พอสมุดวชิราวุธ ศูนย์วิทยทรัพยากร จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การวิจัยครั้งนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของภาวะซึมเศร้าต่อความร่วมมือในการใช้ยาและการควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในบทนี้จะกล่าวถึงการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องโดยจำแนกเป็น 5 หัวข้อ ดังนี้

1. โรคเบาหวาน ยาลดน้ำตาลในเลือด และการควบคุมระดับน้ำตาล
2. ผลของความร่วมมือในการใช้ยาต่อการควบคุมระดับน้ำตาล
3. ผลของภาวะซึมเศร้าต่อการควบคุมระดับน้ำตาล
4. ผลของภาวะซึมเศร้าต่อความร่วมมือในการใช้ยา
5. การใช้แบบจำลองตัวแปรแทรก

1. โรคเบาหวาน ยาลดน้ำตาลในเลือด และการควบคุมระดับน้ำตาล

เป้าหมายในการรักษาเบาหวาน คือ ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ใกล้เคียงค่าปกติให้ได้มากที่สุด รวมทั้งหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันและเรื้อรัง *(9)* เนื่องจากกลไกการรักษาภาวะธำรงดุล (homeostasis) ของร่างกายในสภาวะปกติ จะถูกรบกวนโดยการรับประทานอาหาร ความเครียด ความเศร้าทางอารมณ์ และการเปลี่ยนแปลงกิจกรรมทางกายภาพในผู้ป่วยเบาหวานมีผลต่อระดับน้ำตาลในเลือดให้สูงหรือต่ำเกินไปได้ และนำไปสู่การเกิดภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันจากภาวะน้ำตาลในเลือดสูงหรือต่ำ นอกจากนี้ การรับประทานอาหารไม่เหมาะสมและขาดการออกกำลังกายอย่างเพียงพอ จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวโดยเฉพาะภาวะแทรกซ้อนต่อหัวใจ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จึงต้องได้รับยาเม็ดลดน้ำตาลในเลือด ซึ่งช่วยเพิ่มการผลิตหรือหลั่งอินซูลิน ลดภาวะดื้ออินซูลิน หรือยับยั้งการดูดซึมคาร์โบไฮเดรต และอาจต้องได้รับการฉีดอินซูลิน เพื่อให้สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้อย่างเพียงพอ *(41)*

1.1) ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด *(45)*

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นโรคที่ทวีความรุนแรงและมีความซับซ้อน ยากแก่การเยียวยารักษาให้มีประสิทธิผลดีในระยะยาว ผู้ป่วยส่วนใหญ่นั้นมีลักษณะอ้วน และมักจะไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลให้ใกล้เคียงค่าปกติได้หากไม่ใช้ยาเม็ดลดน้ำตาลในเลือด และบางรายยังต้องการการรักษาด้วยอินซูลินเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในระยะยาว ทั้งแบบชนิดเดียวและร่วมกับยาเม็ดลดน้ำตาลในเลือด จากการที่ islet β-cell ที่ตับอ่อนทำหน้าที่ลดลง และมีภาวะดื้ออินซูลินในรายที่อ้วน

ปัจจุบันมียาลดน้ำตาลในเลือดหลายกลุ่ม หลักในการเลือกใช้ยาขึ้นอยู่กับกลไกการออกฤทธิ์ ความปลอดภัย และความทนได้ของผู้ป่วยแต่ละราย ยาเม็ดลดน้ำตาลในเลือดแบ่งเป็น 4 กลุ่มหลัก ตามกลไกการออกฤทธิ์ ได้แก่

1) ยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน มี 2 กลุ่มย่อย (1) sulphonylureas ได้แก่ chlorpropamide, glibenclamide, gliclazide, glimepiride, glipizide และ (2) rapid acting secretagogues (non-sulphonylureas) มี 1 ตัวคือ repaglinide

2) ยาที่ออกฤทธิ์ลดการสร้างกลูโคสจากตับ (biguanides) :metformin

3) ยาที่ออกฤทธิ์ชะลอการย่อยและการดูดซึมคาร์โบไฮเดรตที่ลำไส้ (α - glucosidase inhibitor): voglibose และ acarbose

4) ยาที่เพิ่มฤทธิ์ของอินซูลิน (thiazolidinediones): rosiglitazone และ pioglitzone

ยาเม็ดลดน้ำตาลในเลือดที่กล่าวมาทั้งหมด เป็นยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทย รวมทั้งมีการใช้ในผู้ป่วยเบาหวานของโรงพยาบาลตำรวจ

หลักการใช้ยาเม็ดลดน้ำตาลในเลือด คือเริ่มในขนาดต่ำ และค่อยๆเพิ่มขนาดยาจนได้ระดับน้ำตาลในเลือดที่เหมาะสม ซึ่งวัดโดยอาศัยค่า HbA_{1C} (6.5-7.0%) และผลระดับน้ำตาลจากการตรวจน้ำตาลในเลือดด้วยตนเองของผู้ป่วยบางราย ฤทธิ์ในการลดระดับน้ำตาลในเลือดของยาในแต่ละกลุ่ม โดยเฉลี่ยแล้วลดได้ใกล้เคียงกัน คือ HbA_{1C} ลดลงร้อยละ 1-2

สำหรับอินซูลินนั้น เป็นยาที่จำเป็นในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 1 และพิจารณาใช้ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 กรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาเม็ดลดน้ำตาลในเลือด หรือมีข้อห้ามใช้ แบ่งชนิดของอินซูลินตามระยะเวลาการออกฤทธิ์ได้เป็น 5 กลุ่ม ดังนี้ *(46)*

1) rapid acting insulin ออกฤทธิ์เร็ว ได้แก่ lispro, aspart

2) short acting insulin ออกฤทธิ์สั้น ได้แก่ regular insulin

3) intermediate acting insulin ออกฤทธิ์ยาวปานกลาง ได้แก่ NPH หรือ isophane insulin, Lente insulin

4) long acting insulin ออกฤทธิ์ยาว ได้แก่ ultratard, glargine, detemir

5) combinations (mixed) เป็นอินซูลินชนิดผสมออกฤทธิ์ควบคู่กัน (premixed) ได้แก่ ชนิด 70/30 ประกอบด้วย 70% NPH และ 30% regular insulin, ชนิด 75% protaminated lispro และ 25% lispro, ชนิด 70% protaminated aspart และ 30% aspart

1.2 การควบคุมระดับน้ำตาล

การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ใกล้เคียงค่าปกติ เป็นสิ่งสำคัญอย่างยิ่งในการลดอัตราทุพพลภาพจากภาวะแทรกซ้อนต่อหลอดเลือดขนาดเล็ก และขนาดใหญ่ในผู้ป่วยเบาหวาน *(8)* ADA ได้แนะนำให้ผู้ป่วยต้องควบคุมระดับน้ำตาล โดยมี HbA_{1c} ต่ำกว่าร้อยละ 7 *(9)* แต่การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดขึ้นอยู่กับหลายปัจจัยร่วมกัน ในเวชปฏิบัติ จึงยังพบปัญหาที่ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ตามเป้าหมาย

สำหรับข้อมูลในประเทศไทย มีการวิจัยแบบภาคตัดขวาง เพื่อศึกษาการควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โดย Kosachunhanun N. และคณะ ในปี ค.ศ. 2006 *(47)* จากโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ 11 แห่งทั่วประเทศ จำนวนผู้ป่วย 8,913 ราย พบว่าผู้ป่วยมีระดับ HbA_{1c} เฉลี่ย 8.1 ± 1.8 และมีเพียงร้อยละ 23 ที่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ดี ($HbA_{1c}<7\%$) แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยเบาหวานส่วนใหญ่ ยังไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้

มีปัจจัยหลายประการ ที่มีผลต่อการควบคุมระดับน้ำตาล ได้แก่

1) ปัจจัยด้านคุณลักษณะทางประชากร

- *อายุ* ผู้ป่วยที่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ดี เป็นผู้ป่วยที่มีอายุสูงกว่ากลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้ *(48, 49)*

