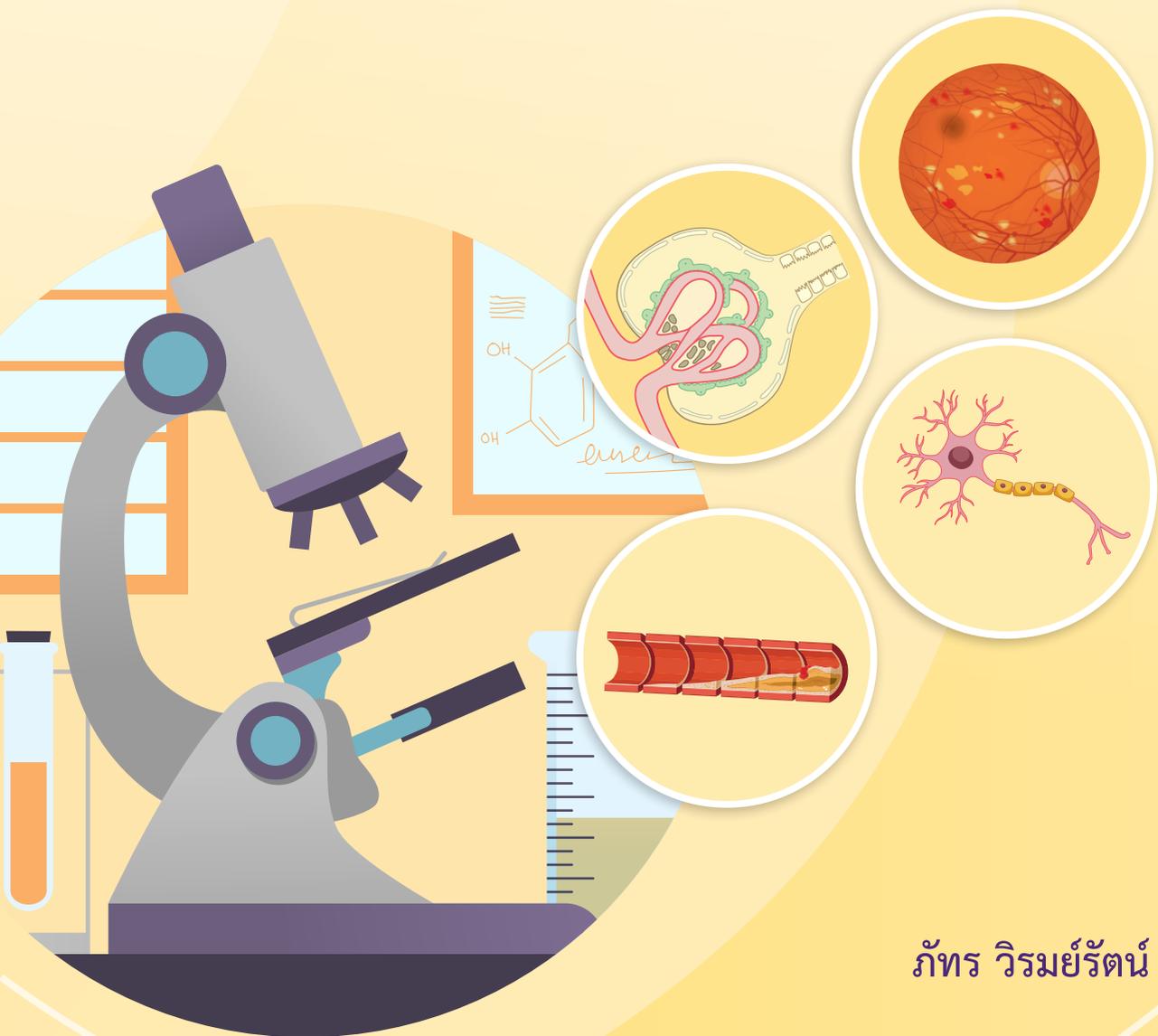




# ภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดในโรคเบาหวานชนิดที่ 1

## Vascular Complications in Type 1 Diabetes

ระบาดวิทยา พยาธิกำเนิด การดำเนินโรค และ ดัชนีบ่งชี้ทางชีวภาพ  
Epidemiology, Pathophysiology, Natural Course and Biomarkers



