

รายงานการวิจัย

การประเมินภาวะดื้ออินซูลิน การทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อน และระดับไขมันในเลือด
ในหญิงมีครรภ์ปกติและหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์
เพื่อทำนายผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก

Assessment of insulin resistance, beta cell function, and lipid levels
in normal pregnant women and women with gestational diabetes mellitus
to predict maternal and fetal outcomes

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ วีรพันธุ์ ใจจิรกรกิจ และคณะ

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สาขาวิชาต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากเงินงบประมาณแผ่นดิน ประจำปีงบประมาณ 2549
คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ รศ. นพ. วิทยา ศรีตามา รศ. นพ. สมพงษ์ สุวรรณวัลย์กร และ รศ. นพ. ชีระ-
พงศ์ เจริญวิทย์ ที่ปรึกษาโครงการวิจัย ขอขอบคุณ พญ. ทิพาพร ธาระวนิช รศ. พญ. พรรชนมณจรรย์
อุซชิน เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการชั้น 4 เจ้าหน้าที่ชั้น 9 ตึกกปร. เจ้าหน้าที่หน่วยเวชศาสตร์มารดา
และทารกในครรภ์ ตึกนวมินทรราชินี ชั้น 11 ที่ให้ความร่วมมือในการทำวิจัย ขอขอบคุณคุณประไพ
ศรีสวัสดิ์ในการวัดระดับฮอร์โมน ขอขอบคุณ คุณชนัดดา ระดาฤทธิ นพ. ชีระ ชินชนะ พญ. นฤพร
โชครุ่งวานนท์ คุณวาณี เปล่งพาณิชย์ คุณวรกมล แน่นอุดร และคุณกรรณิการ์ เกตุภู ที่ช่วยเหลือใน
การเก็บรวบรวมข้อมูลเป็นอย่างดี และขอขอบคุณคุณอากาศกรณ์ การินทร์ ที่ช่วยเหลือในการทำ
บัญชีโครงการวิจัย



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อภาษาไทย

โรคเบาหวานที่พบขณะตั้งครรภ์ มีความเกี่ยวข้องกับภาวะแทรกซ้อนต่อมารดาและทารก กลไกการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ เกิดจากการที่ร่างกายผลิตอินซูลินออกมาได้ไม่เพียงพอกับความต้องการของร่างกาย ร่วมกับการที่ร่างกายมีภาวะคืออินซูลินมากขึ้นขณะตั้งครรภ์ การวินิจฉัยโรคเบาหวานที่พบขณะตั้งครรภ์ในปัจจุบัน อาศัยการตรวจระดับน้ำตาลในเลือดหลังการทำ oral glucose tolerance test (OGTT) การศึกษานี้ ต้องการศึกษาว่าการประเมินภาวะคืออินซูลิน โดยการตรวจระดับน้ำตาลและระดับอินซูลินในเลือดในช่วงอดอาหารและคำนวณภาวะคืออินซูลิน และการตรวจระดับไขมันในเลือดสามารถใช้พยากรณ์ผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารกได้หรือไม่ ทั้งในหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์และหญิงตั้งครรภ์ปกติ

หญิงตั้งครรภ์จำนวน 538 ราย ได้รับการทำ OGTT และตรวจพบเป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์จำนวน 172 ราย (32.0%) กลุ่มที่เป็นเบาหวานมีระดับน้ำตาลที่ต้งต้น, 1, 2, และ 3 ชั่วโมง ระดับอินซูลิน การคำนวณภาวะคืออินซูลิน โดยวิธี HOMA1IR, HOMA2IR และ QUICKI สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้เป็นอย่างมีนัยสำคัญ การประเมินการทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อน โดยวิธี HOMA%B ระดับไตรกลีเซอไรด์และ สัดส่วนไตรกลีเซอไรด์ต่อ HDL cholesterol สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้เป็นอย่างมีนัยสำคัญด้วยเช่นกัน

เมื่อเปรียบเทียบผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก พบว่ากลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ มีอัตราการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง และเกิด placenta previa มากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญ สำหรับภาวะแทรกซ้อนของทารก พบโอกาสเกิด hypoglycemia มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ สำหรับภาวะ macrosomia พบมีมากกว่าแต่ยังไม่ถึงนัยสำคัญ ($P = 0.06$)

เมื่อนำภาวะคืออินซูลิน คำนวณ โดยวิธี HOMA1IR มาแบ่งหญิงตั้งครรภ์ทั้งหมดตาม quartile พบว่า quartile ที่มีภาวะคืออินซูลินสูงที่สุด มีความเสี่ยงต่อการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง และการเกิด mild preeclampsia มากกว่ากลุ่ม quartile ที่มีภาวะคืออินซูลินต่ำที่สุดอย่างมีนัยสำคัญ และทารกที่เกิดจากมารดาที่มีค่า HOMA1IR ใน quartile ที่คืออินซูลินสูงที่สุดมีความเสี่ยงต่อการเกิด macrosomia มากกว่าทารกที่เกิดจากมารดาที่มีค่า HOMA1IR ใน quartile ต่ำกว่าด้วย

เมื่อนำค่า HOMA1IR เฉพาะในหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์มาแบ่งเป็น quartile พบว่าความเสี่ยงของมารดาต่อการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง และความเสี่ยงของการเกิด mild preeclampsia แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน นอกจากนี้ พบว่าทารกที่เกิดจากมารดาที่มีค่า HOMA1IR ใน quartile ที่คืออินซูลินสูงที่สุด มีความเสี่ยงต่อการเกิด hypoglycemia มากกว่าทารกที่เกิดจากมารดาที่มีค่า HOMA1IR ใน quartile ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญด้วย

การประเมินภาวะคืออินซูลิน คำนวณ โดยวิธี HOMA1IR เป็นวิธีใหม่ที่สามารถใช้ในการพยากรณ์ความเสี่ยงของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารกได้ เพิ่มเติมจากการจำแนกโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์เพียงอย่างเดียว

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ

Gestational diabetes mellitus (GDM) is associated with adverse outcomes during pregnancy. The pathogenesis of GDM involves defect in insulin secretion and increase in insulin resistance. Nowadays, the diagnosis of GDM relies upon plasma glucose levels after performing an oral glucose tolerance test (OGTT). This study was aimed to examine insulin resistance and beta cell function, derived from fasting plasma glucose and insulin levels, and lipid levels in pregnant women and to investigate whether any of these parameters can be used to predict adverse maternal and fetal outcomes in those with and without GDM.

Five hundred thirty eight pregnant women underwent OGTT and 172 (32.0%) of these were found to have GDM. Those with GDM had significantly higher levels of fasting plasma glucose, 1 hr-, 2 hr-, and 3 hr- plasma glucose, fasting plasma insulin, and indices of insulin resistance calculated using HOMA1IR, HOMA2IR, and QUICKI compared to those without GDM. In addition, beta cell function assessed by HOMA%B, fasting triglyceride levels and the ratio of triglyceride/HDL cholesterol levels were also significantly higher in the GDM group.

Women with GDM diagnosed by OGTT had significantly higher rates of cesarean section and placenta previa. Moreover, infants born from women with GDM had a significantly higher rate of hypoglycemia. The risk of macrosomia was higher but didn't reach statistical significance ($P = 0.06$)

When using HOMA1IR to classify all pregnant women into four quartiles, it was found that women in the highest quartile of HOMA1IR, which indicated highest insulin resistance, had significantly higher rates of cesarean section and mild preeclampsia than those in the lowest quartile. Infants born from the women in the highest quartile of HOMA1IR also had a higher rate of macrosomia.

Similarly, when using HOMA1IR to classify only pregnant women with GDM, women in the highest quartile of HOMA1IR had significantly higher rates of cesarean section and mild preeclampsia than those in the lowest quartile. Infants born from the women in the highest quartile of HOMA1IR also had a higher rate of hypoglycemia.

In conclusion, assessment of insulin resistance using HOMA1IR is a novel tool in predicting adverse pregnancy outcomes in both mother and infant, in all pregnant women and in those with GDM.

สารบัญเรื่อง

หัวข้อ	หน้า
บทนำ	8
ความสำคัญ และที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย	8
วัตถุประสงค์และขอบเขตของโครงการวิจัย	11
ทฤษฎี แนวทางความคิดของโครงการวิจัย	11
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	12
วิธีการดำเนินการวิจัย	13
การเก็บข้อมูล และกลุ่มประชากรที่จะศึกษา	13
การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ	14
ขั้นตอนและวิธีการ ในการวิเคราะห์ข้อมูล	15
ผลการวิจัย	16
ข้อมูลพื้นฐาน	16
ผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก	17
ผลการประเมินภาวะคืออินซูลิน	18
ระดับไขมัน ในเลือด	19
ผลการประเมินภาวะคืออินซูลิน ในหญิงมีครรภ์ปกติและหญิงที่เป็น เบาหวานขณะตั้งครรภ์เพื่อทำนายผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก	20
อภิปรายผล	26
สรุป	28
ข้อเสนอแนะเกี่ยวกับการวิจัยในขั้นต่อไป	29
ประโยชน์ในทางประยุกต์ของผลงานวิจัย	30
บรรณานุกรม	31
ประวัตินักวิจัยและคณะ	35

สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
ตารางที่ 1 ข้อมูลเปรียบเทียบหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (GDM) และหญิงที่ไม่เป็น (non GDM)	16
ตารางที่ 2 ข้อมูลเปรียบเทียบผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก ในหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (GDM) และหญิงที่ไม่เป็น (non GDM)	17
ตารางที่ 3 ระดับอินซูลิน ภาวะคีโตนชูลินและการทำงานของเบต้าเซลล์	19
ตารางที่ 4 ระดับไขมันในเลือด	19
ตารางที่ 5 ข้อมูลเปรียบเทียบผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก แบ่งตาม quartile ของ HOMA1IR ในหญิงตั้งครรภ์ทั้งหมด	20
ตารางที่ 6 ข้อมูลเปรียบเทียบผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก แบ่งตาม quartile ของ HOMA1IR ในหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์	22
ตารางที่ 7 ข้อมูลเปรียบเทียบผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก แบ่งตาม quartile ของ HOMA1IR ในหญิงตั้งครรภ์ปกติที่ไม่เป็นเบาหวาน	23

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อที่ใช้ในการวิจัย

ADA	American Diabetes Association
FPG	Fasting plasma glucose
FPI	Fasting plasma insulin
GDM	Gestational diabetes mellitus
HDL	High-density lipoprotein
HOMA	Homeostasis model assessment
IGT	Impaired glucose tolerance
IR	Insulin resistance
LGA	Large for gestational age
OGTT	Oral glucose tolerance test
PROM	Premature rupture of the membranes
QUICKI	Quantitative insulin sensitivity check index
RDS	Respiratory distress syndrome
SD	Standard deviation
VLDL	Very low-density lipoprotein

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

ความสำคัญ และที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

โรคเบาหวานที่พบขณะตั้งครรภ์ (Gestational diabetes mellitus - GDM) เป็นภาวะที่มีความผิดปกติของเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรตที่เกิดขึ้นครั้งแรกหรือตรวจพบครั้งแรกขณะตั้งครรภ์ ทำให้มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นและก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ ต่อมารดาและทารกโดยตรง (1,2) โดยทารกที่เกิดจากมารดาที่เป็น GDM เสี่ยงต่อการมีน้ำหนักตัวมาก (ซึ่งทำให้มีปัญหาระหว่างการคลอด) มีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ ตัวเหลืองในระยะแรกคลอด และเกิดการเสียชีวิตในครรภ์ได้ การศึกษาระดับน้ำตาลในเลือดตอนเช้าของมารดาที่เป็น GDM พบว่าถ้ามีระดับที่สูงกว่า 105 มก./ดล. จะเพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิตของทารกในครรภ์ในช่วง 1 – 2 เดือนก่อนคลอด สำหรับผลต่อมารดานั้น GDM ทำให้เสี่ยงต่อการมีความดันโลหิตสูงระหว่างการตั้งครรภ์ และเพิ่มโอกาสการผ่าท้องคลอด (Cesarean section) มากขึ้น นอกจากนี้ช่วงตั้งครรภ์แล้ว GDM ยังมีผลต่อเนื่องในระยะยาวหลายสิบปีหลังตั้งครรภ์ โดยพบว่ามีหญิงที่มีประวัติของ GDM ระหว่างตั้งครรภ์ มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคเบาหวานมากขึ้นหลังคลอด นอกจากนี้ทารกที่เกิดจากมารดาที่เป็น GDM มีความเสี่ยงต่อโรคอ้วนและเบาหวานในช่วงวัยรุ่นและผู้ใหญ่ด้วย (1-3) จะเห็นได้ว่า GDM นอกจากจะมีผลเกี่ยวข้องกับภาวะแทรกซ้อนของมารดาและทารกโดยตรงระหว่างการตั้งครรภ์แล้ว ยังส่งผลกระทบต่อสังคมโดยรวม เนื่องจากก่อให้เกิดความสูญเสียทางเศรษฐกิจและสุขภาพ และส่งผลกระทบต่อสังคมในสังคม อย่างไรก็ตาม การควบคุมเบาหวานในระหว่างตั้งครรภ์ให้ดี สามารถลดภาวะแทรกซ้อนที่มีต่อมารดาและทารกได้ (4) การศึกษาวิจัยอย่างเป็นระบบเพื่อให้เกิดความรู้ความเข้าใจในกลไกการเกิดโรค จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในการประยุกต์ข้อมูลที่ได้เพื่อนำไปเป็นแนวทางปฏิบัติได้จริง ในการดูแลรักษาและป้องกันภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์