- *เชื้อชาติ เผ่าพันธุ์* คนเอเชียมีการควบคุมระดับน้ำตาลดีกว่าชน Hispanic, ชนผิวดำ และชนผิวขาว *(48)*

2) ความรุนแรงของโรคเบาหวาน ตัวบ่งชี้ความรุนแรงของโรค คือ ระยะเวลาการเป็นเบาหวาน และการใช้อินซูลิน

- *ระยะเวลาการเป็นเบาหวาน* ผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการเป็นเบาหวานนานขึ้น มีแนวโน้มที่จะควบคุมระดับน้ำตาลได้ยากขึ้น จากการทำหน้าที่ลดลงของเซลล์ β-islet ที่ตับอ่อนในการผลิตอินซูลิน *(50)* โดยระยะเวลาการเป็นเบาหวานมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.0001$) *(48)*

- *การใช้อินซูลิน* เป็นตัวทำนายว่าผู้ป่วยควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดี มีการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับอินซูลินมีระดับ HbA_{1c} สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเม็ดลดน้ำตาลในเลือด 1 ชนิด หรือใช้วิธีควบคุมอาหาร *(48)*

3) พฤติกรรมการดูแลตนเอง (self-care behavior)

- *การออกกำลังกาย* มีผลทำให้น้ำตาลในเลือดลดลง โดยผ่านกลไกการขนส่งกลูโคสไปยังกล้ามเนื้อที่ใช้งานมากขึ้น และเพิ่มการย้าย glucose transporter 4 (GLUT 4) ไปยังเซลล์กล้ามเนื้อ *(51)* จากการศึกษาแบบ meta-analysis *(52)* พบว่าการให้ผู้ป่วยออกกำลังกาย (8 สัปดาห์ – 12 เดือน) ทำให้ผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลดีขึ้น บ่งชี้โดยค่า HbA_{1c} ที่ลดลงร้อยละ 0.6 ซึ่งมี

นัยสำคัญทางสถิติและคลินิก นอกจากนี้ การออกกำลังกายยังมีผลลด visceral adipose tissue และเพิ่มการตอบสนองต่ออินซูลิน

- *การควบคุมอาหาร* การให้ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะอ้วนรับประทานอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำแบบร้อยละ 20 (20% carbohydrate diet) มีผลดีต่อการลดน้ำหนักและทำให้ผู้ป่วยควบคุมน้ำตาลในเลือดได้ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับการรับประทานอาหารคาร์โบไฮเดรตแบบร้อยละ 55-60 *(53)* และจากการประเมินโดยแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วย พบว่าหนึ่งในปัจจัยที่มีผลให้ผู้ป่วยควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้ คือผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการควบคุมอาหารตามที่แพทย์แนะนำ ($p<0.0001$) *(54)*

- *การตรวจระดับน้ำตาลในเลือดด้วยตนเอง* (self-monitoring blood glucose; SMBG) ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาหรือด้วยวิธีควบคุมอาหาร และมีการติดตามระดับน้ำตาลโดยการเจาะเลือดด้วยตนเองอย่างสม่ำเสมอ ตามคำแนะนำของ ADA คืออย่างน้อยวันละครั้ง พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างความถี่ของ SMBG ที่เพิ่มขึ้นกับระดับ HbA_{1c} ที่ลดลง ($p<0.0001$) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่เจาะเลือดเองอย่างไม่สม่ำเสมอหรือไม่เคยใช้ *(55)*

4) การสนับสนุนจากครอบครัวและสังคม

การปฏิบัติหน้าที่ของครอบครัวในด้านการแก้ไขปัญหา และความผูกพันทางอารมณ์ สามารถร่วมทำนายการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานได้ร้อยละ 25 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) *(56)*

นอกเหนือจากปัจจัยต่างๆ ดังกล่าวข้างต้นแล้ว ยังมีปัจจัยอื่นที่มีผลแต่ไม่ได้กล่าว ณ ที่นี้ แต่จะกล่าวรายละเอียดเกี่ยวกับปัจจัย 2 ประการที่สำคัญและเป็นวัตถุประสงค์ของการวิจัย คือ ความร่วมมือในการใช้ยา และ ภาวะซึมเศร้า ต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด

2. ผลของความร่วมมือในการใช้ยาต่อการควบคุมระดับน้ำตาล

2.1 ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยเบาหวาน

ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวนมากที่ต้องการการรักษาด้วยยาหลายชนิด จากการสำรวจผู้ป่วยเบาหวานผู้ใหญ่ในสหรัฐอเมริกาที่ได้รับยาลดน้ำตาลในเลือด พบว่าร้อยละ 50 รายงานว่ามีการใช้ยามากกว่า 7 รายการต่อใบสั่งยา รวมทั้งได้รับยาลดน้ำตาลในเลือดมากกว่า 2 รายการ

มีหลักฐานการศึกษาชี้ชัดว่าการได้รับยาหลายรายการร่วมกัน เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ระดับคอเลสเตอรอล และความดันโลหิตอย่างเข้มงวด จะช่วยให้ผู้ป่วยมีสุขภาพที่ดีได้ เนื่องจากลดภาวะทุพพลภาพและอัตราตายจากเบาหวานและภาวะแทรกซ้อนได้ *(9)* อย่างไรก็ตาม ผลลัพธ์ทางการรักษาที่ได้ผลดีนั้น ขึ้นอยู่กับความร่วมมือต่อแบบแผนการรักษาของผู้ป่วยเป็นสำคัญ การที่มีกลวิธีต่างๆที่เพิ่มความร่วมมือของผู้ป่วย จะเป็นการลดช่องว่างระหว่าง

ผลประโยชน์จากการรักษาที่ควรได้รับ (potential treatment benefits) กับ ผลประโยชน์ที่ผู้ป่วยได้รับจริงๆ (benefit patient actually receive) *(31)*

อัตราความร่วมมือในการใช้ยา

ในจำนวนตัวอย่างผู้ป่วยที่ได้รับยาจากร้านยาชุมชน 91 ราย มีผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยาลดน้ำตาลในเลือดเป็นสัดส่วนร้อยละ 75 โดยพบปัญหาละเว้นหรือขาดการรับประทานยามากที่สุด (dose omission) อย่างไรก็ตาม ยังพบปัญหาผู้ป่วยรับประทานยาเกินจำนวนตามที่แพทย์สั่ง และมักพบในผู้ป่วยที่ต้องรับประทานยาวันละครั้ง เช่นเดียวกับการศึกษาในสหรัฐอเมริกาที่รายงานว่า พบอัตราความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยเบาหวานร้อยละ 70-80 *(41)*

Dalley และคณะ ศึกษาความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยเบาหวานในโครงการกองทุนสุขภาพประเทศสหรัฐอเมริกา จำนวน 37,431 ราย ใช้ข้อมูลบันทึกจากแผนกเภสัชกรรม เพื่อการประเมินความร่วมมือในการใช้ยา พบว่า ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีการใช้ยาต่อเนื่องเฉลี่ย 130 วันต่อปี และเมื่อติดตามผลที่สิ้นสุด 1 ปี มีเพียงร้อยละ 15 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหนึ่งรายการ และยังมีการใช้ยาอย่างสม่ำเสมอ *(41)*

ผู้ป่วยเบาหวานส่วนใหญ่ มีการใช้ยาลดน้ำตาลในเลือดน้อยกว่าที่แพทย์สั่ง ทั้งยาเม็ดลดน้ำตาลในเลือดหรืออินซูลิน จากการทบทวนอย่างเป็นระบบ *(13)* พบว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีอัตราความร่วมมือในการใช้ยาเม็ดลดน้ำตาลในเลือดร้อยละ 36-93 ทั้งการศึกษาแบบย้อนหลังและรูปแบบไปข้างหน้า มีอัตราความร่วมมือในการใช้ยาฉีดอินซูลินร้อยละ 62-64 และอีกการศึกษาที่มีการประเมินความร่วมมือในการใช้ยา *(31)* ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 อัตราความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 *(31)*

ชนิดของยา	จำนวนการศึกษา	อัตราความร่วมมือ (ร้อยละ)
ยาเม็ดลดน้ำตาลในเลือด	25	65-85
ยาฉีดอินซูลิน	2	60-80
ยาลดความดันโลหิต, ยาลดระดับคอเลสเตอรอล	3	75-90