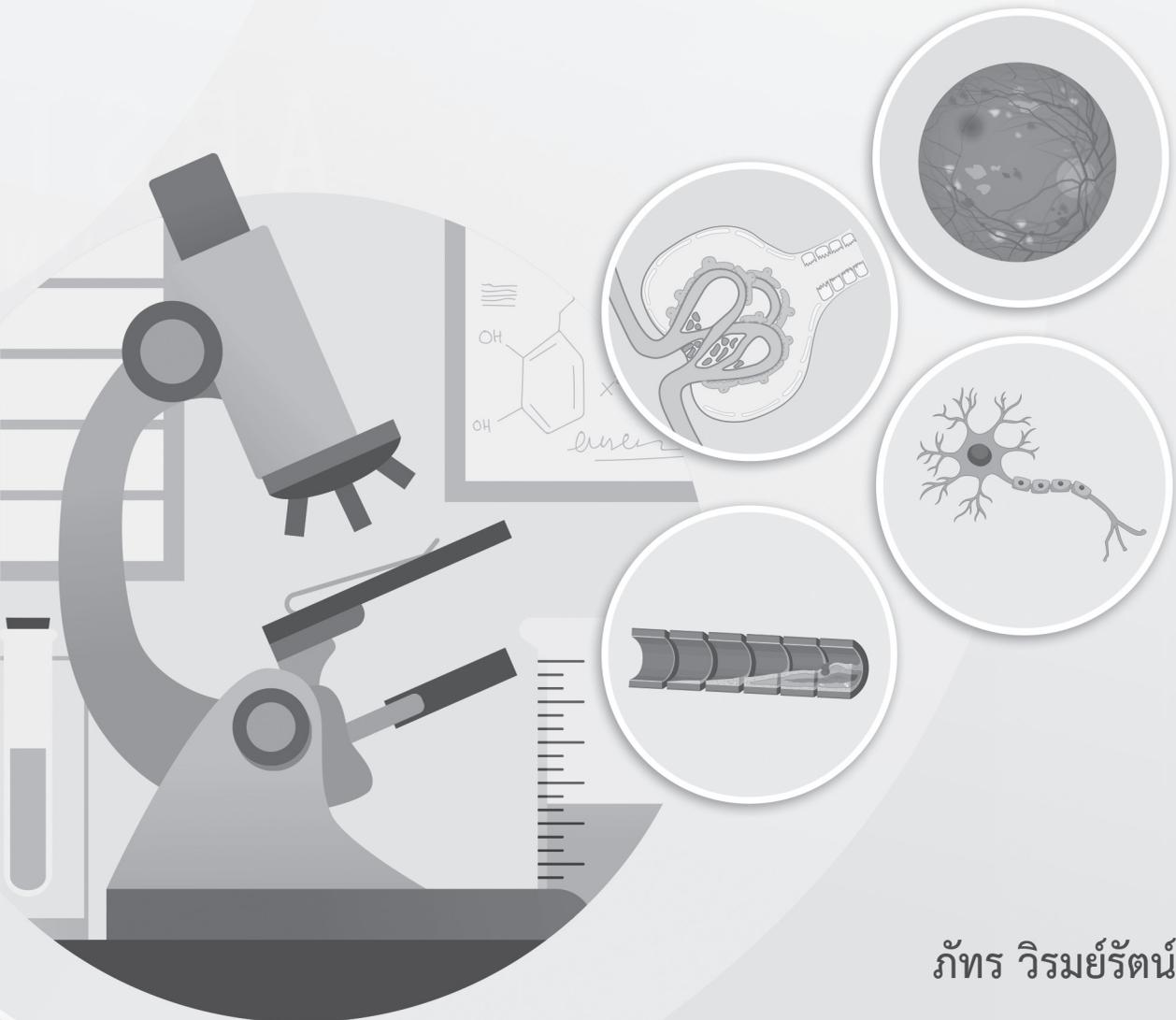
ภัทร วิรมย์รัตน์



# ภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดในโรคเบาหวานชนิดที่ 1

## Vascular Complications in Type 1 Diabetes

ระบาดวิทยา พยาธิกำเนิด การดำเนินโรค และ ดัชนีบ่งชี้ทางชีวภาพ  
Epidemiology, Pathophysiology, Natural Course and Biomarkers



ภัทร วิรมย์รัตน์

# ภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1

ระบาดวิทยา พยาธิกำเนิด การดำเนินโรค และดัชนีป้องกันชีวิภาพ

พิมพ์ครั้งที่ 1 ธันวาคม 2564 จำนวน 50 เล่ม

สงวนลิขสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติการพิมพ์

ห้ามมิให้ทำซ้ำหรือลอกเลียนแบบโดยไม่ได้รับอนุญาต

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของสำนักหอสมุดแห่งชาติ

ภัทร วิรมย์รัตน์.

ภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดในโรคเบาหวานชนิดที่ 1 : ระบาดวิทยา พยาธิกำเนิด การดำเนินโรค และดัชนีป้องกันชีวิภาพ.-- ขอนแก่น : ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น, 2564.

162 หน้า.

1. โรคเบาหวาน -- ผู้ป่วย. I. ชื่อเรื่อง.

