

การศึกษาพยาธิสรีรวิทยาของผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลิน
ที่เริ่มมีอาการก่อนอายุ 30 ปี โดยใช้เทคนิคกลูโคสแคลมป์

นายอานนท์ วงศ์กิตติรักษ์



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2540

ISBN 974-639-145-3

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

THE STUDY OF PATHOPHYSIOLOGY OF
NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS PATIENTS
WITH ONSET BEFORE 30 YEARS OF AGE BY USING THE GLUCOSE CLAMP TECHNIQUE

Mr. Arnon Wongkittiruk

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

Department of Medicine

Graduate School

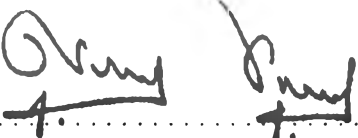
Chulalongkorn University

Academic Year 1997

ISBN 974-639-145-3


หัวข้อวิทยานิพนธ์ : การศึกษาพยาธิสรีรวิทยาของผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่เริ่มมีอาการก่อนอายุ 30 ปี โดยใช้เทคนิคกลูโคสแคลมป์
โดย : นายอานนท์ วงศ์กิตติรักษ์
ภาควิชา : อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา : อาจารย์นายแพทย์สมพงษ์ สุวรรณวัลย์กร

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต


.....
(ศาสตราจารย์นายแพทย์ศุภวัฒน์ ชุตินวงศ์)
คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


.....
(รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงเดือนฉาย ชยานนท์)
ประธานกรรมการ


.....
(อาจารย์นายแพทย์สมพงษ์ สุวรรณวัลย์กร)
อาจารย์ที่ปรึกษา


.....
(รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุนิษฐ์ จันทร์ประเสริฐ)
กรรมการ


.....
(ศาสตราจารย์นายแพทย์กัมมันต์ พันธุมจินดา)
กรรมการ

อานนท์ วงศ์กิตติรักษ์ : การศึกษาพยาธิสรีรวิทยาของผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่เริ่มมีอาการ ก่อนอายุ 30 ปี โดยใช้เทคนิคกลูโคสแคลมป์ (THE STUDY OF PATHOPHYSIOLOGY OF NON- INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS PATIENTS WITH ONSET BEFORE 30 YEARS OF AGE BY USING THE GLUCOSE CLAMP TECHNIQUE) อ. ที่ปรึกษา : อ.นพ.สมพงษ์ สุวรรณวัลย์กร, 62 หน้า. ISBN 974-639-145-3.

วัตถุประสงค์ เพื่อวัดปริมาณการตอบสนองของอินซูลินต่อภาวะน้ำตาลในเลือดสูง, ความไวต่ออินซูลินและอัตราเมตาบอลิซึมของกลูโคสในผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่เริ่มมีอาการตั้งแต่อายุน้อยเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน โดยการใช้เทคนิคกลูโคสแคลมป์

วิธีการวิจัย ผู้ป่วยเบาหวานที่เริ่มมีอาการก่อนอายุ 30 ปีและกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้เป็นเบาหวานและไม่มีประวัติครอบครัวเป็นเบาหวานซึ่งได้รับการเลือกให้มีความใกล้เคียงกันในด้านอายุและดัชนีมวลกาย ได้รับการตรวจด้วยเทคนิคกลูโคสแคลมป์ โดยเริ่มด้วยฮัยเปอร์กลัยซีมีคแคลมป์โดยการให้สารละลายกลูโคสเข้าเส้นเพื่อให้น้ำตาลในเลือดสูง 200-250 มก/ดล เป็นเวลา 1 ชั่วโมง แล้วต่อยกด้วยยูกลัยซีมีคแคลมป์โดยการให้อินซูลินและกลูโคสเพื่อให้อัตราน้ำตาลอยู่ในช่วง 80-120 มก/ดล เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ซึ่งระหว่างนี้จะเจาะเลือดเพื่อหาระดับกลูโคสและอินซูลินซึ่งนำไปใช้คำนวณค่าที่ต้องการทราบ

