



รายงานผลการวิจัยปีที่ 1

เรื่อง อัตราการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวานและการศึกษาความสัมพันธ์
เกี่ยวกับปัจจัยการนอนหลับและระดับกรดยูริกในเลือดกับระดับ HbA1c
ในเลือดในผู้ที่มีภาวะ pre-diabetes

Progression rate to diabetes mellitus and association between
sleep factors, serum uric acid level, and HbA1c level in
pre-diabetic people

เลขที่โครงการ/รหัส

ID ๐๗ - ๕๘ - ๑๑ ว

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. พญ. ธัญญรัตน์ อนันทัยสินทวี
Asst. Prof. Dr. Thunyarat Anothaisintawee, M.D.

ภาควิชาเวชศาสตร์ครอบครัว

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

“โครงการนี้ได้รับทุนอุดหนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)”

สารบัญ

เรื่อง	หน้า
ร่างข้อมูลเกี่ยวกับอัตราการเป็นโรคเบาหวานในผู้ที่มีภาวะ pre-diabetes	
บทที่ 1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา	2
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม	3
บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย	4
บทที่ 4 ผลการศึกษา	7
บทที่ 5 สรุปผลการศึกษา	10
เอกสารอ้างอิง	11
ร่างข้อมูลเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการนอนหลับต่อระดับ HbA1c ในเลือด	
บทที่ 1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา	2
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม	4
บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย	6
บทที่ 4 ผลการศึกษา	9
บทที่ 5 สรุปผลการศึกษา	13
เอกสารอ้างอิง	14
ร่างข้อมูลเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างกรดยูริกในเลือดกับระดับ HbA1c	
บทที่ 1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา	2
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม	4
บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย	6
บทที่ 4 ผลการศึกษา	9

บทที่ 5 สรุปผลการศึกษา	14
เอกสารอ้างอิง	15
บทสรุปเพื่อการสื่อสารสาธารณะ	17

สารบัญตาราง

เรื่อง	หน้า
ร่างข้อมูลเกี่ยวกับอัตราการเป็นโรคเบาหวานในผู้ที่มีภาวะ pre-diabetes	
ตารางที่ 1 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมงานวิจัย	8
ตารางที่ 2 แสดงอัตราการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวานในผู้ที่มี fasting plasma glucose	9
ร่างข้อมูลเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการนอนหลับต่อระดับ HbA1c ในเลือด	
ตารางที่ 1 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมงานวิจัย	10
ตารางที่ 2 แสดงผลความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเกี่ยวกับการนอนหลับ และตัวแปรอื่นๆกับ กับระดับ HbA1c จากการวิเคราะห์แบบ univariate linear regression model	11
ตารางที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง ปัจจัยเกี่ยวกับการนอนหลับ ตัวแปรอื่นๆ และระดับ HbA1c จากการวิเคราะห์ multivariate regression model	12
ร่างข้อมูลเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างกรดยูริกในเลือดกับระดับ HbA1c	
ตารางที่ 1 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมงานวิจัย	10
ตารางที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆกับระดับ HbA1c จากการวิเคราะห์ Univariate regression model	11
ตารางที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆกับระดับ HbA1c จากการวิเคราะห์ Multivariate regression model	13

สารบัญรูปภาพ

เรื่อง	หน้า
ร่างข้อมูลเกี่ยวกับอัตราการเป็นโรคเบาหวานในผู้ที่มีภาวะ pre-diabetes	
รูปภาพที่ 1 แสดงจำนวนผู้ที่เข้าร่วมงานวิจัย	7
รูปภาพที่ 2 แสดงโอกาสพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวานในแต่ละปี	9
ร่างข้อมูลเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการนอนหลับต่อระดับ HbA1c ในเลือด	
รูปภาพที่ 1 แสดงจำนวนผู้ที่เข้าร่วมงานวิจัย	9
ร่างข้อมูลเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างกรดยูริกในเลือดกับระดับ HbA1c	
รูปภาพที่ 1 แสดงจำนวนผู้ที่เข้าร่วมงานวิจัย	9

โครงการวิจัย อัตราการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวานและการศึกษาความสัมพันธ์เกี่ยวกับปัจจัยการนอนหลับ และระดับกรดยูริกในเลือดต่อความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานในผู้ที่มีภาวะ pre-diabetes

ผศ.ดร.พญ.ธัญญรัตน์ อโนทัยสินทวี, พญ.ดำรงรัตน์ เลิศรัตนานนท์, รศ.ดร.อัมรินทร์ ทักขิณเสถียร

หลักการและเหตุผล: โรคเบาหวานเป็นโรคที่พบบ่อยในประชากรไทยและมีแนวโน้มที่จะพบสูงขึ้นเรื่อยๆ ผู้ป่วยโรคเบาหวานมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด, โรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย, โรคเส้นเลือดในสมองตีบ, และโรคมะเร็ง ดังนั้นการป้องกันไม่ให้เกิดโรคเบาหวานจึงมีความสำคัญต่อการลดอัตราการตายและภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวานในประชากรไทย

ในปัจจุบันพบว่าสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดโรคเบาหวานคือ การที่ร่างกายเกิดภาวะดื้อต่อ insulin (insulin resistance) และภาวะการทำงานของตับอ่อนที่แย่ลง (pancreatic β -cell dysfunction) ทั้ง 2 ภาวะนี้ทำให้ร่างกายเกิดการควบคุมระดับน้ำตาลที่ผิดปกติ หรือเรียกว่าภาวะ pre-diabetes ภาวะ pre-diabetes เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรคเบาหวานในอนาคต โดย 60% ของผู้ป่วยเบาหวานจะมีภาวะ IFG หรือ IGT นำมาก่อนประมาณ 5 ปี แต่ในปัจจุบันความรู้เกี่ยวกับภาวะ pre-diabetes ยังมีความไม่แน่นอนในหลายๆด้านทั้งด้านความรู้เกี่ยวกับการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวาน (progression rate) ในแต่ละปีของคนที่มีภาวะ pre-diabetes, นอกจากนี้ในปัจจุบันยังพบปัจจัยเสี่ยงใหม่ๆที่มีความสำคัญต่อการเกิดโรคเบาหวานเพิ่มขึ้นเช่น ภาวะกรดยูริกสูงในเลือด (hyperuricemia) และการนอนหลับพักผ่อนที่ไม่เพียงพอ (short sleep duration, poor sleep quality) แต่ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของปัจจัยเหล่านี้ต่อการเกิดโรคเบาหวานในประชากรไทย

ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีจุดประสงค์เพื่อศึกษาหาอัตราการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวานในแต่ละปี (progression rate to diabetes mellitus) ของผู้ที่มีภาวะ pre-diabetes และศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเกี่ยวกับการนอนหลับ (short sleep duration และ poor sleep quality) และระดับกรดยูริกในเลือด (serum uric acid level) กับระดับ HbA1C ของผู้ที่มีภาวะ pre-diabetes

ระเบียบวิธีการศึกษา (Methods):

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้า (prospective cohort study) โดยทำการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยที่มีภาวะ pre-diabetes ที่มารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอก ภาควิชาเวชศาสตร์ครอบครัว โรงพยาบาลรามาริบัติ โดยจะทำการเก็บข้อมูลตั้งแต่ เดือน กันยายน พ.ศ. 2558 ถึงเดือน มิถุนายน พ.ศ. 2560

โดยตัวแปรต้น (dependent variables) ที่สนใจศึกษาแบ่งออกเป็น 7 ส่วนคือ 1) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย เช่น อายุ, เพศ, ระดับการศึกษา, ประวัติการเป็นโรคเบาหวานในญาติสายตรง, 2) โรคประจำตัว เช่น ความดันโลหิตสูง, ไขมันในเส้นเลือดสูง, การเป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์, 3) พฤติกรรมทางด้านสุขภาพ เช่น การดื่มเหล้า, สูบบุหรี่, 4) ข้อมูลเกี่ยวกับการนอนหลับ โดยระยะเวลาการนอนหลับและคุณภาพของการนอนหลับ (Sleep duration and quality) จะวัดโดยใช้แบบสอบถาม Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ obstructive sleep apnea จะวัดโดยใช้แบบสอบถาม Berlin, 5) ข้อมูลเกี่ยวกับภาวะซึมเศร้าที่ส่งผลต่อการนอนหลับจะถูกวัดโดยใช้แบบสอบถาม Center for Epidemiological Studies-Depression (CES-D), 6) การตรวจร่างกาย เช่น น้ำหนัก, ส่วนสูง, ความดันโลหิต, เส้นรอบเอวและรอบ

สะโพก, 7) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น fasting plasma glucose, HbA1C, serum creatinine, serum uric acid level, lipid profile ตัวแปรตาม (outcome of interest) คือ การเกิดโรคเบาหวาน โดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยโรคเบาหวานตามเกณฑ์ของ American Diabetes Association ปี 2014

การวิเคราะห์ข้อมูล (statistical analysis): การหาอัตราการพัฒนาไปเป็นเบาหวาน (median time, and probability of developing DM at 24-, 48-, 72-, 96-, 120- months after diagnosis of pre-diabetes) ของผู้ที่มีภาวะ pre-diabetes จะคำนวณโดยใช้วิธีการของ Kaplan-Meier method

การหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเกี่ยวกับการนอนหลับและภาวะกรดยูริกในเลือดสูงกับระดับ HbA1C จะใช้วิธีการของ multivariate linear regression model

ผลการศึกษา (preliminary results)

ผลการศึกษาพบว่าในผู้ที่มีภาวะ pre-diabetes 1720 คน มีจำนวน 77 คนที่เกิดโรคเบาหวานในระหว่างที่ติดตาม โดยมีอัตราการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวานอยู่ที่ 0.93% (95% CI: 0.55, 1.57), 1.98% (95% CI: 1.31, 2.97), 3.67% (95% CI: 2.62, 5.14), 6.83% (5.13, 9.06) และ 12.82% (95% CI: 9.79, 16.69) หลังจากได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น prediabetes 2, 4, 6, 8, และ 10 ปีตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบอัตราการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวานในผู้ที่มี fasting plasma glucose ระหว่าง 100-109 mg/dL กับผู้ที่มี fasting plasma glucose ระหว่าง 110-125 mg/dL พบว่าอัตราการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวานมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (chi-square from Log-rank test = 5.74, P-value = 0.017)

ผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเกี่ยวกับการนอนหลับและระดับ HbA1C พบว่าในผู้ที่มีภาวะ prediabetes การเข้านอนช้ามีความสัมพันธ์กับระดับ HbA1c อย่างมีนัยสำคัญโดยมี β -coefficient = 0.22 (95% CI: 0.01, 0.42, p=0.04) นอกจากนี้ ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด obstructive sleep apnea มีความสัมพันธ์กับระดับ HbA1c อย่างมีนัยสำคัญโดยมี β -coefficient = 0.86 (95% CI: 0.32, 1.39, p=0.002) ส่วนระยะเวลาการนอนหลับและคุณภาพของการนอนหลับไม่มีความสัมพันธ์กับระดับ HbA1C ในผู้ที่มีภาวะ pre-diabetes

ผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง serum uric acid และระดับ HbA1C พบว่า serum uric acid ไม่มีความสัมพันธ์กับระดับ HbA1C โดยมีค่า coefficient อยู่ที่ 0.004 (95% CI: -0.011, 0.02)

Progression rate to diabetes mellitus and association between sleep factors, serum uric acid and HbA1C level in pre-diabetes patients

Thunyarat Anothaisintawee, Dumrongrat Lertrattananon, Ammarin Thakkestian

Background and rationale: Diabetes mellitus (DM) is the major public health burden in Thailand. DM is the significant risk factors of cardiovascular disease, end stage renal disease and cancer. Therefore, to decrease morbidity and mortality from diabetic complications, prevention of DM is an important issue. Insulin resistance and pancreatic β -cell dysfunction are the major mechanisms of developing DM. These 2 mechanisms lead to abnormal glucose regulation, called prediabetes that comprises of impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. Previous evidences found that prediabetes is a significant risk factor of DM. Around 60% of diabetic patients had prediabetes 5 years before developing DM. Until now, there has been no study that investigate about the progression rate to DM in Thai prediabetes patients. In addition, currently, there is new proposed risk factors of DM such as serum uric acid and sleep factors. Therefore, this study aims to estimate the progression rate to DM and assess the association between sleep factors, serum uric acid, and HbA1C level.

Methods: This study was retrospective and prospective cohort study. Prediabetes patients who visited the outpatient clinic at Department of Family Medicine, Ramathibodi hospital during September 2015 to August 2016 were recruited to this study. The independent variables was divided into 7 categories, including 1) demographic data (i.e. age, sex, education level, family history of diabetes), 2) underlying diseases (i.e. hypertension, dyslipidemia, gestational diabetes), 3) health risk behavior (i.e. smoking and alcohol drinking), 4) sleep factors (i.e. sleep duration, sleep quality, risk of obstructive sleep apnea (OSA), circadian factors), 5) depressive symptoms, 6) physical examination (i.e. body weight, height, waist circumference), 7) laboratory (i.e. fasting plasma glucose (FPG), HbA1C, serum uric acid, serum creatinine). Outcome of interest was incidence of diabetes mellitus defined according to criteria of American Diabetes Association 2014.

Statistical analysis: Progression rate of developing DM at 24-, 48-, 72-, 96-, 120- months after diagnosis of pre-diabetes was be calculated using Kaplan-Meier method. Association between sleep factors, serum uric acid, and HbA1C was estimated using multivariate linear regression model.