อุบัติการณ์ของการเกิด GDM พบได้ประมาณ 7% ของประชากร ซึ่งแตกต่างกันไปตั้งแต่ 1 – 15% ในแต่ละกลุ่มประชากร (5-8) ในชาวเอเชีย พบอุบัติการณ์ของการเกิด GDM สูงกว่าชนชาติอื่น โดยเฉพาะ ชาวเอเชียมีความเสี่ยงต่อการเกิด GDM เป็น 5 เท่าของชาวคอเคเซียน (9-11) ข้อมูลของประเทศไทยจากการสำรวจเมื่อปี พ.ศ. 2539 พบความชุกของ GDM ถึง 15.7 % ซึ่งนับว่าสูงมาก (12) ในยุคปัจจุบันที่อุบัติการณ์การเกิดเบาหวานเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วทั่วโลก จึงคาดได้ว่า โรคนี้จะ เป็นปัญหาสำคัญของประเทศไทยต่อไป

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ในปัจจุบัน แนะนำให้ใช้เกณฑ์ของ Carpenter & Coustan modification criteria (1, 2, 13) จากการประชุม 4th International Workshop on Gestational Diabetes ในปี พ.ศ. 2540 ซึ่งได้รับการสนับสนุนและยึดปฏิบัติจากสมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา (ADA) เป็นต้นมา ในคนตั้งครรภ์ปกติ เมื่อรับประทานกลูโคส 100

กรัม ในน้ำ 250 มล. และเจาะเลือดตรวจระดับน้ำตาล ในเวลา 1, 2 และ 3 ชั่วโมงถัดมา (100 g oral glucose tolerance test - OGTT) ระดับน้ำตาลในเลือดตั้งแต่ต้นที่ 0 ชั่วโมงควรมีค่า ≤ 95 มก./ดล., ที่ 1 ชั่วโมง ≤ 180 มก./ดล., ที่ 2 ชั่วโมง ≤ 155 มก./ดล. และที่ 3 ชั่วโมง ≤ 140 มก./ดล. ถ้าระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่าเกณฑ์ข้างต้นอย่างน้อย 2 ค่าขึ้นไป จัดว่าเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์

กลไกการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ เกิดจากการที่ร่างกายผลิตอินซูลินออกมาได้ไม่เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย (relative insulin deficiency) ร่วมกับการที่ร่างกายมีภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) มากขึ้น หรือความไวต่ออินซูลิน (insulin sensitivity) ลดลงขณะตั้งครรภ์ ทำให้อินซูลินออกฤทธิ์ได้ไม่ดี GDM พบได้บ่อยในไตรมาสที่ 2-3 ของการตั้งครรภ์ ซึ่งเป็นระยะที่ร่างกายมีระดับของฮอร์โมนหลายชนิดเพิ่มขึ้นมาก ทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินมากขึ้น (14-16) ดังนั้นผู้ที่มีความบกพร่องของการหลั่งอินซูลิน จะทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นและเกิดเป็นเบาหวานได้ (17-21)

อินซูลินเป็นฮอร์โมนที่หลั่งมาจากเบต้าเซลล์ของตับอ่อนซึ่งมีฤทธิ์ในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด โดยยับยั้งการสร้างน้ำตาลกลูโคสที่ตับ และส่งเสริมให้มีการนำน้ำตาลในเลือดไปใช้ในเซลล์กล้ามเนื้อและไขมัน เมื่อร่างกายเกิดภาวะดื้ออินซูลินมากขึ้นหรือความไวต่ออินซูลินลดลง ทำให้มีการสร้างน้ำตาลออกมาจากตับมากขึ้น และน้ำตาลไม่ถูกใช้ภายในเซลล์ ระดับน้ำตาลจึงสูงขึ้นในเลือด นอกจากนี้ อินซูลินยังมีฤทธิ์ยับยั้งการสลายไขมันที่เซลล์ไขมัน ซึ่งในภาวะดื้ออินซูลิน จะมีการสลายไขมันมากกว่าปกติ ทำให้ระดับกรดไขมันในเลือดสูงขึ้น ตับสามารถนำกรดไขมันไปสร้างเป็น lipoprotein ชนิดที่เรียกว่า very low-density lipoprotein (VLDL) ได้มากขึ้น ทำให้ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงขึ้น และส่งผลให้มีการแลกเปลี่ยนไขมันกับ high-density lipoprotein (HDL) ทำให้ระดับ HDL cholesterol ลดลง (22)

ในปัจจุบัน มีหลักฐานว่าภาวะดื้ออินซูลินส่งผลให้เกิดความผิดปกติอื่นๆของร่างกาย นอกเหนือจากเบาหวาน เช่น โรคอ้วน ความดันโลหิตสูง ระดับไขมันในเลือดผิดปกติ ไขมันสะสมที่ตับ (fatty liver) โรคหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) เป็นต้น (23, 24) ผู้ป่วยเบาหวานในแต่ละรายมีภาวะดื้ออินซูลินและภาวะขาดอินซูลินแตกต่างกัน ทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนแตกต่างกันด้วย เบาหวานที่มีภาวะดื้ออินซูลินมากจึงเกิดโรคแทรกซ้อนทางหลอดเลือดดำมากกว่าเบาหวานที่มีภาวะดื้ออินซูลินน้อย (25) ในทำนองเดียวกัน เบาหวานที่เกิดขึ้นระหว่างการตั้งครรภ์เกิดจากภาวะดื้ออินซูลินและภาวะขาดอินซูลิน ซึ่งในแต่ละคนมีภาวะทั้งสองนี้ไม่เท่ากัน การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าภาวะดื้ออินซูลินยังเป็นปัจจัยหลักในการก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์นอกเหนือจากเบาหวาน เช่น ความดันโลหิตสูงระหว่างการตั้งครรภ์ และครรภ์เป็นพิษ ด้วย (26-30) ดังนั้น การประเมินภาวะดื้ออินซูลินในระหว่างตั้งครรภ์ ควรจะมีประโยชน์ในการใช้ทำนายภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นขณะตั้งครรภ์ทั้งในมารดาและทารกได้ นอกจากนี้ ระดับไตร

กลีเซอไรด์ที่สูงขึ้นในเลือด และระดับ HDL cholesterol ที่ต่ำลง อาจใช้เป็นตัวบ่งชี้ภาวะคืออินซูลินในร่างกายได้อีกทางหนึ่งด้วย

การประเมินภาวะคืออินซูลินในทางคลินิกนั้น ทำได้หลายวิธี วิธีที่ถือว่าเป็น gold standard คือการทำ euglycemic hyperglycemic clamp (31) แต่วิธีนี้ยุ่งยาก ซับซ้อนและใช้เวลาในการทำมาก จึงมีการค้นหาวิธีที่ใช้วัดภาวะคืออินซูลินที่สามารถทำได้ง่าย ๆ ในการวิจัยทางระบาดวิทยา Matthews et al. ได้คิดค้น Homeostasis model assessment (HOMA) (32-34) ในขณะที่ Katz et al. ใช้ Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) (35) ซึ่งทั้ง 2 วิธีอาศัยการวัดระดับอินซูลินและน้ำตาลในเลือดพร้อมๆกันหลังจากอดอาหารข้ามคืน เพื่อมาคำนวณหาภาวะคืออินซูลินสำหรับ HOMA ยังสามารถคำนวณการทำงานของเบต้าเซลล์ในการหลั่งอินซูลินได้ด้วย การศึกษาเปรียบเทียบค่าภาวะคืออินซูลินจากวิธี QUICKI และ HOMA พบว่ามีความสัมพันธ์กับค่าจากการทำ euglycemic hyperglycemic clamp (32) ทำให้ในปัจจุบันมีการใช้ทั้ง QUICKI และ HOMA ในการวิจัยทางระบาดวิทยาอย่างแพร่หลาย การศึกษาที่ผ่านมา พบว่าสามารถใช้ทั้งสองวิธีในหญิงตั้งครรภ์ได้เช่นเดียวกับในหญิงที่ไม่ตั้งครรภ์ (36) และเมื่อเปรียบเทียบภาวะคืออินซูลินระหว่าง QUICKI และ HOMA กับ clamp ในหญิงตั้งครรภ์ พบว่ามีความสัมพันธ์กันดี โดยระหว่าง QUICKI กับ clamp มีค่า $r^2 = 0.64$ ($P = 0.0001$) และระหว่าง HOMA กับ clamp มีค่า $r^2 = 0.61$ ($P = 0.0003$) (36)

การศึกษาที่ผ่านมาเกี่ยวกับภาวะคืออินซูลินกับ GDM เพื่อศึกษาผลของการตั้งครรภ์ ส่วนใหญ่ เป็นการประเมินภาวะนี้ในหญิงที่เคยเป็น GDM มาก่อน (37-39) ผลของการศึกษา พบว่า หญิงที่เป็นเคยเป็น GDM เมื่อศึกษาภายหลังคลอด พบว่าเป็นเบาหวานหรือ IGT (impaired glucose tolerance) มากกว่ากลุ่มควบคุม ในบางการศึกษาพบว่า หญิงที่เคยเป็น GDM มีการทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อนผิดปกติ (beta cell dysfunction) โดยที่ภาวะคืออินซูลินไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม ในขณะที่บางการศึกษาพบว่า หญิงที่เคยเป็น GDM แล้ว ภายหลังคลอด 6 สัปดาห์มีภาวะคืออินซูลินมาก โดยที่เบต้าเซลล์ของตับอ่อนยังทำงานปกติ นอกจากนี้ยังพบปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดและหัวใจที่มากกว่ากลุ่มควบคุมด้วยเช่น ระดับไขมัน HDL-cholesterol ต่ำกว่า ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงกว่า ความดันโลหิตสูงกว่า เป็นต้น

การศึกษาหญิงตั้งครรภ์ที่ทำ 100 g OGTT และแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ คนปกติ normal glucose tolerance test-NGT (สุ่มตัวอย่าง $n=50$) ผู้ที่เป็น gestational impaired glucose tolerance-GIGT ($n=34$) และผู้ที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์-GDM ซึ่งได้รับการรักษาด้วยการควบคุมอาหารและ/หรืออินซูลิน ($n=52$) พบว่ากลุ่ม GIGT ซึ่งไม่ได้มีมาตรการรักษาเป็นพิเศษ มีอุบัติการณ์ของเด็กตัวโตแบบ large for gestational age (LGA) มากกว่ากลุ่ม GDM ที่ได้รับการรักษาด้วยอาหารและ/หรืออินซูลิน (NGT 6%, GIGT 17.7%, GDM 3.9%, $p=0.08$) อย่างไรก็ตาม ไม่มีข้อมูลสถานะของภาวะคืออินซูลินและการทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อนในผู้ป่วยแต่ละ

กลุ่มขณะตั้งครรภ์หรือหลังคลอด การศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่าควรมีมาตรการในการรักษาภาวะ GIGT ด้วย

การศึกษาเกี่ยวกับภาวะดื้ออินซูลินกับ GDM โดยใช้ HOMA มีเพียงไม่กี่การศึกษา (40-43) โดยมีการศึกษาว่าสามารถใช้ HOMA ในการวินิจฉัย GDM แทนการทำ OGTT ได้หรือไม่ (40) ทั้งนี้ การทำ OGTT มีจุดประสงค์เพื่อวินิจฉัย GDM ที่บ่งว่าภาวะแทรกซ้อนในมารดาและทารกในหญิงที่เป็น GDM จะสูงกว่าหญิงตั้งครรภ์ปกติที่ไม่ได้เป็น GDM อย่างไรก็ตามยังไม่เคยมีการศึกษาใดที่ประเมินภาวะดื้ออินซูลินและการทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อนในขณะตั้งครรภ์ว่าสามารถทำนายภาวะแทรกซ้อนในมารดาและทารกได้หรือไม่ นอกจากนี้ การที่ร่างกายมีภาวะดื้ออินซูลิน ยังส่งผลต่อร่างกายระดับไขมันในเลือด โดยพบมีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงขึ้น และระดับ HDL cholesterol ต่ำลง ดังนั้น การวัดระดับไขมันดังกล่าว จึงอาจใช้เป็นตัวบ่งชี้ภาวะดื้ออินซูลินในร่างกายได้อีกทางหนึ่งเพิ่มเติมจาก QUICKI หรือ HOMA ด้วย โครงการวิจัยนี้เพื่อศึกษาว่าระดับความรุนแรงของภาวะดื้ออินซูลิน การทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อนในการหลั่งอินซูลิน และระดับไขมันในเลือด ทั้งในหญิงมีครรภ์ปกติและในหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์แตกต่างกันอย่างไร สามารถนำมาใช้ในการทำนายผลของการตั้งครรภ์ต่อทั้งมารดาและทารกได้หรือไม่