616.462

ISBN: 978-616-438-681-5

**บรรณาธิการ**

น.พ. ภัทร วิรมย์รัตน์

**ศิลปกรรม**

วัชรินทร์ อัมภัพันธ์

**วาดภาพประกอบ**

ศิวะพร ไศธนะกุล

น.พ. ภัทร วิรมย์รัตน์

**จัดพิมพ์โดย**

น.พ. ภัทร วิรมย์รัตน์

**พิมพ์ที่**

โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยขอนแก่น

123 ถนนมิตรภาพ ตำบลในเมือง อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40002

โทรศัพท์ 043-202100, 099-4655115 โทรสาร 043-202100

Email : kkuprinting@hotmail.com

**ราคา 250.- บาท**

# คำนำ

โรคเบาหวานชนิดที่ 1 เป็นโรคที่มีอุบัติการณ์สูงขึ้นเรื่อย ๆ ทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย แม้ในปัจจุบันจะมีความก้าวหน้าในการดูแลรักษาโรคมามากขึ้น ทั้งชนิดของอินซูลินที่ออกฤทธิ์ใกล้เคียงสรีรวิทยา การมีเครื่องปั๊มอินซูลินและเครื่องวัดระดับน้ำตาลต่อเนื่อง แต่ภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดยังเป็นปัญหาสำคัญที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ส่งผลให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตลดลง เกิดภาวะทุพพลภาพ และ เสียชีวิตก่อนวัยอันควร นอกจากนี้ยังเพิ่มภาระค่าใช้จ่ายในระบบสุขภาพ ดังนั้นการป้องกันไม่ให้ภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้เกิดขึ้นจึงเป็นเป้าหมายสำคัญของแพทย์ผู้ให้การรักษาเบาหวาน ซึ่งการมีดัชนีบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) ที่ช่วยจำแนกผู้ป่วยที่เสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน หรือ ช่วยวินิจฉัยผู้ป่วยในระยะเริ่มแรกที่โรคยังไม่แสดงอาการ หรือ ช่วยในการพยากรณ์โรค จะช่วยลดผลกระทบของภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ เหล่านี้ นอกจากนี้งานวิจัยเพื่อค้นหาดัชนีบ่งชี้ทางชีวภาพยังช่วยขยายขอบเขตความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคซึ่งอาจนำไปสู่การคิดค้นการรักษาใหม่ ๆ ในอนาคต

ผู้นิพนธ์ได้เรียบเรียงหนังสือเล่มนี้ขึ้น จุดประสงค์เพื่อเผยแพร่องค์ความรู้เกี่ยวกับดัชนีบ่งชี้ทางชีวภาพของภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดในโรคเบาหวานชนิดที่ 1 โดยสอดแทรกข้อมูลการศึกษาที่มีทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ งานวิจัยที่นำมาอ้างอิงส่วนใหญ่มาจากการศึกษาขนาดใหญ่และมีความทันสมัย เนื้อหาในแต่ละบทจะประกอบด้วยสองส่วน ส่วนแรกเป็นข้อมูลทางระบาดวิทยา ปัจจัยเสี่ยง พยาธิกำเนิด และการดำเนินโรคของภาวะแทรกซ้อนแต่ละชนิด เพื่อสร้างความเข้าใจพื้นฐาน จากนั้นส่วนที่สองจะเป็นข้อมูลเกี่ยวกับดัชนีบ่งชี้ทางชีวภาพที่น่าสนใจ

ผู้นิพนธ์หวังเป็นอย่างยิ่งว่าหนังสือเล่มนี้จะเป็นประโยชน์แก่แพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาต่อมไร้ท่อ อายุรแพทย์ กุมารแพทย์ แพทย์ทั่วไปผู้ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวาน ตลอดจนบุคลากรทางการแพทย์ที่สนใจ เพื่อนำความรู้ไปใช้ต่อยอดทั้งในงานวิจัยและการดูแลผู้ป่วยในคลินิก

นายแพทย์ภัทร วิรมย์รัตน์

ผู้นิพนธ์

# กิตติกรรมประกาศ

ในการจัดทำหนังสือเล่มนี้ ผู้นิพนธ์ขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์แพทย์หญิงอวยพร ปะนะมณฑา ครูแพทย์ต่อมไร้ท่อคนแรกที่ได้ถ่ายทอดความรู้และเป็นแบบอย่างที่ดีให้แก่ศิษย์เสมอมา อีกทั้งยังได้ให้คำแนะนำ ช่วยเหลือในการอ่านตรวจทานต้นฉบับอย่างละเอียดจนหนังสือเล่มนี้เสร็จสมบูรณ์

ขอขอบคุณ อาจารย์แพทย์หญิงจินต์ โสธรวิทย์ (อายุรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคต่อมไร้ท่อ) อาจารย์แพทย์หญิงนิศา วรสุด (อายุรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคระบบประสาท) อาจารย์แพทย์หญิงพัชรารวรรณ ศิริสวัสดิ์ (จักษุแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคต้อหิน) ที่ช่วยอ่านตรวจทานและให้คำแนะนำเกี่ยวกับเนื้อหาของหนังสือ