ปิยะพร *(57)* พบปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยสูงอายุโรคเบาหวาน 173 รายจาก 356 ราย (ร้อยละ 48.6) โดยรูปแบบความไม่ร่วมมือในการใช้ยาที่พบมากสุดคือ การใช้ยาน้อยกว่าที่แพทย์สั่ง (ร้อยละ 71.9) และสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากผู้ป่วยไม่ได้ตั้งใจ (ร้อยละ 60) โดยเฉพาะการลืมใช้ยา

วนิดา *(32)* ประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 212 รายโดยใช้เครื่องมือ Morisky 4 ข้อ พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีปัญหาเรื่องการใส่ใจเวลาในการรับประทานยามากที่สุด (ร้อยละ 70.8) ในขณะที่ปัญหาเกี่ยวกับการลืมรับประทานยาพบร้อยละ 47.6 นอกจากนี้ยังพบผู้ป่วยที่มีการหยุดใช้ยาเองเมื่อรู้สึกปกติดีจำนวน 22 ราย (ร้อยละ 10.4) และเมื่อรู้สึกไม่สบายจากการใช้ยา จำนวน 14 ราย (ร้อยละ 6.6)

ดังนั้น ความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยเบาหวานจึงยังเป็นปัญหาในระบบสาธารณสุขหรือในเวชปฏิบัติตั้งแต่อดีตจนปัจจุบัน ทั้งในและต่างประเทศ ส่งผลให้การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดเป็นไปได้ยากขึ้น

2.2 ผลของความร่วมมือในการใช้ยาต่อการควบคุมระดับน้ำตาล

การที่ผู้ป่วยเบาหวานบางราย ไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาอย่างเพียงพอ ย่อมส่งผลกระทบต่อการควบคุมระดับน้ำตาล แม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยเฉพาะรายแล้ว Schectman JM และคณะ *(58)* พบว่าปัจจัยที่มีความสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเบาหวานมีการควบคุมผลทางเมแทบอลิซึม รวมทั้งระดับน้ำตาลในเลือดได้ดี คือ มีความร่วมมือในการใช้ยา โดยผู้ป่วยมีระดับความร่วมมือในการใช้ยาเพิ่มขึ้นร้อยละ 10 มีผลลด HbA_{1c} ได้ร้อยละ 0.16 ($p<0.0001$) เมื่อมีการควบคุมปัจจัยด้านคุณลักษณะทางประชากร และตัวแปรด้านคลินิกอื่นๆ แล้ว

มีการศึกษาที่วัดความร่วมมือในการใช้ยาโดยใช้แบบวัดของ Morisky 4 ข้อ พบว่าความร่วมมือในการใช้ยาลดน้ำตาลในเลือดที่ดี (คะแนน Morisky มากกว่าหรือเท่ากับ 3) มีความสัมพันธ์กับระดับ HbA_{1c} ที่ลดลง ($p=0.0003$) เมื่อควบคุมปัจจัยกวนอื่นแล้ว *(59)* นอกเหนือจากผลของความร่วมมือในการใช้ยาต่อการควบคุมระดับน้ำตาลแล้ว ยังมีผลต่อผลลัพธ์ทางคลินิกด้านอื่น เช่น ความดันโลหิตที่ลดลงด้วย *(32)* ดังนั้น ความร่วมมือในการใช้ยาจึงเป็นปัจจัยหนึ่งที่สำคัญในการควบคุมระดับน้ำตาล รวมถึงผลลัพธ์ทางเมแทบอลิซึมอื่นๆ

3. ผลของภาวะซึมเศร้าต่อการควบคุมระดับน้ำตาล

3.1 ระบาดวิทยาของภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยเบาหวาน

เริ่มมีการศึกษาเพื่อหาความชุกของภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยเบาหวานมาตั้งแต่ ค.ศ. 1980 มีทั้งรูปแบบการศึกษาที่มีกลุ่มควบคุมและไม่มี Musselman และคณะ *(16)* ได้ทบทวนวรรณกรรมจากการศึกษาแบบ meta-analysis 2 การศึกษาขนาดใหญ่ คือ การศึกษาหาความชุกของ Gavard และคณะในปี ค.ศ.1993 และ Anderson และคณะในปี ค.ศ.2001 *(15)* พบว่าความชุกของภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยเบาหวาน คือ ร้อยละ 11 เมื่อใช้เกณฑ์การวินิจฉัยจากการสัมภาษณ์

แบบมีโครงสร้าง (structured interview) และมีความชุกเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 31 เมื่อใช้เกณฑ์วินิจฉัยจากแบบสอบถามที่ผู้ป่วยตอบด้วยตนเอง

สำหรับข้อมูลในประเทศไทย มีการศึกษาที่หาความชุกของภาวะซึมเศร้าในคลินิกผู้ป่วยนอกโรคเบาหวาน โดย นภดล และคณะในปีพ.ศ.2536 *(17)* ทำการศึกษา ณ โรงพยาบาลสงขลา จำนวน 142 ราย ใช้แบบคัดกรองภาวะซึมเศร้าของ The Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale (CES-D) ที่จุดตัดคะแนนมากกว่า 16 ถือว่าผู้ป่วยมีภาวะซึมเศร้าร่วมด้วย จากการศึกษาพบว่า ความชุกของภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยเบาหวาน คือ ร้อยละ 30 และยังพบว่าผู้ป่วยที่มีโรคทางกายหรือภาวะแทรกซ้อนอื่นร่วมด้วย จะมีความชุกของภาวะซึมเศร้าสูงกว่าผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีภาวะดังกล่าว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 33 กับ 9, $p<0.05$ ตามลำดับ)

นอกจากนี้ การศึกษาของสิตานันท์ในปีพ.ศ.2547 *(49)* พบความชุกของภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ณ โรงพยาบาลตำรวจ ร้อยละ 25 โดยใช้แบบคัดกรองภาวะซึมเศร้า CES-D และใช้จุดตัดที่คะแนนมากกว่า 19 ในการบ่งชี้ว่าผู้ป่วยมีภาวะซึมเศร้าร่วมด้วย

3.2 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะซึมเศร้ากับโรคเบาหวาน

จากการทบทวนวรรณกรรมโดย Talbot F และ Nouwen A *(18)* ได้สรุปว่า มีสมมติฐาน 2 ประการในการอธิบายความสัมพันธ์แบบสองทิศทางระหว่างภาวะซึมเศร้ากับโรคเบาหวาน คือ

(1) <u>*ปัจจัยด้านชีววิทยา*</u> (biological factor) โรคซึมเศร้าเป็นผลมาจากการเปลี่ยนแปลงชีวเคมี ส่งผลโดยตรงต่อการควบคุมระดับน้ำตาล