วัตถุประสงค์และขอบเขตของโครงการวิจัย

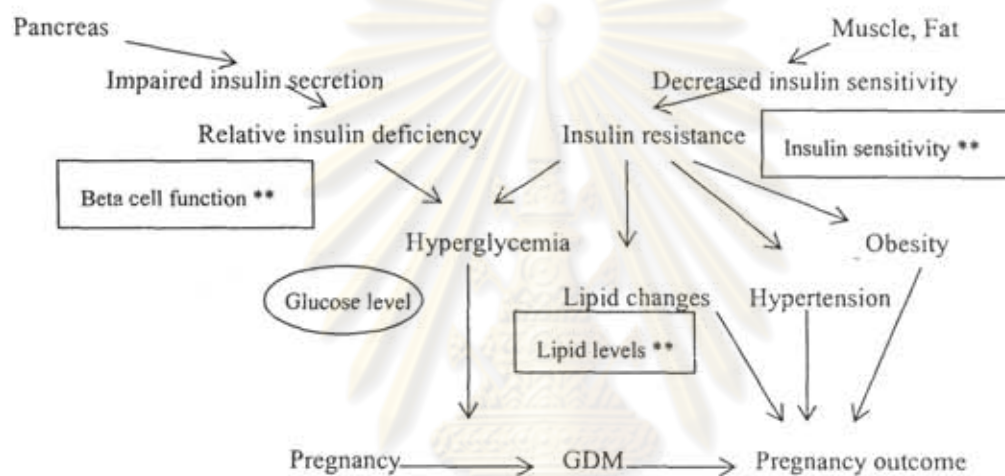
โครงการวิจัยนี้ต้องการศึกษาว่าระดับความรุนแรงของภาวะดื้ออินซูลิน การทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อนในการหลั่งอินซูลิน รวมทั้งระดับไขมันในเลือดขณะตั้งครรภ์ ในหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (GDM) และหญิงปกติแตกต่างกันอย่างไร สามารถใช้ทำนายผลของการตั้งครรภ์ต่อทั้งมารดาและทารกได้หรือไม่

- โครงการวิจัยนี้ จะทำการวัดระดับอินซูลิน ระดับน้ำตาล และระดับไขมันในเลือด ในหญิงมีครรภ์ปกติและหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ที่มารับการฝากครรภ์ที่คลินิก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ เพื่อประเมินภาวะดื้ออินซูลิน และการทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อน และติดตามผลของการตั้งครรภ์ที่มีต่อมารดาและทารกในระยะแรกคลอด

ทฤษฎี แนวทางความคิดของโครงการวิจัย

เบาหวานเกิดจากความผิดปกติของร่างกายที่ทำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลินและภาวะขาดอินซูลินในร่างกาย ผลที่เกิดขึ้นคือการมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น อย่างไรก็ตาม เบาหวานในแต่ละคนมีภาวะดื้ออินซูลินและภาวะขาดอินซูลินต่างกัน ทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนไม่เท่ากัน ในปัจจุบัน มีหลักฐานว่าภาวะดื้ออินซูลินเป็นปัจจัยหลักในการก่อให้เกิดโรคอื่นๆ นอกเหนือจากเบาหวาน เช่น โรคอ้วน ความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดแดงแข็ง เบาหวานที่มีภาวะ

ทำนองเดียวกัน เบาหวานที่เกิดขึ้นระหว่างการตั้งครรภ์เกิดจากภาวะดื้ออินซูลินและภาวะขาดอินซูลิน ซึ่งในแต่ละคนมีภาวะดื้ออินซูลินและภาวะขาดอินซูลินต่างกัน การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าภาวะดื้ออินซูลินเป็นปัจจัยหลักในการก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ นอกเหนือจากเบาหวานขณะตั้งครรภ์ เช่นความดันโลหิตสูงระหว่างการตั้งครรภ์ และครรภ์เป็นพิษ เป็นต้น ดังนั้น การประเมินภาวะดื้ออินซูลินในระหว่างตั้งครรภ์ ควรที่จะสามารถทำนายภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นระหว่างการตั้งครรภ์หรือภายหลังการตั้งครรภ์ทั้งในมารดาและทารกได้ นอกจากนี้ระดับไตรกลีเซอไรด์ที่สูงขึ้นในเลือด และระดับ HDL cholesterol ที่ต่ำลง อาจใช้เป็นตัวบ่งชี้ถึงภาวะดื้ออินซูลินในร่างกายได้อีกทางหนึ่ง ซึ่งโครงการวิจัยนี้จะได้ทำการศึกษาการใช้ระดับไขมันในการทำนายภาวะแทรกซ้อนต่อมารดาและทารกด้วย



** Proposed in this project

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ผลของการวิจัยนี้จะป็นองค์ความรู้ใหม่ในการทราบถึงความสามารถของภาวะดื้ออินซูลิน และ/หรือ การทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อนในการหลั่งอินซูลินในหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์และในหญิงปกติ ในการทำนายการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆระหว่างการตั้งครรภ์และการคลอด รวมทั้งเป็นพื้นฐานในการวิจัยเพิ่มเติมในอนาคต ทั้งในด้านพยาธิกำเนิดและการติดตามดูแลรักษาที่เหมาะสม ลดการสูญเสียทางเศรษฐกิจโดยไม่จำเป็น เพื่อการได้รับการติดตาม ดูแลที่จำเพาะและเหมาะสมยิ่งขึ้นต่อไป

ผลของการวิจัย จะได้นำเสนอเพื่อการตีพิมพ์ในวารสารระดับนานาชาติเพื่อให้สามารถนำไปประยุกต์เป็นแนวทางหรือกลยุทธ์ใหม่ในการปฏิบัติได้จริงในทางคลินิกเพื่อการดูแลรักษาหญิงที่มีครรภ์ในหน่วยงานสาธารณสุขทั่วประเทศ

วิธีการดำเนินการวิจัย

การเก็บข้อมูล และกลุ่มประชากรที่จะศึกษา

ในการดูแลรักษาหญิงมีครรภ์ที่มารับการฝากครรภ์ที่คลินิก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ในปัจจุบัน มีการเก็บข้อมูลต่างๆ ไป เช่น อายุ อายุครรภ์ ประจำเดือนครั้งสุดท้าย ประวัติการตั้งครรภ์และการคลอดบุตร ในอดีต ประวัติโรคประจำตัว มีการประเมินความเสี่ยงของการตั้งครรภ์ครั้งนั้นๆ มีการตรวจร่างกายทั่วไปและตรวจร่างกายทางสูติรีเวชวิทยา และเก็บข้อมูลนี้ไว้สำหรับผู้ที่มาฝากครรภ์ทุกคน

ในการตรวจคัดกรองโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ แพทย์จะพิจารณาจากปัจจัยเสี่ยงต่างๆของผู้ที่มาฝากครรภ์ เช่นอายุมากกว่า 35 ปี มีรูปร่างอ้วน เคยมีประวัติโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ เคยมีประวัติคลอดบุตรที่มีน้ำหนักมากกว่า 4 กิโลกรัมหรือมีประวัติโรคเบาหวานในครอบครัว ในกรณีที่ผู้มาฝากครรภ์ที่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวมาตรวจที่โรงพยาบาล แพทย์จะพิจารณาตรวจคัดกรองด้วยการทำ 50 g glucose challenge test โดยให้รับประทานน้ำตาลกลูโคส 50 กรัมในน้ำ 150 มล. และเจาะเลือดตรวจระดับน้ำตาลที่ 1 ชั่วโมงถัดมา ถ้าระดับน้ำตาลในเลือด < 130 มก./ดล. จัดว่าปกติ แต่ถ้าระดับน้ำตาลในเลือด ≥ 130 มก./ดล. จะได้รับการตรวจ 100 g oral glucose tolerance test (OGTT) ตามเกณฑ์ของ ADA โดยให้อุดอาหารข้ามคืน 12 ชั่วโมงและในเช้าวันรุ่งขึ้น ให้รับประทานกลูโคส 100 กรัม ในน้ำ 250 มล. และเจาะเลือดตรวจระดับน้ำตาล ในเวลา 1, 2 และ 3 ชั่วโมงถัดมา ในคนตั้งครรภ์ปกติ ระดับน้ำตาลในเลือดตั้งต้นที่ 0 ชั่วโมงควรมีค่า ≤ 95 มก./ดล., ที่ 1 ชั่วโมง ≤ 180 มก./ดล., ที่ 2 ชั่วโมง ≤ 155 มก./ดล. และที่ 3 ชั่วโมง ≤ 140 มก./ดล. ถ้าระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่าเกณฑ์ข้างต้นอย่างน้อย 2 ค่าขึ้นไป จัดว่าเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ถ้าระดับน้ำตาลในเลือดไม่เกินเกณฑ์ จะพิจารณาคิดตามจนอายุครรภ์ประมาณ 26 – 28 สัปดาห์ จึงตรวจคัดกรองด้วยวิธีดังกล่าวอีกครั้งหนึ่ง

ในผู้มาฝากครรภ์ที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงที่กล่าวมา แพทย์จะตรวจคัดกรองโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ด้วยวิธีดังกล่าว เมื่ออายุครรภ์ประมาณ 26 – 28 สัปดาห์ หรือถ้ามาฝากครรภ์หลังจากนั้น จะพิจารณาทำทันที

หญิงมีครรภ์ที่มารับการตรวจ OGTT ได้รับการทาบทามให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ผู้ที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัยได้รับคำชี้แจงสำหรับผู้ป่วยเข้าร่วมในโครงการวิจัย และต้องลงนามในแบบข้อมูลที่ได้รับการพิจารณาจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย หรือมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ในวันที่มาทำ OGTT มีการเก็บเลือดเพิ่มเติมเพื่อตรวจวัดระดับอินซูลิน เพื่อนำมาคำนวณภาวะคีโตนูรินและการทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อน ในการหลังอินซูลินด้วยวิธี QUICKI และ HOMA รวมทั้งตรวจวัดระดับไขมัน ในเลือดเพิ่มเติมด้วย

เกณฑ์การแยกอาสาสมัครออกจากโครงการ (Exclusion Criteria) ได้แก่ หญิงที่มีประวัติ หรือได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวานก่อนการตั้งครรภ์ หรือก่อนฝากครรภ์ หญิงที่ตั้งครรภ์แฝด เป็นโรคหรืออยู่ในภาวะที่แพทย์ผู้วิจัยพิจารณาว่าอาจมีอันตรายถ้าผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการวิจัยหรือ อาจมีผลรบกวนต่อการเข้าร่วมโครงการวิจัยหรือผลการวิจัยเช่น โรคตับ โรคไต โรคหัวใจ โรค เลือด เป็นต้น รวมทั้งหญิงที่ไม่มาคลอดที่โรงพยาบาลกลางกรรมหรือโรงพยาบาล มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ในกลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวาน จะได้รับการดูแลรักษามารดาตามมาตรฐานทางสูติกรรม สำหรับผู้ที่ เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ จะได้รับการดูแลรักษาเบาหวานตามมาตรฐานเพิ่มเติม ด้วยการควบคุมอาหาร การใช้อินซูลิน (เมื่อมีข้อชี้บ่ง) ตรวจวัดและประเมินระดับน้ำตาลในเลือดจาก ปลายนิ้วอย่างสม่ำเสมอระหว่างตั้งครรภ์จนกระทั่งคลอด รวมทั้งมีการตรวจอื่นๆตามมาตรฐานการ ดูแลรักษามารดาทางสูติกรรม

การประเมินภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก กระทำโดยสูติแพทย์และ กุมารแพทย์ โดยเก็บข้อมูลไว้เพื่อการวิจัย ภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ต่อมารดา ได้แก่ ความ คับโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ ครรภ์เป็นพิษ (preclampsia and eclampsia) premature rupture of the membranes (PROM) ครรภ์แฝดน้ำ (polyhydramnios) ภาวะรกเกาะต่ำ (placenta previa) การผ่าตัด คลอดทารกทางหน้าท้อง (cesarean section) เมื่อมีข้อชี้บ่ง เป็นต้น ภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ ต่อทารก ได้แก่ น้ำหนักแรกคลอด APGAR score ของทารก ภาวะเด็กตัวโต (macrosomia) เด็ก น้ำหนักน้อย (low birth weight) การคลอดก่อนกำหนด (prematurity) การบาดเจ็บของทารกจากการ คลอด (birth injury) การเกิด shoulder dystocia การเกิด fetal hypoxia ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำของ ทารก (hypoglycemia) ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia) hyperbilirubinemia, polycythemia, respiratory distress syndrome (RDS) และ ความพิการแต่กำเนิด (congenital malformations)

การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ

เลือดที่เก็บ จะอยู่ในรูปของซีรัม โดยเก็บตัวอย่างเลือดทั้งหมดในตู้แช่แข็งที่ - 80 C เมื่อเก็บ เลือดได้ครบกำหนดตามต้องการแล้ว จึงจะนำซีรัมมาวัดระดับอินซูลินด้วยวิธี chemiluminescence immunoassay

การคำนวณภาวะดื้ออินซูลิน โดยวิธี HOMA1IR ใช้สูตร

$$\text{HOMA-IR} = (\text{FPI} \times \text{FPG}) / 22.5$$

$$\text{โดยที่ FPI} = \text{Fasting plasma insulin (mU/L)}$$

$$\text{FPG} = \text{Fasting plasma glucose (mmol/L)}$$

ส่วนวิธี HOMA2IR ใช้การคำนวณจาก www.dtu.ox.th

การคำนวณภาวะคีโตนูริน โดยวิธี QUICKI ใช้สูตร

$$\text{QUICKI} = 1/[\log(I_0) + \log(G_0)]$$

โดยที่ I_0 = fasting insulin concentration

G_0 = fasting glucose concentration

การคำนวณการทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อนในการหลั่งอินซูลิน ใช้สูตร

$$\text{HOMA-\%B} = (20 \times \text{FPI})/(\text{FPG} - 3.5)$$

การวัดระดับไขมันในเลือด จะวัดระดับคอเลสเตอรอลรวม (total cholesterol) ไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) และ HDL cholesterol ด้วยวิธีทางเอนไซม์ และนำมาคำนวณระดับ low-density lipoprotein (LDL) cholesterol โดยใช้สูตร

$$\text{LDL cholesterol} = \text{Total cholesterol} - \text{HDL cholesterol} - (\text{triglyceride}/5)$$

ขั้นตอนและวิธีการในการวิเคราะห์ข้อมูล

ในการวิเคราะห์ข้อมูล จะมีการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มที่เป็น GDM และกลุ่มตั้งครรภ์ปกติ นอกจากนี้ ภายในทั้ง 2 กลุ่ม มีการใช้ข้อมูลภาวะคีโตนูริน การทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อน และ ระดับไขมันในเลือด เพื่อหาความสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์คือมารดาและทารกที่กล่าวมาแล้วข้างต้น

การวิเคราะห์ข้อมูล ทำโดยใช้โปรแกรม SPSS (SPSS Inc., Chicago, USA) มีการแสดงผลให้อยู่ในลักษณะของ mean \pm standard deviation (SD) ผลที่ไม่ได้การกระจายตัวแบบ normal distribution จะแสดงออกมาในลักษณะของ median และ interquartile range สำหรับ Qualitative variables จะแสดงออกมาในลักษณะของจำนวนและเปอร์เซ็นต์ การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มทำได้โดยใช้ unpaired Student's *t* test กรณีที่ตัวแปรไม่กระจายตัวแบบปกติ จะมีการใช้ Mann-Whitney *U* test แทน ในการเปรียบเทียบสัดส่วน proportion (ซึ่งเป็น Qualitative variables) ทำได้โดยใช้ the χ^2 test และ Fisher exact test (ถ้าค่าความถี่จำนวนได้ไม่ถึง 5) มีการคำนวณ odds ratio ของภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์และการคลอดที่เกี่ยวข้องกับตัวแปรต่างๆ นัยสำคัญทางสถิติ กำหนดไว้ที่ 95% level ($P < 0.05$)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผลการวิจัย

ข้อมูลพื้นฐาน

ตั้งแต่เดือนธันวาคม 2547 ถึงเดือนเมษายน 2550 มีผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยที่ทำ OGTT ตรวจติดตามจนครบกำหนดคลอดและสามารถรวบรวมข้อมูลของทั้งมารดาและทารกได้จำนวน 538 ราย โดยตรวจพบเป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์จำนวน 172 ราย คิดเป็น 32.0% และไม่เป็นเบาหวานจำนวน 366 ราย (68.0%) เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลทั้ง 2 กลุ่ม (แสดงค่าเป็น mean \pm SD) ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลเปรียบเทียบหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (GDM) และหญิงที่ไม่เป็น (non GDM)

	GDM (n = 172)	non GDM (n = 366)	P value
อายุ (ปี)	33.0 \pm 5.5	32.0 \pm 5.6	0.04
น้ำหนักตัวก่อนตั้งครรภ์ (กก.)	57.4 \pm 11.1	56.0 \pm 12.0	0.18
ดัชนีมวลกาย (กก./ม ²)	23.8 \pm 4.1	23.0 \pm 4.7	0.054
ปัจจัยเสี่ยงต่อ GDM (%)			
- อายุมากกว่า 30 ปี	114/172 (66.3)	228/366 (62.3)	0.42
- ดัชนีมวลกายมากกว่า 27 กก./ม ²	33/172 (19.2)	62/366 (16.9)	0.61
- เคยเป็น GDM	4/172 (2.3)	1/366 (0.3)	0.04
- มีประวัติคลอดลูกหนักกว่า 4 กก.	4/172 (2.3)	5/366 (1.4)	0.48
- มีประวัติครอบครัวเป็นเบาหวาน	73/172 (42.4)	102/366 (27.9)	0.01
- มีประวัติตายคลอด (stillbirth)	0/172 (0)	6/366 (1.6)	0.18
อายุครรภ์ที่ทำ OGTT (สัปดาห์)	27.5 \pm 6.9	27.2 \pm 7.6	0.60
ระดับน้ำตาลตั้งต้น (FPG)	85.6 \pm 20.1	74.3 \pm 7.0	<0.001
ระดับน้ำตาลที่ 1 ชม. (OGTT 1)	201.5 \pm 31.8	148.4 \pm 24.1	<0.001
ระดับน้ำตาลที่ 2 ชม. (OGTT 2)	185.1 \pm 33.9	129.8 \pm 23.4	<0.001
ระดับน้ำตาลที่ 3 ชม. (OGTT 3)	141.2 \pm 39.0	106.4 \pm 22.4	<0.001

จากตารางจะเห็นได้ว่า ในกลุ่มผู้ที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (GDM) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน พบว่า อายุมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ แต่น้ำหนักตัวก่อนการตั้งครรภ์ไม่แตกต่างกัน คีซีนิมวलयในกลุ่มที่เป็นเบาหวานมีแนวโน้มสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เป็น ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด GDM พบว่ามีประวัติเป็น GDM ตั้งแต่ครรภ์ก่อน และมีประวัติครอบครัวเป็นเบาหวานมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ จากการทำ OGTT พบว่ากลุ่มที่เป็นเบาหวานมีระดับน้ำตาลที่อดั้น, 1, 2, และ 3 ชั่วโมงสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน

ผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก

ในคนไข้ดังกล่าว หลังจากทำ OGTT มีการติดตามผลจนครบกำหนดคลอด ซึ่งผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ข้อมูลเปรียบเทียบผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก ในหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (GDM) และหญิงที่ไม่เป็น (non GDM)

	GDM (n = 172)	non GDM (n = 366)	P value
อายุครรภ์คลอด (สัปดาห์)	38.1 ± 1.9	38.4 ± 1.6	0.06
น้ำหนักที่เพิ่มขึ้นระหว่างตั้งครรภ์ (กก.)	13.9 ± 5.2	15.2 ± 5.3	0.006
น้ำหนักทารกแรกคลอด (กรัม)	3114 ± 535	3143 ± 506	0.55
วิธีการคลอด (%)			
ปกติ	55/172 (32.0)	152/366 (41.5)	0.04
Forceps	12/172 (7.0)	39/366 (10.7)	0.23
Vacuum	3/172 (1.7)	11/366 (3.0)	0.56
Cesarean section	102/172 (59.3)	164/366 (44.8)	0.002
ภาวะแทรกซ้อนของมารดา (%)			
Mild preeclampsia	5/172 (2.9)	9/366 (2.5)	0.78
Severe preeclampsia	3/172 (1.7)	8/366 (2.2)	1.0
Polyhydramnios	1/172 (0.6)	1/366 (0.3)	0.54
PROM	11/172 (6.4)	11/366 (3.0)	0.11
Placenta previa	6/172 (3.5)	3/366 (0.8)	0.03
ภาวะแทรกซ้อนของทารก (%)			

APGAR score ≤ 7 ที่ 5 นาที	2/172 (1.2)	2/366 (0.6)	
Macrosomia	14/172 (8.1)	14/366 (3.8)	0.06
Low birth weight	16/172 (9.3)	24/366 (6.6)	0.34
Prematurity	19/172 (11.1)	36/366 (9.8)	0.78
RDS	3/172 (1.7)	3/366 (0.8)	0.39
Fetal hypoxia	0/172 (0)	1/366 (0.3)	1.0
Tachypnea	0/172 (0)	2/366 (0.6)	1.0
Shoulder dystocia	0/172 (0)	1/366 (0.3)	1.0
Birth injury	18/172 (10.5)	52/366 (14.2)	0.28
Hypothermia	2/172 (1.2)	5/366 (1.4)	1.0
Hyperbilirubinemia	21/172 (12.2)	47/366 (12.8)	0.95
Polycythemia	2/172 (1.2)	0/366 (0)	0.10
Hypoglycemia	9/172 (5.2)	6/366 (1.6)	0.03
Hypocalcemia	0/172 (0)	1/366 (0.3)	1.0
Congenital malformations	2/172 (1.2)	5/366 (1.4)	1.0

เมื่อพิจารณาข้อมูลการคลอด พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างอายุครรภ์คลอดหรือน้ำหนักตัวทารกแรกคลอด แต่พบว่ากลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ มารดามีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นน้อยกว่า ซึ่งอาจเกิดจากการควบคุมอาหารในคนไข้ดังกล่าว นอกจากนี้อัตราการคลอดปกติยังน้อยกว่าและอัตราการผ่าท้องคลอดยังมากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญด้วย

เมื่อพิจารณาภาวะแทรกซ้อนของมารดา พบว่ากลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีโอกาสเกิด placenta previa มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนภาวะอื่นไม่แตกต่างกัน และไม่พบรายใดเกิด placental abruption หรือ stillbirth

สำหรับภาวะแทรกซ้อนของทารก พบว่าโอกาสเกิด hypoglycemia พบมากกว่าในกลุ่ม GDM อย่างมีนัยสำคัญ สำหรับภาวะ macrosomia พบมีมากกว่าแต่ยังไม่ถึงนัยสำคัญ ($P = 0.06$)

ผลการประเมินภาวะคืออินซูลิน

ในวันที่คนไข้มาทำ OGTT ได้วัดระดับอินซูลิน และคำนวณ HOMA-IR เพื่อประเมินภาวะคืออินซูลินและการทำงานของเบต้าเซลล์ ดังแสดงในตารางที่ 3 เนื่องจากการกระจายตัวของระดับอินซูลินและค่าที่ได้จากการคำนวณภาวะคืออินซูลินไม่เป็นแบบปกติ จึงแสดงในรูปของ median และ interquartile range

ตารางที่ 3 ระดับอินซูลิน ภาวะคีอินซูลินและการทำงานของเบต้าเซลล์

	GDM (n = 172)	non GDM (n = 366)	P value
Fasting plasma insulin (μ U/mL)	11.9 (7.1 – 17.7)	8.8 (6.0 – 12.9)	<0.001
FPG/FPI	7.2 (5.0 – 11.2)	8.5 (5.8 – 12.4)	0.02
QUICKI	0.33 (0.31 – 0.36)	0.36 (0.33 – 0.38)	<0.001
HOMA1IR	2.46 (1.43 – 3.92)	1.62 (1.09 – 2.45)	<0.001
HOMA2IR*	1.80 (1.10 – 2.60)	1.30 (0.90 – 1.90)	<0.001
HOMA%B	2.88 (1.87 – 2.88)	2.49 (1.69 – 3.64)	0.02

แสดงค่าเป็น median (interquartile range) เนื่องจากการกระจายตัวไม่เป็นแบบปกติ (normal distribution), * n = 162 ในกลุ่ม GDM และ n = 346 ในกลุ่ม nonGDM เนื่องจากถ้าระดับ fasting plasma insulin น้อยกว่า 2.6 μ U/mL หรือระดับน้ำตาลในเลือดน้อยกว่า 54 mg/dL จะไม่สามารถคำนวณ HOMA2IR ได้

