ม classical type1 DM

μ_2 = ค่าเฉลี่ยของ peak C-peptide ในผู้ป่วยกลุ่ม Ketosis-prone diabetes

จากการศึกษาเกี่ยวกับ Ketosis-prone diabetes ในประเทศเกาหลี [28] พบค่าเฉลี่ยของ peak C-peptide ในผู้ป่วยกลุ่ม classical type1 DM อยู่ที่ 0.8±0.8 ng/dl และค่าเฉลี่ยของ peak C-peptide ในผู้ป่วยกลุ่ม Ketosis-prone diabetes อยู่ที่ 2.8±1.5 ng/dl เมื่อแทนค่าที่ได้ในสูตร

ด้านบน พบว่าจำนวนตัวอย่างในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานแต่ละกลุ่ม ต้องการจำนวนผู้ป่วยอย่างน้อย 8 คนในแต่ละกลุ่ม

เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sampling technique)

Purposive technique คัดเลือกผู้ป่วยทุกรายที่เข้าข่ายเกณฑ์ในการศึกษาวิจัยนี้

การสังเกตและการวัด (Observation & measurement)

- Demographic Data เช่น เพศ, อายุ, อายุที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานครั้งแรก, การรักษาที่เคยได้รับอยู่เดิมในกรณีผู้ป่วยเป็นโรคเบาหวานอยู่เดิม, ส่วนสูง, น้ำหนักก่อนเกิดภาวะ DKA, ภูมิปัญญา, ประวัติโรคเบาหวานในครอบครัว

- Initial Laboratory investigations: Plasma glucose level, Arterial Blood gas, HbA1C

- การเปลี่ยนแปลงของการหลังฮอร์โมนอินซูลินจากตับอ่อน โดยวัดระดับ C-peptide เมื่อกระตุ้นด้วยสูตรอาหารมาตรฐาน โดยประเมินครั้งแรกภายใน 2 อาทิตย์หลังออกจากโรงพยาบาล และประเมินซ้ำ ทุก 6 เดือนไปเป็นระยะเวลา 1 ปี หลังจากออกจากโรงพยาบาลด้วยภาวะเลือดเป็นกรด

- Pancreatic autoimmune markers: Anti-Glutamic acid decarboxylase (Anti-GAD) และ Antibody to intracytoplasmic domain of the tyrosine phosphatase-like protein IA-2 (IA-2A)

- อัตราการใช้ insulin หลังเกิดภาวะ DKA เมื่อติดตามไปเป็นระยะเวลา 1 ปี

การประเมินการหลังอินซูลินจากตับอ่อนโดยการกระตุ้นด้วยสูตรอาหารมาตรฐาน

(Mixed Meal Stimulation Test, MMST)

การประเมินการหลังอินซูลินจากตับอ่อน ทำโดยการวัดระดับ plasma C-peptide ก่อนและหลังทานอาหารเหลวสูตรมาตรฐานยี่ห้อ Ensure 345 ml (1.06 Cal/ml) ซึ่งมีส่วนประกอบของคาร์โบไฮเดรต 65%, โปรตีน 21%, ไขมัน 14% ซึ่งใกล้เคียงกับอาหารเหลวสูตรมาตรฐานที่ใช้วิจัยในต่างประเทศ โดยผู้ป่วยที่ศึกษาต้องหยุดใช้ยาเบาหวานทุกชนิดรวมถึงอินซูลินอย่างน้อย 8 ชั่วโมง ก่อนการประเมิน และระดับน้ำตาลก่อนการตรวจ ต้องอยู่ในช่วง 70-250 mg/dl เพื่อป้องกันผลของระดับน้ำตาลที่อาจทำให้ระดับ plasma C-peptide เปลี่ยนแปลงได้ อาหารสูตรมาตรฐาน

ดังกล่าว ผู้ป่วยต้องทานให้หมดภายในช่วงเวลาไม่เกิน 10 นาที หลังจากนั้นระดับน้ำตาลและระดับ plasma C-peptide จะถูกวัดจากสาย catheter ที่เจาะที่หลังมือของผู้ป่วย ที่ระยะเวลา 30, 60, 90, 120 นาที

การตรวจการทำงานของตับอ่อนด้วยวิธีการกระตุ้นด้วยอาหารสูตรมาตรฐาน (Mixed Meal Stimulation Test) สามารถใช้ทดแทนการตรวจการทำงานของตับอ่อนด้วยวิธี Glucagon stimulation test ได้ โดยอ้างอิงจากเอกสารอ้างอิง หมายเลขที่ 50 ซึ่งเป็นการศึกษาเปรียบเทียบการตรวจทั้งสองวิธีดังกล่าวในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งมี correlation factor (R^2) ระหว่างสองวิธีสูงถึง 0.92

Laboratory Analyses

ระดับ plasma C-peptide ตรวจโดยวิธี two-site chemiluminescent immunometric assay ยี่ห้อ IMMULITE ซึ่งมีค่าที่วัดได้อยู่ระหว่าง 0.1-15 ng/ml (ค่า interassay coefficient of variation เป็น 3.3% ที่ระดับ plasma C-peptide 0.6 ng/ml, 1.9% ที่ระดับ plasma C-peptide 1.6 ng/ml และ 3% ที่ระดับ plasma C-peptide 5.3 ng/ml) โดยตัวอย่างเลือดจะได้รับการปั่นแยก serum และแช่แข็งที่ความเย็นติดลบ 70 องศาเซลเซียส ภายใน 30 นาทีหลังการเก็บตัวอย่างเลือด เพื่อนำมาใช้วิเคราะห์ในตอนหลัง

การวัดระดับ C-peptide ทำได้โดยให้ผู้ป่วยอดอาหารและงดใช้ยาเบาหวานเป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมง เจาะเลือดใส่ clotted blood จำนวน 5 cc ซึ่งควรตรวจระดับ C-peptide โดยทันที หรือแช่แข็งที่ความเย็นติดลบ 70 องศาเซลเซียส ควรตรวจภายใน 3 เดือน การตรวจระดับ C-peptide จะถูกรบกวนได้ในผู้ป่วยที่มี heterophile antibody ในเลือด ซึ่งเป็นปัญหาที่พบได้ทั่วไปของการตรวจด้วยวิธี immunometric assay และระดับ C-peptide จะลดต่ำลงในผู้ป่วยที่มีระดับไขมัน triglyceride มากกว่า 3,000 mg/dl หรือในผู้ป่วยที่มีระดับ total bilirubin มากกว่า 200 mg/dl ในผู้ป่วยที่มีโรคตับหรือโรคไต จะมีผลต่อการย่อยสลายของ C-peptide ทำให้อัตราส่วนของ C-peptide ต่อ insulin เปลี่ยนแปลงได้ แต่ผลกระทบโดยตรงต่อค่า C-peptide มีค่อนข้างน้อย นอกจากนี้การได้รับอินซูลินจากภายนอก อาจมีผลทำให้ระดับ C-peptide ในร่างกายถูกกด ทำให้วัดได้ระดับต่ำลง ถ้าหยุดอินซูลินไม่นานพอ (น้อยกว่า 8 ชั่วโมง)

หมายเหตุ สำหรับระดับค่า plasma C-peptide ที่มีค่าน้อยกว่าระดับที่สามารถวัดได้ (ค่าน้อยกว่า 0.1 ng/ml) จะถูกแทนค่าด้วยระดับที่ 0.1 ng/ml เพื่อสามารถนำไปวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติได้

การวัด Pancreatic Autoantibodies ได้แก่ Anti-GAD และ Anti-IA2 ใช้วิธี ELISA ของบริษัท Cobas ซึ่งรายงานผลเป็น positive และ negative ซึ่งมีค่า cut point positive ของ Anti-GAD อยู่ที่ระดับที่มากกว่า 5 IU/ml และของ Anti-IA2 ที่ระดับที่มากกว่า 15 IU/ml

การตรวจระดับของ Anti-GAD และ Anti-IA2 โดยใช้ clotted blood 5 cc ปั่นแยก serum และตรวจด้วย commercial ELISA kit ควรตรวจทันทีหลังเก็บตัวอย่างเลือด หรือตรวจภายใน 3 เดือนถ้าเก็บตัวอย่างเลือดแช่แข็งที่ติดลบ 20 องศา การตรวจระดับ Anti-GAD และ Anti-IA2 ไม่ถูกรบกวนด้วยระดับ anemia ที่ต่ำถึง 5mg/dl และระดับไขมัน triglyceride ที่ไม่มากกว่า 3,000 mg/dl

การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

ข้อมูลของผู้ป่วยทุกราย ที่เข้า inclusion criteria จะได้รับการเก็บบันทึกลงในแบบฟอร์ม และ ติดตามผู้ป่วยทุก 6 เดือน เพื่อตรวจสอบการทำงานของตับอ่อน เป็นระยะเวลา 1 ปี หลังจากนั้นข้อมูลทั้งหมดจะถูกตรวจสอบความถูกต้อง ก่อนนำไปลงข้อมูลในคอมพิวเตอร์