ขอขอบพระคุณ ครูแพทย์ในสาขาวิชากุมารเวชศาสตร์โรคต่อมไร้ท่อทุกท่านที่ได้ถ่ายทอดความรู้ และประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วย

ขอขอบคุณผู้ป่วยเด็กโรคเบาหวานและครอบครัวที่ได้ทำให้เกิดประสบการณ์การเรียนรู้อย่างหลากหลาย และเป็นแรงบันดาลใจในการแต่งหนังสือเล่มนี้

สุดท้ายนี้ผู้นิพนธ์ขอขอบพระคุณบุพการีและสมาชิกในครอบครัวที่เป็นกำลังใจและสนับสนุนในทุก ๆ ด้านอย่างไม่มีเงื่อนไข

นายแพทย์ภัทร วิรมย์รัตน์  
ผู้นิพนธ์



## คำชี้แจง

คำศัพท์ภาษาอังกฤษทางการแพทย์ในหนังสือเล่มนี้ส่วนใหญ่อ้างอิงตามศัพท์บัญญัติภาษาไทยของราชบัณฑิตยสถานโดยจะใส่วงเล็บภาษาอังกฤษไว้และมีคำย่อต่อท้ายอีกทีหนึ่ง อย่างไรก็ตามเนื้อหาของหนังสือเล่มนี้ส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดและดัชนีบ่งชี้ทางชีวภาพของโรคแทรกซ้อนจากเบาหวานจึงมีคำศัพท์เฉพาะหลายคำ ดังนั้นเพื่อให้ง่ายต่อความเข้าใจ คำศัพท์บางคำที่ไม่มีบัญญัติไว้หรือหากแปลแล้วอาจก่อให้เกิดความสับสนกับผู้อ่าน ผู้นิพนธ์จะใช้คำศัพท์ภาษาอังกฤษหรือคำทับศัพท์ภาษาอังกฤษแทน รวมทั้งมีการใช้อักษรย่อภาษาอังกฤษแทนคำศัพท์ที่ยาวเพื่อให้การใช้ภาษามีความกระชับ การอ้างอิงถึงปีที่มีการศึกษาวิจัยหรือมีการตีพิมพ์ในวารสาร หากเป็นข้อมูลการศึกษาในประเทศไทยจะใช้ปีพุทธศักราช และใช้ปีคริสต์ศักราชในกรณีที่เป็นการศึกษาในต่างประเทศ

สำหรับตารางหรือภาพที่ปรากฏในหนังสือได้มีการดัดแปลงและวาดขึ้นใหม่ทั้งหมดโดยระบุแหล่งที่มาไว้อย่างชัดเจน

# ประวัติผู้นิพนธ์

## อาจารย์ นายแพทย์ภัทร ภิรมย์รัตน์

### ประวัติการศึกษา

พ.ศ. 2552

แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 1)  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

พ.ศ. 2556

วุฒิปัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม  
สาขากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

พ.ศ. 2558

วุฒิปัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม  
สาขากุมารเวชศาสตร์โรคต่อมไร้ท่อ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2562

Certificate in Research Fellowship in Pediatric Endocrinology  
and Diabetes, Children's Hospital Colorado, Denver, CO, USA

### ประวัติการทำงาน

พ.ศ. 2556

ถึง ปัจจุบัน

อาจารย์ สังกัดสาขาวิชาต่อมไร้ท่อ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

# สารบัญ

บทที่ 1	ภาพรวมของภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 Overview of Vascular Complications in Type 1 Diabetes Mellitus	1
บทที่ 2	โรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน Diabetic Kidney Disease	19
บทที่ 3	โรคเบาหวานขึ้นจอตา Diabetic Retinopathy	55
บทที่ 4	โรคเส้นประสาทเสื่อมจากเบาหวาน Diabetic Peripheral Neuropathy	79
บทที่ 5	โรคหัวใจและหลอดเลือด Cardiovascular Disease	103
ดัชนี Index		139

# สารบัญภาพ

## บทที่ 2

- ภาพที่ 1 กลไกการเกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน 26
- ภาพที่ 2 วิธีทางชีวเคมีที่เกิดขึ้นเมื่อมีภาวะน้ำตาลสูงในเลือด 27
- ภาพที่ 3 โครงสร้างของโกลเมอรูลัสในระดับจุลกายวิภาคศาสตร์ที่ปกติและในโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน 30
- ภาพที่ 4 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะและอัตราการกรองของไตในโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานตามระยะเวลาของโรคเบาหวานชนิดที่ 1 32

## บทที่ 3

- ภาพที่ 1 ลักษณะพยาธิสภาพที่จอตาใน NPDR และ PDR 59
- ภาพที่ 2 การประเมินภาพถ่ายจอตาด้วยกล้อง 3 มิติ ที่ลานจอตา 7 บริเวณมาตรฐาน 59
- ภาพที่ 3 โครงสร้างทางจุลกายวิภาคศาสตร์ของจอตา และ blood-retinal barrier 63