ผลการศึกษา พบว่าระดับ fasting plasma insulin (FPI) ในกลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้เป็นอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งบ่งถึงภาวะ hyperinsulinemia เมื่อคำนวณภาวะคีอินซูลิน ไม่ว่าจะใช้วิธี HOMA1IR, HOMA2IR หรือ QUICKI พบว่ากลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีภาวะคีอินซูลินมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้เป็นอย่างมีนัยสำคัญด้วย และการประเมินการทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อน (HOMA%B) พบว่า กลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีการทำงานมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้เป็นอย่างมีนัยสำคัญด้วยเช่นกัน

ระดับไขมันในเลือด

นอกจากการประเมินภาวะคีอินซูลินและการทำงานของเบต้าเซลล์แล้ว ยังได้วัดระดับไขมันในวันที่มาทำ OGTT ด้วย ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ระดับไขมันในเลือด

	GDM (n = 172)	non GDM (n = 366)	P value
--	---------------	-------------------	---------

ระดับ total cholesterol (mg/dL)	235.3 ± 48.0	232.4 ± 47.2	0.52
ระดับ LDL cholesterol (mg/dL)	137.4 ± 43.1	137.5 ± 40.9	0.97
ระดับ HDL cholesterol (mg/dL)	51.0 (39.3 – 63.0)	51.0 (43.0 – 62.0)	0.34
ระดับ triglyceride (mg/dL)	214.5 (165.5 – 289.5)	201.0 (155.0 – 248.3)	0.006
Triglyceride/HDL ratio	4.2 (3.0 – 6.7)	3.7 (2.26 – 5.3)	0.02

แสดงค่าเป็น mean ± SD ในกรณีที่การกระจายตัวเป็นแบบปกติ และแสดงค่าเป็น median (interquartile range) เนื่องจากการกระจายตัวไม่เป็นแบบปกติ

ผลการวัดระดับไขมันในเลือด พบว่าระดับ total cholesterol, HDL cholesterol และ LDL cholesterol ไม่ได้แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ แต่พบว่าระดับ triglyceride มีค่าสูงกว่าในกลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์อย่างมีนัยสำคัญ รวมทั้งสัดส่วนของ triglyceride/HDL cholesterol ด้วย

ผลการประเมินภาวะคืออินซูลิน ในหญิงมีครรภ์ปกติและหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์เพื่อทำนายผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก

เมื่อนำภาวะคืออินซูลินมาวิเคราะห์ในการทำนายผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก ในหญิงตั้งครรภ์ทั้งหมด โดยแบ่งเป็น quartile พบว่าได้ผลดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ข้อมูลเปรียบเทียบผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก แบ่งตาม quartile ของ HOMA1IR ในหญิงตั้งครรภ์ทั้งหมด

	Q1 (n = 134)	Q2 (n = 135)	Q3 (n = 136)	Q4 (n = 133)
HOMA1IR range	< 1.139	1.139-1.745	1.745-2.790	>2.790
วิธีการคลอด (%)				
ปกติ	44.8	45.2	39.7	24.1***
Forceps	11.2	8.1	11.8	6.8
Vacuum	3.0	2.2	2.2	3.0
Cesarean section	41.0	44.4	46.3	66.2***

ภาวะแทรกซ้อนของมารดา (%)

Mild preeclampsia	0.7	1.5	2.2	6.0*
Severe preeclampsia	3.7	0.7	1.5	2.3
Polyhydramnios	0.0	0.7	0.0	0.8
PROM	4.5	3.7	2.9	5.3
Placenta previa	1.5	1.5	1.5	2.3

ภาวะแทรกซ้อนของทารก (%)

APGAR score \leq 7

ที่ 5 นาที	0.7	0.0	1.5	0.8
Macrosomia	0.7	3.7	5.1	11.3***
Low birth weight	9.7	5.9	5.9	8.3
Prematurity	6.7	8.1	14.7	11.3
RDS	0.7	0.0	1.5	2.3
Fetal hypoxia	0.7	0.0	0.0	0.0
Tachypnea	0.0	0.0	1.5	0.0
Shoulder dystocia	0.7	0.0	0.0	0.0
Birth injury	10.4	14.1	11.0	16.5
Hypothermia	3.0	1.5	0.0	0.8
Hyperbilirubinemia	14.2	10.4	14.7	11.3
Polycythemia	0.0	0.7	0.7	0.0
Hypoglycemia	0.7	3.0	2.2	5.3
Hypocalcemia	0.0	0.0	0.7	0.0
Congenital malformations	0.7	0.7	2.9	0.8

* P<0.05, *** P<0.001

จากตารางที่ 5 เมื่อนำค่า HOMAIR1 ในหญิงมีครรภ์ทั้งหมดมาแบ่งเป็น quartile และเปรียบเทียบผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก พบว่าความเสี่ยงของมารดาต่อการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง (Cesarean section) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในแต่ละ quartile โดยใน quartile ที่ 4 ซึ่งบ่งถึงภาวะดื้ออินซูลินที่สูง หญิงมีครรภ์ในกลุ่มดังกล่าวมีความเสี่ยงต่อการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้องมากกว่ากลุ่ม quartile ที่ 1 เท่ากับ 61% นอกจากนี้ ยังพบว่าความเสี่ยงของการเกิด mild preeclampsia แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในแต่ละ quartile โดยใน quartile ที่ 4 หญิงมีครรภ์

ดังกล่าวมีความเสี่ยงมากกว่าในกลุ่ม quartile ที่ 1 ถึง 8.6 เท่า เมื่อพิจารณาถึงผลของทารก พบว่าทารกที่เกิดจากมารดาที่มีค่า HOMA1IR ใน quartile ที่ 4 มีความเสี่ยงต่อการเกิด macrosomia มากกว่าทารกที่เกิดจากมารดาที่มีค่า HOMA1IR ใน quartile ที่ 1 ถึง 16 เท่า สำหรับความเสี่ยงต่อการเกิด hypoglycemia มีแนวโน้มสูงขึ้น แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

เมื่อนำภาวะคืออินซูลินมาวิเคราะห์ในการทำนายผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก เฉพาะในหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ โดยแบ่ง HOMA1R1 ในกลุ่มนี้เป็น quartile ต่างๆพบว่า ได้ผลดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ข้อมูลเปรียบเทียบผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก แบ่งตาม quartile ของ HOMA1IR ในหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์

	Q1 (n = 43)	Q2 (n = 43)	Q3 (n = 43)	Q4 (n = 43)
HOMA1IR range	< 1.426	1.426-2.459	2.459-3.921	>3.921
วิธีการคลอด (%)				
ปกติ	51.2	32.6	25.6	18.6**
Forceps	4.7	7.0	7.0	9.3
Vacuum	2.3	0.0	2.3	2.3
Cesarean section	41.9	60.5	65.1	69.8*
ภาวะแทรกซ้อนของมารดา (%)				
Mild preeclampsia	0.0	0.0	2.3	9.3*
Severe preeclampsia	2.3	0.0	2.3	2.3
Polyhydramnios	0.0	2.3	0.0	0.0
PROM	7.0	4.7	4.7	9.3
Placenta previa	2.3	4.7	4.7	2.3
ภาวะแทรกซ้อนของทารก (%)				
APGAR score \leq 7				
ที่ 5 นาที	0.0	2.3	0.0	2.3
Macrosomia	7.0	2.3	9.3	14.0
Low birth weight	7.0	7.0	14.0	9.3
Prematurity	2.3	14.0	16.3	11.6

RDS	0.0	0.0	4.7	2.3
Fetal hypoxia	0.0	0.0	0.0	0.0
Tachypnea	0.0	0.0	0.0	0.0
Shoulder dystocia	0.0	0.0	0.0	0.0
Birth injury	7.0	7.0	14.0	14.0
Hypothermia	2.3	0.0	2.3	0.0
Hyperbilirubinemia	9.3	16.3	16.3	7.0
Polycythemia	2.3	0.0	2.3	0.0
Hypoglycemia	0.0	9.3	2.3	9.3*
Hypocalcemia	0.0	0.0	0.0	0.0
Congenital malformations	0.0	0.0	0.0	2.3

* P<0.05, ** P<0.01

จากตารางที่ 6 เมื่อนำค่า HOMA1IR ในหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ทั้งหมดมาแบ่งเป็น quartile และเปรียบเทียบผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก พบว่าความเสี่ยงของมารดาต่อการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้องแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในแต่ละ quartile เช่นกัน โดยหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ในกลุ่ม quartile ที่ 4 มีความเสี่ยงต่อการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้องมากกว่ากลุ่ม quartile ที่ 1 เท่ากับ 67% นอกจากนี้ ยังพบว่าความเสี่ยงของการเกิด mild preeclampsia แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในแต่ละ quartile โดยใน quartile ที่ 4 หญิงมีครรภ์ดังกล่าวมีความเสี่ยงมากกว่าในกลุ่ม quartile ที่ 1 ด้วย เมื่อพิจารณาถึงผลของทารก พบว่าทารกที่เกิดจากมารดาที่มีค่า HOMA1IR ใน quartile ที่ 4 มีความเสี่ยงต่อการเกิด hypoglycemia มากกว่าทารกที่เกิดจากมารดาที่มีค่า HOMA1IR ใน quartile ที่ 1 อย่างมีนัยสำคัญ แต่ความเสี่ยงต่อการเกิด macrosomia ไม่แตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ

เมื่อนำภาวะคืออินซูลินมาวิเคราะห์ในการทำนายผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก เฉพาะ ในหญิงตั้งครรภ์ปกติที่ไม่เป็นเบาหวาน โดยแบ่งเป็น quartile พบว่าได้ผลดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ข้อมูลเปรียบเทียบผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก แบ่งตาม quartile ของ HOMA1IR ในหญิงตั้งครรภ์ปกติที่ไม่เป็นเบาหวาน

Q1	Q2	Q3	Q4
(n = 91)	(n = 92)	(n = 92)	(n = 91)

HOMA1IR range	< 1.087	1.087-1.621	1.621-2.455	>2.455
วิธีการคลอด (%)				
ปกติ	44.0	48.9	39.1	34.1
Forceps	12.1	8.7	15.2	6.6
Vacuum	4.4	2.2	2.2	3.3
Cesarean section	39.6	40.2	43.5	56.0
ภาวะแทรกซ้อนของมารดา (%)				
Mild preeclampsia	1.1	2.2	3.3	3.3
Severe preeclampsia	3.3	2.2	1.1	2.2
Polyhydramnios	0.0	0.0	0.0	1.1
PROM	3.3	4.3	1.1	3.3
Placenta previa	1.1	1.1	0.0	1.1
ภาวะแทรกซ้อนของทารก (%)				
APGAR score \leq 7				
ที่ 5 นาที	1.1	0.0	1.1	0.0
Macrosomia	0.0	1.1	6.5	7.7**
Low birth weight	9.9	7.6	3.30	5.5
Prematurity	8.8	8.7	10.9	11.0
RDS	1.1	0.0	1.1	1.1
Fetal hypoxia	1.1	0.0	0.0	0.0
Tachypnea	0.0	0.0	2.2	0.0
Shoulder dystocia	1.1	0.0	0.0	0.0
Birth injury	9.9	16.3	14.1	16.5
Hypothermia	4.4	1.1	0.0	0.0*
Hyperbilirubinemia	15.4	8.7	15.2	12.1
Polycythemia	0.0	0.0	0.0	0.0
Hypoglycemia	1.1	2.2	0.0	3.3
Hypocalcemia	0.0	0.0	1.1	0.0
Congenital malformations	1.1	1.1	2.2	1.1

* P<0.05, ** P<0.01

จากตารางที่ 7 เมื่อนำค่า HOMA1R ในหญิงตั้งครรภ์ปกติที่ไม่เป็นเบาหวานมาแบ่งเป็น quartile และเปรียบเทียบผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก พบว่าความเสี่ยงของมารดาต่อการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง และ mild preeclampsia ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในแต่ละ quartile แต่เมื่อพิจารณาถึงผลของทารก พบว่าทารกที่เกิดจากมารดาที่มีค่า HOMA1R ใน quartile ที่ 4 มีความเสี่ยงต่อการเกิด macrosomia มากกว่าทารกที่เกิดจากมารดาที่มีค่า HOMA1R ใน quartile ที่ 1 อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ ยังพบว่าความเสี่ยงต่อการเกิด hypothermia ลดลงด้วย