วิธีการศึกษา

1. ชีวประวัติ ประสาทสัมผัส ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น
2. ซักประวัติ ตรวจร่างกาย สอบถามปัจจัยกระตุ้นที่อาจทำให้เกิดภาวะ DKA
3. หลังจากผู้ป่วยหายจากภาวะ DKA ภายใน 2 อาทิตย์แรก ผู้ป่วยจะได้รับการติดต่อให้ตรวจการทำงานของตับอ่อน โดยวิธี Mixed meal C-peptide/insulin stimulation test (MMST) และประเมินการทำงานของตับอ่อนซ้ำที่เวลา 6 เดือน ระหว่างการติดตามอาการที่แผนกผู้ป่วยนอก รวมระยะเวลา 1 ปี
4. การตรวจ MMST เป็นการตรวจแบบผู้ป่วยนอก โดยผู้ป่วยต้องงดอาหารและหยุดทานยาหรืออินซูลินเป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมง เพื่อรับการเจาะเลือด
5. การตรวจเลือดหลังอดอาหาร (fasting state) จะมีการดูดเลือดประมาณ 10 ml เพื่อตรวจ Fluoride blood 1 หลอดเพื่อตรวจระดับน้ำตาลในเลือด
Clot blood tube 2 หลอดเพื่อตรวจฮอร์โมน insulin และ C-peptide และอีก 1 หลอดเพื่อตรวจภูมิคุ้มกันต่อตับอ่อน (Anti-GAD, Anti-IA2)

EDTA tube 2 หลอดเพื่อตรวจระดับน้ำตาลสะสม และอีกหนึ่งหลอดเก็บไว้ตรวจการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับโรคนี้ในอนาคต

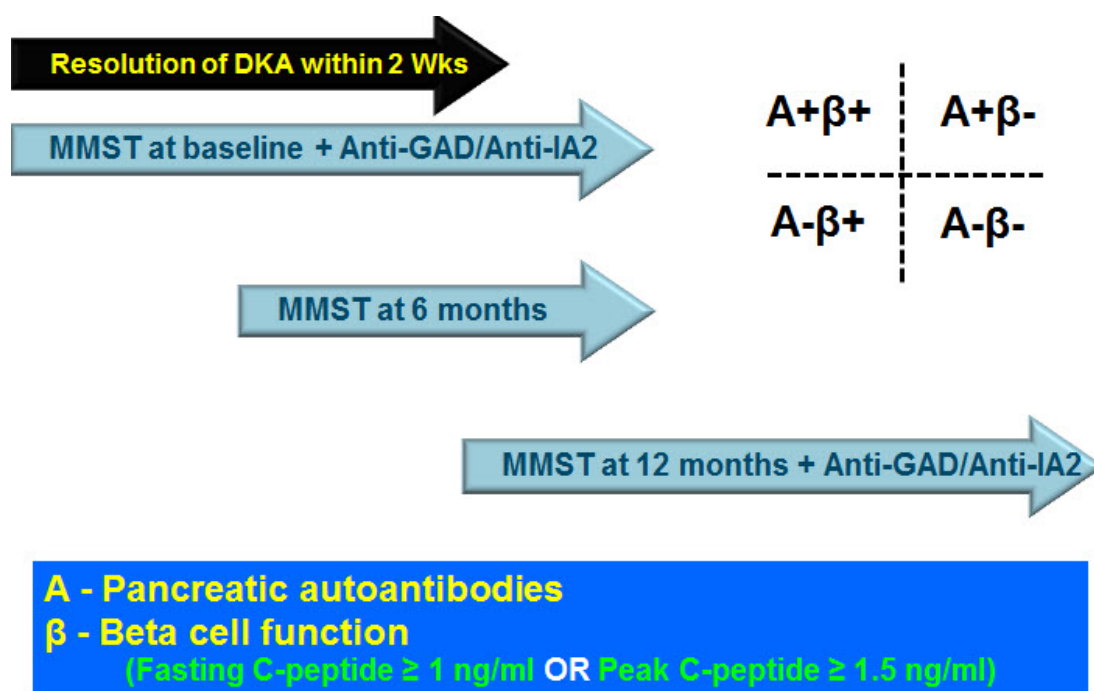
หลังจากนั้นผู้ป่วยจะได้รับอาหารเหลวตัวอย่างที่มีการกำหนดสูตรอาหารแน่นอน (Ensure[®], 1.06 kcal/ml, 250 ml, CHO 172.0 g, Protein 9.3 g, Fat 26.0 g) ปริมาณ 250 ml ค่ะภายใน 10 นาที และผู้ป่วยจะได้รับการตรวจเลือดปริมาณ 10 cc เพื่อตรวจระดับน้ำตาลในเลือดและตรวจระดับ C-peptide ทุก 30 นาที จนครบ 2 ชั่วโมง (รวมการตรวจเลือดทั้งหมด 5 ครั้ง)

6. นำเลือดที่ได้มาปั่นแยกซีรัม (Serum) และเม็ดเลือดขาว เก็บที่อุณหภูมิ -70°C เพื่อรอตรวจ DNA, HLA typing ที่เสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานชนิดนี้ ในอนาคต

7. ผู้ป่วยจะได้รับการติดต่อมาตรวจ MMST ซ้ำแบบเดิมทุก 6 เดือน รวมเป็นระยะเวลา 1 ปี

8. ประเมินอัตราการไอซอร์โมนอินซูลินที่ 1 ปีหลังเริ่มการศึกษา

9. รวบรวมข้อมูล, วิเคราะห์ข้อมูลและประเมินผล



รูปแผนภาพที่ 3 แสดงแผนภาพสรุปการดำเนินงานวิจัยในผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes หลังหายจากภาวะ DKA จะได้รับการประเมินตามการจำแนกแบบ Aβ classification แล้วติดตามเป็นระยะทุก 6 เดือนจนครบระยะเวลาวิจัยที่ 12 เดือน

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

- ตัวแปรอิสระ(independent variable) คือ ผลการตรวจ Pancreatic autoimmune markers (Anti-GAD, Anti-IA 2A) และตรวจการทำงานของตับอ่อนโดยวิธี Mixed meal C-peptide/insulin stimulation test ภายใน 2 อาทิตย์ หลังการเกิด ภาวะ DKA (Fasting plasma C-peptide และ Peak Stimulated C-peptide)

- ตัวแปร ตาม(dependent variable) คืออัตราการหยุดใช้ insulin treatment ที่ระยะเวลา 1 ปี และระดับ Peak Stimulated C-peptide เมื่อติดตามไปทุก 6 เดือนเป็นระยะเวลา 1 ปี

- การสรุปข้อมูล (Summarization of data) :

- Qualitative data : percentage , rate

- Quantitative data : mean, SD, AUC ของระดับ plasma C-peptide

- การทดสอบสมมติฐาน(Hypothesis testing) : เปรียบเทียบ baseline characteristics ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม โดยใช้ Chi-Square test สำหรับ categorical data และ Unpaired t-test ใน continuous data ส่วนการเปรียบเทียบ ค่าความแตกต่างของระดับซีเปปไทด์สูงสุดหลังการกระตุ้น ด้วยสูตรอาหารมาตรฐานเทียบกับระดับซีเปปไทด์ก่อนกระตุ้น ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม จะใช้ Unpaired t-test ถ้าข้อมูลมีการกระจายแบบปกติ โดยมีค่า $p < 0.05$ พิจารณาเป็นค่าที่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ถ้าข้อมูลมีการกระจายไม่ปกติ จะใช้วิธี Mann Whitney U test วิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดโดยใช้ โปรแกรม SPSS version 17

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา

ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่เข้าได้กับภาวะ Ketosis-prone diabetes จำนวน 12 ราย เทียบกับผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 จำนวน 12 ราย โดยอายุเฉลี่ยในกลุ่ม Ketosis-prone diabetes อยู่ที่ 43.0 ± 11.1 ปี ซึ่งสูงกว่ากลุ่มเปรียบเทียบคือโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งมีอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 26.7 ± 10.3 ปี ($p < 0.05$) ในกลุ่ม Ketosis-prone diabetes มีผู้ป่วยเพศชาย 8 ราย เทียบกับกลุ่มเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งมีผู้ป่วยชาย 5 ราย จำนวนผู้ป่วยเบาหวานรายใหม่ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยครั้งแรก พบถึง 11 ใน 12 รายในกลุ่ม Ketosis-prone diabetes เทียบกับผู้ป่วยที่ทราบว่าเป็นเบาหวานครั้งแรกเพียง 3 ราย ในอีกกลุ่ม ประวัติโรคเบาหวานในครอบครัวไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ดัชนีมวลกายก่อนเกิดภาวะ DKA มีค่าสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่ม Ketosis-prone diabetes เมื่อเทียบกับกลุ่มโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ($27.6 \pm 5.4 \text{ kg/m}^2$ เทียบกับ $21.8 \pm 3.8 \text{ kg/m}^2$) ส่วนผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ในขณะเกิดภาวะเลือดเป็นกรด พบว่าไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม รายละเอียดแสดงเปรียบเทียบดังในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่นำมาศึกษา

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษา		p-value
	Ketosis-prone diabetes (จำนวน 12 ราย)	DM Type1 (จำนวน 12 ราย)	
อายุ (ปี)	43.0±11.1	26.7 ±10.3	0.005
เพศชาย (%)	66.7	41.7	0.237
จำนวนผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานครั้งแรก	11	3	0.001
ระยะเวลาที่เป็นโรคเบาหวานเฉพาะในผู้ป่วยที่ทราบว่าเป็นโรคเบาหวานอยู่เดิม (ปี)	15	8	0.025

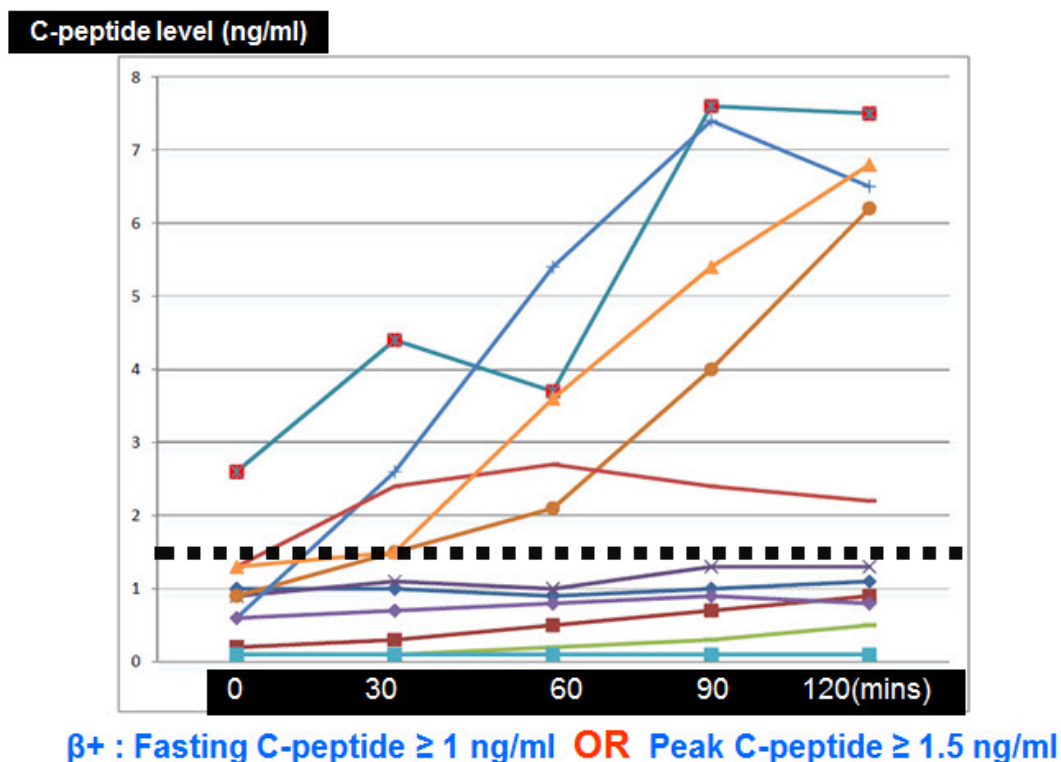
ตารางที่ 1 (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษา		p-value
	Ketosis-prone diabetes (จำนวน 12 ราย)	DM Type1 (จำนวน 12 ราย)	
จำนวนผู้ป่วยที่มีประวัติโรคเบาหวาน ในครอบครัว	10	5	1.000
ค่าดัชนีมวลกายก่อนเกิดภาวะDKA (กิโลกรัม/ตารางเมตร)	27.6±5.4	21.8±3.8	0.001
ค่าดัชนีมวลกายหลังเกิดภาวะDKA (กิโลกรัม/ตารางเมตร)	23.4±5.8	20.3 ±3.3	0.005
ระดับน้ำตาลในเลือดแรกรับ (mg/dl)	632 ±248	514 ±125	0.327
ค่าความเป็นกรดขณะเกิดภาวะDKA (arterial pH)	7.12 ±0.10	7.12 ±0.11	0.856
ระดับHbA _{1C} ขณะเกิดภาวะ DKA (%)	11.7±3.5	10.6±2.2	0.493

ผลการตรวจการทำงานของตับอ่อนหลังหายจากภาวะ DKA ภายใน 2 อาทิตย์

ภายหลังจากหายจากภาวะ DKA ภายใน 2 อาทิตย์ กลุ่มผู้ป่วยที่คัดเลือกเข้าการศึกษา ได้รับการประเมินการทำงานของตับอ่อน โดยการกระตุ้นการหลั่งอินซูลินด้วยอาหารสูตรมาตรฐาน (Mixed Meal Stimulation Test, MMST) พบว่า กลุ่มผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes มีผลการตอบสนองที่หลากหลาย ต่างจากผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 อย่างชัดเจนซึ่งมีค่าระดับ plasma C-peptide ที่ต่ำมากจนวัดไม่ได้ ดังรูปแผนภาพที่ 4 โดยการตอบสนองจากการวัดค่า plasma C-peptide มีแนวโน้มจะตอบสนองสูงสุดที่ 90 หรือ 120 นาที ภายหลังจากกระตุ้น ค่าเฉลี่ยของ fasting plasma C-peptide ในผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes อยู่ที่ 0.82±0.72 ng/ml เมื่อเทียบกับผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งอยู่ที่ 0.23±0.19 ng/ml (p-value = 0.014) ค่ามัธยฐาน fasting plasma C-peptide ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่เสี่ยงต่อภาวะเลือดเป็นกรดอยู่ที่ 0.75 ng/dl (0.13-1.23) เทียบกับ 0.10 ng/dl (0.10-0.45) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 (p=0.024) และค่ามัธยฐาน median peak stimulated plasma C-peptide ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่เสี่ยงต่อภาวะเลือดเป็นกรดอยู่ที่ 1.20 ng/dl (0.55-6.65) เทียบกับ 0.15 ng/dl (0.10-0.50) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 (p=0.018)

จากแผนภาพถ้าใช้ค่าจุดตัดตามนิยามเชิงปฏิบัติการของ preserved beta cell function อยู่ที่ค่า fasting plasma C-peptide ที่ระดับมากกว่าหรือเท่ากับ 1.0 ng/ml หรือค่า peak stimulated plasma C-peptide ที่ระดับมากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 ng/ml จะสามารถแบ่งกลุ่มผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes ออกเป็นสองกลุ่ม คือกลุ่มที่ยังมี preserved beta cell function (β^+) และกลุ่มที่ไม่มี preserved beta cell function (β^-)



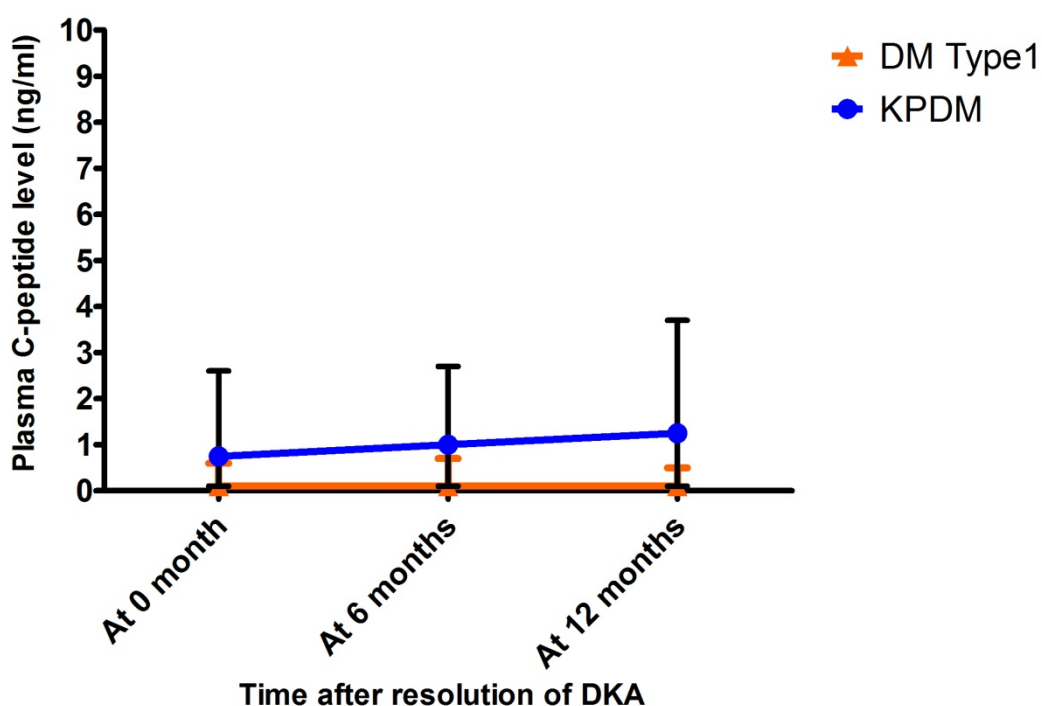
หมายเหตุ ในการศึกษานี้มีผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes 2 รายที่ไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้น ทำให้เส้นกราฟทับกันดังรูป

รูปแผนภาพที่ 4 แสดงผลการตอบสนองต่อการกระตุ้นการหลั่งอินซูลินด้วยอาหาร สูตรมาตรฐานในผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes ซึ่งมีการตอบสนองที่หลากหลาย โดยแกน X แสดงถึงระดับ plasma C-peptide ที่ระยะเวลาต่างๆ หลังทานอาหารสูตรมาตรฐาน (เส้นประสีดำ แสดงถึงค่าจุดแบ่งระดับ peak stimulated plasma C-peptide ที่ระดับมากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 ng/ml เพื่อแยกผู้ป่วยว่ายังมี preserved beta cell function หรือไม่)

ผลการตรวจการทำงานของตับอ่อนตลอดการศึกษาที่ระยะเวลา 12 เดือน

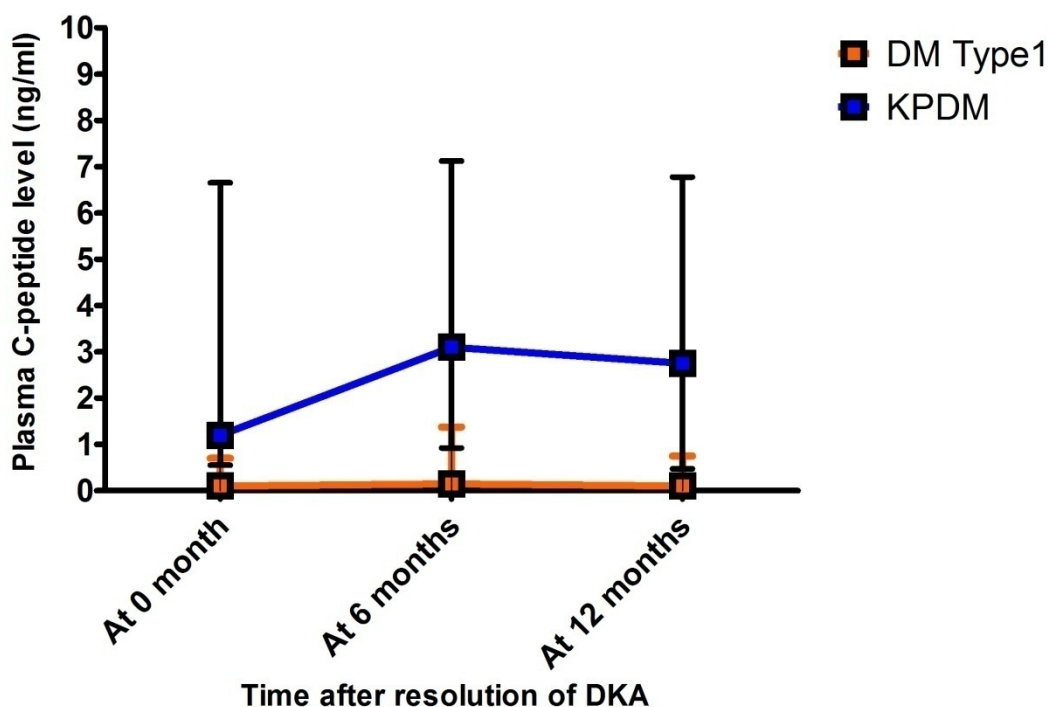
เมื่อติดตามการทำงานของตับอ่อนในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ทุก 6 เดือนจนครบระยะเวลาการศึกษาที่ 12 เดือนพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ยังคงมีระดับ fasting และ peak stimulated C-peptide ต่ำมากตลอดระยะเวลาการศึกษา ซึ่งยังคงแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ตลอดระยะเวลาการศึกษา เมื่อเทียบกับกลุ่ม Ketosis-prone diabetes ตามรูปแผนภาพที่ 5 และ 6 โดยกลุ่มผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes มีแนวโน้มจะมีการตอบสนองต่อการกระตุ้นเพิ่มมากขึ้นตามระยะเวลาที่ติดตามแต่มีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานที่กว้างมาก ตามตารางที่ 2 ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ยของ plasma C-peptide ที่ระยะเวลาต่างๆ ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม และรูปแผนภาพที่ 7 แสดงค่าพื้นที่ใต้กราฟ (area under the curve, AUC) ของผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes เทียบกับผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ตลอดระยะเวลาที่ศึกษาซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

Fasting C-peptide from Mixed Meal Stimulation Test



รูปแผนภาพที่ 5 แสดงระดับ fasting plasma C-peptide ในผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes ซึ่งมีการตอบสนองที่หลากหลาย เทียบกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งมีระดับ fasting plasma C-peptide ซึ่งต่ำมากจนวัดไม่ได้ ตลอดระยะเวลาการศึกษา

Peak C-peptide from Mixed Meal Stimulation Test



รูปแผนภาพที่ 6 แสดงระดับ peak stimulated plasma C-peptide ในผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes ซึ่งมีการตอบสนองที่หลากหลาย เทียบกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งมีระดับ peak stimulated plasma C-peptide ซึ่งต่ำมากจนวัดไม่ได้ ตลอดระยะเวลาการศึกษา

ตารางที่ 2 แสดงระดับค่าเฉลี่ย plasma C-peptide จากการกระตุ้นด้วยอาหารมาตรฐานในผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes เทียบกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1

ระดับ plasma C-peptide (ng/ml)	ผู้ป่วยกลุ่ม ketosis-prone diabetes	ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1	p-value
ค่าเฉลี่ย fasting C-peptide ที่ baseline	0.82±0.72	0.23±0.19	0.014
ค่าเฉลี่ย peak C-peptide ที่ baseline	2.95±3.08	0.57±0.75	0.009
ค่าเฉลี่ยที่ fasting C-peptide ที่ 6 เดือน	1.09±0.88	0.27±0.23	0.008

ตารางที่ 2 (ต่อ)

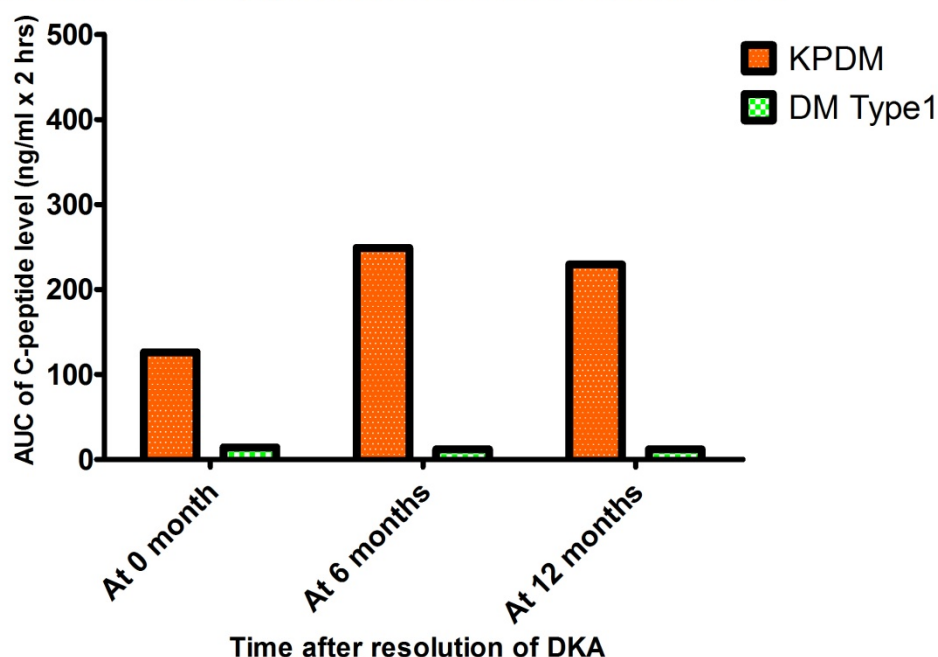
ระดับ plasma C-peptide (ng/ml)	ผู้ป่วยกลุ่ม ketosis-prone diabetes	ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1	p-value
ค่าเฉลี่ย peak C-peptide ที่ 6 เดือน	4.25±3.80	0.76±0.95	0.005
ค่าเฉลี่ยที่ fasting C-peptide ที่ 12 เดือน	1.18±1.07	0.19±0.13	0.010
ค่าเฉลี่ย peak C-peptide ที่ 12 เดือน	3.93±3.82	0.50±0.61	0.006

ตารางที่ 3 แสดงค่าพื้นที่ใต้กราฟของ plasma glucose และ plasma C-peptide ในกลุ่มผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes เทียบกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1

	KPDM Group	DM Type1
At 2 Weeks after DKA		
Glucose AUC (mg/dl x 2 hrs)	30,098 (27,071-41,201)	37,770 (27,266-42,574)
C-peptide AUC (ng/dl x 2 hrs)	126 (35-411)	14 (12-78)
At 6 Month Follow up		
Glucose AUC (mg/dl x 2 hrs)	27,653(23,231-37,054)	31,493 (24,334-37,200)
C-peptide AUC (ng/dl x 2 hrs)	249 (79-552)	12 (12-129)
At 12 Month Follow up		
Glucose AUC (mg/dl x 2 hrs)	25,311(23,989-34,264)	30,990 (28,035-33,975)
C-peptide AUC (ng/dl x 2 hrs)	230 (41-670)	12 (12-57)

Data are presented as median with interquartile range in parentheses

Median AUC of C-peptide from Mixed Meal Stimulation Test



รูปแผนภาพที่ 7 แสดงพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) จากการกระตุ้นด้วยอาหารสูตรมาตรฐานในผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes เทียบกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1

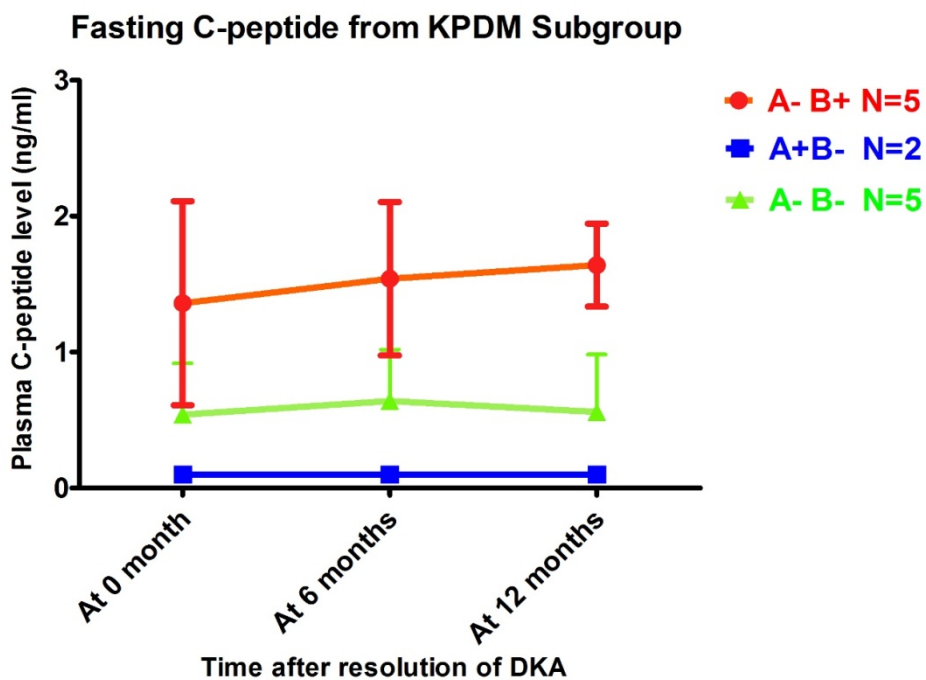
การแบ่งผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes ตามระบบ A β classification

ในการศึกษานี้ ผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes ทั้ง 12 รายสามารถจำแนกผู้ป่วยตามระบบ A β classification ที่ baseline ภายหลังจากหายจากเลือดเป็นกรดได้เป็น 3 กลุ่มคือ A+ β - จำนวน 2 ราย A- β + จำนวน 5 ราย และ A- β - จำนวน 2 ราย โดยในการศึกษานี้ไม่พบผู้ป่วยรายใดที่จัดอยู่ในกลุ่ม A+ β + รายละเอียดของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มสรุปดังในตารางที่ 4

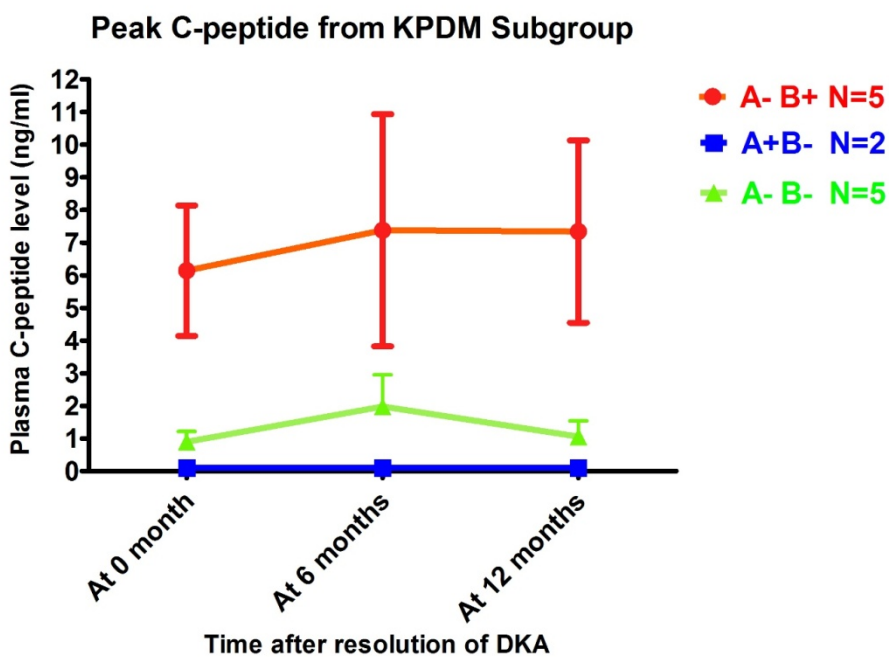
เมื่อติดตามผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes ตลอดระยะการศึกษพบว่า ผู้ป่วยในกลุ่ม A- β + มีแนวโน้มตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วยอาหารสูตรมาตรฐานดีขึ้นเรื่อยๆ เมื่อเวลาผ่านไป ต่างกับผู้ป่วยในอีก 2 กลุ่ม ดังรูปแผนภาพที่ 8 และ 9

ตารางที่ 4 แสดงรายละเอียดของผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes ตามการจำแนกแบบระบบ A β classification รวมถึงอัตราการหยุดอินซูลินในผู้ป่วยแต่ละประเภท

	A+ β - KPDM	A- β + KPDM	A- β - KPDM
N	2	5	5
Age (years)	59.5 \pm 0.7	39.6 \pm 11.8	39.8 \pm 6.1
Male/Female	1/1	3/2	4/1
New-onset diabetes	1	4	4
Duration of diabetes in known diabetes patients (years)	15	4	6
Family history of diabetes	0	3	2
BMI(kg/m ²) before symptoms	26.9 \pm 6.6	33.1 \pm 6.5	26.0 \pm 4.1
HbA1C at baseline (%)	8.8 \pm 2.1	12.4 \pm 3.2	12.2 \pm 4.2
HbA1C at 12 months (%)	9.1 \pm 2.1	6.8 \pm 0.6	8.6 \pm 2.6
Fasting C-peptide at baseline (ng/ml)	0.1 \pm 0.0	1.3 \pm 0.8	0.6 \pm 0.4
Peak stimulated C-peptide at baseline (ng/ml)	0.1 \pm 0.0	6.1 \pm 1.9	0.9 \pm 0.3
Fasting C-peptide at 12 months (ng/ml)	0.1 \pm 0.0		1.2 \pm 1.7
Peak stimulated C-peptide at 12 months (ng/ml)	0.1 \pm 0.0		2.1 \pm 2.5
Insulin discontinued	0	4	0



รูปแผนภาพที่ 8 แสดงระดับ fasting plasma C-peptide ในผู้ป่วยแต่ละประเภทของ Ketosis-prone diabetes ตลอดระยะเวลาการศึกษา



รูปแผนภาพที่ 9 แสดงระดับ peak stimulated plasma C-peptide ในผู้ป่วยแต่ละประเภทของ Ketosis-prone diabetes ตลอดระยะเวลาการศึกษา

ผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes ที่สามารถหยุดอินซูลินได้และกลุ่มที่ต้องใช้อินซูลินต่อเนื่อง

ในการศึกษานี้ มีผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes ที่สามารถหยุดอินซูลินได้ทั้งหมด 4 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 12 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 33 แต่เมื่อมาพิจารณา ผู้ป่วยที่สามารถหยุดอินซูลินได้ตามการแบ่งประเภทแบบ A β classification พบว่าผู้ป่วยที่หยุดอินซูลินได้ทั้งหมดมาจากผู้ป่วยในกลุ่มที่เป็น A- β + หรือคิดเป็นร้อยละ 80 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ (4 ใน 5 ราย) ที่ระยะเวลาค่ามัธยฐานที่ 3 เดือนหลังจากออกจากโรงพยาบาล (2-7 เดือน) โดยรายละเอียดข้อมูลพื้นฐานในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มแสดงดังในตารางที่ 5 ปัจจัยที่สามารถทำนายการหยุดอินซูลินได้ มีเพียงค่า peak stimulated C-peptide ที่ baseline เท่านั้นที่มีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.043$)

ตารางที่ 5 แสดงรายละเอียดผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes ที่สามารถหยุดอินซูลินได้และกลุ่มที่ต้องใช้อินซูลินต่อเนื่องหลังหายจากภาวะเลือดเป็นกรด

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มที่หยุด insulin ได้	กลุ่มที่ต้องใช้ insulin ต่อเนื่อง	P-value
อายุ (ปี)	35.8 \pm 11.1	42.4 \pm 11.5	0.210
เพศชาย (%)	50	75	0.781
ร้อยละของประวัติโรคเบาหวานในครอบครัว	100	75	0.334
ค่าดัชนีมวลกายก่อนเกิดภาวะDKA (กิโลกรัม/ตารางเมตร)	30.1 \pm 5.0	26.4 \pm 5.4	0.073
ระดับน้ำตาลในเลือดแรกเริ่มขณะเกิดภาวะ DKA (mg/dl)	572 \pm 270	669 \pm 236	0.417
ระดับ HbA _{1c} ขณะเกิดภาวะ DKA (%)	11.5 \pm 3.2	9.7 \pm 2.0	0.092
ระดับ HbA _{1c} ที่ระยะเวลา 12 เดือน (%)	7.2 \pm 2.9	9.6 \pm 3.2	0.124
ขนาดอินซูลินต่อวันขณะออกจากโรงพยาบาล(ยูนิต)	41 \pm 17	58 \pm 20	0.074
Mean Fasting C-peptide at baseline (ng/ml)	1.1 \pm 0.3	0.7 \pm 0.9	0.122
Mean Peak C-peptide at baseline (ng/ml)	5.8 \pm 2.1	1.5 \pm 2.5	0.043

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

จากผลการวิจัยพบว่าการศึกษาระดับการทำงานของตับอ่อนในผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes โดยใช้อาหารสูตรมาตรฐาน มีความแตกต่างกันมากในผู้ป่วยแต่ละราย และแตกต่างจากผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตั้งแต่หายจากภาวะเลือดเป็นกรดภายใน 2 อาทิตย์ โดยการตอบสนองจากการวัดค่า plasma C-peptide มีแนวโน้มจะตอบสนองสูงสุดที่ 90 หรือ 120 นาที ภายหลังการกระตุ้น ค่าเฉลี่ยของ fasting plasma C-peptide ในผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes อยู่ที่ 0.82 ± 0.72 ng/ml เมื่อเทียบกับผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งอยู่ที่ 0.23 ± 0.19 ng/ml เมื่อติดตามผู้ป่วยเหล่านี้จนจบการศึกษาที่ระยะเวลา 12 เดือน ยังคงพบการตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วยอาหารสูตรมาตรฐานที่แตกต่างจากผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1

การจัดแบ่งกลุ่มผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes โดยใช้ระบบ A β classification ใน การศึกษานี้พบว่า มีประโยชน์ในการทำนายความสามารถในการหยุดใช้อินซูลินหลังหายจากภาวะเลือดเป็นกรด โดยในการศึกษานี้จากจำนวนผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes 12 ราย พบว่าสามารถหยุดใช้อินซูลินได้ 4 รายที่ระยะเวลามัธยฐาน 3 เดือน และที่น่าสนใจคือผู้ป่วยทั้งหมดนี้อยู่ในกลุ่มของ A- β ⁺ หรือคิดเป็นร้อยละ 80 (4 ใน 5 ราย) ของผู้ป่วยกลุ่ม A- β ⁺ จากผลการวิเคราะห์ในกลุ่มผู้ป่วยที่หยุดอินซูลินได้ และกลุ่มที่หยุดไม่ได้พบว่า มีเพียงค่า baseline plasma peaked stimulated C-peptide ที่เป็นปัจจัยในการทำนายการหยุดใช้อินซูลินในผู้ป่วยเหล่านี้ ดังนั้นการประเมินผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes ภายหลังหายจากภาวะเลือดเป็นกรด ควรได้รับการประเมินด้วยระบบ A β classification เพื่อพิจารณาหยุดใช้อินซูลินในผู้ป่วยกลุ่ม A- β ⁺

อภิปรายผลการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยกลุ่ม Ketosis-prone diabetes ที่มีอาการดำเนินโรคที่หลากหลายและต่างจากผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 อย่างชัดเจน ถึงแม้จะมีอาการและอาการแสดงที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดเหมือนกัน คล้ายคลึงกับรายงานการศึกษาอื่นๆ [13,20,28] จากต่างประเทศที่ใช้การประเมินการตอบสนองต่อตับอ่อนด้วยฮอร์โมนกลูคาγονซึ่งหาได้ยากในประเทศไทย การแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ด้วยระบบ A β classification พบว่าได้ประโยชน์ในการ

พิจารณาหาค่าใช้อินซูลิน โดยจากผลวิจัยในรายงานนี้พบผู้ป่วยกลุ่ม $A-\beta^+$ มากที่สุด (5 รายจาก 12 ราย) และอัตราการหาค่าใช้อินซูลินในกลุ่มนี้ มีอัตราใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่รายงานจากงานวิจัยอื่นๆ จากประเทศสหรัฐอเมริกา [14,48] โดยการแบ่งผู้ป่วยด้วยระบบนี้มีประโยชน์มากกว่าการแบ่งด้วยใช้ลักษณะทางกายภาพ (BMI) อย่างเดียว หรือการใช้เพียงการตรวจพบภูมิต้านทานต่อตับอ่อน แต่เนื่องจากในผู้ป่วยที่นำมาศึกษานี้ ยังไม่มีผู้ป่วยกลุ่มที่เป็น $A+\beta^+$ จึงยังไม่สามารถบอกได้ชัดเจนว่าระหว่างปัจจัยด้านการตรวจพบภูมิต้านทานต่อตับอ่อน (A component) กับความสามารถในการหลั่งอินซูลิน (β component) ปัจจัยใดจะเป็นปัจจัยที่สำคัญกว่าต่อการดำเนินโรคของผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes ในรายงานจากต่างประเทศพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม $A+\beta^+$ มีการดำเนินโรคที่หลากหลาย ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็ยังสามารถหาค่าใช้อินซูลินได้ โดยไม่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดซ้ำ จึงแสดงว่า การพิจารณาเพียงแต่ปัจจัยการตรวจพบภูมิต้านทานต่อตับอ่อน อาจไม่เพียงพอในการทำนายการหาค่าใช้อินซูลินในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เนื่องจากพยาธิกำเนิดของโรคนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด และข้อมูลที่ได้มามีมาจากผู้ป่วยชนชาติแอฟริกัน ในปัจจุบันยังไม่ทราบชัดเจนว่าทำไมภาวะนี้มีแนวโน้มเกิดในเพศชายมากกว่า ดังนั้นในอนาคตจึงน่าจะมีการศึกษาที่ใหญ่มากขึ้นเพื่อดูผลของภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD และการตรวจทางพันธุกรรมในผู้ป่วยชาวไทยว่าจะได้ผลแตกต่างจากการศึกษาในชนชาติอื่นๆหรือไม่

ข้อมูลจากผู้ป่วยชาวไทยนี้น่าจะเป็นประโยชน์ต่อการศึกษาต่อไปในอนาคตถึงพยาธิกำเนิด และการดำเนินโรคว่าแตกต่างกับรายงานในต่างประเทศหรือไม่ นอกจากนี้รายงานนี้ยังแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes สามารถพบได้เรื่อยๆ ในผู้ป่วยชาวไทย ซึ่งเมื่อเทียบกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่มาด้วยภาวะเลือดเป็นกรดอาจอยู่ในอัตราส่วนที่น้อยกว่า แต่ควรคิดถึงภาวะนี้เสมอ เมื่อประเมินผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานครั้งแรกจากภาวะเลือดเป็นกรด การติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วย $A\beta$ classification หลังหายจากภาวะเลือดเป็นกรด มีประโยชน์อย่างมากในการพิจารณาหาค่าใช้อินซูลิน

ข้อเสนอแนะและข้อจำกัดของการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาไปข้างหน้าติดตามการดำเนินโรคเป็นระยะเวลา 12 เดือน ถึงแม้จะเห็นความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยกลุ่ม Ketosis-prone diabetes และผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 แต่ถ้ามีการติดตามผู้ป่วยนานกว่านี้อาจเห็นการดำเนินโรคในกลุ่มอื่นๆ ของ Ketosis-prone diabetes โดยเฉพาะกลุ่ม $A-\beta^-$ ว่ากลุ่มนี้จะจัดอยู่ในกลุ่ม DM Type1B ได้หรือไม่ (โรคเบาหวานชนิดที่ 1 ที่ตรวจไม่พบภูมิต้านทานต่อตับอ่อน) นอกจากนี้การตรวจการกระตุ้นต่อตับอ่อนด้วยอาหารสูตร

มาตรฐานในการศึกษานี้เป็นการตรวจ plasma C-peptide ทุก 30 นาทีตลอดระยะเวลา 120 นาที น่าจะมีการศึกษาเพิ่มเติมว่าถ้าตรวจ stimulated plasma C-peptide เพียงแค่ 1 จุดเวลาคือ 90 หรือ 120 นาที จะสามารถทดแทนการหา peak stimulated plasma C-peptide ได้หรือไม่ เพื่อย่นระยะเวลาและความยุ่งยากในการตรวจนี้ ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการนำไปใช้จริงในทางปฏิบัติ

สำหรับข้อจำกัดของการวิจัยนี้ ที่สำคัญอีกอย่างคือ การพิจารณาการหยุดอินซูลิน ขึ้นอยู่กับการตัดสินใจของแพทย์ผู้ดูแลแต่ละท่านซึ่งในการศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็นแพทย์เฉพาะทางด้านโรคต่อมไร้ท่อและเบาหวานโดยตรง การหยุดใช้อินซูลินในการศึกษานี้ยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจนว่าควรเริ่มหยุดเมื่อใด จึงอาจมีผลกระทบต่ออัตราการหยุดใช้อินซูลินในการศึกษานี้ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยหนึ่งรายในกลุ่ม A- β + ที่ไม่สามารถหยุดอินซูลินได้ อยู่ภายใต้การดูแลของผู้วิจัยหลักเอง ซึ่งยังต้องใช้อินซูลินในปริมาณมาก (100 ยูนิตต่อวัน) ยังคงคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดี จึงน่าจะไม่สามารถหยุดใช้อินซูลินได้จริงๆ ในอนาคตการศึกษาเพื่อดูอัตราการหยุดอินซูลินในผู้ป่วย Ketosis-prone diabetes นี้ควรมีแนวทางในการปรับลดยาอินซูลินและระยะเวลาในการนัดตรวจติดตาม หลังผู้ป่วยหายจากภาวะเลือดเป็นกรดให้ชัดเจน เพื่อให้การวิจัยเป็นไปในทางเดียวกัน

รายการอ้างอิง

- [1] Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29:2739 - 48.
- [2] Westphal SA. The occurrence of diabetic ketoacidosis in non-insulin-dependent diabetes and newly diagnosed diabetic adults. *Am J Med* 1996;101:19–24.
- [3] Kitabchi AE. Ketosis-prone diabetes: a new subgroup of patients with atypical type 1 and type 2 diabetes? *J ClinEndocrinolMetab* 2003;88:5087–9.
- [4] Banerji MA, Chaiken RL, Huey H, Tuomi T, Norin AJ, Mackay IR, et al. GAD antibody–negative NIDDM in adult black subjects with diabetic ketoacidosis and increased frequency of human leukocyte antigen DR3 and DR4: Flatbush diabetes. *Diabetes* 1994;43:741–5.
- [5] Balasubramanyam A, Zern JW, Hyman DJ, Pavlik V. New profiles of diabetic ketoacidosis: type 1 vs type 2 diabetes and the effect of ethnicity. *Arch Intern Med* 1999;159:2317–22.
- [6] Yamada K, Nonaka K. Diabetic ketoacidosis in young obese Japanese men [Letter]. *Diabetes Care* 1996;19:671.
- [7] Yan SH, Sheu WH, Song YM, Tseng LN. The occurrence of diabetic ketoacidosis in adults. *Intern Med* 2000;39:10-4.
- [8] Tan KC, Mackay IR, Zimmet PZ, Hawkins BR, Lam KS. Metabolic and immunologic features of Chinese patients with atypical diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000;23:335-8.