ผลการวิจัย ผู้ป่วยเบาหวาน 10 รายและกลุ่มควบคุม 10 รายได้รับการตรวจ ผู้ป่วยเบาหวาน 2 ราย มีหินปูนในตับอ่อน ผู้ป่วยเบาหวานมีค่าอินซูลินในพลาสมาขณะอดอาหารมากเป็น 2 เท่าของกลุ่มควบคุม (14.6 ± 5.4 กับ $7.3 \pm 3.7 \mu\text{U/ml}$, $p=0.01$) การตอบสนองของอินซูลินต่อภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในผู้ป่วยเบาหวานมีน้อยกว่ากลุ่มควบคุม (20.1 ± 12.1 กับ $55.7 \pm 43.2 \mu\text{U/ml}$, $p < 0.01$) ผู้ป่วยเบาหวานมีค่าความไวต่ออินซูลิน เป็น 1 ใน 4, และอัตราเมตาบอลิซึมของกลูโคสเป็น 1 ใน 3 ของค่าของกลุ่มควบคุม (6.2 ± 4.1 กับ $26.0 \pm 21.8 \text{ mg/(kg.min) per } \mu\text{U/ml} \times 100$, $p < 0.01$ และ 4.0 ± 3.1 กับ $12.3 \pm 5.8 \text{ mg/(kg.min)}$, $p = 0.001$ ตามลำดับ) ผู้ป่วยเบาหวาน 2 รายที่มีหินปูนในตับอ่อนไม่แสดงความแตกต่างที่ชัดเจนของค่าต่างๆ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยเบาหวานคนอื่น

สรุป พยาธิสรีรวิทยาของผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่เริ่มมีอาการก่อนอายุ 30 ปี แสดงลักษณะโดยมีการต้านอินซูลินร่วมกับมีความบกพร่องในการหลั่งอินซูลิน

ภาควิชา.....
อายุรศาสตร์.....
สาขาวิชา.....
ปีการศึกษา ๒๕๔๐.....

ลายมือชื่อนิสิต.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

C 745320 : MAJOR MEDICINE (ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM)

KEY WORD:

NON – INSULIN - DEPENDENT DIABETES MELLITUS / PATHOPHYSIOLOGY / GLUCOSE CLAMP
TECHNIQUE

ARNON WONGKITTIRUK : THE STUDY OF PATHOPHYSIOLOGY OF NON-INSULIN-DEPENDENT
DIABETES MELLITUS PATIENTS WITH ONSET BEFORE 30 YEARS OF AGE BY USING THE
GLUCOSE CLAMP TECHNIQUE. THESIS ADVISOR : SOMPONG SUWANWALAIKORN , MD.
62 pp. ISBN 974-639-145-3.

OBJECTIVE To quantify insulin reponse to hyperglycemia, insulin sensitivity and glucose metabolism in non-insulin-dependent diabetic patients with juvenile onset compared with non-diabetic subjects by using the glucose clamp technique.

METHODS Diabetic patients with onset before 30 years of age and non-diabetic control subjects without a family history of diabetes which were well matched for their age and body mass indices were examined by using the glucose clamp technique. Hyperglycemic clamp was performed by infusing glucose solution to maintain hyperglycemic level of 200-250 mg/dl for 1 hour. Euglycemic clamp was performed by infusing insulin and variable rates of glucose to maintain euglycemic level of 80-120 mg/dl. Blood samples were collected for measurements of glucose and insulin which were used for evaluation of various parameters.

RESULTS Ten diabetics and 10 controls were examined. Two diabetics had pancreatic calcification. The diabetics had 2-fold more fasting plasma insulin concentration than the controls (14.6±5.4 VS 7.3±3.7µU/ml,p=0.01). Insulin responses to hyperglycemia in the diabetics were less than that seen in the controls (20.1±12.1 VS 55.7±43.2µU/ml, p<0.01). The diabetics had only one-fourth of insulin sensitivity and one-third of glucose metabolism of the controls' parameters (6.2±4.1 VS 26.0±21.8mg/(kg.min) per µU/mlx100, p<0.01 and 4.0±3.1 VS 12.3±5.8mg/(kg.min), p=0.001,respectively). The two calcified-pancreatic diabetics did not show any distinct characteristics in all parameters compared with other diabetics.

CONCLUSIONS The pathophysiology of non-insulin-dependent diabetic patients with onset before 30 years of age is characterized by insulin resistance as well as impaired insulin secretion.

ภาควิชา.....
อาจารย์.....

ลายมือชื่อนิสิต.....
นาย.....

สาขาวิชา.....
อาจารย์.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
นาย.....

ปีการศึกษา.....
๒๕๔๐

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
นาย.....

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยความกรุณาและความช่วยเหลืออย่างดียิ่งจากหลายฝ่ายด้วยกัน ผู้เขียนขอกราบขอบพระคุณและขอบคุณทุกท่านที่มีรายนามต่อไปนี้

อาจารย์นายแพทย์สมพงษ์ สุวรรณวัลย์กร อาจารย์ที่ปรึกษาที่ให้คำแนะนำและช่วยเหลืออย่างดีมาตลอด

รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุนิทยั จันทร์ประเสริฐ หัวหน้าหน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึมที่ให้การสนับสนุนและให้คำแนะนำ

ศาสตราจารย์นายแพทย์กัมมันต์ พันธุมจินดา ประธานคณะกรรมการบัณฑิตศึกษาที่ให้การสนับสนุนและให้คำแนะนำ

แพทย์หญิงขวัญใจ วงศ์กิตติรักษ์ และแพทย์หญิงนันทพร เมฆสวัสดิชัย แห่งโรงพยาบาลพระพุทธบาทที่ให้ความช่วยเหลือหาผู้ป่วยสำหรับการวิจัย

ผู้ป่วยโรคเบาหวาน และอาสาสมัครทุกท่านที่ให้ทำการตรวจวิจัย

คุณมิ่งขวัญ วงศ์กิตติรักษ์ ผู้ช่วยทำการวิจัย

คุณไศภิตศจี ปสาทรัตน์ ผู้ช่วยตรวจระดับกลูโคส

พันตรีหญิงวัลย์ลักษณ์ อิศวกุล ผู้ช่วยตรวจระดับอินซูลิน

บริษัท ไบเออร์ (ประเทศไทย) จำกัด ผู้ให้การสนับสนุนเครื่องตรวจน้ำตาลขนาดเล็ก

นายแพทย์ศักดิ์ชัย วงศ์กิตติรักษ์ ผู้ช่วยการพิมพ์วิทยานิพนธ์

ครูอาจารย์ผู้ประสาขาวิชาให้ผู้เขียน และบิดามารดาผู้ให้การสนับสนุนการศึกษาตลอดมา



สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ซ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฅ
สารบัญรูป.....	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฎ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
2. บริบทศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	6
3. วิธีการวิจัย.....	17
4. ผลการวิจัย.....	22
5. อภิปรายผลการวิจัย.....	43
6. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	50
รายการอ้างอิง.....	52
ประวัติผู้เขียน.....	62

สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 1	ลักษณะของผู้ป่วยเบาหวาน.....	22
ตารางที่ 2	ลักษณะของกลุ่มควบคุม.....	23
ตารางที่ 3	HYPERGLYCEMIC CLAMP RESULTS IN DIABETIC PATIENTS....	24
ตารางที่ 4	HYPERGLYCEMIC CLAMP RESULTS IN NORMAL SUBJECTS...	25
ตารางที่ 5	EUGLYCEMIC CLAMP RESULTS IN DIABETIC PATIENTS.....	26
ตารางที่ 6	EUGLYCEMIC CLAMP RESULTS IN NORMAL SUBJECTS.....	27

สารบัญแผนภูมิ

		หน้า
แผนภูมิที่ 1	แผนภูมิเปรียบเทียบ อายุของผู้ป่วยเบาหวานกับกลุ่มควบคุม.....	28
แผนภูมิที่ 2	แผนภูมิเปรียบเทียบ BMI ของผู้ป่วยเบาหวานกับกลุ่มควบคุม.....	29
แผนภูมิที่ 3	แผนภูมิเปรียบเทียบ FASTING PLASMA INSULIN CONCENTRATION ของผู้ป่วยเบาหวานกับกลุ่มควบคุม.....	30
แผนภูมิที่ 4	แผนภูมิเปรียบเทียบ INSULIN RESPONSE TO HYPERGLYCEMIA ของผู้ป่วยเบาหวานกับกลุ่มควบคุม.....	31
แผนภูมิที่ 5	แผนภูมิเปรียบเทียบ INSULIN SENSITIVITY ของผู้ป่วยเบาหวานกับ กลุ่มควบคุม.....	32
แผนภูมิที่ 6	แผนภูมิเปรียบเทียบ GLUCOSE METABOLISM RATE ของผู้ป่วย เบาหวานกับกลุ่มควบคุม.....	33
แผนภูมิที่ 7	แผนภูมิเปรียบเทียบ FASTING PLASMA INSULIN CONCENTRATION ของผู้ป่วย CALCIFIED กับ NON-CALCIFIED PANCREAS.....	34
แผนภูมิที่ 8	แผนภูมิเปรียบเทียบ INSULIN RESPONSE TO HYPERGLYCEMIA ของผู้ป่วย CALCIFIED กับ NON-CALCIFIED PANCREAS.....	35
แผนภูมิที่ 9	แผนภูมิเปรียบเทียบ INSULIN SENSITIVITY ของผู้ป่วย CALCIFIED กับ NON-CALCIFIED PANCREAS.....	36
แผนภูมิที่ 10	แผนภูมิเปรียบเทียบ GLUCOSE GLUCOSE METABOLISM RATE ของ ผู้ป่วย CALCIFIED กับ NON-CALCIFIED PANCREAS.....	37
แผนภูมิที่ 11	แผนภูมิแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง GLUCOSE METABOLISM RATE กับ BMI ของผู้ป่วยเบาหวาน.....	38
แผนภูมิที่ 12	แผนภูมิแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง GLUCOSE METABOLISM RATE กับ BMI ของคนปกติ.....	39
แผนภูมิที่ 13	แผนภูมิแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง INSULIN SENSITIVITY กับระยะเวลา ที่เป็นเบาหวาน.....	40

สารบัญรูป

	หน้า
รูปที่ 1 ผู้ป่วยรายที่ 3 และเอ็กซเรย์แสดงหินปูนในตับอ่อน.....	41
รูปที่ 2 ผู้ป่วยรายที่ 8 และเอ็กซเรย์แสดงหินปูนในตับอ่อน.....	42

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

ADA	=	American Diabetes Association
BMI	=	body mass index
DKA	=	diabetic ketoacidosis
FCPD	=	fibrocalculous pancreatic diabetes
I	=	insulin response to hyperglycemia
IDDM	=	insulin-dependent diabetes mellitus
kg	=	kilogram
M	=	metabolism
M/I	=	insulin sensitivity
m	=	metre
mg	=	milligram
min	=	minute
ml	=	millilitre
MRDM	=	malnutrition-related diabetes mellitus
NIDDM	=	non- insulin-dependent diabetes mellitus
OHA	=	oral hypoglycemic agent
p	=	probability
PDPD	=	protein-deficient pancreatic diabetes
r	=	correlation coefficient
SD	=	standard deviation
U	=	unit
VS	=	versus
μ	=	micro