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อภิปรายผล

โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทั้งต่อมารดาและทารก การวินิจฉัยในปัจจุบัน อาศัยการทำ OGTT และถ้าระดับน้ำตาลผิดปกติตั้งแต่ 2 ค่าขึ้นไป จึงจัดว่าเป็นเบาหวาน อย่างไรก็ตาม ภาวะแทรกซ้อนขณะตั้งครรภ์และคลอดที่เกิดขึ้นใน GDM นั้น พบได้ไม่บ่อย (44-45) จึงเป็นการยากที่จะพยากรณ์ว่ารายใดจะเกิดภาวะแทรกซ้อน เพื่อที่จะได้เฝ้าระวังเป็นพิเศษ กลไกการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ มีหลักฐานว่าภาวะดื้ออินซูลินที่เกิดขึ้นระหว่างการตั้งครรภ์ ร่วมกับการทำงานที่ลดลงของ beta cell ของตับอ่อน ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นและเกิดภาวะแทรกซ้อนตามมา (14-21)

การประเมินภาวะดื้ออินซูลินระหว่างการตั้งครรภ์ เพิ่งเริ่มมีการศึกษา โดยวิธีที่ถือว่าเป็น gold standard คือการทำ euglycemic hyperglycemic clamp (31) แต่เนื่องจากเป็นวิธีที่ยุ่งยาก ซับซ้อนและใช้เวลาในการทำมาก จึงมีการค้นหาวินิจฉัยวิธีที่ใช้ประเมินภาวะดื้ออินซูลินที่สามารถทำได้ง่ายๆ ในการวินิจฉัยทางระบาดวิทยา Homeostasis model assessment (HOMA) เป็นวิธีหนึ่งซึ่งอาศัยการวัดระดับอินซูลินและน้ำตาลในเลือดพร้อมๆ กันหลังจากอดอาหารข้ามคืน เพื่อมาคำนวณหาภาวะดื้ออินซูลิน (HOMA-IR) การศึกษาเปรียบเทียบค่าภาวะดื้ออินซูลินจากวิธี HOMA พบว่ามีความสัมพันธ์กับค่าจากการทำ euglycemic hyperglycemic clamp (32) ทำให้ในปัจจุบันมีการใช้ HOMA ในการวินิจฉัยทางระบาดวิทยาอย่างแพร่หลาย การศึกษาที่ผ่านมา พบว่าสามารถใช้วิธีดังกล่าวได้ในหญิงตั้งครรภ์เช่นเดียวกับในหญิงที่ไม่ตั้งครรภ์ โดยพบว่ามีความสัมพันธ์กันดี (36)

การศึกษาเกี่ยวกับภาวะดื้ออินซูลินกับ GDM โดยใช้ HOMA มีเพียงไม่กี่การศึกษา (40-43) Endo et al. เปรียบเทียบ HOMA-IR ในหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์และหญิงตั้งครรภ์ปกติที่มีน้ำหนักตัวมาก พบว่า ค่า HOMA-IR สูงกว่าหญิงตั้งครรภ์ปกติที่มีน้ำหนักตัวปกติอย่างมีนัยสำคัญ (41) Kauffman et al. ศึกษา HOMA-IR ในการใช้วินิจฉัย GDM (40) อีก 2 การศึกษาใช้ HOMA-IR ในการประเมินภาวะดื้ออินซูลินขณะตั้งครรภ์ (42-43) แต่จนถึงปัจจุบัน ยังไม่มีการศึกษาว่า HOMA-IR สามารถนำมาใช้ในการทำนายผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารกได้หรือไม่

จากการศึกษานี้ พบว่าหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีระดับน้ำตาล ระดับอินซูลิน ภาวะดื้ออินซูลิน (คำนวณโดยวิธี HOMA1IR, HOMA2IR และ QUICKI) การทำงานของ beta cell ของตับอ่อน (ประเมินโดยวิธี HOMA%B) ระดับไตรกลีเซอไรด์และ สัดส่วนไตรกลีเซอไรด์ต่อ HDL cholesterol สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้เป็นอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนั้น พบว่ากลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ มีอัตราการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง และเกิด placenta previa มากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญ สำหรับภาวะแทรกซ้อนของทารก พบโอกาสเกิด hypoglycemia มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ สำหรับภาวะ macrosomia พบมีมากกว่าแต่ยังไม่ถึงนัยสำคัญ ($P = 0.06$)

เมื่อนำภาวะคีโตนูริน ที่คำนวณได้จากวิธี HOMA IIR มาแบ่งหญิงตั้งครรภ์ที่เป็น GDM ออกตาม quartile พบว่าใน quartile ที่มีภาวะคีโตนูรินสูงที่สุด คนไข้มีความเสี่ยงต่อการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้องและการเกิด mild preeclampsia มากกว่ากลุ่ม quartile ที่มีภาวะคีโตนูรินต่ำที่สุดอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ พบว่าทารกที่เกิดจากมารดาที่มีค่า HOMA IIR ใน quartile ที่มีภาวะคีโตนูรินสูงที่สุด มีความเสี่ยงต่อการเกิด hypoglycemia มากกว่าทารกที่เกิดจากมารดาที่มีค่า HOMA IIR ใน quartile ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญด้วย ผลการศึกษาบ่งว่าการคำนวณ HOMA IIR สามารถช่วยจำแนกคนไข้เบาหวานขณะตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูง เพื่อที่จะได้เฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นขณะตั้งครรภ์และคลอดได้

เมื่อนำการประเมินภาวะคีโตนูริน ที่คำนวณโดยวิธี HOMA IIR มาแบ่งหญิงตั้งครรภ์ทั้งหมดทั้งที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวานออกเป็น 4 quartiles พบว่า quartile ที่มีภาวะคีโตนูรินสูงที่สุด มีความเสี่ยงต่อการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้องและการเกิด mild preeclampsia มากกว่ากลุ่ม quartile ที่มีภาวะคีโตนูรินต่ำที่สุดอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน และทารกที่เกิดจากมารดาที่มีค่า HOMA IIR ใน quartile ที่มีภาวะคีโตนูรินสูงที่สุดมีความเสี่ยงต่อการเกิด macrosomia มากกว่าทารกที่เกิดจากมารดาที่มีค่า HOMA IIR ใน quartile ต่ำกว่าด้วย ข้อมูลนี้ บ่งว่าการคำนวณ HOMA-IR ในหญิงตั้งครรภ์ทั่วไป อาจนำมาใช้พยากรณ์ภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์ได้ โดยไม่จำเป็นต้องหึงตั้งครรภ์ดังกล่าวเป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์หรือไม่ การคำนวณ HOMA-IR ดังกล่าวสามารถกระทำได้โดยไม่ต้องอาศัยการทำ OGTT

ภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับภาวะคีโตนูรินที่พบคือ macrosomia ในทารก ซึ่งสัมพันธ์กับการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง และภาวะ hypoglycemia ที่สัมพันธ์กับ macrosomia ซึ่งภาวะดังกล่าวเกี่ยวข้องกับ GDM ชัดเจน อย่างไรก็ตาม เป็นที่น่าสังเกตว่าหญิงที่มีภาวะคีโตนูรินที่สูงมีความเสี่ยงต่อการเกิด preeclampsia ด้วย ซึ่งสนับสนุนว่าภาวะคีโตนูรินมีความเกี่ยวข้องกับความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ (46-47)

ผลของการศึกษานี้ บ่งว่าการนำภาวะคีโตนูริน คำนวณโดยวิธี HOMA IIR น่าจะนำมาใช้ในการพยากรณ์ความเสี่ยงของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารกได้ เพิ่มเติมจากการจำแนกโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์เพียงอย่างเดียว

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เมื่อนำภาวะคีโตนูริน ที่คำนวณได้จากวิธี HOMA1IR มาแบ่งหญิงตั้งครรภ์ที่เป็น GDM ออกตาม quartile พบว่าใน quartile ที่มีภาวะคีโตนูรินสูงที่สุด คนไข้มีความเสี่ยงต่อการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้องและการเกิด mild preeclampsia มากกว่ากลุ่ม quartile ที่มีภาวะคีโตนูรินต่ำที่สุดอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ พบว่าทารกที่เกิดจากมารดาที่มีค่า HOMA1IR ใน quartile ที่คีโตนูรินสูงที่สุด มีความเสี่ยงต่อการเกิด hypoglycemia มากกว่าทารกที่เกิดจากมารดาที่มีค่า HOMA1IR ใน quartile ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญด้วย ผลการศึกษานี้ บ่งว่าการคำนวณ HOMA1IR สามารถช่วยจำแนกคนไข้เบาหวานขณะตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูง เพื่อที่จะได้เฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นขณะตั้งครรภ์และคลอดได้

เมื่อนำการประเมินภาวะคีโตนูริน ที่คำนวณ โดยวิธี HOMA1IR มาแบ่งหญิงตั้งครรภ์ทั้งหมดทั้งที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวานออกเป็น 4 quartiles พบว่า quartile ที่มีภาวะคีโตนูรินสูงที่สุด มีความเสี่ยงต่อการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้องและการเกิด mild preeclampsia มากกว่ากลุ่ม quartile ที่มีภาวะคีโตนูรินต่ำที่สุดอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน และทารกที่เกิดจากมารดาที่มีค่า HOMA1IR ใน quartile ที่คีโตนูรินสูงที่สุดมีความเสี่ยงต่อการเกิด macrosomia มากกว่าทารกที่เกิดจากมารดาที่มีค่า HOMA1IR ใน quartile ต่ำกว่าด้วย ข้อมูลนี้ บ่งว่าการคำนวณ HOMA-IR ในหญิงตั้งครรภ์ทั่วไป อาจนำมาใช้พยากรณ์ภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์ได้ โดยไม่จำเป็นต้องหึงตั้งครรภ์ดังกล่าวเป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์หรือไม่ การคำนวณ HOMA-IR ดังกล่าวสามารถกระทำได้โดยไม่ต้องอาศัยการทำ OGTT

ภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับภาวะคีโตนูรินที่พบคือ macrosomia ในทารก ซึ่งสัมพันธ์กับการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง และภาวะ hypoglycemia ที่สัมพันธ์กับ macrosomia ซึ่งภาวะดังกล่าว เกี่ยวข้องกับ GDM ชัดเจน อย่างไรก็ตาม เป็นที่น่าสังเกตว่าหญิงที่มีภาวะคีโตนูรินที่สูงมีความเสี่ยงต่อการเกิด preeclampsia ด้วย ซึ่งสนับสนุนว่าภาวะคีโตนูรินมีความเกี่ยวข้องกับความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ (46-47)

ผลของการศึกษานี้ บ่งว่าการนำภาวะคีโตนูริน คำนวณ โดยวิธี HOMA1IR น่าจะนำมาใช้ในการพยากรณ์ความเสี่ยงของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารกได้ เพิ่มเติมจากการจำแนกโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์เพียงอย่างเดียว

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สรุป

การนำภาวะคืออินซูลิน ค่านวณ โคขวิถี HOMA1IR เป็นวิธีใหม่ที่สามารถนำมาใช้ในการพยากรณ์ความเสี่ยงของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารกได้ เพิ่มเติมจากการจำแนกโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์เพียงอย่างเดียว



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อเสนอแนะเกี่ยวกับการวิจัยในขั้นต่อไป

การวิจัยในขั้นต่อไป ควรมีการวิเคราะห์ข้อมูลในเชิงลึก เพื่อหาค่าของ HOMA-IR ที่สามารถใช้จำแนกกลุ่มหญิงมีครรภ์ที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ จากนั้นจึงนำไปทดสอบในประชากรกลุ่มอื่น เพื่อยืนยันว่าสามารถนำผลที่ได้จากการวิเคราะห์ไปใช้ได้จริงในหญิงไทยทั่วประเทศ



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประโยชน์ในทางประยุกต์ของผลงานวิจัย

ผลงานวิจัยนี้ บ่งว่าการประเมินภาวะคีโตนินซูลิน ซึ่งคำนวณโดยวิธี HOMA IIR เป็นวิธีใหม่ที่สามารถนำมาใช้ในการพยากรณ์ความเสี่ยงของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารกได้ เพิ่มเติมจากการจำแนกโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์เพียงอย่างเดียว การวัดระดับน้ำตาลและระดับอินซูลินในเลือดในตอนเช้าหลังอดอาหารข้ามคืน สามารถกระทำได้ง่ายกว่าการทำ OGTT ซึ่งใช้เวลานานกว่า และหญิงบางรายไม่สามารถทนการทำ OGTT ได้ เมื่อได้ระดับน้ำตาลและระดับอินซูลินในเลือดแล้ว สามารถคำนวณภาวะคีโตนินซูลิน โดยวิธี HOMA IIR เพื่อจำแนกว่าหญิงที่ตั้งครรภ์ดังกล่าว มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์เล็กน้อยเพียงใด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ความเสี่ยงต่อการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง กับ mild preeclampsia ในมารดา และ macrosomia กับ hypoglycemia ในทารก เพื่อให้แพทย์ผู้ดูแลรักษาเตรียมการ ได้ถูกต้อง



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ບັນດາບົດບັນຍັດ

1. Metzger BE, Coustan DR. Proceeding of the Fourth International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21(Suppl.2):B1-B167.
2. American Diabetes Association. Gestational Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl. 1):S88-S90.
3. Silverman BL, Rizzo T, Green OC, Cho NH, Winter RJ, Ogata ES, Richards GE, Metzger BE: Long term prospective evaluation of offspring of diabetes mothers. *Diabetes* 1991;40 (Suppl. 2):121-25.
4. Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EMJ, et al. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1036-47.
5. Forbach G, Contreras Soto JJ, Fong G, et al. Prevalence of gestational diabetes and macrosomic newborns in a Mexican population. *Diabetes Care* 1988;11:235-8.
6. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, et al. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol* 1989;73:557-61.
7. Engelgau MM, Herman WH, Smith PJ, et al. The epidemiology of diabetes and pregnancy in the U.S., 1988. *Diabetes Care* 1995; 18:1029-33.
8. Akhter J, Qureshi R, Rahim F, et al. Diabetes in pregnancy in Pakistani woman: prevalence and complications in an indigenous South Asian community. *Diabet Med* 1996;13:189-91.
9. Nayler CD, Sermer M, Chen E, et al. Selective screening for gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1997;337:1591-6.
10. Yue DK, Molyneaux LM, Ross GP, et al. Why does ethnicity affect prevalence of gestational diabetes? The underwater volcano theory. *Diabet Med* 1996;13:748-52.
11. Dornhorst A, Paterson CM, Nicholls JSD, et al. High prevalence of gestational diabetes in woman from ethnic minority groups. *Diabet Med* 1992;9:820-5.
12. Deerochanawong, C. Putiyanun, M. Wongsuryrat, et al. Comparison of National Diabetes Data Group and World Health Organization criteria for detecting gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 1996;39:1070-1073.
13. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:768-73.
14. Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance.