## บทที่ 4

- ภาพที่ 1 โครงสร้างของเส้นประสาทส่วนปลายและหลอดเลือดที่มาเลี้ยง 87

## บทที่ 5

- ภาพที่ 1 ลักษณะทางพยาธิวิทยาและพยาธิกำเนิดของ atheromatous plaque ที่ผนังหลอดเลือด 115
- ภาพที่ 2 การดำเนินโรคของ atherosclerosis บนผนังหลอดเลือดแดง 119



# สารบัญตาราง

## บทที่ 1

- ตารางที่ 1 ภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันและเรื้อรังที่พบได้บ่อยในโรคเบาหวานชนิดที่ 1 — 3
- ตารางที่ 2 คำแนะนำในการตรวจคัดกรองและการรักษาภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดในเด็ก และวัยรุ่นที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 — 10
- ตารางที่ 3 การตรวจคัดกรองและการรักษาปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดในเด็ก และวัยรุ่นที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 — 11

## บทที่ 2

- ตารางที่ 1 การจำแนกระยะของโรคไตเรื้อรังตามความเสี่ยงในการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายตามแนวทางของ The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) — 21
- ตารางที่ 2 การจำแนกระดับแอลบูมินในปัสสาวะตามแนวทางของ KDIGO — 22
- ตารางที่ 3 ดัชนีบ่งชี้ทางชีวภาพในโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน จำแนกตามตำแหน่งพยาธิสภาพและกลไกการเกิดโรค — 38

## บทที่ 3

- ตารางที่ 1 การแบ่งชนิดของ DR ตามความรุนแรงของพยาธิสภาพและการพยากรณ์โรค — 58

# สารบัญตาราง

## บทที่ 4

ตารางที่ 1 การจำแนกประเภทของโรคเส้นประสาทเสื่อมจากเบาหวาน 80

ตารางที่ 2 หน้าที่ของเส้นใยประสาทชนิดต่าง ๆ และการประเมินทางคลินิก 81

## บทที่ 5

ตารางที่ 1 การศึกษาทางระบาดวิทยาเกี่ยวกับอัตราเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดแต่ละชนิด  
ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 105

ตารางที่ 2 ดัชนีบ่งชี้โรคหัวใจและหลอดเลือดระยะไม่แสดงอาการ 110

# บทที่ 1

ภาพรวมของภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือด  
ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1

Overview of Vascular Complications  
in Type 1 Diabetes Mellitus

## บทนำ

อุบัติการณ์ของโรคเบาหวานชนิดที่ 1 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย จากการศึกษาระบาดวิทยาของ ซุนิก้า ตูจันดา และคณะ<sup>1</sup> พบอุบัติการณ์ของโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ในเด็กไทยทั่วประเทศเท่ากับ 1.65 ต่อ 100,000 คนต่อปี ในเขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศ อวยพร ปะนะมณฑา และคณะ<sup>2</sup> พบอุบัติการณ์ของโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ในเด็กเท่ากับ 0.6 ต่อ 100,000 คนต่อปี ในช่วงปี พ.ศ. 2539-2548 ซึ่งเพิ่มขึ้นเกือบเท่าตัวเมื่อเทียบกับอุบัติการณ์ที่เคยทำการศึกษาไว้ในช่วงปี พ.ศ. 2534-2538 ในปี พ.ศ. 2562 สหพันธ์เบาหวานนานาชาติ (International Diabetes Federation, IDF) ได้ประมาณการอุบัติการณ์ของโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ในเด็กทั่วโลกที่มีอายุน้อยกว่า 15 ปีไว้สูงถึง 98,200 คนต่อปี<sup>3</sup> ซึ่งมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นจากที่เคยมีการคาดการณ์ไว้ในปี พ.ศ. 2560<sup>4</sup> โดยพบอุบัติการณ์สูงที่สุดในประเทศกลุ่มสแกนดิเนเวีย ออสเตรเลียและสหรัฐอเมริกา<sup>3,5</sup> ส่งผลให้โรคนี้นี้เป็นปัญหาสำคัญทั่วโลก

ช่วงสามทศวรรษที่ผ่านมาวิทยาการในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 มีความก้าวหน้าอย่างมาก ส่งผลให้อัตราการเสียชีวิตและทุพพลภาพจากโรคเบาหวานโดยรวมลดลงประมาณร้อยละ 2-3 ต่อปี<sup>6,7</sup> อย่างไรก็ตามผู้ป่วยยังคงมีความเสี่ยงในการเสียชีวิตและการเกิดภาวะทุพพลภาพสูงกว่าประชากรทั่วไปหลายเท่าตัว<sup>3,8,9</sup> อันเนื่องมาจากภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นทั้งเฉียบพลันและเรื้อรัง (**ตารางที่ 1**) ภาวะแทรกซ้อนชนิดต่าง ๆ จะเริ่มปรากฏขึ้นเมื่อผู้ป่วยอายุได้ประมาณ 30-40 ปี ซึ่งอยู่ในวัยทำงานและเป็นกำลังสำคัญของประเทศ ดังนั้นการป้องกันและการดูแลรักษาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนเรื้อรังจากโรคเบาหวานจึงมีความสำคัญและควรทำอย่างจริงจังตั้งแต่ในวัยเด็ก ในบทนี้ได้รวบรวมข้อมูลทางระบาดวิทยาที่สำคัญของภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดแต่ละชนิดในโรคเบาหวานชนิดที่ 1 โดยเปรียบเทียบข้อมูลในยุคก่อนและหลังมีการรักษาด้วยอินซูลินแบบเข็มงวด และมีการสอดแทรกข้อมูลการศึกษาที่จำเพาะกับผู้ที่เริ่มเป็นเบาหวานชนิดที่ 1 ในวัยเด็ก (ก่อนอายุ 18 ปี) เนื้อหาในลำดับถัดมาจะเกี่ยวข้องกับสถิติการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้รวมทั้งปัจจัยเสี่ยง ในตอนท้ายได้รวบรวมแนวทางการคัดกรองและการรักษาปัจจัยเสี่ยงของภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดในเด็กที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 จากสมาคมโรคเบาหวานในเด็กและวัยรุ่นนานาชาติ (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes หรือ ISPAD) และ สมาคมโรคเบาหวานประเทศสหรัฐอเมริกา (American Diabetes Association หรือ ADA)

**ตารางที่ 1** ภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันและเรื้อรังที่พบได้บ่อยในโรคเบาหวานชนิดที่ 1

**ภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันทางเมแทบอลิก (acute metabolic complication)**

- ✓ ภาวะเลือดเป็นกรดจากสารคีโตนในเบาหวาน (diabetic ketoacidosis, DKA)
- ✓ ภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด (hypoglycemia)
- ✓ ภาวะโคม่าจากเบาหวาน (diabetic coma)

**ภาวะแทรกซ้อนเรื้อรัง (chronic complication)**

**ภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular complication)**

- ✓ โรคเบาหวานขึ้นจอตา (diabetic retinopathy, DR) ได้แก่ non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR), proliferative diabetic retinopathy (PDR) และ diabetic macular edema (DME)
- ✓ โรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน (diabetic nephropathy) ซึ่งในปัจจุบันนิยมใช้คำว่า diabetic kidney disease (DKD) ประกอบไปด้วย การตรวจพบปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะมากกว่าปกติ (increased albuminuria) และอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate, GFR) ลดลง
- ✓ โรคเส้นประสาทเสื่อมจากเบาหวาน (diabetic peripheral neuropathy, DPN) ที่พบบ่อยที่สุดคือ diabetic symmetrical peripheral neuropathy (DSPN) และ autonomic neuropathy

**ภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดใหญ่ (macrovascular complication) ที่พบบ่อยได้แก่**

- ✓ โรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี (coronary artery disease)
- ✓ โรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular accident) ได้แก่ ภาวะหลอดเลือดสมองแตก ตีบ หรือมีการอุดตันจากลิ่มเลือด
- ✓ โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral arterial disease)

**ระบาดวิทยาของการเกิดภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือด  
ในยุคก่อนและหลังการรักษาด้วยอินซูลินแบบเข้มงวด**

**ภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดเล็ก (Microvascular complications)**

ก่อนปี ค.ศ. 1980-1990 การบริหารยาอินซูลินวันละ 2 ครั้งเป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ในระยะนี้พบว่าภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดมีอัตราที่สูงมาก โดยในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคเบาหวานก่อนปี ค.ศ. 1980 พบอุบัติการณ์สะสม (cumulative incidence) ของการเกิดโรคเบาหวานขึ้นจอตา (diabetic retinopathy, DR) สูงถึงร้อยละ 97<sup>10</sup> โดยครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมีพยาธิสภาพของจอตาที่รุนแรงซึ่งมีความเสี่ยงสูงต่อการสูญเสียการมองเห็น (vision-threat diabetic retinopathy, VTDR)<sup>10</sup> การศึกษาเกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนที่ไตในผู้ที่เป็นเบาหวานนานประมาณ 40 ปี<sup>11</sup> พบอุบัติการณ์สะสมของการเกิด microalbuminuria (ตรวจพบปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 30 มก./ก.

## ภาพรวมของภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1

ครีเอทีนีน) macroalbuminuria (ตรวจพบปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะมากกว่า 300 มก./ก. ครีเอทีนีน) และโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage renal disease, ESRD) ร้อยละ 79 ร้อยละ 57 และร้อยละ 49 ตามลำดับ ส่วนอุบัติการณ์สะสมของโรคเส้นประสาทเสื่อมจากเบาหวานชนิด diabetic symmetrical peripheral neuropathy (DSPN) พบได้ร้อยละ 50 ในผู้ที่เป็เบาหวานนาน 25 ปี<sup>12</sup>

ในปี ค.ศ.1993 กลุ่มนักวิจัย The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)<sup>13</sup> ได้ตีพิมพ์ผลการศึกษาที่สร้างมาตรฐานใหม่ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 โดยการศึกษานี้เป็นแบบสุ่มตัวอย่างเพื่อเปรียบเทียบผลของการควบคุมระดับน้ำตาลและภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดจากการรักษาด้วยการฉีดอินซูลิน 2 วิธี ได้แก่ การรักษาด้วยอินซูลินแบบดั้งเดิม (conventional insulin therapy) ซึ่งผู้ป่วยจะได้รับอินซูลินชนิดผสมระหว่างอินซูลินออกฤทธิ์สั้นกับอินซูลินออกฤทธิ์ปานกลางฉีดจำนวน 1-2 ครั้งต่อวัน อีกวิธี คือ การรักษาด้วยอินซูลินแบบเข้มงวด (intensified insulin therapy) เป้าหมายเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลปลายนิ้วและน้ำตาลที่สะสมในเม็ดเลือดแดง (hemoglobin A1c, HbA1c) ให้อยู่ในระดับใกล้เคียงปกติมากที่สุด วิธีนี้ผู้ป่วยจำเป็นต้องฉีดอินซูลินอย่างน้อยวันละ 3 ครั้ง ซึ่งประกอบไปด้วยอินซูลินที่ออกฤทธิ์สั้นปรับตามปริมาณอาหารที่รับประทานและระดับน้ำตาลปลายนิ้ว ร่วมกับมีการฉีดอินซูลินที่ออกฤทธิ์ปานกลางเพื่อทำหน้าที่เป็นอินซูลินพื้นฐาน นอกจากนี้การรักษาด้วยอินซูลินแบบเข้มงวดยังรวมถึงการใช้เครื่องปั๊มอินซูลิน การศึกษานี้ทำในช่วงปี ค.ศ.1983-1993 ใช้อาสาสมัครจำนวน 1,441 คน อายุระหว่าง 13-39 ปี ระยะเวลาติดตามผู้ป่วยเฉลี่ย 6.5 ปี ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยอินซูลินแบบเข้มงวดมีระดับ HbA1c เฉลี่ยน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยอินซูลินแบบดั้งเดิมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 7.2 และร้อยละ 9.1 ตามลำดับ) ซึ่งผลของการรักษาด้วยอินซูลินแบบเข้มงวดช่วยลดอัตราการเกิด และชะลอความรุนแรงของ DR ได้ถึงร้อยละ 76 และร้อยละ 47 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังช่วยลดอัตราการเกิด microalbuminuria และ DSPN ได้ร้อยละ 39 และร้อยละ 60 ตามลำดับ

หลังการศึกษา The DCCT สิ้นสุดลง คณะผู้วิจัยได้ขยายขอบเขตระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยรวมทั้งเปลี่ยนให้ผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมดได้รับการรักษาด้วยอินซูลินแบบเข้มงวด เรียกการศึกษาระยะนี้ว่า The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC)<sup>14-16</sup> ซึ่งได้มีการติดตามผู้ป่วยมาจนถึงปัจจุบัน จุดประสงค์เพื่อศึกษาการดำเนินโรคของภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดชนิดต่าง ๆ ในระยะนี้ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยอินซูลินแบบดั้งเดิมมีระดับ HbA1c เฉลี่ยลดลงเหลือร้อยละ 8 และไม่แตกต่างจากกลุ่มที่เคยได้รับการรักษาแบบด้วยอินซูลินแบบเข้มงวดตลอดระยะเวลาของการศึกษา The EDIC<sup>16</sup> อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาแบบเข้มงวดมาก่อนยังคงมีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดเล็กทุกชนิดน้อยกว่ากลุ่มที่เคยได้รับการรักษาแบบดั้งเดิมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>14-17</sup> เรียกปรากฏการณ์นี้ว่าการจดจำทางเมแทบอลิก (metabolic memory)<sup>14-18</sup> ซึ่งเมื่อเวลาผ่านไปพบว่าช่องว่างของความแตกต่างของอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดระหว่างสองกลุ่ม

ลดลงเรื่อย ๆ เมื่อวิเคราะห์อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดเล็กในผู้ป่วยวัยรุ่นเปรียบเทียบกับผู้ใหญ่ พบว่าผู้ป่วยวัยรุ่นได้รับประโยชน์จากการจดจำทางเมแทบอลิคน้อยกว่าอาจเนื่องมาจากผู้ป่วยวัยรุ่นมีระดับ HbA1c สูงกว่าผู้ใหญ่ในช่วงการศึกษา The DCCT<sup>15,19</sup>

หลังการศึกษา The DCCT สิ้นสุดลง การรักษาด้วยอินซูลินแบบเข็มงวดได้กลายมาเป็นการรักษามาตรฐานในโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ทำให้อุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดเล็กลดลงในหลายประเทศ ตัวอย่างเช่น ประเทศฟินแลนด์พบอุบัติการณ์สะสมของ DR ชนิดรุนแรงลดลงจากร้อยละ 23 ในผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยเบาหวานระหว่างปี ค.ศ. 1975-1979 เหลือเพียงร้อยละ 6 ในผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยหลังปี ค.ศ. 1985 ในช่วงระยะเวลาของโรคเบาหวาน 20 ปีเท่ากัน<sup>20</sup> ซึ่งผู้ป่วยในกลุ่มหลังนี้เป็นตัวแทนของผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยอินซูลินแบบเข็มงวดตั้งแต่วัยเริ่มแรกของโรคเบาหวาน อย่างไรก็ตามมีหลายการศึกษาเช่นกันที่พบว่าการรักษาด้วยอินซูลินแบบเข็มงวดสามารถลดอัตราการเกิด DR ได้เพียงเล็กน้อยเท่านั้น เช่น การศึกษาในประเทศเยอรมันพบอุบัติการณ์สะสมของ DR ทุกชนิดรวมกันสูงถึงร้อยละ 84<sup>21</sup> เทียบกับร้อยละ 97<sup>10</sup> ในยุคก่อนการศึกษา The DCCT และอุบัติการณ์สะสมของ DR ชนิดเสี่ยงสูงต่อการสูญเสียการมองเห็นพบได้ร้อยละ 50 ในช่วงระยะเวลาการเป็นเบาหวาน 40 ปี<sup>21</sup> ซึ่งใกล้เคียงกับยุคก่อนการศึกษา The DCCT<sup>10</sup> ข้อมูลเกี่ยวกับโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานในผู้ป่วยชาวอเมริกัน (The DCCT/EDIC) พบอุบัติการณ์สะสมของการเกิด microalbuminuria และ macroalbuminuria จำนวนร้อยละ 25 และร้อยละ 9 ตามลำดับในผู้ที่ได้รับการรักษาแบบเข็มงวด และร้อยละ 38 และร้อยละ 20 ในผู้ที่ได้รับการรักษาแบบดั้งเดิมที่มีระยะเวลาของโรคเบาหวาน 35 ปี<sup>22,23</sup> ส่วนการศึกษาในประเทศสวีเดนพบอุบัติการณ์สะสมของการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายร้อยละ 3 ในผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยโรคเบาหวานในช่วงปี ค.ศ. 1984-1990 และเป็นเบาหวานนาน 30 ปี แต่พบอุบัติการณ์เพียงร้อยละ 1 ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานหลังปี ค.ศ. 1991 และเป็นโรคนาน 25 ปี<sup>24</sup> การศึกษาถึงอุบัติการณ์ของ DSPN ที่มีการเปรียบเทียบในยุคก่อนและหลังมีการรักษาด้วยอินซูลินแบบเข็มงวดยังมีค่อนข้างน้อย โดย The DCCT/EDIC พบอุบัติการณ์สะสมของ DSPN ร้อยละ 22 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบเข็มงวด และร้อยละ 28 ในกลุ่มที่เคยได้รับการรักษาแบบดั้งเดิมมาก่อนซึ่งทั้งสองกลุ่มมีระยะเวลาของโรคเบาหวานเฉลี่ยประมาณ 25 ปี<sup>25,26</sup> การศึกษา The Type 1 Diabetes Exchange<sup>27</sup> ในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าความชุกของ DSPN มีแนวโน้มลดลงเช่นกัน โดยพบความชุกร้อยละ 11 ในกลุ่มผู้ป่วยจำนวน 5,936 รายที่เป็นเบาหวานเฉลี่ย 30 ปี น้อยกว่าในอดีตที่เคยมีรายงานความชุกไว้ประมาณร้อยละ 34<sup>28</sup>

### ภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดใหญ่ (Macrovascular complications)

ผลการศึกษา The DCCT/EDIC แสดงให้เห็นว่าอุบัติการณ์สะสมของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ที่เคยได้รับการรักษาด้วยอินซูลินแบบเข็มงวดเท่ากับร้อยละ 9 และแบบดั้งเดิมเท่ากับร้อยละ 14 ในผู้ที่เป็นเบาหวานนานเฉลี่ย 30 ปี<sup>29</sup> โดยการรักษาด้วยอินซูลินแบบเข็มงวดสามารถลดอัตราเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ได้ประมาณร้อยละ 30 ในปีที่ 30 ของการศึกษา<sup>16</sup>