- [9] Thewjitcharoen Y., Sunthornyothin S. Clinical characteristics of diabetic ketoacidosis in adult patients. *Diabetes Res ClinPract* 2010;90:e43-5.
- [10] Thewjitcharoen Y., Sunthornyothin S. Clinical characteristics of diabetic ketoacidosis in Thai adult patients. *Chula Med J* 2011;24:13-21.
- [11] Umpierrez GE, Davis SN. Diabetic ketoacidosis in type 2 diabetes mellitus – pathophysiology and clinical presentation. *Nat ClinPractEndocrinolMetab* 2007;3:730-1.
- [12] Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, Maldonado M. Syndromes of Ketosis-Prone Diabetes Mellitus. *Endocr Rev* 2008;29:292 - 302.
- [13] Maldonado M, Hampe CS, Gaur LK, D’Amico S, Iyer D, Hammerle LP, et al. Ketosis-prone diabetes: dissection of a heterogeneous syndrome using an immunogenetic and beta-cell functional classification, prospective analysis, and clinical outcomes. *JClinEndocrinolMetab* 2003;88:5090–8.
- [14] Umpierrez GE, Smiley D, Kitabchi AE. Ketosis-prone type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2006;144:350-7.
- [15] Balasubramanyam A, Yajnik C, Tandon N. Non-traditional forms of diabetes worldwide: Implications for translational investigation. In R.P. Robertson [ed.] *Translational Endocrinology & Metabolism* Volume 2, pp. 43–67. The Endocrine Society, 2011
- [16] Sobngwi E, Vexiau P, Levy V, Gautier JF. Metabolic and immunogenetic prediction of long-term insulin remission in African patients with atypical diabetes. *Diabet Med* 2002;19,832–5.

- [17] Sobngwi E, Gautier JF. Adult-onset idiopathic Type I or ketosis-prone Type II diabetes. evidence to revisit diabetes classification. *Diabetologia* 2002;45,283–5.
- [18] Balasubramanyam A, Garza G, Rodriguez L, Hampe CS, Gaur L, Lemmark A, et al. Accuracy and predictive value of classification schemes for ketosis-prone diabetes. *Diabetes Care* 2006;29,2575–9.
- [19] Nagasaka S, Ishikawa S, Itabashi N, Rokkaku K, Saito T. Ketoacidosis-onset Type 2 diabetes in Japanese. Association with the widespread distribution of soft drinks and vending machines. *Diabetes Care* 1998;21,1376–8.
- [20] Maldonado MR, Otiniano ME, Lee R, Rodriguez L, Balasubramanyam A. Ethnic differences in β -cell functional reserve and clinical features in patients with ketosis-prone diabetes. *Diabetes Care* 2003;26, 2469-75.
- [21] Dodu SR. Diabetes in the tropics. *Br Med J* 1967;2:747–50.
- [22] Winter WE, Maclaren NK, Riley WJ, Clarke DW, Kappy MS, Spillar RP. Maturity-onset diabetes of youth in black Americans. *N Engl J Med* 1987;316, 285–91.
- [23] Umpierrez GE, Casals MM, Gebhart SP, Mixon PS, Clark WS, Phillips LS. Diabetic ketoacidosis in obese African–Americans. *Diabetes* 1995;44,790–5.
- [24] Pinero-Pilona A, Litonjua P, Aviles-Santa L, Raskin P. Idiopathic Type 1 diabetes in Dallas, Texas: a 5-year experience. *Diabetes Care* 2001;24,1014–8.
- [25] Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Zeitler PS. Diabetic ketoacidosis among obese African–American adolescents with NIDDM. *Diabetes Care* 1997;20, 484–6.
- [26] Maldonado MR, Otiniano ME, Lee R, Rodriguez L, Balasubramanyam A. Characteristics of ketosis-prone diabetes in a multiethnic indigent community. *Ethn Dis* 2004;14,243–9.

- [27] Ramos-Roman MA, Pinero-Pilona A, Adams-Huet B, Raskin P. Comparison of Type 1, Type 2, and atypical ketosis-prone diabetes at 4 years of diabetes duration. *J Diabetes Complications* 2006;20, 137–44.
- [28] Kim MK, Lee SH, Kim JH, Lee JI, Kim JH, Jang EH, et al. Clinical characteristics of Korean patients with new-onset diabetes presenting with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Res ClinPract* 2009;85:e8–11.
- [29] Banerji MA, Chaiken RL, Lebovitz HE. Long-term normoglycemic remission in black newly diagnosed NIDDM subjects. *Diabetes* 1996;45,337–41.
- [30] Mauvais-Jarvis F, Sobngwi E, Porcher R, RivelineJP, Kevorkian JP, Vaisse C, et al. Ketosis-prone Type 2 diabetes in patients of sub-Saharan African origin: clinical pathophysiology and natural history of β -cell dysfunction and insulin resistance. *Diabetes* 2004;53,645–53.
- [31] Umpierrez GE, Clark WS, Steen MT. Sulfonylurea treatment prevents recurrence of hyperglycemia in obese African–American patients with a history of hyperglycemic crises. *Diabetes Care* 1997;20,479–83.
- [32] Maldonado MR, OtinianoME, Cheema F, Rodriguez L, Balasubramanyam A. Factors associated with insulin discontinuation in subjects with ketosis-prone diabetes but preserved beta-cell function. *Diabet Med* 2005;22:1744–50.
- [33] Hsin Yu E, Guo HR, Wu TJ. Factors associated with discontinuing insulin therapy after diabetic ketoacidosis in adult diabetic patients. *Diabet Med* 2001;18:895–9.
- [34] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes -2013. *Diabetes Care* 2013;33:S11–61.

- [35] Sobngwi E, Choukem SP, Agbalika F, Blondeau B, Fetita LS, Lebbe C, et al. Ketosis-prone Type 2 diabetes mellitus and human herpesvirus 8 infection in sub-Saharan Africans. *JAMA* 2008;299,2770–6.
- [36] Yki-Jarvinen H. Glucose toxicity. *Endocr Rev* 1992;13:415-31.
- [37] Sobngwi E, Gautier JF, Kevorkian JP, Villette JM, Riveline JP, Zhang S, et al. High prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency without gene mutation suggests a novel genetic mechanism predisposing to ketosis-prone diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4446 -51.
- [38] Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008;371:64-74.
- [39] Mauvais-Jarvis F, Smith SB, Le May C, Leal SM, Gautier JF, Molokhia M, et al. PAX4 gene variations predispose to ketosis-prone diabetes. *Hum Mol Genet* 2004;13:3151-9.
- [40] Shimajiri Y, Sanke T, Furuta H, Hanabusa T, Nakagawa T, Fujitani Y, et al. A missense mutation of Pax4 gene [R121W] is associated with type 2 diabetes in Japanese. *Diabetes* 2001;50:2864-9.
- [41] Plengvidhya N, Kooptiwut S, Songtawee N, Doi A, Furuta H, Nishi M, et al. PAX4 mutations in Thais with maturity onset diabetes of the young. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2821–6.
- [42] Hermann R, Mantere J, Lipponen K, Veijola R, Soltesz G, Otonkoski T, et al. Lack of association of PAX4 gene with type 1 diabetes in the Finnish and Hungarian populations. *Diabetes* 2005;54:2816-9.

- [43] Zhang Y, Xiao X, Liu Y, Zhu X, Wenhui L, Li N, et al. The association of the PAX4 gene with type 1 diabetes in Han Chinese. *Diabetes Res ClinPract* 2008;81:365-9.
- [44] Choukem SP, Sobngwi E, Boudou P, Fetita LS, Porcher R, Ibrahim F, et al. β - and α -Cell dysfunctions in Africans with ketosis-prone atypical diabetes during near-normoglycemic remission. *Diabetes Care* 2013;36:118-23.
- [45] Lefebvre P. Ketosis-prone atypical diabetes: glucagon is there, too. *Diabetes Care* 2013;36:8-10.
- [46] Poitout V, Briaud I, Kelpe C, Hagman D: Gluco-lipototoxicity of the pancreatic beta cell. *Ann Endocrinol* 2004;65:37-41.
- [47] Umpierrez GE, Smiley D, Robalino G, Peng L, Gosmanov AR, Kitabchi AE. Lack of lipotoxicity effect on β -cell dysfunction in ketosis-prone Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33, 626–31.
- [48] Smiley D, Chandra P, Umpierrez GE. Update on diagnosis, pathogenesis and management of ketosis-prone Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Management* 2011;1:589-600.
- [49] Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Position Statement Executive Summary: Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34:e61-e99.
- [50] Greenbaum CJ, Mandrup-Poulsen T, Mcgee PF, Battelino T, Hasstert B, Ludvigsson J, et al. Mixed-Meal Tolerance Test versus Glucagon stimulation test for the assessment of beta-cell function in therapeutic trials in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31:1966-71.

[51] Bingley PJ. Clinical applications of diabetes antibody testing. *J ClinEndocrinolMetab* 2010;95:25–33.

[52] Törn C, Mueller PW, Schlosser M, Bonifacio E, Bingley PJ. Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and islet antigen-2. *Diabetologia* 2008;51:846-52.

ภาคผนวก

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย การศึกษาความสามารถของการหลังอินซูลินจากตับอ่อนในผู้ป่วยเบาหวานที่เสี่ยงต่อภาวะเลือดเป็นกรดและผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่หนึ่ง โดยประเมินระดับซีเปปไทด์ที่ระดับสูงสุดหลังการกระตุ้นด้วยอาหารสูตรมาตรฐาน

ผู้สนับสนุนการวิจัย

หน่วยต่อมไร้ท่อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ นายแพทย์ศพล เตียวจิตต์เจริญ

ที่อยู่ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ที่ทำงาน 02-2564246 เบอร์โทรศัพท์มือถือ 089-4521100

แพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สารัช สุนทรโยธิน

ที่อยู่ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ที่ทำงาน 02-2564246

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดเป็นกรดจากโรคเบาหวาน ซึ่งอาจจัดอยู่ในกลุ่มโรคเบาหวานชนิดพิเศษที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดได้ง่าย ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

โรคเบาหวานในผู้ใหญ่ที่มาด้วยอาการเลือดเป็นกรดเป็นภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันที่พบได้น้อยในโรคเบาหวานในผู้ใหญ่ จากการศึกษาในต่างประเทศพบว่าผู้ป่วยบางรายสามารถหยุดยาอินซูลินได้หลังติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไปในระยะยาว แต่บางรายต้องใช้ยาอินซูลินตลอดชีวิตเพื่อคุมระดับน้ำตาลในเลือด เนื่องจากภาวะแทรกซ้อนนี้พบได้น้อยมากในผู้ป่วยเบาหวานในผู้ใหญ่ และปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการดำเนินโรคของภาวะนี้ในคนไทย การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาแรกที่จะช่วยทำให้เข้าใจการดำเนินโรคของภาวะแทรกซ้อนนี้ได้ และอาจนำไปสู่การรักษาและการป้องกันภาวะแทรกซ้อนนี้ในอนาคต

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือ เพื่อศึกษาลักษณะการดำเนินโรคของโรคเบาหวานในผู้ใหญ่ที่มาด้วยอาการเลือดเป็นกรดจากโรคเบาหวาน เนื่องจากภาวะดังกล่าวเป็นภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันที่พบได้น้อยในโรคเบาหวานในผู้ใหญ่ จำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ กำหนดเบื้องต้นขั้นต่ำที่ 11 รายในผู้ป่วยกลุ่มที่สงสัยเป็นโรคเบาหวานที่เลือดเป็นกรดง่าย เทียบกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ทั่วไป จำนวน 11 ราย

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอตรวจเลือดของท่านหลังจากออกจากโรงพยาบาลโดย ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมาย ทุก 6 เดือน เป็นระยะเวลารวม 1 ปี (รวมการตรวจเลือดทั้งหมด 3 ครั้งในช่วงระยะเวลา 1 ปีนี้) เพื่อตรวจสอบสุขภาพร่างกายอย่างละเอียด ประเมินผลทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของตับอ่อนโดยการตรวจความสามารถของการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินจากตับอ่อนหลังรับประทานอาหารเหลวตัวอย่าง โดยมีการดูแลตรวจจากสายหลอดเลือดที่คาไว้ที่หลังแขนของท่านทุก 30 นาทีหลังดื่มอาหารเหลวตัวอย่าง เป็นจำนวน 5 ครั้ง จนครบ 2 ชั่วโมง รวมปริมาณตัวอย่างเลือดที่ใช้ประมาณ 20 มิลลิลิตรในแต่ละครั้งที่มาทดสอบ

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ท่านมีโอกาที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ช้ำจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืด และโอกาที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจจะทำให้ท่านได้รับการติดตามรักษาโรคเบาหวานอย่างต่อเนื่อง แต่ไม่ได้รับรองว่าท่านจะสามารถหยุดใช้ยาอินซูลินได้ เนื่องจากการศึกษานี้เป็นเพียงการติดตามการดำเนินโรคของภาวะเป็นกรดในเลือดจากโรคเบาหวาน การรักษาโรคเบาหวานยังคงขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ประจำตัวท่าน

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่นๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที หากพิสูจน์ได้ว่าท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอมไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถ

ติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ นายแพทย์ศพล เตียวจิตต์เจริญ ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ค่าใช้จ่ายอื่นที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยคือ ค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด รวมทั้งค่าเดินทางตามความถี่ที่ท่านได้มาพบแพทย์

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

ท่านจะได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย แต่ท่านจะได้รับค่าเดินทางและเงินชดเชยการสูญเสียรายได้ หรือความไม่สะดวก ไม่สบาย ในการมาพบแพทย์ทุกครั้ง ครั้งละ 300 บาท รวมทั้งหมด 5 ครั้งตลอดโครงการวิจัยนี้ในช่วง 2 ปี

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอลงตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวตนท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชนในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ หน่วยต่อมไร้ท่อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม ข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบ โรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านจะได้โอกาสในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง การศึกษาความสามารถของการหลังอินซูลินจากตับอ่อนในผู้ป่วยเบาหวานที่เสี่ยงต่อภาวะเลือดเป็นกรดและผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่หนึ่ง โดยประเมินระดับซีเปปไทด์ที่ระดับสูงสุด หลังการกระตุ้นด้วยอาหารสูตรมาตรฐาน

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า ที่อยู่

..... ได้

อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่ 5 พฤศจิกายน 2553 และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

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

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย แต่จะไม่ได้รับการชดเชยค่าเสียหายใดๆ

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอ ยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบ ทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและ สามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและใน คอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัย ด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

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

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึง ประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจาก การวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

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

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

Case No. _____

Case Record Form : Ketosis-Prone Diabetes
--

Demographic Data

Case No. _____

Date of Admission _____

Sex Male Female Age _____

Address _____

Contact number _____

Onset of DM New-onset Previously diagnosed DM*In case of previously diagnosed DM*Type of DM Type1 Type2 Miscellaneous Unknown

Duration of DM _____

Previous Treatment of DM

 OHA, Specify _____ Duration _____ Insulin, Specify _____ Duration _____ Diet controlFamily History of DM Yes, _____ NoCo-morbidity None Yes, _____**Clinical History**Height _____ cm Weight _____ kg BMI _____ kg/m²

Precipitating factor of DKA None Omission of Insulin
 Infection, specify _____
 Other, _____

Laboratory Investigations

Initial plasma glucose _____ mg/dl

Blood pH _____ HCO₃ _____

HbA1C _____

Anti-GAD Positive Negative

Other antibodies, _____ Positive Negative

Tests after resolution of DKA within 2 weeks

Date of Testing _____

Height _____ cm Weight _____ kg BMI _____ kg/m²

Mixed Meal Tolerance Test

	0	30	60	90	120
Time (min)					
Plasma glucose (mg/dl)	_____	_____	_____	_____	_____
C-peptide level (ng/ml)	_____	_____	_____	_____	_____
Treatment at time of testing	_____				
HbA1C	_____				

Note:

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นายแพทย์ ยศพล เตียวจิตต์เจริญ
 วันเกิด 29 ตุลาคม พ.ศ. 2524 จังหวัดกรุงเทพมหานคร
 สถานภาพ โสด
 ที่อยู่ บ้านเลขที่ 145/8 ถนนเจริญเมือง เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
 เบอร์โทรศัพท์ 02-2156613

การศึกษา

ประถมศึกษา	พ.ศ. 2530-2535	โรงเรียนสีตบุตรบำรุง กรุงเทพมหานคร
มัธยมศึกษา	พ.ศ. 2536-2540	โรงเรียนเทพศิรินทร์ กรุงเทพมหานคร
อุดมศึกษา	พ.ศ. 2541-2546	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
แพทย์ใช้ทุน/แพทย์พี่เลี้ยง	พ.ศ. 2547-2548	โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร์ อำเภอมือง จังหวัดปราจีนบุรี
แพทย์ประจำบ้าน	พ.ศ. 2552-2554	ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติการทำงาน

- พ.ศ. 2547 แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร์
ปราจีนบุรี
- พ.ศ. 2548-2551 แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป โรงพยาบาลเทพธารินทร์
กรุงเทพมหานคร
- พ.ศ. 2552-2554 แพทย์ประจำบ้าน แผนกอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- พ.ศ. 2554-2556 แพทย์ประจำบ้านต่อยอด หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์