J Clin Endocrinol Metab 1988;67:341-7.

15. Friedman JE, Ishizuka T, Shao J, et al. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese woman with gestational diabetes. *Diabetes* 1999;48:1807-14.
16. Kuhl C. Etiology and pathogenesis of gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:B19-26.
17. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, et al. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant woman. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1667-72.
18. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and woman with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993;264:E60-7.
19. Nicholls JSD, Chan SP, Ali K, et al. Insulin secretion and sensitivity in woman fulfilling WHO criteria for gestational diabetes. *Diabetic Med* 1995;12:56-60.
20. Bowes SB, Hennessy TR, Umpleby AM, et al. Measurement of glucose metabolism and insulin secretion during normal pregnancy and pregnancy complicated by gestational diabetes. *Diabetologia* 1996;39:976-83.
21. Kautzky-Willer A, Prager R, Waldhausl W, et al. Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. *Diabetes Care* 1997;20:1717-23.
22. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia*. 2003;46:733-49.
23. Reaven G, Abbasi F, McLaughlin T. Obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:207-23.
24. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Krauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel JA, Smith DA, Wilson PW. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 2003;9:237-52.
25. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003;52:1210-4
26. Seely EW, Solomon CG. Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2393-8.

27. Solomon CG, Seely EW. Brief review: hypertension in pregnancy: a manifestation of the insulin resistance syndrome? *Hypertension*. 2001;37:232-9.
28. Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr*. 2003;133(5 Suppl 2):1674S-1683S.
29. Bjercke S, Dale PO, Tanbo T, Storeng R, Ertzeid G, Abyholm T. Impact of insulin resistance on pregnancy complications and outcome in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest*. 2002;54:94-8.
30. Yamada H, Hirayama Kato E, Tsuruga R, Ebina Y, Kobashi G, Sagawa T, Makita Z, Koike T, Fujimoto S. Insulin response patterns contribute to different perinatal risks in gestational diabetes. *Gynecol Obstet Invest*. 2001;51:103-9.
31. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237:E214-23.
32. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004 ;27:1487-95.
33. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care*. 1998;21:2191-2.
34. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
35. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2402-10.
36. Kirwan JP, Huston-Presley L, Kalhan SC, Catalano PM. Clinically useful estimates of insulin sensitivity during pregnancy: validation studies in women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2001;24:1602-7.
37. Kousta E, Lawrence NJ, Godsland IF, Penny A, Anyaoku V, Millauer BA, Cela E, Johnston DG, Robinson S, McCarthy MI. Insulin resistance and beta-cell dysfunction in normoglycaemic European women with a history of gestational diabetes. *Clin Endocrinol*. 2003;59:289-97.

38. Ferraz T, Forti A, Motta R, Chacra A. Assessment of insulin-sensitivity and beta-cell function per different methods from an oral glucose tolerance test in woman with previous gestational diabetes mellitus (GDM). *Diabetes*. 2002;51(Suppl 2):A583.
39. Sigal R. Postpartum lipids and glucose tolerance in gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 1998; 47(Suppl 1): A50.
40. Kauffman RP, Castracane VD, Peghee D, Baker TE, Van Hook JW. Detection of gestational diabetes mellitus by homeostatic indices of insulin sensitivity: a preliminary study. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:1576-82; discussion 1582-4.
41. Endo S, Maeda K, Suto M, Kaji T, Morine M, Kinoshita T, Yasui T, Irahara M. Differences in insulin sensitivity in pregnant women with overweight and gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2006;22:343-9.
42. Bo S, Signorile A, Menato G, Gambino R, Bardelli C, Gallo ML, Cassader M, Massobrio M, Pagano GF. C-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha in gestational hyperglycemia. *J Endocrinol Invest*. 2005;28:779-86.
43. Altinova AE, Toruner F, Bozkurt N, Bukan N, Karakoc A, Yetkin I, Ayvaz G, Cakir N, Arslan M. Circulating concentrations of adiponectin and tumor necrosis factor-alpha in gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23:161-5
44. Tuffnell DJ, West J, Walkinshaw SA. Treatments for gestational diabetes and impaired glucose tolerance in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD003395.
45. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial-Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005;352:2477-86.
46. Sierra-Laguado J, Garcia RG, Celedon J, Arenas-Mantilla M, Pradilla LP, Camacho PA, Lopez-Jaramillo P. Determination of insulin resistance using the homeostatic model assessment (HOMA) and its relation with the risk of developing pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens*. 2007;20:437-42.
47. Romero-Gutierrez G, Malacara JM, Amador N, Fierro-Martinez C, Munoz-Guevara LM, Molina-Rodriguez R. Homeostatic model assessment and risk for hypertension during pregnancy: a longitudinal prospective study. *Am J Perinatol*. 2004;21:455-62.

ประวัตินักวิจัยและคณะ

1. ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย) นายวีรพันธุ์ โขวิฑูรกิจ
(ภาษาอังกฤษ) Mr. Weerapan Khovidhunkit
2. เลขหมายประจำตัวประชาชน 3-1005-02724-16-5
3. ตำแหน่งปัจจุบัน ผู้ช่วยศาสตราจารย์
4. หน่วยงานที่อยู่
หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ตึกสามัคคีพยาบาลชั้น 2 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
โทรศัพท์ 02-256-4101, 02-256-4296
โทรสาร 02-652-5347
E-mail : fmedwkv@md.chula.ac.th
5. ประวัติการศึกษา
 - 5.1 แพทยศาสตรบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปี พ.ศ. 2535
 - 5.2 American Board of Internal Medicine, Albert Einstein Medical Center สหรัฐอเมริกา ปี พ.ศ. 2539
 - 5.3 American Board of Endocrinology, Diabetes & Metabolism, University of California at San Francisco สหรัฐอเมริกา ปี พ.ศ. 2542
 - 5.4 Ph. D. (Biomedical Sciences), University of California at San Francisco สหรัฐอเมริกา ปี พ.ศ. 2545
6. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ
Lipid and lipoprotein metabolism, diabetes mellitus
7. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัย
 - 7.1 ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย ไม่มี
 - 7.2 หัวหน้าโครงการวิจัย
 - 7.2.1 โครงการวิจัยเรื่อง “Proatherogenic effects of high-density lipoprotein during the acute-phase response” ทุน American Heart Association ปี 2543 -2545
 - 7.2.2 โครงการวิจัยเรื่อง “Identification and characterization of high-density lipoprotein-associated proteins during the acute-phase response” ทุน American Heart Association ปี 2545

7.2.3 โครงการวิจัยเรื่อง “ฤทธิ์ต้านแบคทีเรียของไลโปโปรตีนของผู้ป่วยระหว่างและหลังจากการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสโลหิต” ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปี 2546 - 2547

7.2.4 โครงการวิจัยเรื่อง “ฤทธิ์ต้านแบคทีเรียของ high-density lipoproteins ในภาวะตอบสนอง acute-phase” ทุนพัฒนาศักยภาพในการทำวิจัยของอาจารย์รุ่นใหม่ สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) ปี 2546 - 2548

7.2.5 โครงการวิจัยเรื่อง “การทำงานของเอนไซม์โคเลสเตอรอล เอสเทอร์ ทรานสเฟอเรส โปรตีนในคนไทยที่มีไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูงมาก” ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปี 2547 - 2548

7.2.6 โครงการวิจัยเรื่อง “การผลิต polyclonal antibodies ต่อ apolipoprotein A-I ของมนุษย์ในกระต่าย” ทุนพัฒนาอาจารย์ใหม่/นักวิจัยใหม่ กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช ปี 2547 - 2548

7.2.7 โครงการวิจัยเรื่อง “การประเมินภาวะคืออินซูลิน การทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อน และระดับไขมันในเลือดในหญิงมีครรภ์ปกติและหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ เพื่อทำนายผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก” ทุนงบประมาณแผ่นดิน ประจำปีพ.ศ. 2549 ปี 2548 - 2550

7.2.8 โครงการวิจัยเรื่อง “การศึกษาความไวของอินซูลินในคนไทยที่มีไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูงมาก” ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ ปี 2548 - 2549

7.2.9 โครงการวิจัยเรื่อง “การทำงานของเอนไซม์เฮพาทิก ไลเปส และไลโปโปรตีนไลเปสในคนไทยที่มีไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูงมาก” ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ ปี 2549

7.2.10 โครงการวิจัยเรื่อง “การศึกษารหัสพันธุกรรมของเอนไซม์ คอเลสเตอรอล เอสเทอร์ ทรานสเฟอเรส โปรตีน ในคนไทยที่มีไขมันในเลือดชนิดเอชดีแอลสูงมาก” ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ ปี 2549 - 2550

7.2.11 โครงการวิจัยเรื่อง “สุขภาพในช่องปากกับโรคหลอดเลือดและหัวใจในผู้ป่วยเบาหวานวัยกลางคนและผู้สูงอายุ” ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ ปี 2550

7.2.12 โครงการวิจัยเรื่อง “การศึกษาโปรตีนส่วนประกอบของเอชดีแอลในผู้ที่มีการติดเชื้อในกระแสโลหิตด้วยวิธีการทางโปรตีโอมิกส์” ทุนงบประมาณแผ่นดิน ประจำปีพ.ศ. 2551

7.3 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว

7.3.1 Chantaphakul H, Limsuwan A, Khovidhunkit W, Singhapakdi S.

Childhood Malignancies in Chulalongkorn Hospital From 1986 to 1989. *Chulalongkorn Medical Journal*. 1991;35(12):823-9. เป็นผู้ร่วมวิจัย

7.3.2 Jitapunkul S, **Khovidhunkit W**. Urinary Incontinence in Thai Elderly Living in Klong Toey Slum. *Journal of Medical Association of Thailand*. 1998;81:160-8. เป็นผู้ร่วมวิจัย

7.3.3 **Khovidhunkit W**, Memon RA, Shigenaga JK, Pang M, Schambelan M, Mulligan K, Feingold KR, Grunfeld C. Plasma Platelet-activating Factor Acetylhydrolase Activity in Human Immunodeficiency Virus Infection and the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Metabolism*. 1999;48:1524-31. เป็นผู้วิจัยหลัก

7.3.4 **Khovidhunkit W**, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, Grunfeld C. Cholesterol Efflux by Acute Phase High Density Lipoprotein: Role of Lecithin:cholesterol Acyltransferase. *Journal of Lipid Research*. 2001;42:967-75. เป็นผู้วิจัยหลัก ทุน American Heart Association

7.3.5 **Khovidhunkit W**, Moser AH, Shigenaga JK, Grunfeld, Feingold KR. Regulation of Scavenger Receptor Class B Type I in Hamster Liver and Hep3B Cells by Endotoxin and Cytokines. *Journal of Lipid Research*. 2001;42:1636-44. เป็นผู้วิจัยหลัก ทุน American Heart Association

7.3.6 Tsuruoka H, **Khovidhunkit W**, Brown BE, Fluhr JW, Elias PM, Feingold KR. Scavenger Receptor Class B Type I (SR-BI) is Expressed in Cultured Keratinocytes and Epidermis: Regulation in Response to Changes in Cholesterol Homeostasis and Barrier Requirements. *Journal of Biological Chemistry*. 2002; 277:2916-22. เป็นผู้ร่วมวิจัย