Preliminary results: Among 1720 of prediabetic patients, 77 patients developed DM during follow-up time. Progression rates to DM 2, 4, 6, 8, and 10 years after diagnosis of prediabetes were 0.93% (95% CI: 0.55, 1.57), 1.98% (95% CI: 1.31, 2.97), 3.67% (95% CI: 2.62, 5.14), 6.83% (5.13, 9.06), and 12.82% (95% CI: 9.79, 16.69), respectively. Pre-diabetic patients with FPG = 110-125 mg/dL had a significant higher progression rate to DM than patients who had FPG = 100-109 mg/dL (chi-square from Log-rank test = 5.74, P-value =0.017). Results from multivariate linear regression analysis found that late chronotype measured by mid sleep time on free day was significantly associated with HbA1C level (β -coefficient =0.22 (95% CI: 0.01, 0.42, p=0.04)). In addition, patients with high risk of OSA had significantly higher HbA1C level, when compared with patients with low risk of OSA (β -coefficient =0.86 (95% CI: 0.32, 1.39, p=0.002). However, sleep duration, sleep quality, and serum uric acid were not significantly associate with HbA1C level.

ร่างข้อมูลเกี่ยวกับอัตราการเป็นโรคเบาหวานในผู้ที่มีภาวะ pre-diabetes

บทที่ 1

ความสำคัญและที่มาของปัญหา

โรคเบาหวานเป็นโรคที่พบบ่อยในประชากรไทยและมีแนวโน้มที่จะพบสูงขึ้นเรื่อยๆ จากการสำรวจของกระทรวงสาธารณสุขพบว่าความชุกของโรคเบาหวานในประชากรไทยอายุมากกว่า 15 ปีเท่ากับ 2.3% ในปีพ.ศ. 2534, 4.6% ในปีพ.ศ. 2540, 6.8% ในปีพ.ศ. 2547, และเท่ากับ 6.9% ในปีพ.ศ. 2552¹

ผู้ป่วยโรคเบาหวานมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด², โรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย, โรคเส้นเลือดในสมองตีบ, โรคมะเร็ง และอาจจะเป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคอื่นๆเช่นโรคสมองเสื่อม³ นอกจากนี้ยังพบว่า 6% ของอัตราการตายมีสาเหตุมาจากโรคเบาหวาน ดังนั้นรักษาโรคเบาหวาน และการควบคุมน้ำตาลให้อยู่ในเกณฑ์ปกติจึงมีความสำคัญในการป้องกันไม่ให้เกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน แต่ปัจจุบันนี้พบว่าการรักษาโรคเบาหวานมีความซับซ้อนและต้องการค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาสูง จากการศึกษาของประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า ค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคเบาหวานที่เป็น direct medical cost สูงถึง 176,000 ล้านดอลลาร์สหรัฐต่อปี และค่าใช้จ่ายภาคครัวเรือนที่ใช้จ่ายเกี่ยวกับการดูแลโรคเบาหวานสูงถึง 69,000 ล้านดอลลาร์สหรัฐต่อปี⁴ ดังนั้นการป้องกันไม่ให้เกิดโรคเบาหวานน่าจะเป็นวิธีการที่ดีและคุ้มค่ามากกว่าการรักษา

ในปัจจุบันพบว่าสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดโรคเบาหวานคือ การที่ร่างกายเกิดภาวะดื้อต่อ insulin (insulin resistance) และภาวะการทำงานของตับอ่อนที่แย่ง (pancreatic β -cell dysfunction) ก่อนเกิดโรคเบาหวานภาวะ insulin resistance และ pancreatic β -cell dysfunction จะทำให้ร่างกายเกิดการควบคุมระดับน้ำตาลที่ผิดปกติ หรือเรียกว่าภาวะ pre-diabetes

ภาวะ pre-diabetes หรือ impaired glucose regulation (IGR) คือภาวะที่ร่างกายมีการควบคุมระดับน้ำตาลที่ผิดปกติ จากคำนิยามของ American Diabetes Association (ADA) ภาวะ pre-diabetes ประกอบด้วย 1) ภาวะ impaired fasting glucose (IFG) หรือ fasting plasma glucose (FPG) อยู่ระหว่าง 100-125 mg/dl หรือ 2) ภาวะ impaired glucose tolerance (IGT) หรือ two-hour plasma glucose = 140-199 mg/dl หรือ 3) มี HbA1C อยู่ระหว่าง 5.7-6.4 %⁵ ภาวะ pre-diabetes เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรคเบาหวานในอนาคต⁶ โดย 60% ของผู้ป่วยเบาหวานจะมีภาวะ IFG หรือ IGT นำมาก่อนประมาณ 5 ปี นอกจากนี้ผู้ที่มีภาวะ pre-diabetes ยังมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ และโรคหลอดเลือดสมองมากกว่าคนที่ไม่มีระดับน้ำตาลปกติ^{7,8}

ในประเทศไทยความชุกของภาวะ pre-diabetes ในผู้ที่อายุมากกว่า 20 ปีอยู่ที่ 10.6%⁹ จะเห็นได้ว่าภาวะ pre-diabetes เป็นปัญหาทางสุขภาพที่สำคัญสำหรับประชากรไทยเนื่องจากประชากรกลุ่มนี้มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวาน และโรคหลอดเลือดหัวใจ และหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้นในอนาคต แต่ในปัจจุบันความรู้เกี่ยวกับภาวะ pre-diabetes ยังมีความไม่แน่นอนในหลายๆด้านทั้งด้านความรู้เกี่ยวกับการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวาน (progression rate) ในแต่ละปีของคนที่มีภาวะ pre-diabetes

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาหาอัตราการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวานในแต่ละปี (progression rate to diabetes mellitus) ของผู้ที่มีภาวะ pre-diabetes

บทที่ 2

การทบทวนวรรณกรรม

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าอัตราการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวานในผู้ที่มีภาวะ pre-diabetes มีความแตกต่างกันมากตามเชื้อชาติ โดยอัตราการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวานอยู่ระหว่าง 1.6% ถึง 23.4%¹⁰ ในประเทศไทยจากการศึกษาของ Aekplakorn et al^{11 12} พบว่าอัตราการเกิดโรคเบาหวานในผู้ที่มีภาวะ pre-diabetes ในคนไทยอยู่ที่ 18% ภายใน 12 ปีหลังจากได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ pre-diabetes แต่ความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานในแต่ละปีของผู้ที่ภาวะ pre-diabetes ในคนไทยยังไม่มีการศึกษา

นอกจากนี้อัตราการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวานยังแตกต่างกันตามนิยามของภาวะ impaired fasting glucose (IFG) ในปีค.ศ. 1997 ADA ได้ให้คำนิยามของ IFG ไว้ดังนี้คือ FPG อยู่ระหว่าง 110-125 mg/dl¹³ แต่ในปีค.ศ. 2003 ADA ได้เปลี่ยนคำนิยามของ IFG เป็น FPG ที่อยู่ระหว่าง 100-125 mg/dl¹⁴ สาเหตุที่ ADA เปลี่ยนคำนิยามของภาวะ IFG เนื่องจากพบว่า ผู้ที่มี FPG อยู่ระหว่าง 100-110 mg/dl มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานมากกว่าผู้ที่มีระดับน้ำตาลปกติ และจากการวิเคราะห์ area under receiver-operator characteristic พบว่าระดับน้ำตาลที่ 100 mg/dl มี sensitivity และ specificity ที่ดีที่สุดในการทำนายการเกิดโรคเบาหวาน

อย่างไรก็ตามยังมีข้อโต้แย้งเกี่ยวกับคำนิยามใหม่ของภาวะ IFG เนื่องจากผู้ที่มีภาวะ IFG ไม่ได้พัฒนาไปเป็นโรคเบาหวานทุกคน ดังนั้นการลดระดับน้ำตาลลงมาที่ 100 mg/dl ในการวินิจฉัยภาวะ IFG ทำให้ประชากรจำนวนมากถูกวินิจฉัยว่าเป็น IFG โดยที่อาจจะไม่ได้เกิดโรคเบาหวานในอนาคต พบว่าความชุกของภาวะ IFG ในประเทศสหรัฐอเมริกาเพิ่มขึ้นจาก 6.9% ถ้าวินิจฉัยโดยใช้เกณฑ์ของ ADA ปี 1997 เป็น 25.7% ถ้าใช้เกณฑ์การวินิจฉัยของ ADA ปี 2013¹⁵ และจากการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าในประเทศเดนมาร์กพบว่าเมื่อติดตามไป 7 ปี ผู้ที่มีภาวะ IFG โดยวินิจฉัยจากเกณฑ์ปี 1997 เกิดโรคเบาหวาน 41.6% ในขณะที่ถ้าใช้เกณฑ์ปี 2003 จะมีผู้เกิดโรคเบาหวานเพียง 20.7% นอกจากนี้การศึกษานี้ยังพบว่า เกณฑ์การวินิจฉัยปี 1997 สัมพันธ์กับอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจอย่างมีนัยสำคัญ (Hazard ratio = 1.87, 95% CI: 1.07-3.25) แต่ไม่พบความสัมพันธ์นี้ถ้าใช้เกณฑ์การวินิจฉัยปี 2003 (Hazard ratio = 1.15, 95% CI: 0.69-1.93)

จะเห็นได้ว่ายังมีความไม่แน่นอนเกี่ยวกับอัตราการ progress ไปเป็นโรคเบาหวานและความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในอนาคตถ้าใช้เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ IFG ที่แตกต่างกัน ซึ่งความรู้ในส่วนนี้มีความสำคัญในการที่จะวินิจฉัยและตัดสินใจให้การรักษาในผู้ที่มีภาวะ IFG ซึ่งต้องการการศึกษาในระยะยาวต่อไป

บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

3.1 วิธีการดำเนินการวิจัย และสถานที่ทำการทดลอง/เก็บข้อมูล

วิธีการวิจัยและสถานที่ทำการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ **retrospective cohort study** โดยทำการเก็บข้อมูลที่หน่วยตรวจโรคผู้ป่วยนอก ภาควิชาเวชศาสตร์ครอบครัว โรงพยาบาลรามธิบดีตั้งแต่เดือนกันยายน พ.ศ. 2558 ถึงเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2559

3.2 กลุ่มตัวอย่าง

3.2.1 เกณฑ์คัดเข้า

- เป็นผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ Pre-diabetic ตามเกณฑ์ของ American Diabetes Association ปี 2003¹⁶ คือมี
 - FPG = 100-125 mg/dL หรือ
 - 2-hour OGTT = 140-199 mg/dL หรือ
 - HbA1c = 5.7%-6.4%
- อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
- สามารถฟังและสื่อสารภาษาไทยได้
- ยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย

3.2.2 เกณฑ์การคัดออก

- ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ coronary artery disease, cerebrovascular disease, end stage renal disease ก่อนการเกิดภาวะ pre-diabetes
- มีภาวะสมองเสื่อม หรือการทำงานของสมองเสื่อมลงจนไม่สามารถสื่อสารได้

3.3 การวัดและเครื่องมือวัด

3.3.1 ตัวแปรต้น

การวัดตัวแปรต้นแบ่งออกเป็น 5 ส่วนคือ 1) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย, 2) โรคประจำตัว, 3) พฤติกรรมทางด้านสุขภาพ, 4) การตรวจร่างกาย, 5) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

โดยข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย, โรคประจำตัว, พฤติกรรมทางด้านสุขภาพ, และการตรวจร่างกายจะเก็บโดยพนักงานเก็บข้อมูลที่ถูกฝึกมา ส่วนผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจะได้มาโดยการขอข้อมูลดังกล่าวของผู้ป่วยจากหน่วยเวชสารและสารสนเทศ โรงพยาบาลรามธิบดี

3.3.1.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (Demographic variables) ประกอบด้วย

- วันเกิด (Date of birth)
- เพศ (Sex)

- จังหวัดที่อยู่ปัจจุบัน
- ระดับการศึกษาสูงสุด
- ประวัติการเป็นโรคเบาหวานในญาติสายตรง (first degree relative)

3.3.1.2 ประวัติโรคประจำตัว (Underlying diseases)

- Hypertension
- Hyperlipidemia
- Gestational diabetes mellitus
- Non-alcoholic fatty liver disease

3.3.1.3 ประวัติพฤติกรรมสุขภาพ (Health risk behavior)

- History of smoking
- Alcohol drinking
- Physical activity

3.3.1.4 การตรวจร่างกาย (Physical examination) ประกอบด้วย

- Body weight
- Height
- Blood pressure
- Waist circumference
- Hip circumference

3.3.1.5 ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory data) ประกอบด้วย

- Fasting plasma glucose
- HbA1C

3.3.2 ตัวแปรตาม (outcome of interest)

ผลลัพธ์ที่สนใจคือ การเกิดโรคเบาหวาน โดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยโรคเบาหวานตามเกณฑ์ของ American Diabetes Association ปี 2014 ดังนี้¹⁶

1. Fasting plasma glucose ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) โดยการตรวจซ้ำ 2 ครั้ง หรือ
2. HbA1C $\geq 6.5\%$ โดยการตรวจซ้ำ 2 ครั้ง หรือ
3. Two-hour PG from OGTT ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) โดยการตรวจซ้ำ 2 ครั้ง หรือ
4. Random plasma glucose ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) with hyperglycemic symptoms (i.e. polydipsia, polyuria)

โดยผู้วิจัยทำการขอข้อมูลผล FPG และ HbA1c ของผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายจากฐานข้อมูลผลทางห้องปฏิบัติการ หน่วยเวชสถิติ โรงพยาบาลรามารัตนบุรี นับจากวันที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น prediabetes จนถึงวันที่ 31 สิงหาคม พ.ศ. 2559

3.3. การวิเคราะห์ข้อมูล (statistical analysis)

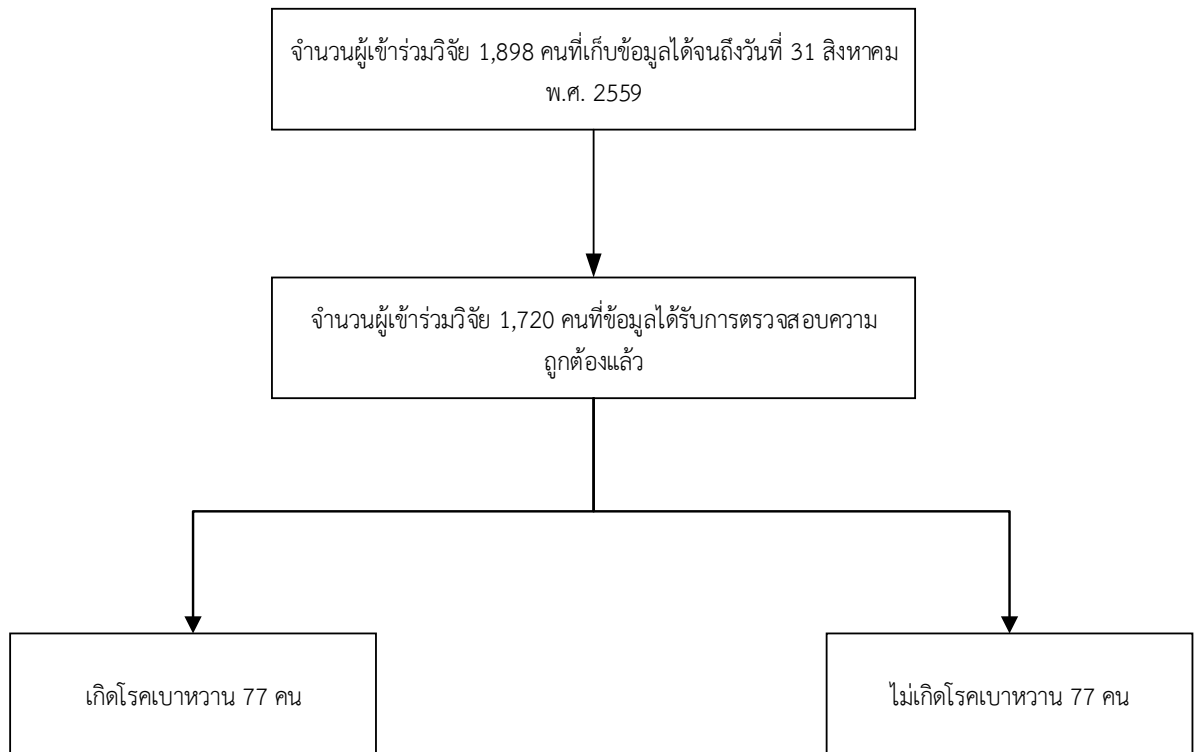
ข้อมูล baseline characteristic ของผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกแสดงเป็น mean และ standard deviation (SD) ถ้าเป็นข้อมูลแบบต่อเนื่อง (continuous data) และจะถูกแสดงเป็นความถี่ (frequency) และเปอร์เซ็นต์ (percentage) ถ้าเป็นข้อมูลกลุ่ม (categorical data) เวลาในการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวาน (time to develop diabetes mellitus) ของผู้ร่วมวิจัยแต่ละคนจะถูกคำนวณโดยการลบวันสิ้นสุดงานวิจัย (end date) กับวันที่ผู้ร่วมวิจัยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น pre-diabetes (date of diagnosis) วันที่สิ้นสุดงานวิจัย (end date) คือวันที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวานในผู้ร่วมวิจัยที่เกิดโรคเบาหวาน หรือเป็นวันที่สิ้นสุดงานวิจัย (31 สิงหาคม พ.ศ. 2559) ถ้าผู้ร่วมวิจัยไม่ได้เกิดโรคเบาหวาน หรือเป็นวันสุดท้ายที่ยังคงสามารถติดตามผู้ร่วมวิจัยได้ ถ้าผู้ร่วมวิจัยไม่มาติดตามการรักษา (loss to follow up)

การหาอัตราการพัฒนาไปเป็นเบาหวาน (probability of developing DM at 24-, 48-, 72-, 96-, 120- months after diagnosis of pre-diabetes) ของผู้ที่มีภาวะ pre-diabetes จะใช้วิธีการของ Kaplan-Meier method อัตราการเป็นเบาหวานระหว่างผู้ที่มี fasting plasma glucose อยู่ระหว่าง 100-109 mg/dL จะถูกเปรียบเทียบกับอัตราการเป็นเบาหวานในผู้ที่มี fasting plasma glucose ระหว่าง 110-125 mg/dL โดยใช้วิธีการของ Log-rank test

บทที่ 4

ผลการศึกษา

จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยที่นำมาวิเคราะห์หาอัตราการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวานในผู้ที่มีภาวะ pre-diabetes เท่ากับ 1720 คนตามรูปภาพที่ 1



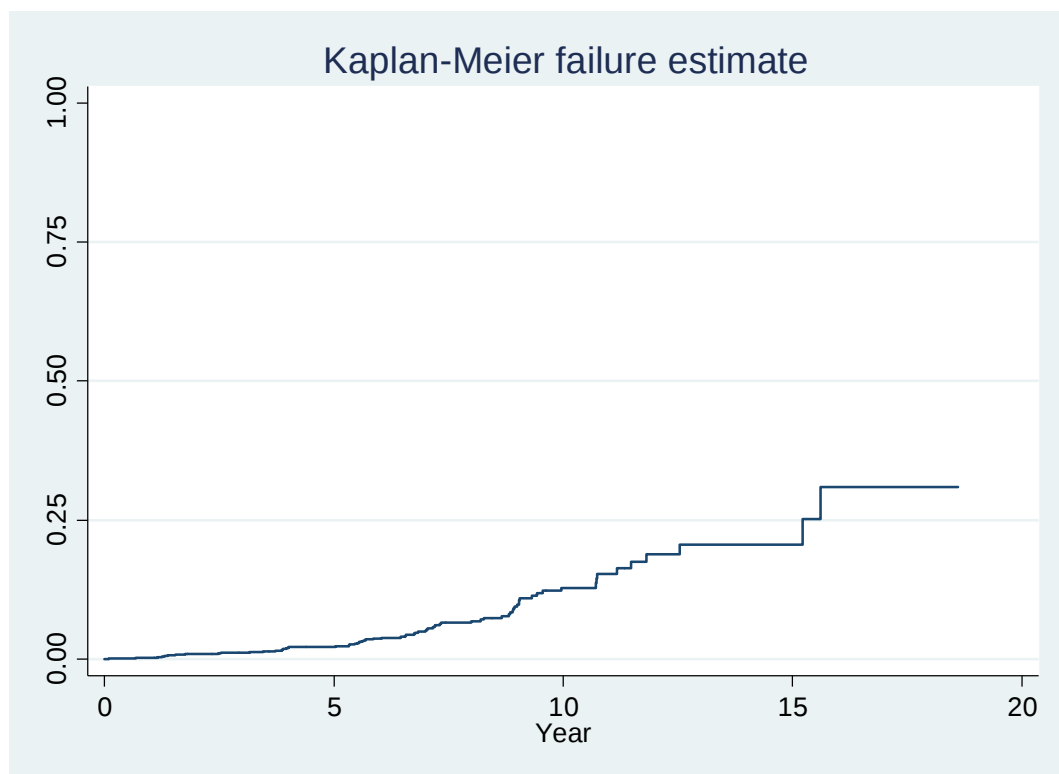
รูปภาพที่ 1 แสดงจำนวนผู้ที่เข้าร่วมงานวิจัย

ลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมงานวิจัยแสดงอยู่ในตารางที่ 1 โดยสรุปแล้วอายุเฉลี่ยของผู้เข้าร่วมงานวิจัยอยู่ที่ 62.44 (8.93) ส่วนมากเป็นเพศหญิงประมาณ 65% โดยส่วนใหญ่ของผู้เข้าร่วมวิจัยไม่เคยสูบบุหรี่ (95.4%) และไม่เคยดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ (79.3%) ประมาณ 43% ของผู้เข้าร่วมวิจัยมีประวัติญาติสายตรงเป็นเบาหวาน ในด้านของโรคประจำตัวผู้เข้าร่วมวิจัยประมาณ 68% ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูง และ 90% ได้รับการวินิจฉัยว่ามีไขมันในเส้นเลือดสูง ค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกาย และเส้นรอบเอวของผู้เข้าร่วมวิจัยอยู่ที่ 26.0 (4.09) kg/m^2 และ 89.98 (10.26) cm ตามลำดับ

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมงานวิจัย

ตัวแปร	ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)		
	ผู้ป่วยทั้งหมด (N = 1720)	FPG < 110 mg/dl (N = 1214)	FPG ≥ 110 mg/dl (N = 506)
อายุ (ปี)	62.44 (8.93)	62.17 (8.81)	63.09 (9.17)
เพศหญิง (%)	1126 (65.47%)	816 (67.22)	398 (32.78)
ระดับการศึกษา (%)			
- ไม่ได้รับการศึกษาหรือ ประถมศึกษา	607 (35.39%)	413 (34.13)	194 (38.42)
- ระดับมัธยมศึกษา	484 (28.22%)	328 (27.11)	156 (30.89)
- ปริญญาตรีหรือสูงกว่า	624 (36.38%)	469 (38.76)	155 (30.69)
ประวัติการสูบบุหรี่ (%)			
- ไม่เคย	1641 (95.41%)	1,162 (95.72)	479 (94.66)
- เคย	79 (4.59%)	52 (4.28)	27 (5.34)
ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ (%)			
- ไม่เคย	1363 (79.29%)	965 (79.49)	398 (78.81)
- เคย	356 (20.71%)	249 (20.51)	107 (21.19)
ประวัติการเป็นโรคเบาหวานใน ญาติสายตรง (%)			
- มี	737 (42.87%)	682 (56.18)	300 (59.41)
- ไม่มี	982 (57.13%)	532 (43.82)	205 (40.59)
ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคความ ดันโลหิตสูง (%)			
- มี	1157 (67.50%)	810 (67.00)	347 (68.71)
- ไม่มี	557 (32.50%)	399 (33.00)	158 (31.29)
ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไขมัน ในเส้นเลือดสูง (%)			
- มี	1545 (90.09%)	1,095 (90.50)	450 (89.11)
- ไม่มี	170 (9.91%)	115 (9.50)	55 (10.89)
ดัชนีมวลกาย (kg/m ²)	26.00 (4.09)	25.96 (4.09)	26.10 (4.09)
เส้นรอบเอว (cm)	89.98 (10.26)	89.56 (10.36)	91.00 (9.95)

โอกาสการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวานในผู้ป่วย pre-diabetes แสดงในรูปที่ 2 พบว่าอัตราการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวานที่ 2, 4, 6, 8, และ 10 ปีหลังจากได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น pre-diabetes อยู่ที่ 0.93% (95% CI: 0.55, 1.57), 1.98% (95% CI: 1.31, 2.97), 3.67% (95% CI: 2.62, 5.14), 6.83% (5.13, 9.06) และ 12.82% (95% CI: 9.79, 16.69) ตามลำดับ



รูปที่ 2 แสดงโอกาสการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวานในแต่ละปี

เมื่อเปรียบเทียบอัตราการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวานในผู้ที่มี fasting plasma glucose ระหว่าง 100-109 mg/dL กับผู้ที่มี fasting plasma glucose ระหว่าง 110-125 mg/dL พบว่าอัตราการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวานมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (chi-square from Log-rank test = 5.74, P-value = 0.017) โดยอัตราการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวานในแต่ละกลุ่มแสดงไว้ที่ตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงอัตราการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวานระหว่างผู้ที่มี fasting plasma glucose ระหว่าง 100-109 mg/dL และผู้ที่มี fasting plasma glucose ระหว่าง 110-125 mg/dL

ปีที่	อัตราการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวาน (%)	
	FPG = 100-109 mg/dL	FPG = 110-125 mg/dL
2	0.29 (0.10, 0.91)	2.32 (1.25, 4.28)
4	1.38 (0.73, 2.58)	3.36 (1.94, 5.77)
6	2.92 (1.79, 4.75)	5.48 (3.42, 8.74)
8	5.54 (3.67, 8.34)	9.93 (6.69, 14.63)
10	11.29 (7.66, 16.48)	14.96 (10.18, 21.70)

บทที่ 5

สรุปผลการศึกษา

จากผลการศึกษาพบว่าอัตราการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวานที่ 2, 4, 6, 8, และ 10 ปีหลังจากได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น pre-diabetes อยู่ที่ประมาณ 1%, 2%, 4%, 7%, และ 13% ตามลำดับและผู้ที่ระดับน้ำตาลอยู่ระหว่าง 110-125 mg/dL มีโอกาสที่จะเกิดโรคเบาหวานมากกว่าผู้ที่มีระดับน้ำตาลระหว่าง 100-109 mg/dL

อัตราการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวานจากการศึกษานี้จะต่ำกว่าอัตราการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวานของการศึกษาที่ผ่านมา จากการศึกษาของ EGAT ที่ติดตามผู้ที่มีภาวะ impaired fasting glucose ไป 12 ปี พบว่ามีอัตราการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวานอยู่ที่ประมาณ 18%¹² แต่อัตราการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวานในผู้ที่มีภาวะ prediabetes ที่ได้จากการศึกษานี้ค่อนข้างแตกต่างจากการศึกษาที่ทำในประเทศตะวันตก โดยการศึกษาในประเทศเดนมาร์กพบว่าถ้าติดตามผู้ที่มีภาวะ impaired fasting glucose ไป 7 ปีจะมีอัตราการเกิดโรคเบาหวานประมาณ 20%

นอกจากนี้การศึกษานี้ยังพบว่าอัตราการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวานในผู้ที่มี fasting plasma glucose ระหว่าง 100-109 mg/dL จะต่ำกว่าผู้ที่มี fasting plasma glucose ระหว่าง 110-125 mg/dL อย่างมีนัยสำคัญซึ่งเหมือนกับการศึกษาที่ผ่านมาที่พบว่า ผู้ที่มี fasting plasma glucose ระหว่าง 110-125 mg/dL จะมีอัตราการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวานประมาณ 40% แต่ผู้ที่มี fasting plasma glucose ระหว่าง 100-109 mg/dL มีอัตราการเกิดเบาหวาน 20%

เอกสารอ้างอิง

1. Ministry of Public Health. Thailand Health Profile Report 2008-2010. In: Wibulpolprasert S, ed. Bangkok, Thailand, 2011.
2. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 1998;**339**(4):229-34.
3. Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, et al. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology* 2004;**63**(4):658-63.
4. Association AD. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes care* 2013.
5. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 2010;**33** Suppl 1:S62-9.
6. Writing c, Unwin N, Shaw J, et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabetic Medicine* 2002;**19**(9):708-23.
7. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;**55**(13):1310-7.
8. Lee M, Saver JL, Hong KS, et al. Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)* 2012;**344**:e3564.
9. Aekplakorn W, Chariyalertsak S, Kessomboon P, et al. Prevalence and management of diabetes and metabolic risk factors in Thai adults: the Thai National Health Examination Survey IV, 2009. *Diabetes care* 2011;**34**(9):1980-5.
10. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes research and clinical practice* 2007;**78**(3):305-12.
11. Aekplakorn W, Abbott-Klafter J, Premgamone A, et al. Prevalence and management of diabetes and associated risk factors by regions of Thailand: Third National Health Examination Survey 2004. *Diabetes care* 2007;**30**(8):2007-12.
12. Aekplakorn W, Bunnag P, Woodward M, et al. A risk score for predicting incident diabetes in the Thai population. *Diabetes care* 2006;**29**(8):1872-7.
13. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes care* 1997;**20**(7):1183-97.
14. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes care* 2003;**26**(11):3160-7.
15. Cowie CC, Rust KF, Ford ES, et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes care* 2009;**32**(2):287-94.
16. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes—2014. *Diabetes care* 2014;**37**(Supplement 1):S14-S80.

ร่างข้อมูลเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการนอนหลับต่อ
ระดับ HbA1C ในเลือด

บทที่ 1

ความสำคัญและที่มาของปัญหา

โรคเบาหวานเป็นโรคที่พบบ่อยในประชากรไทยและมีแนวโน้มที่จะพบสูงขึ้นเรื่อยๆ จากการสำรวจของกระทรวงสาธารณสุขพบว่าความชุกของโรคเบาหวานในประชากรไทยอายุมากกว่า 15 ปีเท่ากับ 2.3% ในปีพ.ศ. 2534, 4.6% ในปีพ.ศ. 2540, 6.8% ในปีพ.ศ. 2547, และเท่ากับ 6.9% ในปีพ.ศ. 2552¹

ผู้ป่วยโรคเบาหวานมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือด², โรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย, โรคเส้นเลือดในสมองตีบ, โรคมะเร็ง และอาจจะเป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคอื่นๆเช่นโรคสมองเสื่อม³ นอกจากนี้ยังพบว่า 6% ของอัตราการตายมีสาเหตุมาจากโรคเบาหวาน ดังนั้นรักษาโรคเบาหวาน และการควบคุมน้ำตาลให้อยู่ในเกณฑ์ปกติจึงมีความสำคัญในการป้องกันไม่ให้เกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน แต่ปัจจุบันนี้พบว่าการรักษาโรคเบาหวานมีความซับซ้อน และต้องการค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาสูงจากการศึกษาของประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า ค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคเบาหวานที่เป็น direct medical cost สูงถึง 176,000 ล้านดอลลาร์สหรัฐต่อปี และค่าใช้จ่ายภาคครัวเรือนที่ใช้จ่ายเกี่ยวกับการดูแลโรคเบาหวานสูงถึง 69,000 ล้านดอลลาร์สหรัฐต่อปี⁴ ดังนั้นการป้องกันไม่ให้เกิดโรคเบาหวานน่าจะเป็นวิธีการที่ดี และคุ้มค่ามากกว่าการรักษา

ในปัจจุบันพบว่าสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดโรคเบาหวานคือ การที่ร่างกายเกิดภาวะดื้อต่อ insulin (insulin resistance) และภาวะการทำงานของตับอ่อนที่แยลง (pancreatic β -cell dysfunction) ก่อนเกิดโรคเบาหวานภาวะ insulin resistance และ pancreatic β -cell dysfunction จะทำให้ร่างกายเกิดการควบคุมระดับน้ำตาลที่ผิดปกติ หรือเรียกว่าภาวะ pre-diabetes

ภาวะ pre-diabetes หรือ impaired glucose regulation (IGR) คือภาวะที่ร่างกายมีการควบคุมระดับน้ำตาลที่ผิดปกติ จากคำนิยามของ American Diabetes Association (ADA) ภาวะ pre-diabetes ประกอบด้วย 1) ภาวะ impaired fasting glucose (IFG) หรือ fasting plasma glucose (FPG) อยู่ระหว่าง 100-125 mg/dl หรือ 2) ภาวะ impaired glucose tolerance (IGT) หรือ two-hour plasma glucose = 140-199 mg/dl หรือ 3) มี HbA1C อยู่ระหว่าง 5.7-6.4 %⁵ ภาวะ pre-diabetes เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรคเบาหวานในอนาคต⁶ โดย 60% ของผู้ป่วยเบาหวานจะมีภาวะ IFG หรือ IGT นำมาก่อนประมาณ 5 ปี นอกจากนี้ผู้ที่ภาวะ pre-diabetes ยังมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดสมองมากกว่าคนที่มียระดับน้ำตาลปกติ^{7,8}

ในประเทศไทยความชุกของภาวะ pre-diabetes ในผู้ที่อายุมากกว่า 20 ปีอยู่ที่ 10.6%⁹ จะเห็นได้ว่าภาวะ pre-diabetes เป็นปัญหาทางสุขภาพที่สำคัญสำหรับประชากรไทยเนื่องจากประชากรกลุ่มนี้มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวาน และโรคหลอดเลือดหัวใจ และหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้นในอนาคต แต่ในปัจจุบันความรู้เกี่ยวกับภาวะ pre-diabetes ยังมีความไม่แน่นอนในหลายๆด้านทั้งด้านความรู้เกี่ยวกับการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวาน (progression rate) ในแต่ละปีของคนที่มีภาวะ pre-diabetes, ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรคเบาหวานในผู้ที่มีภาวะ pre-diabetes นอกจากนี้ในปัจจุบันยังพบปัจจัยเสี่ยงใหม่ๆที่มีความสำคัญต่อการเกิดโรคเบาหวานเพิ่มขึ้นเช่น ปัจจัยเกี่ยวกับการนอนหลับ แต่ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของปัจจัยเหล่านี้ต่อการเกิดโรคเบาหวานในประชากรไทย

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเกี่ยวกับการนอนหลับ เช่นระยะเวลาการนอนหลับ (sleep duration) คุณภาพการนอนหลับ (sleep quality) เวลาที่เข้านอนและตื่นนอน (circadian parameter) และปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด obstructive sleep apnea กับระดับ HbA1c ในเลือดของผู้ที่มีภาวะ pre-diabetes

บทที่ 2

การทบทวนวรรณกรรม

ปัญหาเกี่ยวกับการนอนหลับทั้ง การนอนที่ไม่เพียงพอ (insufficient sleep), การนอนที่ไม่ต่อเนื่องกัน (sleep fragmentation), การทำงานเป็นกะที่ทำให้ระบบนาฬิกาในสมองเปลี่ยนแปลงไป (circadian misalignment) และการมีภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจขณะนอนหลับ (obstructive sleep apnea) ล้วนส่งผลทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) ซึ่งเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเกิดโรคเบาหวาน¹⁰ จากการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าพบว่า ผู้ที่นอนน้อยประมาณ 5-6 ชั่วโมงต่อคืน และผู้ที่นอนไม่หลับไม่สนิท (difficulty initiating and maintaining sleep) มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับผู้ที่มีการนอนปกติ^{11 12} นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ที่ทำงานเป็นกะ (shift work) จะมีผลทำให้การทำงานของนาฬิกาในสมองเปลี่ยนแปลง (circadian misalignment) ซึ่งมีผลทำให้เกิดภาวะ inflammation ในร่างกายและเกิดภาวะ insulin resistance ตามมา¹³ จากการศึกษา Nurses' Health Study พบว่า ความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานเพิ่มขึ้นตามจำนวนปีของการทำงานเป็นกะ¹⁴

ในด้าน obstructive sleep apnea (OSA) ภาวะ OSA เป็นภาวะการนอนหลับผิดปกติแบบหนึ่งซึ่งมีการอุดกั้นทางเดินหายใจส่วนบนขณะนอนหลับเป็นพักๆ ทำให้เกิดภาวะ intermittent hypoxia, fragmented sleep, ระยะเวลาในการนอนหลับลดลงตามมา ซึ่งทำให้คุณภาพการนอนแย่ลง จากการศึกษาทดลองในผู้ที่มีสุขภาพปกติพบว่าผู้ที่มีภาวะ intermittent hypoxia จะมีการตอบสนองต่อ insulin (insulin sensitivity) ลดลง และส่งผลให้มีการหลั่ง insulin เพิ่มขึ้น ทำให้เกิด insulin resistance และโรคเบาหวานตามมา¹⁵ จากการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าพบว่าภาวะ OSA เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และภาวะ OSA เป็น independent risk factor ของการเกิดโรคเบาหวาน และไม่ได้ขึ้นกับภาวะน้ำหนักตัวเกิน^{16 17} จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงปริมาณ (unpublished study) ของการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้า (prospective cohort study) 7 การศึกษาพบว่าผู้ที่มีภาวะ OSA จะมีความเสี่ยงต่อการเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 เป็น 2.24 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่มีความเสี่ยง OSA (pooled RR = 2.24; 95% CI:1.84, 2.73) และผลของภาวะ OSA ต่อความเสี่ยงของการเกิดเบาหวานชนิดที่ 2 ยังคงอยู่ถึงแม้มีการควบคุมตัวแปร อายุ, เพศ, และดัชนีมวลกายแล้ว โดย pooled adjusted relative risk เท่ากับ 1.58 (95% CI:1.37,1.82) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ที่มี apnea-hypopnea index มากกว่าหรือเท่ากับ 5 จากการวัดโดยใช้ polysomnography จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดเบาหวานชนิดที่ 2 เป็น 2.89 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่มี apnea-hypopnea index น้อยกว่า 5 (pooled RR = 2.89; 95% CI1.64, 5.01)

จากการศึกษา systematic review and meta-analysis of sleep factors and DM (unpublished data) พบว่า shift work, short sleep duration (นอนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 ชั่วโมง), and difficult initiating sleep เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวาน เป็น 1.44 เท่า (95% CI: 1.18, 1.75), 1.48 เท่า (95% CI: 1.25, 1.76), และ 1.55 เท่า (95% CI: 1.21, 1.99) ตามลำดับเมื่อเทียบกับคนที่นอนหลับปกติ ซึ่งความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานในคนที่มีความเสี่ยงเรื่องการนอนหลับเทียบเท่ากับผล (risk effect) ของ physical inactivity (pooled RR = 1.52, 95% CI: 1.30, 1.78) ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรคเบาหวาน นอกจากนี้ risk effect ของภาวะ OSA ยังเทียบเท่ากับ risk effect ของประวัติการมีญาติสายตรงป่วยเป็นโรคเบาหวาน (pooled RR of family history of diabetes mellitus = 2.33, 95%

CI: 1.79, 2.79) และการมีภาวะ น้ำหนักตัวเกิน (overweight (pooled RR =2.99, 95% CI: 2.42, 3.72)) ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดในการเกิดโรคเบาหวาน

บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง (cross-sectional study) โดยทำการเก็บข้อมูลที่หน่วยตรวจโรคผู้ป่วยนอก ภาควิชาเวชศาสตร์ครอบครัว โรงพยาบาลรามารามิบัติตั้งแต่เดือนกันยายน พ.ศ. 2558 ถึงเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2559 การศึกษานี้มีเกณฑ์คัดเข้า (inclusion criteria) ดังนี้

1. เป็นผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ Pre-diabetic ตามเกณฑ์ของ American Diabetes Association ปี 2003¹⁸ คือมี
 - FPG = 100-125 mg/dL หรือ
 - 2-hour OGTT = 140-199 mg/dL หรือ
 - HbA1c = 5.7%-6.4%
2. อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
3. สามารถฟังและสื่อสารภาษาไทยได้
4. ยินยอมเข้าร่วมงานวิจัยและมีเกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria) ดังนี้
 1. มีระดับ fasting plasma glucose $\geq$ 126 mg/dL หรือ HbA1c $\geq$ 6.5% ณ วันที่เก็บข้อมูล (recruitment date)
 2. มีประวัติการทำงานเป็นกะ (shift work)
 3. ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ coronary artery disease, cerebrovascular disease, end stage renal disease ก่อนการเกิดภาวะ pre-diabetes
 4. มีภาวะสมองเสื่อม หรือการทำงานของสมองเสื่อมลงจนไม่สามารถสื่อสารได้

การวัดและเครื่องมือวัด

การวัดตัวแปรต้นแบ่งออกเป็น 7 ส่วนคือ 1) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย, 2) โรคประจำตัว, 3) พฤติกรรมทางด้านสุขภาพ, 4) ข้อมูลเกี่ยวกับการนอนหลับ, 5) ข้อมูลเกี่ยวกับภาวะซึมเศร้าที่ส่งผลต่อการนอนหลับ, 6) การตรวจร่างกาย, และ 7) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย, โรคประจำตัว, พฤติกรรมทางด้านสุขภาพ, ข้อมูลเกี่ยวกับการนอนหลับ, ข้อมูลเกี่ยวกับภาวะซึมเศร้าที่ส่งผลต่อการนอนหลับ, และการตรวจร่างกายจะเก็บโดยพนักงานเก็บข้อมูลที่ถูกฝึกมา ส่วนผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจะได้มาโดยการขอข้อมูลดังกล่าวของผู้ป่วยจากหน่วยเวชสารและสารสนเทศ โรงพยาบาลรามารามิบัติ

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (Demographic variables) ประกอบด้วย

- วันเกิด (Date of birth)
- เพศ (Sex)
- จังหวัดที่อยู่ปัจจุบัน
- ระดับการศึกษาสูงสุด
- ประวัติการเป็นโรคเบาหวานในญาติสายตรง (first degree relative)

ประวัติโรคประจำตัว (Underlying diseases)

- Hypertension
- Hyperlipidemia
- Gestational diabetes mellitus
- Non-alcoholic fatty liver disease
- Chronic kidney disease

ประวัติพฤติกรรมสุขภาพ (Health risk behavior)

- History of smoking
- Alcohol drinking

ปัจจัยเกี่ยวกับการนอนหลับ (Sleep factors) ปัจจัยเกี่ยวกับการนอนหลับประกอบด้วย

1. ระยะเวลาการนอนหลับและคุณภาพของการนอนหลับ (Sleep duration and quality) จะวัดโดยใช้แบบสอบถาม Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). แบบสอบถาม PSQI เป็นแบบสอบถามที่ใช้วัด sleep quality และ severity of specific sleep-related complaints ในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา แบบสอบถามนี้ประกอบด้วย 19 หัวข้อ โดยแต่ละหัวข้อจะมีคะแนนตั้งแต่ 0-3 คะแนน คะแนนรวมทั้งหมดจะอยู่ระหว่าง 0 to 21 คะแนน โดยคะแนนยิ่งสูงหมายถึงคุณภาพการนอนที่แย่ลง แบบสอบถาม PSQI ได้รับการทดสอบแล้วว่ามี validity และ reliability ที่ดีทั้งในต่างประเทศและประเทศไทย^{19 20}

2. ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ obstructive sleep apnea จะวัดโดยใช้แบบสอบถาม Berlin แบบสอบถาม Berlin ประกอบด้วย 3 หัวข้อดังนี้ 1) snoring, 2) daytime somnolence และ 3) ประวัติเกี่ยวกับโรค obesity และ hypertension แบบสอบถาม Berlin มีค่า internal consistency with Cronbach correlations อยู่ระหว่าง 0.86 to 0.92²¹ และได้รับการแปลเป็นภาษาไทยแล้ว

3. การวัดลักษณะการเข้านอน (circadian parameter) จะใช้เวลากึ่งกลางของการนอน (mid-sleep time on free days (MSF)) ซึ่งมีวิธีการคิดดังนี้

$$MSF = \text{mid-sleep time on free days (weekend)} - 0.5 * (SD_F - (5 * SD_W + 2 * SD_F) / 7)$$

ซึ่ง SD_F = ระยะเวลาการนอนในวันหยุด (sleep duration on weekend) และ SD_W = ระยะเวลาการนอนในวันทำงาน (sleep duration on weekday) (26,27)

ปัจจัยเกี่ยวกับภาวะซึมเศร้าที่สัมพันธ์กับการนอนหลับ (Depressive symptom)

ปัจจัยเกี่ยวกับอาการซึมเศร้าจะถูกวัดโดยใช้แบบสอบถาม Center for Epidemiological Studies-Depression (CES-D) แบบสอบถาม CES-D ประกอบด้วยคำถาม 20 หัวข้อ โดยแต่ละข้อจะมีคะแนนระหว่าง 0-3 คะแนนรวมทั้งหมด 0-60 คะแนน คะแนนยิ่งสูงบ่งถึงการมีภาวะซึมเศร้า โดยผู้ที่มีคะแนน ≥ 16 คะแนนมีความเสี่ยงสูงที่จะมีภาวะซึมเศร้า²² ซึ่งการใช้ cut-off ที่คะแนน ≥ 16 คะแนนในการวินิจฉัยภาวะซึมเศร้ามี sensitivity และ specificity ที่ดี และมีความสัมพันธ์กับการวินิจฉัยภาวะซึมเศร้าตาม DSM-IV criteria²³

การตรวจร่างกาย (Physical examination) ประกอบด้วย

- Body weight
- Height

- Blood pressure
- Waist circumference
- Hip circumference

ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory data) ประกอบด้วย

- Fasting plasma glucose
- HbA1C level

การวิเคราะห์ข้อมูล (statistical analysis)

ข้อมูล baseline characteristic ของผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกแสดงเป็น mean และ standard deviation (SD) ถ้าเป็นข้อมูลแบบต่อเนื่อง (continuous data) และจะถูกแสดงเป็นความถี่ (frequency) และเปอร์เซ็นต์ (percentage) ถ้าเป็นข้อมูลกลุ่ม (categorical data) การวัดการกระจายของข้อมูลใช้การพล็อต histogram เนื่องจากข้อมูล HbA1c มีการกระจายแบบเบ้ (non-normal distribution) ดังนั้นตัวแปร HbA1c ได้ถูกเปลี่ยนเป็น HbA1c^2 ก่อนการวิเคราะห์ข้อมูล

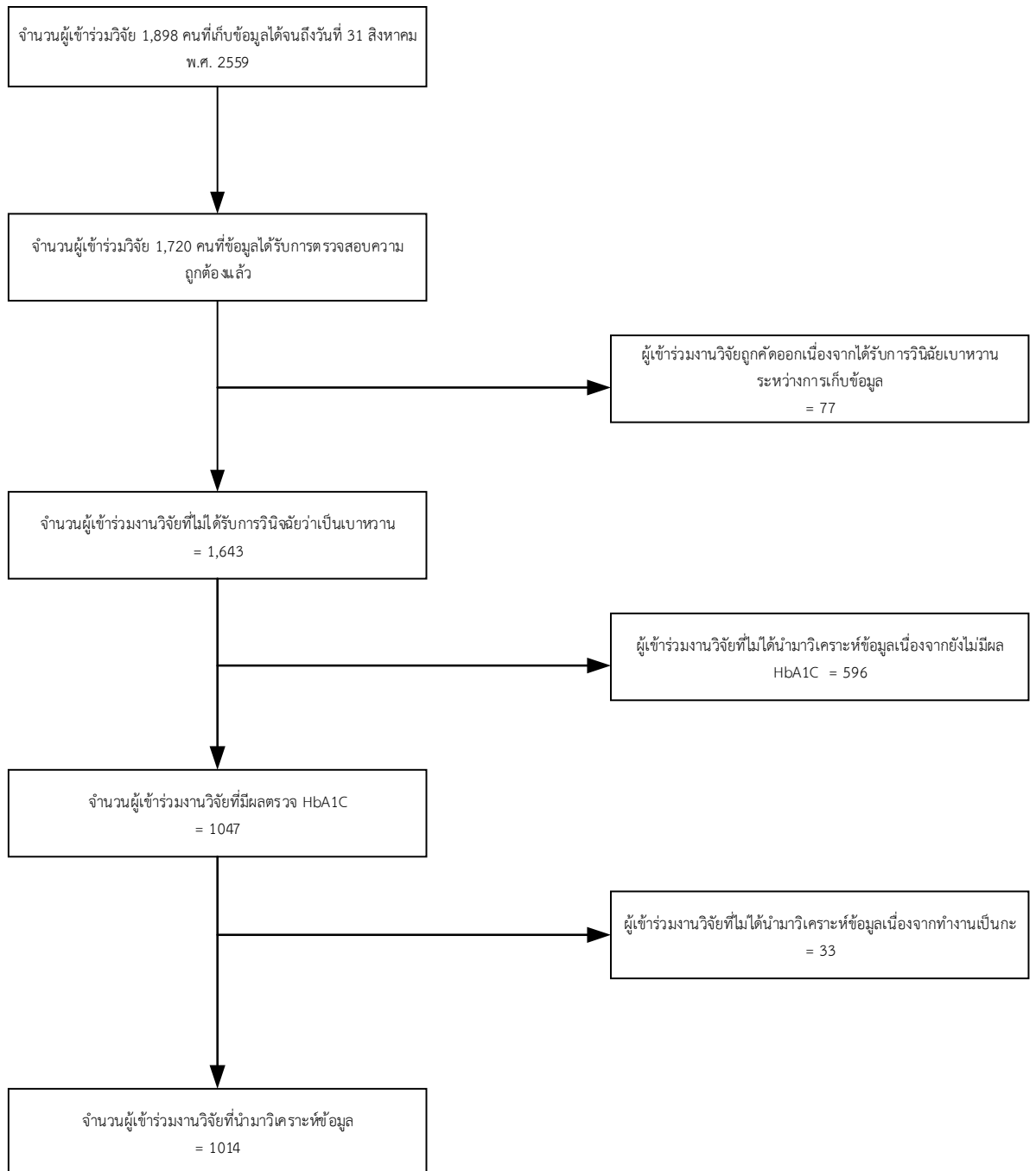
ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยการนอนหลับ และ HbA1C จะถูกวัดโดยใช้สมการ univariate linear regress model และความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยการนอนหลับ และ HbA1C แบบอิสระ (independent association) จะถูกวิเคราะห์โดยใช้สมการ multivariate linear regression analysis โดยตัวแปรที่น่าจะเป็นตัวกวน (confounding factor) ที่มีความสัมพันธ์กับระดับ HbA1C จากสมการ univariate linear regression โดยมี P-value <0.1 จะถูกนำมาพิจารณาในสมการ multivariate linear regression

โดย level of significance จะอยู่ที่ 0.05 และใช้โปรแกรม STATA version 14 ในการวิเคราะห์ข้อมูล

บทที่ 4

ผลการศึกษา

จำนวนผู้เข้าร่วมงานวิจัย 1,014 ที่เข้าได้กับเกณฑ์การคัดเข้าและนำมาวิเคราะห์ผลการศึกษา
จำนวนผู้เข้าร่วมงานวิจัยไม่ได้นำมาวิเคราะห์ข้อมูลแสดงอยู่ในรูปที่ 1



รูปภาพที่ 1 แสดงจำนวนผู้ที่เข้าร่วมงานวิจัย

ข้อมูลพื้นฐานและปัจจัยเกี่ยวกับการนอนหลับของผู้เข้าร่วมวิจัยถูกแสดงอยู่ในตารางที่ 1 โดยสรุปแล้วอายุเฉลี่ยของผู้เข้าร่วมวิจัยอยู่ที่ 62.42 (SD = 8.71) ปี ประมาณ 66.5% ของผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นเพศหญิง

และ 68.4% ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูง ค่าดัชนีมวลกายของผู้เข้าร่วมวิจัยอยู่ที่ 26.0 (4.0) kg/m² ประมาณ 90% ของผู้เข้าร่วมการวิจัยมีประวัติไขมันในเส้นเลือดสูง ค่ามัธยฐานของระดับ HbA1c อยู่ที่ 5.83% (4.31%-6.49%) และค่ามัธยฐานของ CES-D score อยู่ที่ 7 (0-46) โดยเฉลี่ยแล้วผู้เข้าร่วมวิจัยจะเข้านอนและตื่นนอนในวันหยุดสายกว่าวันทำงานโดยมีค่าเฉลี่ยของ MSF อยู่ที่ 1:57 (1:11) am ประมาณ 44% ของผู้เข้าร่วมวิจัยมีคุณภาพการนอนที่ไม่ดี (PSQI score >5) และค่าเฉลี่ยระยะเวลาการนอนหลับอยู่ที่ 5.80 (1.45) และ 30% ของผู้เข้าร่วมวิจัยมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดโรคอุดกั้นทางเดินหายใจขณะนอนหลับ (obstructive sleep apnea (OSA))

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมงานวิจัย

ตัวแปร	ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)
อายุ (ปี)	62.4 (8.7)
เพศหญิง (%)	674 (66.5%)
ระดับการศึกษา (%)	
- ไม่ได้รับการศึกษาหรือประถมศึกษา	361 (35.7%)
- ระดับมัธยมศึกษา	274 (27.1%)
- ปริญญาตรีหรือสูงกว่า	377 (37.3%)
ประวัติการสูบบุหรี่ (%)	
- ไม่เคย	966 (95.3%)
- เคย	48 (4.7%)
ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ (%)	
- ไม่เคย	822 (81.1%)
- เคย	192 (18.9%)
ประวัติการเป็นโรคเบาหวานในญาติสายตรง (%)	435 (42.9%)
ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูง (%)	691 (68.4%)
ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไขมันในเส้นเลือดสูง (%)	922 (91.1%)
ดัชนีมวลกาย (kg/m ²)	26.0 (4.0)
HbA1c (%)	5.83 (4.31-6.49)
CES-D score	7 (0-46)
Circadian parameters	
Chronotype (MSF, h:min)	01:57 (1:11)
Bedtime weekday (h:min)	21:58 (1:15)
Bedtime weekend (h:min)	22:03 (1:18)
Wake time weekday (h:min)	5:15 (1:13)
Wake time weekend (h:min)	5:31 (1:21)
Sleep parameters	
Sleep duration (h)	5.80 (1.45)

ตัวแปร	ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)
Modified PSQI score	4 (0-15)
PSQI score	5 (0-18)
PSQI score > 5 (%)	444 (44.0%)
OSA risk (%)	303 (29.9%)

ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเกี่ยวกับการนอนหลับและปัจจัยอื่นๆกับระดับ HbA1c จาก univariate linear regression ถูกแสดงอยู่ในตารางที่ 2 พบว่าอายุ, ระดับการศึกษา, และประวัติการสูบบุหรี่ไม่มีความสัมพันธ์กับระดับ HbA1c อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เพศมีความสัมพันธ์กับ HbA1c โดยเพศหญิงมีระดับ HbA1c สูงกว่าเพศชายอย่างมีนัยสำคัญโดยมี β -coefficient อยู่ที่ 1.00 (95% confidence interval (CI): 0.49, 1.50) นอกจากนี้ดัชนีมวลกายยังมีความสัมพันธ์กับระดับ HbA1c อย่างมีนัยสำคัญโดยดัชนีมวลกายที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับระดับ HbA1c ที่เพิ่มขึ้นโดยมี β -coefficient เท่ากับ -0.72 (95% CI: -1.33, -0.10)

สำหรับปัจจัยเกี่ยวกับการนอนหลับพบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด OSA มีระดับ HbA1c สูงกว่าผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด OSA ต่ำโดยมี β -coefficient = 0.87 (95% CI: 0.35, 1.40) และผู้ที่เข้านอนช้าจะมีระดับ HbA1c สูงกว่าผู้ที่เข้านอนเร็วโดยมี β -coefficient = 0.22 (95% CI: 0.02, 0.43) อย่างไรก็ตามพบว่าระยะเวลาการนอนหลับ (sleep duration) คุณภาพการนอนหลับ (sleep quality) และอาการซึมเศร้าไม่มีความสัมพันธ์กับระดับ HbA1c

จากผลของ univariate linear regression analysis ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับระดับ HbA1c คือ เพศ, ดัชนีมวลกาย, ประวัติการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์, ช่วงเวลาที่เข้านอน (MSF) และความเสี่ยงต่อการเกิด OSA ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ได้นำมาพิจารณาในการวิเคราะห์แบบ multivariate linear regression นอกจากปัจจัยดังกล่าวข้างต้น อายุ, ระยะเวลาของการนอนหลับและคุณภาพของการนอนหลับได้ถูกนำมาพิจารณาใน multivariate regression ด้วยเนื่องจากผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าตัวแปรเหล่านี้มีความสัมพันธ์กับระดับ HbA1c

ตารางที่ 2 แสดงผลความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเกี่ยวกับการนอนหลับ และตัวแปรอื่นๆกับระดับ HbA1C จากการวิเคราะห์แบบ univariate linear regression model

	B	95% CI	P-value
Demographic data			
อายุ	-0.01	-0.04, 0.01	0.353
เพศหญิง	1.00	0.49, 1.50	<0.001
ระดับการศึกษา ^a			
มัธยมศึกษา	0.14	-0.47, 0.76	0.652
ปริญญาตรีหรือสูงกว่า	-0.01	-0.57, 0.56	0.975
มีประวัติสูบบุหรี่	-0.42	-1.56, 0.71	0.463
มีประวัติดื่มแอลกอฮอล์	-0.72	-1.33, -0.10	0.022

	B	95% CI	P-value
ดัชนีมวลกาย	0.12	0.06, 0.18	<0.001
CES-D score	0.001	-0.04, 0.05	0.980
<i>Circadian parameters</i>			
Chronotype (MSF)	0.22	0.02, 0.43	0.032
<i>Sleep parameters</i>			
Sleep duration (h)	-0.07	-0.24, 0.09	0.387
Modified PSQI	-0.04	-0.09, 0.08	0.917
PSQI score	0.001	-0.07, 0.07	0.978
PSQI score >5	-0.01	-0.49, 0.48	0.981
OSA risk	0.87	0.35, 1.40	0.001

^a Reference= ประถมศึกษาหรือต่ำกว่า

ผลของ multivariate linear regression analysis ถูกแสดงที่ตารางที่ 3 พบว่าการเข้านอนช้ามีความสัมพันธ์กับระดับ HbA1c อย่างมีนัยสำคัญโดยมี β -coefficient =0.22 (95% CI: 0.01, 0.42, P-value =0.04) นอกจากนี้เพศหญิง, ดัชนีมวลกาย ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด OSA มีความสัมพันธ์กับระดับ HbA1c อย่างมีนัยสำคัญโดยมี β -coefficient =0.90 (95% CI: 0.37, 1.44, P-value =0.001) สำหรับเพศหญิง, β -coefficient =0.09 (95% CI: 0.03, 0.16, P-value =0.003) สำหรับดัชนีมวลกาย และ β -coefficient =0.86 (95% CI: 0.32, 1.39, P-value =0.002) สำหรับผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด OSA

ตารางที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง ปัจจัยเกี่ยวกับการนอนหลับ ตัวแปรอื่นๆ และระดับ HbA1C จากการวิเคราะห์ multivariate regression model

	B-coefficient	95% CI	P-value
อายุ	-0.001	-0.03, 0.03	0.949
เพศหญิง	0.90	0.37, 1.44	0.001
ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์	-0.56	-1.21, 0.09	0.090
ดัชนีมวลกาย	0.09	0.03, 0.16	0.003
Chronotype (MSF)	0.22	0.01, 0.42	0.040
Sleep duration	-0.07	-0.28, 0.13	0.478
Modified PSQI	-0.07	-0.18, 0.04	0.192
OSA risk	0.86	0.32, 1.39	0.002

^a Reference= ประถมศึกษาหรือต่ำกว่า

บทที่ 5

สรุปผลการศึกษา

จากผลการศึกษาพบว่า การเข้านอนสาย หรือ mid sleep time ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับระดับ HbA1C ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้ที่มีภาวะ prediabetes นอกจากนี้ผู้ที่ความเสี่ยงต่อการเกิด OSA สูงจะมีระดับ HbA1C มากกว่าผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด OSA ต่ำอย่างมีนัยสำคัญ แต่ผลการศึกษาพบว่าระยะเวลาการนอนหลับและคุณภาพการนอนหลับไม่ได้มีความสัมพันธ์กับระดับ HbA1C อย่างมีนัยสำคัญในผู้ที่มีภาวะ pre-diabetes นอกจากนี้ปัจจัยเกี่ยวกับการนอนหลับ เพศหญิง และดัชนีมวลกายมีความสัมพันธ์กับระดับ HbA1C ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้ที่มีภาวะ pre-diabetes

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ที่นอนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 ชั่วโมง หรือผู้ที่มีคุณภาพการนอนที่ไม่ดีมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ^{11 12} แต่ผลจากการศึกษานี้พบว่าในผู้ที่มีภาวะ prediabetes ชั่วโมงการนอน และคุณภาพการนอนหลับไม่ได้มีความสัมพันธ์กับระดับ HbA1C อย่างมีนัยสำคัญ แต่การศึกษานี้พบว่าผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด OSA สูงจะมีระดับ HbA1C สูงกว่าผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด OSA ต่ำอย่างมีนัยสำคัญซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาที่พบว่าภาวะ OSA เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สคัญของการเกิดโรคเบาหวาน^{16 17} นอกจากนี้การศึกษานี้ยังพบว่าผู้ที่เข้านอนดึกตื่นสายจะมีระดับ HbA1C สูงกว่าผู้ที่เข้านอนเร็วอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งการเข้านอนผิดเวลาตามธรรมชาติมีผลทำให้เกิด insufficient beta-cell response และเป็นผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงตามมา จากการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานพบว่าผู้ที่เข้านอนดึกตื่นสายจะมีระดับ HbA1C ที่สูงกว่าผู้ที่เข้านอนเร็ว ซึ่งสอดคล้องกับผลจากการศึกษานี้

เอกสารอ้างอิง

1. Ministry of Public Health. Thailand Health Profile Report 2008-2010. In: Wibulpolprasert S, ed. Bangkok, Thailand, 2011.
2. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 1998;**339**(4):229-34.
3. Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, et al. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology* 2004;**63**(4):658-63.
4. Association AD. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes care* 2013.
5. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 2010;**33** Suppl 1:S62-9.
6. Writing c, Unwin N, Shaw J, et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabetic Medicine* 2002;**19**(9):708-23.
7. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;**55**(13):1310-7.
8. Lee M, Saver JL, Hong KS, et al. Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)* 2012;**344**:e3564.
9. Aekplakorn W, Chariyalertsak S, Kessomboon P, et al. Prevalence and management of diabetes and metabolic risk factors in Thai adults: the Thai National Health Examination Survey IV, 2009. *Diabetes care* 2011;**34**(9):1980-5.
10. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;**354**(9188):1435-9.
11. Hayashino Y, Fukuhara S, Suzukamo Y, et al. Relation between sleep quality and quantity, quality of life, and risk of developing diabetes in healthy workers in Japan: the High-risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) Study. *BMC Public Health* 2007;**7**:129.
12. Holliday EG, Magee CA, Kritharides L, et al. Short sleep duration is associated with risk of future diabetes but not cardiovascular disease: a prospective study and meta-analysis. *PloS one* 2013;**8**(11):e82305.
13. Leproult R, Holmback U, Van Cauter E. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. *Diabetes* 2014.
14. Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, et al. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women. *PLoS medicine* 2011;**8**(12):e1001141.
15. Louis M, Punjabi NM. Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 2009;**106**(5):1538-44.

16. Muraki I, Tanigawa T, Yamagishi K, et al. Nocturnal intermittent hypoxia and metabolic syndrome; the effect of being overweight: the CIRCS study. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2010;**17**(4):369-77.
17. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, et al. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005;**172**(12):1590-5.
18. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes—2014. *Diabetes care* 2014;**37**(Supplement 1):S14-S80.
19. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research* 1989;**28**(2):193-213.
20. Lohsoonthorn V, Khidir H, Casillas G, et al. Sleep quality and sleep patterns in relation to consumption of energy drinks, caffeinated beverages, and other stimulants among Thai college students. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung* 2013;**17**(3):1017-28.
21. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, et al. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Annals of internal medicine* 1999;**131**(7):485-91.
22. Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement* 1977;**1**(3):385-401.
23. Lewinsohn PM, Seeley JR, Roberts RE, et al. Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) as a screening instrument for depression among community-residing older adults. *Psychology and aging* 1997;**12**(2):277-87.

ร่างข้อมูลเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างกรดยูริกในเลือดกับระดับ HbA1C

บทที่ 1

ความสำคัญและที่มาของปัญหา

โรคเบาหวานเป็นโรคที่พบบ่อยในประชากรไทยและมีแนวโน้มที่จะพบสูงขึ้นเรื่อยๆ จากการสำรวจของกระทรวงสาธารณสุขพบว่าความชุกของโรคเบาหวานในประชากรไทยอายุมากกว่า 15 ปีเท่ากับ 2.3% ในปีพ.ศ. 2534, 4.6% ในปีพ.ศ. 2540, 6.8% ในปีพ.ศ. 2547, และเท่ากับ 6.9% ในปีพ.ศ. 2552¹

ผู้ป่วยโรคเบาหวานมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด², โรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย, โรคเส้นเลือดในสมองตีบ, โรคมะเร็ง และอาจจะเป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคอื่นๆเช่นโรคสมองเสื่อม³ นอกจากนี้ยังพบว่า 6% ของอัตราการตายมีสาเหตุมาจากโรคเบาหวาน ดังนั้นรักษาโรคเบาหวานและการควบคุมน้ำตาลให้อยู่ในเกณฑ์ปกติจึงมีความสำคัญในการป้องกันไม่ให้เกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน แต่ปัจจุบันนี้พบว่าการรักษาโรคเบาหวานมีความซับซ้อนและต้องการค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาสูง จากการศึกษาของประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า ค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคเบาหวานที่เป็น direct medical cost สูงถึง 176,000 ล้านดอลลาร์สหรัฐต่อปี และค่าใช้จ่ายภาคครัวเรือนที่ใช้จ่ายเกี่ยวกับการดูแลโรคเบาหวานสูงถึง 69,000 ล้านดอลลาร์สหรัฐต่อปี⁴ ดังนั้นการป้องกันไม่ให้เกิดโรคเบาหวานน่าจะเป็นวิธีการที่ดีและคุ้มค่ามากกว่าการรักษา

ในปัจจุบันพบว่าสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดโรคเบาหวานคือ การที่ร่างกายเกิดภาวะดื้อต่อ insulin (insulin resistance) และภาวะการทำงานของตับอ่อนที่แย่ง (pancreatic β -cell dysfunction) ก่อนเกิดโรคเบาหวานภาวะ insulin resistance และ pancreatic β -cell dysfunction จะทำให้ร่างกายเกิดการควบคุมระดับน้ำตาลที่ผิดปกติ หรือเรียกว่าภาวะ pre-diabetes

ภาวะ pre-diabetes หรือ impaired glucose regulation (IGR) คือภาวะที่ร่างกายมีการควบคุมระดับน้ำตาลที่ผิดปกติ จากคำนิยามของ American Diabetes Association (ADA) ภาวะ pre-diabetes ประกอบด้วย 1) ภาวะ impaired fasting glucose (IFG) หรือ fasting plasma glucose (FPG) อยู่ระหว่าง 100-125 mg/dl หรือ 2) ภาวะ impaired glucose tolerance (IGT) หรือ two-hour plasma glucose = 140-199 mg/dl หรือ 3) มี HbA1C อยู่ระหว่าง 5.7-6.4 %⁵ ภาวะ pre-diabetes เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรคเบาหวานในอนาคต⁶ โดย 60% ของผู้ป่วยเบาหวานจะมีภาวะ IFG หรือ IGT นำมาก่อนประมาณ 5 ปี นอกจากนี้ผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดสมองมากกว่าคนที่มีความเสี่ยงน้อยกว่า^{7 8}

ในประเทศไทยความชุกของภาวะ pre-diabetes ในผู้ที่อายุมากกว่า 20 ปีอยู่ที่ 10.6%⁹ จะเห็นว่าภาวะ pre-diabetes เป็นปัญหาทางสุขภาพที่สำคัญสำหรับประชากรไทยเนื่องจากประชากรกลุ่มนี้มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานและโรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้นในอนาคต แต่ในปัจจุบัน

ความรู้เกี่ยวกับภาวะ pre-diabetes ยังมีความไม่แน่นอนในหลายๆด้านทั้งด้านความรู้เกี่ยวกับการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวาน (progression rate) ในแต่ละปีของคนที่มีภาวะ pre-diabetes, ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรคเบาหวานในผู้ที่มีภาวะ pre-diabetes นอกจากนี้ในปัจจุบันยังพบปัจจัยเสี่ยงใหม่ๆที่มีความสำคัญต่อการเกิดโรคเบาหวานเพิ่มขึ้นเช่น ภาวะกรดยูริกสูงในเลือด (hyperuricemia) แต่ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของปัจจัยเหล่านี้ต่อการเกิดโรคเบาหวานในประเทศไทย

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับกรดยูริกในเลือด (serum uric acid level) กับระดับ HbA1c ในเลือดของผู้ที่มีภาวะ pre-diabetes

บทที่ 2

การทบทวนวรรณกรรม

สมมุติฐานของสาเหตุที่พบโรคเบาหวานได้บ่อยในผู้ที่มีภาวะ hyperuricemia มีอยู่ 2 สาเหตุดังนี้

2.1 ภาวะ hyperuricemia ทำให้เกิดภาวะ endothelial dysfunction (hyperuricemia-induced endothelial dysfunction) ภาวะ hyperuricemia ทำให้ระดับ nitric oxide ใน endothelial cell ลดลง ซึ่งระดับ nitric oxide ที่ลดลงส่งผลให้ glucose uptake ของ cell ลดลงและเกิดภาวะ insulin resistance ตามมา^{10 11} การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ระดับ nitric oxide ที่ลดลงส่งผลให้สัตว์ทดลองเกิดภาวะ metabolic syndrome ซึ่งเป็นภาวะที่มีความสัมพันธ์กับ insulin resistance และเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของโรคเบาหวาน¹² นอกจากนี้ภาวะ hyperuricemia ยังสัมพันธ์กับการเกิด pancreatic β -cell dysfunction ซึ่งเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเกิดโรคเบาหวาน จากการศึกษาของ Simental-Mendia et al¹³ พบว่าผู้ที่มีภาวะ hyperuricemia จะมี HOMA- β index และระดับ fasting insulin ที่ลดลงเมื่อเทียบกับผู้ที่มีระดับกรดยูริกที่ปกติ

2.2 ภาวะ hyperuricemia ส่งผลให้เกิดภาวะ inflammatory และ oxidative changes ใน adipose tissue¹⁴ ซึ่งการเกิด inflammatory และ oxidative changes ใน adipose tissue สัมพันธ์กับภาวะ metabolic syndrome และ insulin resistance¹⁵

จากการศึกษา Finnish and Diabetes Prevention Study¹⁶ พบว่า ผู้ที่มีระดับ serum uric acid มากกว่าหรือเท่ากับ 6.4 mg/dL มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานเพิ่มขึ้น 2 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่มีระดับ serum uric acid น้อยกว่าหรือเท่ากับ 5.2 mg/dL นอกจากนี้การศึกษาของ Rancho Bernardo Study¹⁷ พบว่าโอกาสการเกิดโรคเบาหวานจะเพิ่มขึ้น 65% ทุกๆ 1 mg/dL ของการเพิ่มขึ้นของระดับ uric acid นอกจากนี้ผลจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบที่รวบรวมการศึกษาแบบ cohort study 11 การศึกษาพบว่าความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานจะเพิ่มขึ้น 17% ทุกๆ 1 mg/dL ที่เพิ่มขึ้นของระดับ serum uric acid (pooled relative risk (RR) = 1.17 (95% CI: 1.09, 1.25)¹⁸

ถึงแม้ว่าการศึกษาดังกล่าวข้างต้นจะพบว่าภาวะ hyperuricemia เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวาน แต่การศึกษางานการศึกษาพบว่าภาวะ hyperuricemia ไม่ได้มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวาน จากการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าในผู้ชายชาวจีน 2,222 คนพบว่า ผู้ที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานลดลงเมื่อเทียบกับผู้ที่มีระดับกรดยูริกปกติ (RR = 0.69, 95% CI: 0.56, 0.85)¹⁹ นอกจากนี้การศึกษาในผู้ชายชาวไต้หวันและเกาหลีพบว่า ผู้ที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงกลับมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานที่ลดลง^{20 21} ผลการศึกษาดังกล่าวทำให้เกิดสมมุติฐานที่ว่า risk effect ของภาวะ hyperuricemia ต่อการเกิดโรคเบาหวานอาจจะแตกต่างกันตามเพศและเชื้อ

ชาติ โดยภาวะ hyperuricemia อาจจะได้เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานในเพศชาย โดยเฉพาะชาวเอเชีย ซึ่งความรู้เกี่ยวกับความสัมพันธ์ของภาวะ hyperuricemia กับโรคเบาหวานยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมโดยเฉพาะในคนไทย

บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

3.1 วิธีการดำเนินการวิจัย และสถานที่ทำการทดลอง/เก็บข้อมูล

วิธีการวิจัยและสถานที่ทำการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง (cross-sectional study) โดยทำการเก็บข้อมูลที่หน่วยตรวจโรคผู้ป่วยนอก ภาควิชาเวชศาสตร์ครอบครัว โรงพยาบาลรามารามิบัติตั้งแต่เดือนกันยายน พ.ศ. 2558 ถึงเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2559

3.2 กลุ่มตัวอย่าง

3.2.1 เกณฑ์คัดเข้า

- เป็นผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ Pre-diabetic ตามเกณฑ์ของ American Diabetes Association ปี 2003 ²² คือมี
 - FPG = 100-125 mg/dL หรือ
 - 2-hour OGTT = 140-199 mg/dL หรือ
 - HbA1c = 5.7%-6.4%
- อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
- สามารถฟังและสื่อสารภาษาไทยได้
- ยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย

3.2.2 เกณฑ์การคัดออก

- มีระดับ fasting plasma glucose $\geq$ 126 mg/dL หรือ HbA1c $\geq$ 6.5% ณ วันที่เก็บข้อมูล (recruitment date)
- ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ coronary artery disease, cerebrovascular disease, end stage renal disease ก่อนการเกิดภาวะ pre-diabetes
- มีภาวะสมองเสื่อม หรือการทำงานของสมองเสื่อมลงจนไม่สามารถสื่อสารได้

3.3 การวัดและเครื่องมือวัด

3.3.1 ตัวแปรต้น

การวัดตัวแปรต้นแบ่งออกเป็น 5 ส่วนคือ ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย, โรคประจำตัว, พฤติกรรมทางด้านสุขภาพ, การตรวจร่างกาย, ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

โดยข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย, โรคประจำตัว, พฤติกรรมทางด้านสุขภาพ และการตรวจร่างกายจะเก็บโดยพนักงานเก็บข้อมูลที่ถูกฝึกมา ส่วนผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ จะได้มาโดยการขอข้อมูลดังกล่าวของผู้ป่วยจากหน่วยเวชสารและสารสนเทศ โรงพยาบาลรามารามิบัติ

3.3.1.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (Demographic variables) ประกอบด้วย

- วันเกิด (Date of birth)
- เพศ (Sex)
- จังหวัดที่อยู่ปัจจุบัน
- ระดับการศึกษาสูงสุด
- ประวัติการเป็นโรคเบาหวานในญาติสายตรง (first degree relative)

3.3.1.2 ประวัติโรคประจำตัว (Underlying diseases)

- Hypertension
- Hyperlipidemia
- Gestational diabetes mellitus
- Non-alcoholic fatty liver disease
- Chronic kidney disease

3.3.1.3 ประวัติพฤติกรรมสุขภาพ (Health risk behavior)

- History of smoking
- Alcohol drinking

3.3.1.4 การตรวจร่างกาย (Physical examination) ประกอบด้วย

- Body weight
- Height
- Blood pressure
- Waist circumference
- Hip circumference

3.3.1.5 ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory data) ประกอบด้วย

- Fasting plasma glucose
- Serum creatinine
- Serum uric acid

3.3.2 ตัวแปรตาม (outcome of interest)

ผลลัพธ์ที่สนใจคือ ระดับ HbA1C ในเลือด โดยการติดตามการเกิดผลลัพธ์ (outcome verification) จะติดตามโดยการขอข้อมูลจากหน่วยเวชสาร และสารสนเทศ โรงพยาบาลรามาริบัติทุก 6 เดือน โดยนักวิจัยหลัก (principal investigator)

3.3. การวิเคราะห์ข้อมูล (statistical analysis)

ข้อมูล baseline characteristic ของผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกแสดงเป็น mean และ standard deviation (SD) ถ้าเป็นข้อมูลแบบต่อเนื่อง (continuous data) และจะถูกแสดงเป็นความถี่ (frequency) และเปอร์เซ็นต์ (percentage) ถ้าเป็นข้อมูลกลุ่ม (categorical data)

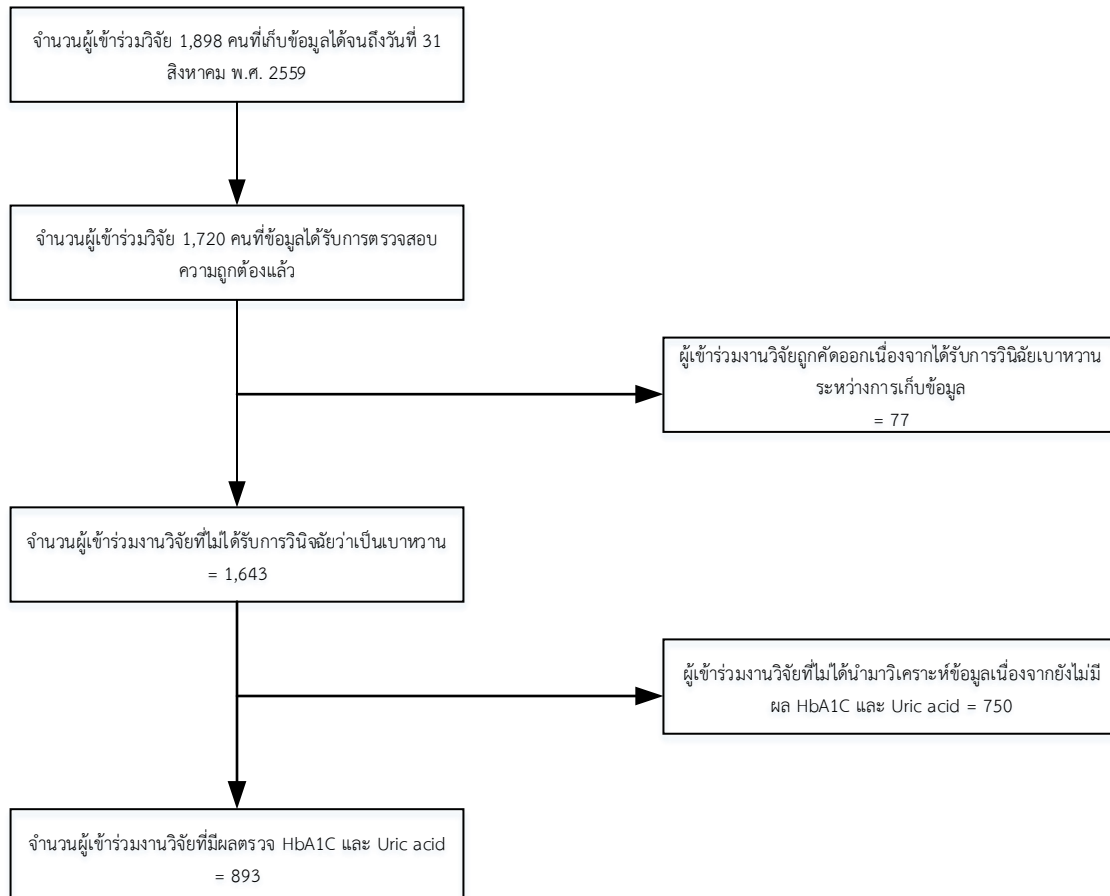
ความสัมพันธ์ระหว่างกรดยูริกและ HbA1C จะถูกวัดโดยใช้สมการ univariate linear regress model และความสัมพันธ์ระหว่างกรดยูริกและ HbA1C แบบอิสระ (independent association) จะถูกวิเคราะห์โดยใช้สมการ multivariate linear regression analysis โดยตัวแปรที่น่าจะเป็นตัวกวน (confounding factor) ที่มีความสัมพันธ์กับระดับ HbA1C จากสมการ univariate linear regression โดยมี P-value <0.1 จะถูกนำมาพิจารณาในสมการ multivariate linear regression

โดย level of significance จะอยู่ที่ 0.05 และใช้โปรแกรม STATA version 14 ในการวิเคราะห์ข้อมูล

บทที่ 4

ผลการศึกษา

จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่าง uric acid และ HbA1C เท่ากับ 893 คน ตามรูปภาพที่ 1



รูปภาพที่ 1 แสดงจำนวนผู้ที่เข้าร่วมงานวิจัย

ลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมงานวิจัยแสดงอยู่ในตารางที่ 1 โดยสรุปแล้วอายุเฉลี่ยของผู้เข้าร่วมงานวิจัยอยู่ที่ 62.54 (9.04) เป็นเพศหญิงประมาณ 62% โดยส่วนใหญ่ของผู้เข้าร่วมวิจัยไม่เคยสูบบุหรี่ (94.62%) และไม่เคยดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ (78.36%) ประมาณ 41% ของผู้เข้าร่วมวิจัยมีประวัติญาติสายตรงเป็นเบาหวาน ในด้านของโรคประจำตัวผู้เข้าร่วมวิจัยประมาณ 69% ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูงและ 91% ได้รับการวินิจฉัยว่ามีไขมันในเส้นเลือดสูง ค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกาย และเส้นรอบเอวของผู้เข้าร่วมวิจัยอยู่ที่ 26.05 (4.01) kg/m² และ 90.35 (10.22) cm ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยระดับ HbA1C, fasting plasma glucose และ serum creatinine ของผู้เข้าร่วมงานวิจัยอยู่ที่ 5.80% (0.35), 105.85 mg/dL (7.91), และ 0.85 mg/dL (0.22) ตามลำดับ

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมงานวิจัย

ตัวแปร	ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)
อายุ (ปี)	62.54 (9.04)
เพศหญิง (%)	548 (61.37%)
ระดับการศึกษา (%)	
- ไม่ได้รับการศึกษาหรือประถมศึกษา	315 (35.35%)
- ระดับมัธยมศึกษา	251 (28.17%)
- ปริญญาตรีหรือสูงกว่า	325 (36.48%)
ประวัติการสูบบุหรี่ (%)	
- ไม่เคย	845 (94.62%)
- เคย	48 (5.38%)
ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ (%)	
- ไม่เคย	699 (78.36%)
- เคย	193 (21.64%)
ประวัติการเป็นโรคเบาหวานในญาติสายตรง (%)	
- มี	367 (41.14%)
- ไม่มี	525 (58.86%)
ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูง (%)	
- มี	615 (69.02%)
- ไม่มี	276 (30.98%)
ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไขมันในเส้นเลือดสูง (%)	
- มี	810 (90.81%)
- ไม่มี	82 (9.19%)
ดัชนีมวลกาย (kg/m ²)	26.05 (4.01)
เส้นรอบเอว (cm)	90.35 (10.22)
HbA1c (%)	5.80 (0.35)
Fasting plasma glucose (mg/dL)	105.85 (7.91)
Serum creatinine (mg/dL)	0.85 (0.22)

จากการวิเคราะห์แบบ univariate linear regression พบว่า uric acid ไม่มีความสัมพันธ์กับระดับ HbA1C โดยมีค่า coefficient อยู่ที่ 0.004 (95% CI: -0.011, 0.02) ส่วนความสัมพันธ์ของตัวแปรอื่นๆกับ

ระดับ HbA1C จากการวิเคราะห์แบบ univariate linear regression แสดงไว้ที่ตารางที่ 2 โดยพบว่าเพศหญิง ประวัติโรคประจำตัวเป็นความดันโลหิตสูง ไขมันในเส้นเลือดสูง, ดัชนีมวลกาย และเส้นรอบเอวมีความสัมพันธ์กับระดับ HbA1C แบบแปรตามกัน ส่วนประวัติการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ และระดับ creatinine ในเลือดมีความสัมพันธ์แบบแปรผกผันกับระดับ HbA1C

ส่วนอายุ ระดับการศึกษา ประวัติสูบบุหรี่ประวัติการเป็นโรคเบาหวานในญาติสายตรง พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับระดับ HbA1C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 2 แสดงผลความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆกับระดับ HbA1C จากการวิเคราะห์ univariate regression model

ตัวแปร	B-coefficient	95% confidence interval	P-value
อายุ (ปี)	-0.001	-0.004, 0.001	0.264
เพศหญิง	0.073	0.026, 0.120	0.002
ระดับการศึกษา			
- ระดับมัธยมศึกษา	-0.003	-0.062, 0.055	0.913
- ปริญญาตรีหรือสูงกว่า	-0.021	-0.076, 0.033	0.445
ประวัติการสูบบุหรี่			
- ไม่เคย	0		
- เคย	0.003	-0.099, 0.106	0.950
ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์			
- ไม่เคย	0		
- เคย	-0.075	-0.131, -0.019	0.009
ประวัติการเป็นโรคเบาหวานในญาติสายตรง			
- ไม่มี	0		
- มี	0.038	-0.0098, 0.085	0.113
ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูง			
- ไม่มี	0		
- มี	0.052	0.002, 0.102	0.042

ตารางที่ 2 ต่อ			
ตัวแปร	B-coefficient	95% confidence interval	P-value
ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไขมันในเส้นเลือดสูง			
- ไม่มี	0		
- มี	0.102	0.022, 0.181	0.013
ดัชนีมวลกาย (kg/m ²)	0.011	0.005, 0.017	<0.001
เส้นรอบเอว (cm)	0.003	0.001, 0.005	0.014
Serum creatinine (mg/dL)	-0.131	-0.235, -0.027	0.014

จากผลของ univariate regression analysis พบว่าเพศหญิง การมีประวัติโรคประจำตัวเป็นความดันโลหิตสูง ไขมันในเส้นเลือดสูง ดัชนีมวลกาย เส้นรอบเอว ประวัติการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ และระดับ creatinine มีความสัมพันธ์กับระดับ HbA1C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตัวแปรเหล่านี้จึงถูกนำมาพิจารณาในการวิเคราะห์แบบ multivariate regression model ผลจากการวิเคราะห์นี้พบว่า ประวัติการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ การได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไขมันในเส้นเลือดสูง ดัชนีมวลกายและ serum creatinine มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับระดับ HbA1C โดยผู้ที่มีประวัติการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์มีระดับ HbA1C น้อยกว่าผู้ที่ไม่ดื่มอยู่ 0.072% ส่วนผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไขมันในเส้นเลือดสูงจะมีระดับ HbA1C สูงกว่าผู้ที่ไม่มี 0.104% และทุกๆดัชนีมวลกายที่เพิ่มขึ้น 1 kg/m² จะเพิ่มระดับ HbA1C 0.011% นอกจากนี้ระดับ serum creatinine ที่เพิ่มขึ้นทุกๆ 1 mg/dL จะลดระดับ HbA1C 0.105% ส่วนเพศหญิง การมีประวัติโรคประจำตัวเป็นความดันโลหิตสูง และเส้นรอบเอวไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับ HbA1C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 3 แสดงผลความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆกับระดับ HbA1C จากการวิเคราะห์ multivariate regression model

ตัวแปร	B-coefficient	95% confidence interval	P-value
ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์			
- ไม่เคย	0		
- เคย	-0.072	-0.129, -0.016	0.012
ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไขมันในเส้นเลือดสูง			
- ไม่มี	0		
- มี	0.104	0.023, 0.184	0.012
ดัชนีมวลกาย (kg/m ²)	0.011	0.005, 0.017	<0.001
Serum creatinine (mg/dL)	-0.105	-0.210, -0.001	0.049

บทที่ 5

สรุปผลการศึกษา

จากผลการศึกษาพบว่าระดับ uric acid ไม่มีความสัมพันธ์กับระดับ HbA1C ในผู้ที่มีภาวะ pre-diabetes แต่พบว่าโรคไขมันในเส้นเลือดสูงและดัชนีมวลกายมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับระดับ HbA1C ที่เพิ่มขึ้น ส่วนประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ และ serum creatinine มีความสัมพันธ์กับระดับ HbA1C ที่ลดลงในผู้ที่มีภาวะ pre-diabetes

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ และการวิเคราะห์เชิงปริมาณพบว่าระดับกรดยูริกในเลือดที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญ¹⁸ แต่ผลจากการศึกษานี้พบว่าในผู้ที่มีภาวะ Prediabetes ระดับกรดยูริกในเลือดไม่มีความสัมพันธ์กับระดับ HbA1C ซึ่งอาจจะเป็นไปได้ว่า เชื้อชาติอาจจะมีผลต่อความสัมพันธ์ระหว่างกรดยูริกกับระดับน้ำตาลเนื่องจากการศึกษาในชาวเอเชียพบว่าผู้ที่มีกรดยูริกในเลือดสูงไม่ได้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานเพิ่มขึ้น¹⁹

เอกสารอ้างอิง

1. Ministry of Public Health. Thailand Health Profile Report 2008-2010. In: Wibulpolprasert S, ed. Bangkok, Thailand, 2011.
2. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. The New England journal of medicine 1998;**339**(4):229-34.
3. Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, et al. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. Neurology 2004;**63**(4):658-63.
4. Association AD. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012. Diabetes care 2013.
5. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care 2010;**33** Suppl 1:S62-9.
6. Writing c, Unwin N, Shaw J, et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. Diabetic Medicine 2002;**19**(9):708-23.
7. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. Journal of the American College of Cardiology 2010;**55**(13):1310-7.
8. Lee M, Saver JL, Hong KS, et al. Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis. BMJ (Clinical research ed) 2012;**344**:e3564.
9. Aekplakorn W, Chariyalertsak S, Kessomboon P, et al. Prevalence and management of diabetes and metabolic risk factors in Thai adults: the Thai National Health Examination Survey IV, 2009. Diabetes care 2011;**34**(9):1980-5.
10. Kang DH, Park SK, Lee IK, et al. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2005;**16**(12):3553-62.
11. Zoccali C, Maio R, Mallamaci F, et al. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2006;**17**(5):1466-71.
12. Cook S, Hugli O, Egli M, et al. Clustering of cardiovascular risk factors mimicking the human metabolic syndrome X in eNOS null mice. Swiss medical weekly 2003;**133**(25-26):360-3.
13. Simental-Mendia LE, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Failure of beta-cell function to compensate lack of insulin action in hyperuricemic subjects. Diabetes/metabolism research and reviews 2009;**25**(6):535-41.

14. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, et al. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *American journal of physiology Cell physiology* 2007;**293**(2):C584-96.
15. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation* 2004;**114**(12):1752-61.
16. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes care* 2003;**26**(12):3230-6.
17. Kramer CK, von Muhlen D, Jassal SK, et al. Serum uric acid levels improve prediction of incident type 2 diabetes in individuals with impaired fasting glucose: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes care* 2009;**32**(7):1272-3.
18. Kodama S, Saito K, Yachi Y, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes care* 2009;**32**(9):1737-42.
19. Zhang Q, Zhang C, Song X, et al. A longitudinal cohort based association study between uric acid level and metabolic syndrome in Chinese Han urban male population. *BMC Public Health* 2012;**12**:419.
20. Liu PW, Chang TY, Chen JD. Serum uric acid and metabolic syndrome in Taiwanese adults. *Metabolism: clinical and experimental* 2010;**59**(6):802-7.
21. Ryu S, Song J, Choi BY, et al. Incidence and risk factors for metabolic syndrome in Korean male workers, ages 30 to 39. *Annals of epidemiology* 2007;**17**(4):245-52.
22. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes—2014. *Diabetes care* 2014;**37**(Supplement 1):S14-S80.

บทสรุปเพื่อการสื่อสารสาธารณะ

1. จากการศึกษาพบว่า ความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานจะเพิ่มขึ้นในคนที่มีระดับน้ำตาลสูงกว่าปกติ โดยพบว่าโอกาสที่จะเป็นโรคเบาหวานจะเพิ่มขึ้นประมาณ 2% ทุกๆ 2 ปี
2. ในคนที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าปกติ คนที่นอนดึกตื่นสายจะมีระดับน้ำตาลสะสมในเลือดมากกว่าคนที่เข้านอนเช้าอย่างมีนัยสำคัญ
3. พบว่าระดับกรดไขมันในเลือดไม่มีความสัมพันธ์กับระดับน้ำตาลสะสมในคนที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าคนปกติ