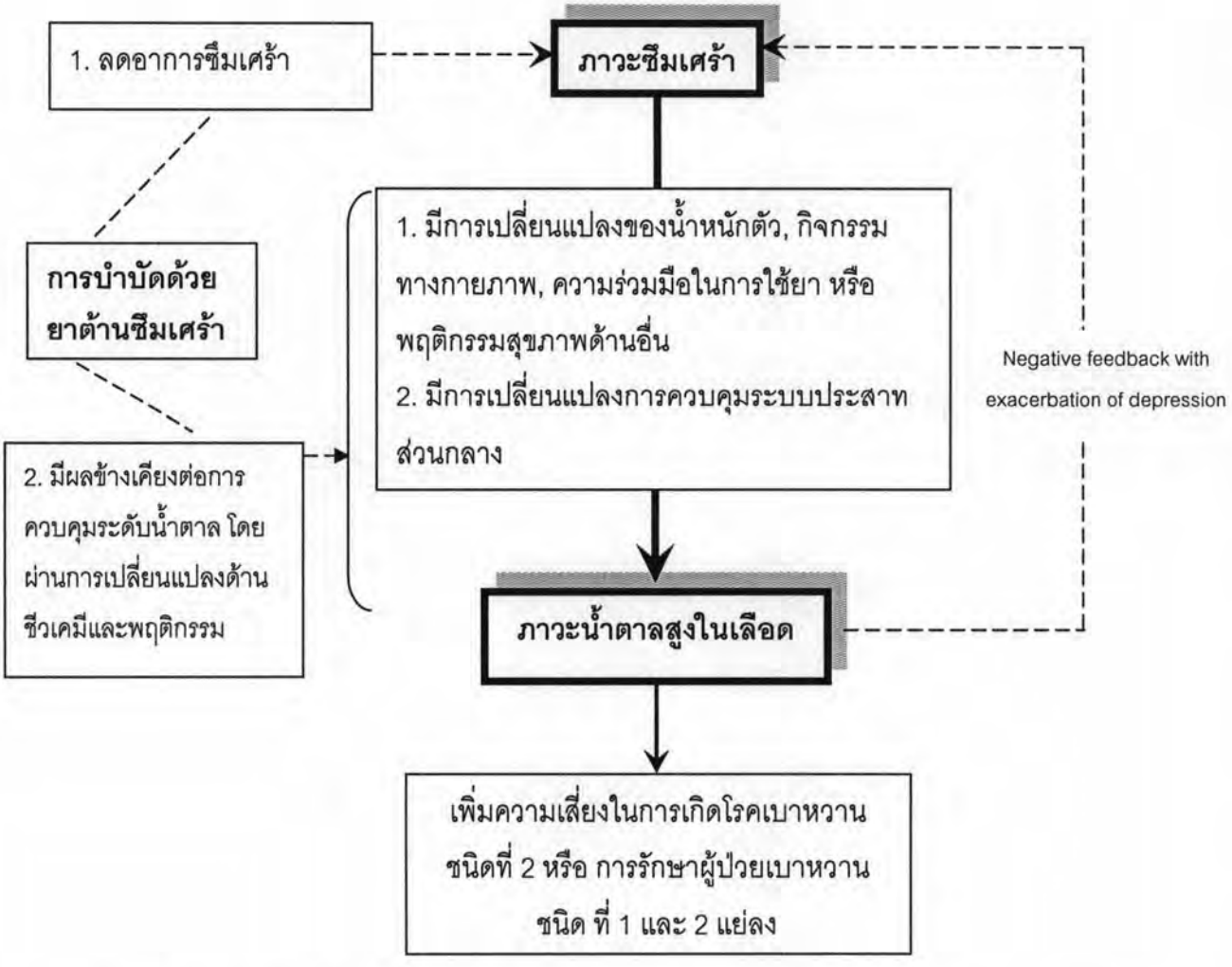
ภาวะซึมเศร้ามีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และการเกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยเบาหวานทั้งชนิดที่ 1 และ 2 แม้ว่ายังไม่สามารถเข้าใจกลไกที่ชัดเจน แต่มีกลไกทางชีววิทยาที่บ่งชี้ว่าภาวะซึมเศร้ามีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของ metabolic biologic pathway *(16, 20)* โดยภาวะความเครียดทางจิต (psychological stress) หรือ ภาวะซึมเศร้า 1) มีผลกระตุ้นให้สมองเพิ่มการหลั่งและการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนที่ควบคุมสมดุล หรือที่เรียกว่า counter-regulatory hormone ได้แก่ catecholamine, glucocorticoid, growth hormone, glucagons ซึ่งฮอร์โมนเหล่านี้มีผลลดฤทธิ์การลดน้ำตาลของอินซูลิน ทำให้กลูโคสในเลือดสูงขึ้น 2) มีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของการขนส่งกลูโคส และ 3) เพิ่มการกระตุ้นสารสื่อที่เกี่ยวกับกระบวนการอักเสบ (immunoinflammatory activation) ทำให้เกิดความผิดปกติและนำไปสู่ภาวะดื้ออินซูลิน และ/หรือ ความผิดปกติของเซลล์ β-islet ของตับอ่อน ดังนั้น โรคซึมเศร้ารุนแรง และผู้ที่มีอาการซึมเศร้าจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากเบาหวาน

(2) <u>*ปัจจัยด้านจิตสังคม*</u> (psychosocial factor) สมมติฐานข้อนี้ เชื่อว่าภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยเบาหวานเป็นผลมาจากความเครียด (stress) และความเพลีย หรือล้า (strain) จากการที่

ผู้ป่วยต้องรับปัญหากับโรคเรื้อรัง มากกว่าเป็นผลโดยตรงจากโรคเบาหวาน มีหลายการศึกษาเสนอว่า อารมณ์ซึมเศร้ามีความสัมพันธ์กับการปรับตัวที่ยากขึ้นต่อการมีภาวะแทรกซ้อนจากเบาหวาน และเมื่อโรคเบาหวานมีความรุนแรงขึ้น เช่น มีจำนวนภาวะแทรกซ้อนมากขึ้น ทำให้มีอาการทางอารมณ์มากขึ้นด้วย และพบอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลัน หรือเรื้อรังมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีโรคซึมเศร้าร่วมด้วย ตัวแปรที่เป็นสื่อกลางระหว่างภาวะซึมเศร้ากับโรคเบาหวาน คือ การรับรู้ความเจ็บป่วยของตนเอง (perceptions of illness intrusiveness) ทักษะการจัดการต่อสู้กับโรค (coping skill) และการได้รับความช่วยเหลือสนับสนุนจากสังคม (social support) *(18)*

ผู้วิจัยการศึกษานี้ ได้สรุปว่าโรคซึมเศร้าในผู้ป่วยเบาหวานเป็นปรากฏการณ์ที่ซับซ้อน ซึ่งเป็นผลมาจากปฏิกิริยาระหว่างกรรมพันธุ์ ชีววิทยา และปัจจัยด้านจิตสังคม ส่งผลต่อทั้งระดับน้ำตาลที่สูงขึ้นและทำให้การกลับเป็นซ้ำและระยะเวลาการเป็นโรคซึมเศร้านานขึ้น *(18)*

นอกจากนี้ มีการสร้างแผนภาพเพื่ออธิบายความสัมพันธ์ระหว่างภาวะซึมเศร้ากับภาวะน้ำตาลสูงในเลือด โดย Lustman PJ และคณะ *(21)* ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 แผนภาพอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างภาวะซึมเศร้ากับภาวะน้ำตาลสูงในเลือด

จากแผนภาพดังกล่าว จะเห็นได้ว่าภาวะซึมเศร้ามีผลกระตุ้นให้เกิดภาวะน้ำตาลสูงในเลือดโดยผ่านหลายกลไกโดยเฉพาะในผู้ป่วยเบาหวาน พบความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปกติของ cortisol กับภาวะซึมเศร้า มีผลให้ระดับน้ำตาลสูงในเลือด น้ำหนักเพิ่ม ขาดการใช้กิจกรรมทางกายภาพ และไม่ให้ความร่วมมือต่อแบบแผนการรักษา จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าทั้งอาการซึมเศร้า (depressive symptomatology) และโรคซึมเศร้ารุนแรงนั้นเกิดก่อนและยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในทางกลับกัน ภาวะน้ำตาลสูงในเลือดอาจเพิ่มความกังวลหรือความไม่พอใจแก่ผู้ป่วย (dysphoria) และทำให้อาการซึมเศร้าแย่ลง แม้ว่าการบำบัดด้วยยาต้านซึมเศร้า จะมีผลดีต่ออารมณ์และภาวะน้ำตาลสูงในเลือด แต่ยาต้านซึมเศร้าบางชนิดอาจมีผลโดยตรงที่ทำให้น้ำตาลในเลือดสูงโดยผ่านกลไกพฤติกรรมที่เปลี่ยนแปลง (ความร่วมมือในการใช้ยาลดลง หรือไม่ควบคุมอาหาร) และการเปลี่ยนแปลงฤทธิ์ทางชีวเคมี ดังนั้น การรักษาภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยเบาหวานควรประเมินผลการให้ยาต้านซึมเศร้าแก่ผู้ป่วยเฉพาะราย

อย่างไรก็ตาม แม้ว่าอัตราความชุกของภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยเบาหวานจะสูงกว่าประชากรทั่วไป และโรคเบาหวานยังมีความสัมพันธ์อย่างมากกับการปรากฏของภาวะซึมเศร้า แต่ยังไม่สามารถหาข้อสรุปที่ชัดเจนได้ว่าโรคเบาหวานนั้นจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะซึมเศร้า มีการศึกษาที่พบว่าโรคเบาหวานไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงให้ผู้ป่วยเกิดภาวะซึมเศร้า โดย Brow LC และคณะ *(60)* ศึกษาว่าผู้ป่วยเบาหวานมีอุบัติการณ์ของภาวะซึมเศร้าสูงกว่าผู้ที่ไม่เป็นเบาหวานหรือไม่ โดยมีรูปแบบการศึกษาคือ population-based retrospective cohort study ใช้ฐานข้อมูลจาก Saskatchewan Health ตั้งแต่ ค.ศ.1989 ถึง 2001 มีจำนวนประชากรที่เป็นเบาหวาน 31,635 ราย เทียบกับ 57,141 รายที่ไม่เป็นเบาหวาน ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยเบาหวานที่อายุมากกว่า 20 ปีและได้รับการวินิจฉัยโรคเบาหวานรายใหม่ มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะซึมเศร้าครั้งแรกใกล้เคียงกับกลุ่มเปรียบเทียบที่ไม่เป็นเบาหวาน (6.5 กับ 6.6 ต่อ 1,000 คน-ปี) เมื่อควบคุมตัวแปรด้าน อายุ เพศ จำนวนครั้งที่พบแพทย์ และโรคที่เป็นร่วม พบว่าผู้ป่วยเบาหวานมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะซึมเศร้าไม่แตกต่างกับผู้ไม่เป็นเบาหวาน (hazard ratio 1.04, 95%CI 0.94-1.15) คณะผู้วิจัยได้สรุปว่า น่าจะมีปัจจัยอื่นที่ส่งเสริมให้ผู้ป่วยเบาหวานมีภาวะซึมเศร้าที่ไม่ใช่จากโรคเบาหวานโดยตรง เช่น โรคอื่นที่เป็นร่วม หรือภาวะแทรกซ้อนจากเบาหวาน

3.3 ผลกระทบของภาวะซึมเศร้าต่อผู้ป่วยเบาหวาน

โดยทั่วไป ความชุกของโรคซึมเศร้ารุนแรงที่แสดงอาการ (symptomatic major depression) ในประชากรทั่วไป คือ ร้อยละ 3-4 แต่ผู้ป่วยเบาหวานมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคซึมเศร้าร่วมด้วยมากขึ้นเป็น 2 เท่า โดยมีความชุกเฉลี่ยร้อยละ 11 และจะมีความชุกเพิ่มเป็นร้อยละ 28.5 ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีประวัติเป็นโรคซึมเศร้ามาก่อน *(15)*

นอกจากนี้ ผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคซึมเศร้าร่วมด้วย จะมีความสามารถในการทำกิจกรรมต่างๆในชีวิตประจำวันได้น้อยกว่าผู้ป่วยที่มีเพียงโรคเบาหวานอย่างเดียว หรือมีโรคซึมเศร้าอย่างเดียว จากการศึกษาของ Egede LE *(61)* ในผู้ที่เข้าร่วมการวิจัยทั้งสิ้น 30,022 คน โดยแบ่งเป็น 4 กลุ่มย่อย พบอัตราความชุกของการไม่สามารถทำกิจกรรมทางกายภาพ (functional disability) ตามลำดับ ดังนี้ (1) กลุ่มที่ไม่มีโรคเบาหวานและไม่มีโรคซึมเศร้ารุนแรง ร้อยละ 24.5 (2) กลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคซึมเศร้ารุนแรงอย่างเดียว ร้อยละ 51.3 (3) กลุ่มผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานอย่างเดียว ร้อยละ 58.1 และ (4) กลุ่มผู้ป่วยที่เป็นทั้งโรคเบาหวานและโรคซึมเศร้ารุนแรง ร้อยละ 77.8 และเมื่อใช้สถิติถดถอยเชิงพหุลอจิสติก เพื่อหาความเสี่ยงในการที่ผู้ป่วยไม่สามารถทำกิจกรรมทางกายภาพโดยมีการควบคุมตัวแปรอายุ เพศ เชื้อชาติ ระดับการศึกษา รายได้ และ การไร้สมรรถภาพที่สัมพันธ์กับโรคร่วมอื่น ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่เป็นโรคซึมเศร้ารุนแรงจะมีความเสี่ยงต่อการไม่สามารถทำกิจกรรมทางกายภาพมากเป็น 3.00 เท่า (95%CI 2.62-3.42) ในผู้ป่วยเบาหวานมีความเสี่ยง 2.42 เท่า (95%CI 2.10-2.79) และ 7.15 เท่า (95%CI 4.53-11.28) ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคซึมเศร้ารุนแรงร่วมด้วย เมื่อใช้กลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานและไม่เป็นโรคซึมเศร้ารุนแรงเป็นกลุ่มอ้างอิง

Lustman PJ และ Clouse RE *(21)* ได้ทบทวนอย่างเป็นระบบ เพื่อศึกษาผลกระทบจากการที่ผู้ป่วยเบาหวานมีภาวะซึมเศร้าร่วมด้วย โดยคัดเลือกการศึกษาที่ตีพิมพ์ตั้งแต่ ค.ศ.1980-2002 ผลการศึกษาพบว่า การที่ผู้ป่วยเบาหวานมีภาวะซึมเศร้าร่วมด้วย มีความสัมพันธ์กับการลดการควบคุมผลทางเมแทบอลิซึม ลดความร่วมมือในการใช้ยาและการควบคุมอาหาร เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อตาและภาวะแทรกซ้อนต่อหลอดเลือดขนาดใหญ่ เพิ่มค่าใช้จ่ายด้านสุขภาพ ลดคุณภาพชีวิต และเพิ่มอัตราทุพพลภาพและอัตราตาย ในทางกลับกัน การที่ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมผลทางเมแทบอลิซึมได้ อาจทำให้ภาวะซึมเศร้าของผู้ป่วยแย่ลง และลดการตอบสนองต่อยาต้านซึมเศร้าที่ได้รับ

3.4 ภาวะซึมเศร้ากับการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด

Lustman PJ และคณะ *(20)* ศึกษาแบบ meta-analysis เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะซึมเศร้ากับภาวะน้ำตาลสูงในเลือดที่บ่งชี้โดยระดับ HbA_{1C} รวบรวมผลจากการศึกษาทั้งสิ้น 24 การศึกษา พบว่าขนาดอิทธิพล (effect size) ที่แสดงความสัมพันธ์ดังกล่าวมีขนาดเล็กถึงปานกลาง คือ 0.17 (95% CI 0.13-0.21) และขนาดอิทธิพลมีค่าใกล้เคียงกันทั้งเบาหวานชนิดที่ 1 หรือ 2 (0.19 กับ 0.16) นอกจากนี้ ขนาดอิทธิพลจะมากขึ้นเมื่อใช้เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะซึมเศร้าจากแบบสัมภาษณ์ตามโครงสร้าง เมื่อเปรียบเทียบกับการวินิจฉัยจากแบบสอบถามที่ให้ผู้ป่วยตอบด้วยตนเอง (0.28 กับ 0.15)

การศึกษาของสิตานันท์ *(49)* พบว่าภาวะซึมเศร้าเป็นปัจจัยสำคัญที่สุด ที่ทำให้ผู้ป่วยเบาหวานไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ (OR 6.58; 95%CI = 2.83-15.27) รองลงมาคือ การควบคุมอาหาร และดัชนีมวลกาย นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในกลุ่มชน Hispanic ที่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับความรุนแรงของภาวะซึมเศร้า กับการไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ตามเป้าหมาย โดยผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของภาวะซึมเศร้ามากขึ้น จะทำให้การควบคุมระดับน้ำตาลยากขึ้นด้วย *(22)*

ถึงแม้ว่าจะได้ข้อสรุปความสัมพันธ์จากการศึกษาในระดับ meta-analysis ที่บ่งชี้ว่าภาวะซึมเศร้ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง แต่ไม่สามารถทราบกลไกหรือทิศทางของความสัมพันธ์ดังกล่าว เนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง ภาวะซึมเศร้าอาจเป็นทั้งสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง หรืออาจเป็นผลที่ตามมาจากการมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ซึ่งยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัด *(20)*

จากความสัมพันธ์ระหว่างภาวะซึมเศร้ากับการควบคุมระดับน้ำตาลดังกล่าว มีการศึกษาขนาดเล็ก ที่พบว่าการให้ปัจจัยแทรกแซงในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะซึมเศร้า โดยการใช้ยาต้านซึมเศร้าหรือการปรับพฤติกรรม มีผลทำให้ผู้ป่วยสามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ดีขึ้น และมีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ทางเมแทบอลิซึมที่ดีขึ้น จากการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มขนาดเล็กระยะเวลา 8 - 10 สัปดาห์ แสดงให้เห็นว่าการรักษาภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ประสิทธิผลเช่นเดียวกับการรักษาภาวะซึมเศร้าในประชากรทั่วไป และการรักษาภาวะซึมเศร้าด้วยการใช้ยา nortriptyline *(62)* fluoxetine *(63)* และ cognitive-behavioral therapy (CBT) ร่วมกับการให้ความรู้เกี่ยวกับเบาหวาน *(64)* เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (ยาหลอก ร่วมกับการได้รับความรู้เกี่ยวกับเบาหวาน อย่างเดียว ตามลำดับ) ซึ่งในแต่ละการศึกษา พบว่า ระดับความรุนแรงของอาการจากภาวะซึมเศร้าลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยาหรือ active treatment เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ($p= 0.03$, $p<0.01$, $p<0.001$ ตามลำดับ)

Nortriptyline มีประสิทธิผลในการลดระดับ HbA_{1c} ไม่แตกต่างกับยาหลอกในผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้า ($p=0.5$) แต่ fluoxetine มีแนวโน้มที่จะช่วยลด HbA_{1c} ได้มากกว่ายาหลอก ($p=0.13$) และระดับ HbA_{1c} ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อสิ้นสุดการติดตามผลในผู้ป่วยที่ได้รับ CBT ร่วมกับได้รับความรู้เกี่ยวกับเบาหวาน มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับความรู้เพียงอย่างเดียว ($p=0.03$) โดยกลไกที่เป็นไปได้คือ เกิดการเปลี่ยนแปลงระดับ และความเข้มข้นของสารสื่อประสาท catecholamine และ serotonin ซึ่งมีผลต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด *(18)*

ดังนั้น การรักษาภาวะซึมเศร้าอย่างมีประสิทธิผล จะทำให้การควบคุมระดับน้ำตาลดีขึ้นโดยตรง หรือโดยอ้อมจากการเพิ่มแรงจูงใจและเปลี่ยนแปลงพฤติกรรม รวมถึงเพิ่มความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วย

4. ผลของภาวะซึมเศร้าต่อความร่วมมือในการใช้ยา

พฤติกรรมดูแลสุขภาพของตนเองเป็นสิ่งสำคัญอย่างยิ่ง ที่ทำให้ผู้ป่วยเบาหวานสามารถควบคุมผลทางเมแทบอลิซึมได้ ทั้งระดับน้ำตาล ความดันโลหิต ระดับไขมันในเลือด น้ำหนักตัว พฤติกรรมดูแลสุขภาพดังกล่าว ได้แก่ การควบคุมอาหาร การออกกำลังกาย การเข้าโปรแกรมลดน้ำหนักกรณีที่มีภาวะอ้วน การตรวจน้ำตาลในเลือดด้วยตนเอง การดูแลเท้า รวมถึงการรับประทานยาหรือฉีดยาตามแพทย์สั่ง และการพบแพทย์ตามนัดอย่างสม่ำเสมอ

Ciechanowski PS และคณะ *(37)* วัดความร่วมมือในการใช้ยาเม็ดลดน้ำตาลในเลือดและอินซูลิน เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยเบาหวานที่มีและไม่มีภาวะซึมเศร้า ติดตามผลเป็นเวลา 12 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะซึมเศร้า (119 ราย) มีความร่วมมือในการใช้ยาสูงกว่าผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้า (121 ราย) (ร้อยละ 93 กับ 85) และมีการควบคุมระดับน้ำตาลได้ดีกว่า (HbA_{1c} 7.4 $\pm$ 1.4 กับ 8.0 $\pm$ 1.5)

มีการศึกษาวิจัยที่บ่งชี้ว่า หากผู้ป่วยเบาหวานมีภาวะซึมเศร้าร่วมด้วย จะมีผลกระทบให้ผู้ป่วยลดพฤติกรรมดูแลตนเอง Park HS และคณะ *(24)* ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะซึมเศร้ากับการดูแลตนเองของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 168 ราย ประเมินภาวะซึมเศร้าโดยใช้แบบคัดกรอง CES-D และแบบสอบถามประเมินความร่วมมือในการดูแลตนเองซึ่งประกอบด้วย การรับประทานยา การตรวจน้ำตาลในเลือดด้วยตนเอง การควบคุมอาหาร การออกกำลังกาย และการเข้าร่วมโปรแกรมที่ให้ความรู้เกี่ยวกับเบาหวาน ใช้สถิติวิเคราะห์ถดถอยเชิงพหุลอจิสติก และควบคุมตัวแปรกวน ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่มีคะแนนซึมเศร้าสูงจะมีพฤติกรรมการดูแลตนเองไม่ดี ซึ่งมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ ผู้ป่วยที่มีคะแนนซึมเศร้าสูงกว่า จะลดการเข้าร่วมโปรแกรมที่จัดให้ความรู้เกี่ยวกับเบาหวาน 1.21 เท่า (95%CI 1.06-1.38) ไม่ให้ความร่วมมือในการควบคุมอาหาร 1.11 เท่า (95%CI 1.01-1.22) และไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา 1.14 เท่า (95%CI 1.00-1.31) แต่ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญในด้านการออกกำลังกายและการตรวจน้ำตาลในเลือดด้วยตนเอง อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือเป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง จึงไม่สามารถหาความสัมพันธ์เชิงเหตุและผลได้

และในปีเดียวกัน Lin EHB และคณะ *(23)* ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะซึมเศร้ากับการดูแลตนเองด้านสุขภาพ ความร่วมมือในการใช้ยา และการตรวจสุขภาพเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 4,463 ราย ประเมินภาวะซึมเศร้าโดยใช้ Patient Health Questionnaire ซึ่งเครื่องมือนี้สามารถใช้ค่าคะแนนบอกระดับความรุนแรงของภาวะซึมเศร้าได้ จากการศึกษาพบว่า โรคซึมเศร้ารุนแรงนั้นมีความสัมพันธ์กับการออกกำลังกายน้อย รับประทานอาหารที่ไม่เหมาะสม ลดความร่วมมือในการใช้ยาลดน้ำตาลในเลือด ยาลดความดันโลหิต และยาลดไขมันในเลือด แต่ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับการดูแลตนเองเพื่อ

หอสมุดกลาง ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ป้องกันภาวะแทรกซ้อน คือ การตรวจน้ำตาลในเลือดด้วยตนเอง การตรวจเท้า การตรวจคัดกรองเพื่อหาภาวะปัสสาวะมีแอลบูมิน และตรวจตา เหล่านี้ให้ผลเหมือนกันไม่ว่าผู้ป่วยเบาหวานจะมีหรือไม่มีภาวะซึมเศร้า เนื่องจากเป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวางจึงไม่สามารถอธิบายความสัมพันธ์เชิงเหตุและผลได้เช่นกัน

นอกจากนี้ ยังมีหลักฐานการศึกษาบ่งชี้ว่าผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้าหรือโรคซึมเศร้าร่วมด้วยจะมีรูปแบบการใช้ยาที่มีการปรับเปลี่ยนมากกว่าผู้ที่ไม่มีภาวะซึมเศร้า Kalsekar ID และคณะ *(38)* ใช้รูปแบบ retrospective cohort analysis ศึกษาผลกระทบของภาวะซึมเศร้าต่อแบบแผนการใช้ยาเม็ดลดน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 รายใหม่ 1,237 ราย มีการติดตามประเมินรูปแบบการใช้ยาเป็นเวลา 1 ปีหลังจากได้รับยาลดน้ำตาลในเลือดครั้งแรก เป็นผู้ป่วยที่มีประวัติโรคซึมเศร้ามาก่อน 446 ราย ไม่มีโรคซึมเศร้า 791 ราย ผลการศึกษาพบว่า สัดส่วนผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคซึมเศร้ามาก่อน มีการเปลี่ยนยาหรือเพิ่มยาลดน้ำตาลในเลือดมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่โรคซึมเศร้า (ร้อยละ 23.32 กับ 16.18 ตามลำดับ) และผู้ป่วยหยุดใช้ยาลดน้ำตาลในเลือดมากกว่าด้วย (ร้อยละ 39.46 กับ 32.87 ตามลำดับ) เมื่อใช้สถิติวิเคราะห์ถดถอยลอจิสติก และมีการควบคุมตัวแปรกวน พบว่าผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคซึมเศร้าจะมีการเปลี่ยนแปลงแบบแผนยาลดน้ำตาลในเลือดมากเป็น 1.72 เท่า ($p=0.046$) และเพิ่มยาลดน้ำตาลในเลือดมากเป็น 1.89 เท่า ($p=0.004$) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีโรคซึมเศร้า ดังนั้น ภาวะซึมเศร้าจึงมีความสัมพันธ์กับการปรับเปลี่ยนแบบแผนการใช้ยาเม็ดลดน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งส่งผลกระทบต่อการจัดการโรคเบาหวานและความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยได้

ผู้วิจัยคณะเดียวกัน *(39)* ได้ศึกษาเพิ่มเติมและพบว่าภาวะซึมเศร้าส่งผลกระทบลดความร่วมมือในการใช้ยาเม็ดลดน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 รายใหม่ ใช้รูปแบบการศึกษา retrospective cohort ติดตามเพื่อประเมินความร่วมมือในการใช้ยาลดน้ำตาลในเลือดเป็นเวลา 1 ปีตั้งแต่ได้รับยาครั้งแรก วัดความร่วมมือในการใช้ยาโดยใช้อัตราของจำนวนวันที่ผู้ป่วยไม่รับประทานยาใน 1 ปี จากจำนวนผู้ป่วย 1,326 ราย เป็นผู้ป่วยที่มีประวัติโรคซึมเศร้ามาก่อน 471 ราย ไม่มีภาวะซึมเศร้า 855 ราย หลังจากวิเคราะห์ผลแบบตัวแปรพหุ และควบคุมตัวแปรกวนที่มีผลต่อความร่วมมือในการใช้ยา ได้แก่ ลักษณะพื้นฐานทางประชากร โรคอื่นที่เป็นร่วม ปฏิสัมพันธ์กับบุคลากรทางการแพทย์ ความซับซ้อนของแบบแผนการใช้ยา และความรุนแรงของโรคเบาหวาน พบว่าภาวะซึมเศร้าเป็นตัวทำนายความร่วมมือในการใช้ยาอย่างมีนัยสำคัญ โดยผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะซึมเศร้าร่วมด้วย จะมีความร่วมมือในการใช้ยาเม็ดลดน้ำตาลในเลือดต่ำกว่าร้อยละ 3-6 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะซึมเศร้า ($p<0.001$)

ผลกระทบจากภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยสูงอายุโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ศึกษาโดย Kilbourne AM และคณะ *(65)* วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะซึมเศร้ากับความร่วมมือในการใช้ยา

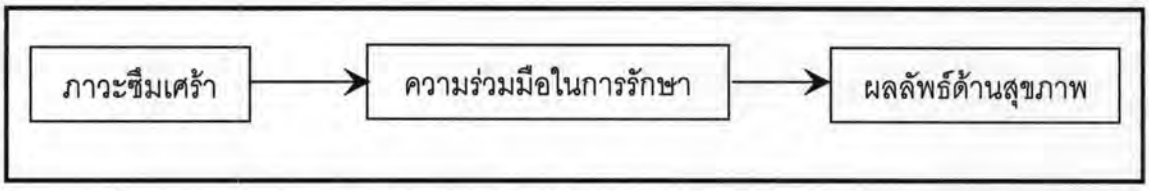
ลดน้ำตาลในเลือด ซึ่งประเมินโดยใช้ 3 วิธี ประกอบด้วย 1) การติดตามความร่วมมือในการใช้ยาด้วยสื่ออิเล็กทรอนิกส์ (electronic monitoring) 2) จากการประเมินตนเองของผู้ป่วยและแพทย์ 3) ข้อมูลการมารับยาต่อเนื่องจากแผนกเภสัชกรรม (pharmacy refill data) และวัดภาวะซึมเศร้าโดยใช้ Patient Health Questionnaire ในผู้ป่วยเบาหวาน 203 ราย (อายุเฉลี่ย 67 ปี) ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะซึมเศร้า ร้อยละ 10 (19 ราย) จากข้อมูลการมารับยาต่อเนื่องจากแผนกเภสัชกรรม พบว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้าดังกล่าว จะมีรายงานความร่วมมือในการใช้ยาต่ำ และมีจำนวนวันที่มียาใช้อย่างเพียงพอน้อยกว่า เมื่อวิเคราะห์โดยปรับด้วยปัจจัยกวนต่างๆ ได้แก่ การดื่มแอลกอฮอล์ ความบกพร่องในการจำ อายุ และการใช้ยาอื่นร่วมด้วย พบว่า ภาวะซึมเศร้ามีความสัมพันธ์เชิงลบกับความร่วมมือในการใช้ยาอย่างเพียงพอ (จากข้อมูลการมารับยาต่อเนื่องที่แผนกเภสัชกรรมและการประเมินตนเองของผู้ป่วย) แต่ภาวะซึมเศร้าไม่มีความสัมพันธ์กับความร่วมมือในการใช้ยาเมื่อวิเคราะห์ผลโดยใช้ การประเมินความร่วมมือของผู้ป่วยโดยแพทย์ และ การติดตามความร่วมมือในการใช้ยาด้วยสื่ออิเล็กทรอนิกส์ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่สนับสนุนว่า ภาวะซึมเศร้าเป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่มีผลลดความร่วมมือในการใช้ยาเม็ดลดน้ำตาลในเลือด (β = -0.13, p<0.001) *(36)* และเพิ่มความเสี่ยงที่จะไม่ได้รับประทานยามากกว่า 1 วันใน 7 วัน 2.31 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีโรคซึมเศร้ารุนแรง (95% CI 1.50-3.56, p<0.001) *(25)*

5. การใช้แบบจำลองตัวแปรแทรก

ภาวะซึมเศร้ามีความสัมพันธ์เชื่อมโยงกับการมีภาวะสุขภาพที่ไม่ดี แต่กลไกความสัมพันธ์ดังกล่าวยังไม่ชัดเจนเนื่องจากส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง

Wing RR และคณะ *(66)* ได้อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างภาวะซึมเศร้ากับผลลัพธ์ด้านสุขภาพ โดยใช้แบบจำลองตัวแปรแทรก (รูปที่ 3) โดยมีความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วยเป็นตัวแปรแทรก การใช้แบบจำลองนี้ ช่วยเพิ่มความเข้าใจกลไกความสัมพันธ์ได้

รูปที่ 3 แบบจำลองความสัมพันธ์ระหว่างภาวะซึมเศร้ากับผลลัพธ์ด้านสุขภาพ

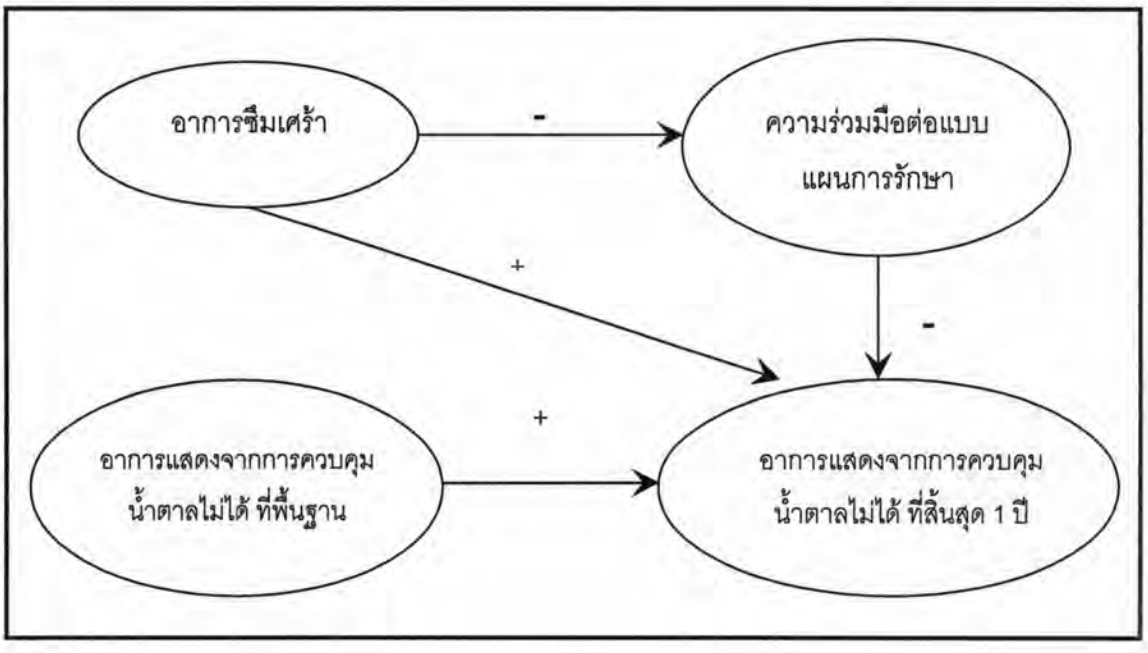


อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างภาวะซึมเศร้า กับผลลัพธ์ด้านสุขภาพ ตามแบบจำลองได้ว่า ภาวะซึมเศร้ามีผลต่อความร่วมมือในการรักษา และความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วยมีผลต่อผลลัพธ์ด้านสุขภาพ หรืออีกนัยหนึ่งคือ ภาวะซึมเศร้ามีผลต่อผลลัพธ์ด้านสุขภาพโดยผ่านการลดความร่วมมือในการรักษา

สาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยซึมเศร้ามีความร่วมมือในการรักษาต่ำ เนื่องจากผู้ป่วยซึมเศร้ามีการรายงานว่า รู้สึกสิ้นหวัง ไม่คาดหวังว่าการรักษาที่ได้รับมีประสิทธิภาพ ผู้ป่วยมักแยกตัวออกจากสังคม ขาดแรงสนับสนุนทางสังคม ซึ่งเหล่านี้มีผลในการลดความร่วมมือของผู้ป่วย นอกจากนี้ผู้ป่วยซึมเศร้ายังมีความบกพร่องในการรับรู้และความจำ ทำให้ยากในการปฏิบัติตามคำแนะนำของบุคลากรการแพทย์ และผู้ป่วยยังไม่มีเรี่ยวแรงหรือกำลังในการจัดการ รักษาโรคของตนเอง เมื่อผู้ป่วยซึมเศร้ามีความร่วมมือในการรักษาลดลง จึงส่งผลกระทบต่อการมีผลลัพธ์ทางสุขภาพที่ไม่ดีด้วย *(66)*

Mckellar JD และคณะ *(67)* อธิบายกลไกความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะซึมเศร้ากับการเกิดอาการจากการไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ (1. ภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด เช่น สั่น หรืออ่อนเพลีย 2. ภาวะน้ำตาลสูงในเลือด เช่น ปัสสาวะบ่อยในตอนกลางคืน 3.ปัญหาจากภาวะแทรกซ้อนต่อหลอดเลือดขนาดเล็ก เช่น ปวดกล้ามเนื้อบริเวณน่องขณะเดิน) ซึ่งเป็นผลลัพธ์ด้านสุขภาพอย่างหนึ่งในผู้ป่วยเบาหวาน วิเคราะห์ด้วยสถิติ Structural Equation Modeling และวัดภาวะซึมเศร้าโดยใช้ CESD ที่เริ่มต้นและเมื่อครบ 1 ปีที่ติดตามผล เป็นการศึกษาเพื่ออธิบายกลไกความสัมพันธ์ ระหว่างภาวะซึมเศร้ากับการเกิดอาการจากเบาหวาน โดยใช้ตัวแปรความร่วมมือต่อแบบแผนการรักษา เป็นปัจจัยสื่อกลางหรือตัวแปรแทรกระหว่างความสัมพันธ์ดังกล่าว ดังแสดงในรูปที่ 4

รูปที่ 4 แบบจำลองตัวแปรแทรกแสดงความสัมพันธ์ระหว่างอาการซึมเศร้ากับอาการจากการควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้ *(67)*



จากการศึกษานี้พบว่า กลไกที่อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างอาการซึมเศร้ากับอาการที่เกิดจากการไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด คือ เกิดผ่านตัวแปรแทรก นั่นคือ ความร่วมมือต่อแบบแผนการรักษา ทราบได้จากการวิเคราะห์สถิติแบบจำลองตัวแปรแทรก และพบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ ระหว่างอาการซึมเศร้ากับความร่วมมือต่อแบบแผนการรักษา (สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (β) = -0.58, $p<0.001$) และอาการซึมเศร้ากับอาการจากการควบคุมน้ำตาลไม่ได้ ($\beta=0.24$, $p<0.001$) ที่ระยะเวลา 1 ปีที่ติดตาม แต่เมื่อนำตัวแปรแทรกที่เป็นความร่วมมือต่อแบบแผนการรักษา ได้แก่ ความร่วมมือในการควบคุมอาหาร การใช้ยา และการปฏิบัติตนตามคำแนะนำของแพทย์ เข้ามาวิเคราะห์ร่วมในแบบจำลอง พบว่าอาการซึมเศร้าไม่มีความสัมพันธ์กับอาการจากการไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลที่สิ้นสุด 1 ปี (β = 0.14, $p>0.05$) แต่อาการซึมเศร้า ยังคงมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญในการลดความร่วมมือในแบบแผนการรักษา (β = -0.57, $p<0.001$) และการมีความร่วมมือในแบบแผนการรักษา มีผลลดอาการจากการไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลที่สิ้นสุด 1 ปี (β = -0.17, $p<0.001$) ดังนั้น จึงสรุปได้ว่า ภาวะซึมเศร้ามีผลเพิ่มอาการจากการไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ โดยภาวะซึมเศร้ามีผลลดความร่วมมือต่อแบบแผนการรักษาของผู้ป่วย เมื่อความร่วมมือลดลง จึงส่งผลกระทบต่อการเพิ่มอาการจากการไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้

โดยสรุป จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง ยังพบปัญหาที่ผู้ป่วยเบาหวานไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ตามเป้าหมาย และปัญหาความไม่ร่วมมือในการรักษา นอกจากนี้ความชุกของภาวะซึมเศร้าพบในผู้ป่วยเบาหวานมากขึ้น จากผลการวิจัยต่างๆ ภาวะซึมเศร้ามีความสัมพันธ์โดยตรงกับการควบคุมระดับน้ำตาล และมีความสัมพันธ์โดยตรงกับการลดความร่วมมือในการใช้ยา นอกจากนี้ความร่วมมือในการใช้ยายังมีความสัมพันธ์กับการควบคุมระดับน้ำตาล การนำความสัมพันธ์ทั้งหมดดังกล่าว มาเชื่อมโยงในแบบจำลองที่สร้างขึ้นในการวิจัยครั้งนี้ จะทำให้เพิ่มความเข้าใจกลไกความสัมพันธ์มากขึ้น หากผู้ป่วยเบาหวานมีโรคซึมเศร้าร่วมด้วยและมีการส่งต่อเพื่อรับการบำบัดด้านจิตใจจากผู้เชี่ยวชาญอย่างเหมาะสม ย่อมเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยา และส่งผลดีต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในที่สุด