7.3.7 **Khovidhunkit W**, Moser AH, Shigenaga JK, Grunfeld C, Feingold KR. Endotoxin Downregulates ABCG5 and ABCG8 in Mouse Liver and ABCA1 and ABCG1 in J774 Murine Macrophages: Differential Role of LXR. *Journal of Lipid Research*. 2003;44:1728-36. เป็นผู้วิจัยหลัก ทุน American Heart Association

7.3.8 **Khovidhunkit W**, Duchateau PN, Medzihradzsky KF, Moser AH, Naya-Vigne J, Shigenaga JK, Kane JP, Grunfeld C, Feingold KR. Apolipoproteins A-IV and A-V Are Acute-phase Proteins in Mouse HDL. *Atherosclerosis*. 2004;176:37-44. เป็นผู้วิจัยหลัก ทุน American Heart Association

7.3.9 **Khovidhunkit W**, Hachem JP, Medzihradzsky KF, Duchateau PN, Shigenaga JK, Moser AH, Movsesyan I, Naya-Vigne J, Kane JP, Feingold KR, Grunfeld C. Parotid secretory protein is an HDL-associated protein with anticandidal activity. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative, and Comparative Physiology*. 2005;288:R1306-15. เป็นผู้วิจัยหลัก ทุน American Heart Association

7.3.10 Snabboon T, Plengpanich W, Siriwong S, Wisedopas N, Suwanwalaikorn S, **Khovidhunkit W**, Shotelersuk V. A novel germline mutation, 1793delG, of the MEN1 gene underlying multiple endocrine neoplasia type 1. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2005;35:280-2. เป็นผู้ร่วมวิจัย

7.3.11 Ringkananon U, **Khovidhunkit W**, Vongthavaravat V, Sridama V, Lalitanantpong S, Snabboon T. Adrenal crisis due to bilateral adrenal hemorrhage in primary antiphospholipid syndrome. *Journal of Medical Association of Thailand*. 2005;88:534-7. เป็นผู้ร่วมวิจัย

7.3.12 Siriwong S, Shuangshoti S, Saritsiri S, Pak-art P, **Khovidhunkit W**, Snabboon T. Functioning adrenocortical carcinoma with superior vena cava and upper airway obstructions. *Journal of Medical Association of Thailand*. 2006 Sep;89(9):1511-5. เป็นผู้ร่วมวิจัย

7.3.13 Snabboon T, Plengpanich W, Sridama V, Sunthornyothin S, Suwanwalaikorn S, **Khovidhunkit W**. A SPINK1 gene mutation in a thai patient with fibrocalculous pancreatic diabetes. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2006 May;37(3):559-62. เป็นผู้ร่วมวิจัย

7.3.14 Thaveeratitham P, **Khovidhunkit W**, Patumraj S. High-density lipoproteins (HDL) inhibit endotoxin-induced leukocyte adhesion on endothelial cells in rats: Effect of the acute-phase HDL. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2007;36(1):1-12. เป็นผู้วิจัยหลัก
ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และ ทุนพัฒนาศักยภาพในการทำวิจัยของอาจารย์รุ่นใหม่ สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)

7.3.15 Thaveeratitham P, Plengpanich W, Naen-Udom W, Patumraj W, **Khovidhunkit W**. Effects of human apolipoprotein A-I on endotoxin-induced leukocyte adhesion on endothelial cells *in vivo* and on the growth of *Escherichia coli in vitro*. *Journal of Endotoxin Research*. 2007;13:58-64. เป็นผู้วิจัยหลัก ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และ ทุนพัฒนาศักยภาพในการทำวิจัยของอาจารย์รุ่นใหม่ สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)

ประวัติผู้ร่วมวิจัย

1. ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย) นายวราภณ วงศ์ถาวรวัฒน์
(ภาษาอังกฤษ) Mr. Varaphon Vongthavaravat

2. เลขหมายประจำตัวประชาชน 3-1020-01839-41-7

3. ตำแหน่งปัจจุบัน ผู้ช่วยศาสตราจารย์

4. หน่วยงานที่อยู่

หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตึกสามัคคีพยาบาลชั้น 2 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

โทรศัพท์ 02-256-4101, 02-256-4296

โทรสาร 02-652-5347

E-mail : varatl@hotmail.com

5. ประวัติการศึกษา

5.1 แพทยศาสตรบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปี พ.ศ. 2534

5.2 American Board of Internal Medicine, สหรัฐอเมริกา ปี พ.ศ. 2539

5.3 American Board of Endocrinology, Diabetes & Metabolism, University of California at Davis สหรัฐอเมริกา ปี พ.ศ. 2541

6. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ

Diabetes mellitus

7. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัย

7.1 ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย ไม่มี

7.2 หัวหน้าโครงการวิจัย

7.2.1 โครงการวิจัยเรื่อง การเปรียบเทียบเกณฑ์การวินิจฉัยเบาหวานขณะตั้งครรภ์

โดยเกณฑ์ของ World Health Organization (WHO) กับเกณฑ์ของ American Diabetes Association (ADA) ต่อผลของการตั้งครรภ์และภาวะแทรกซ้อนต่อมารดาและทารก ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปี 2547 – 2548 และทุนสนับสนุนจากบริษัทแอดวานซ์ อินฟอร์เซอรัวีสจำกัด (มหาชน) (หัวหน้าโครงการวิจัยร่วม)

7.3 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว

7.3.1 Almario RU, **Vongthavaravat V**, Wong R, Kasim-Karakas SE. Effects of walnut consumption on plasma fatty acids and lipoproteins in combined hyperlipidemia. *Am J Clin Nutr.* 2001;74:72-9.

7.3.2 **Vongthavaravat V**, Wajchenberg BL, Waitman JN, Quimpo JA, Menon PS, Ben Khalifa F, Chow WH; 125 Study Group. An international study of the effects of rosiglitazone plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2002;18:456-61.

7.3.3 Futrakul N, **Vongthavaravat V**, Sirialipotch S, Chaiwatanarath T, Futrakul P, Suwanwalaikorn S. Altered renal functions in normoalbuminuric diabetes Type 2. *Intern Med J Thai* 2004;20:122-6.

7.3.4 Snabboon T, Sridama V, Sunthomyothin S, Suwanwalaikorn S, **Vongthavaravat V**. A more appropriate algorithm of thyroid function test in diagnosis of hyperthyroidism for Thai patients. *J Med Assoc Thai.* 2004;87 Suppl 2:S19-21.

7.3.5 Siripaitoon B, Osiri M, **Vongthavaravat V**, Akkasilpa S, Deesomchok U. The prevalence of dyslipoproteinemia in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2004;13:961-8.

7.3.6 Ringkananon U, Khovidhunkit W, **Vongthavaravat V**, Sridama V, Lalitanantpong S, Snabboon T. Adrenal crisis due to bilateral adrenal hemorrhage in primary antiphospholipid syndrome. *J Med Assoc Thai.* 2005;88:534-7.

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้วิจัยร่วม

1. ชื่อ – นามสกุล (ภาษาไทย) นายธีระ วัชรปรีชานนท์
(ภาษาอังกฤษ) Mr. Teera Wacharaprechanont

2. เลขหมายประจำตัวประชาชน 3-9206-00192-45-4

3. ตำแหน่งปัจจุบัน รองศาสตราจารย์

4. หน่วยงานที่อยู่

หน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์ ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ตึกนวมินทราชินีชั้น 11 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
โทรศัพท์ 02-256-4824, 02-256-4830
โทรสาร 02-256-4825
E-mail : fmedtwc@md2.md.chula.ac.th

5. ประวัติการศึกษา

- 5.1 แพทยศาสตรบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปี พ.ศ. 2530
- 5.2 ประกาศนียบัตรบัณฑิตทางวิทยาศาสตร์การแพทย์คลินิก สาขาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปี พ.ศ. 2534
- 5.3 วุฒิบัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขา สูติศาสตร์-นรีเวช
- 5.4 Certificate in research fellowship, University of California ปี พ.ศ. 2541

6. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ

Meternal-Fetal Medicine

7. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัย

7.1 ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย ไม่มี

7.2 หัวหน้าโครงการวิจัย

7.2.1 โครงการวิจัยเรื่อง การเปรียบเทียบเกณฑ์การวินิจฉัยเบาหวานขณะตั้งครรภ์

โดยเกณฑ์ของ World Health Organization (WHO) กับเกณฑ์ของ American Diabetes Association (ADA) ต่อผลของการตั้งครรภ์และภาวะแทรกซ้อนต่อมารดาและทารก ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปี 2547 – 2548 และทุนสนับสนุนจากบริษัทแอดวานซ์ อินฟอร์เซอริวิตส์จำกัด (มหาชน) (หัวหน้าโครงการวิจัยร่วม)

7.3 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว

- 7.3.1 **Wacharaprechanont T**, O-Charoen R, Vanichsetakul P, Sudjai D, Kupatawintu P, Seksarn P, Samritpradit P, Charoenvidhya D. Cord blood collection for the National Cord Blood Bank in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2003; 86(S2):S409-416.
- 7.3.2 Sudjai D, **Wacharaprechanont T**. Comparison of three methods in umbilical cord blood collection for hematopoietic stem cell transplantation. *Thai J Obstet Gynaecol* 2002;14:183-192.
- 7.3.3 Suputtitada A, **Wacharaprechanont T**, Chaisayan P. Effects of the "Sitting Pelvic Tilt Exercise" During the Third Trimester in Primigravidas on Back Pain. *J Med Assoc Thai* 2002;85(S1):S170-179.
- 7.3.4 Vanichsetakul P, **Wacharaprechanont T**, Sucharitchan P, Seksarn P, O-Charoen R. Successful cord blood transplantation in thalassemia major patient at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *Chula Med J* 2003; 47(7):411-418.
- 7.3.5 Uerpairojkit B, Charoenvidhya D, Tannirandom Y, **Wacharaprechanont T**, Manotaya S, Somritpradit P, Somprasit C. Sonographic Findings in clinically diagnosed threatened abortion. *J Med Assoc Thai* 2001;84:661-665.
- 7.3.6 Uerpairojkit B, Charoenvidhya D, Tanawattanacharoen S, Manotaya S, **Wacharaprechanont T**, Tannirandom Y. Fetal intestinal volvulus : a clinico-sonographic finding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:186-187.
- 7.3.7 Phupong V, Charoenvidhya D, Tannirandom Y, Uerpairojkit B, **Wacharaprechanont T**, Manotaya S. Chorioamnionitis in King Chulalongkorn memorial hospital : a five-year review. *Thai J Obstet Gynaecol* 2000;12:271-275.
- 7.3.8 Tannirandom Y, Manotaya S, Uerpairojkit B, Tanawattanacharoen S, **Wacharaprechanont T**, Charoenvidhya D. Transvaginal sonography for fetal crown-rump length measurement in a Thai population. *J Med Assoc Thai* 2001;84:364-370.
- 7.3.9 Tannirandom Y, Manotaya S, Uerpairojkit B, Tanawattanacharoen S, **Wacharaprechanont T**, Charoenvidhya D. Evaluation of fetal femur length to detect Down syndrome in a Thai population. *Int J Gyn & Obs* 2001;73:117-123.
- 7.3.10 Uerpairojkit B, Charoenvidhya D, Manotaya S, Tanawattanacharoen S, **Wacharaprechanont T**, Tannirandom Y. Fetal transverse cerebellar diameter in Thai population. *J Med Assoc Thai* 2001; 84 (Suppl 1):S346-351.

7.3.11 Tannirandom Y, Manotaya S, Uerpairojkit B, Tanawattanacharoen S, **Wacharaprechanont T**, Charoenvidhya D. Reference intervals for first trimester embryonic / fetal heart rate in a Thai population. *J Obstet Gynaecol Res* 2000;26:367-372.

7.3.12 Tannirandom Y, Manotaya S, Uerpairojkit B, Tanawattanacharoen S, **Wacharaprechanont T**, Charoenvidhya D. Value of humerus length shortening for prenatal detection of Down syndrome in a Thai population. *J Obstet Gynaecol Res* 2002;28:89-94.

7.3.13 Tanawattanacharoen S, Tantivatana J, Charoenvidhya D, Wisawasulmongchol W, Uerpairojkit B, **Wacharaprechanont T**, Manotaya S, Tannirandom Y. Occlusion of umbilical artery using a Guglielmi detachable coil for the treatment of TRAP sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002 ;19(3):313-315.

7.3.14 Vaivanijkul B, Samritpradit P, Uerpairojkit B, Charoenvidhya D, Tanawattanacharoen S, Manotaya S, **Wacharaprechanont T**, Tannirandom Y. The conservative management of anembryonic pregnancies and embryonic death. *Thai J Obstet Gynaecol* 2002; 14:13-20.



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย