

## บทที่ 2

### ผลแทรกซ้อนทางผิวหนังที่เกิดจากการฉีดยาอินซูลิน

ปัจจุบันมีหลักฐานชัดเจนว่า intensive insulin therapy มีประโยชน์ในการชะลอการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางด้าน microvascular ที่เกิดจากเบาหวาน (DCCT Research Group, 1993) การรักษาโดยวิธีการฉีดยาอินซูลินวันละหลายครั้งเป็นวิธีการหนึ่งที่ใช้เป็น intensive insulin therapy อย่างไรก็ตามผลแทรกซ้อนทางผิวหนังที่เกิดขึ้นจากการฉีดยาอินซูลินก็อาจจะเกิดขึ้นได้ และมีปัญหาในการแก้ไขพอสมควร มีรายงานเกี่ยวกับอุบัติการณ์ของผลแทรกซ้อนทางผิวหนังที่เกิดขึ้นประมาณ 10% และพบได้มากถึง 56% ของกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ใช้ conventional insulin ที่ทำจากวัว และหมู (Goldstein, 1971) ปัจจุบันอุบัติการณ์ดังกล่าวได้ลดลงมาก ตั้งแต่มีการผลิตอินซูลินที่บริสุทธิ์ยิ่งขึ้น รวมทั้งการเปลี่ยนมาใช้ Human insulin (Aderson และคณะ, 1987; Wright และคณะ, 1979; McNally และคณะ, 1988) ผลแทรกซ้อนที่พบได้แก่

#### 1. Lipodystrophies สามารถแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ

1.1 Lipoatrophy คือ บริเวณที่มีการฉีดยาแล้วเกิด atrophic change โดยเกิดจาก subcutaneous tissue ที่บริเวณฉีดถูกทำลายไป ทำให้เกิดการยุบลงในบริเวณฉีดมากขึ้นอยู่กับความรุนแรง ในระยะที่การผลิตอินซูลินระยะแรก (conventional insulin) พบรายงานได้สูงถึง 16% ของผู้ป่วย แต่ในระยะหลังที่มีการผลิตมีการพัฒนาให้อินซูลินมีความบริสุทธิ์ยิ่งขึ้นอุบัติการณ์ดังกล่าวลดลงมาก มีรายงานตั้งแต่ 0-2.5% (Young และคณะ, 1981) สาเหตุการเกิดอธิบายจาก local immune complex และ complement fixation ในการตอบสนองต่อคุณสมบัติ Antigen ของอินซูลินที่ไม่บริสุทธิ์ ทำให้มีการหลั่ง Lysosomal enzymes เกิดการทำลาย subcutaneous tissue ดังกล่าว (Reeves และคณะ, 1980) พบว่า การเปลี่ยนมาใช้ continuous subcutaneous insulin injection (CSII) ด้วย short acting human insulin มีรายงานว่าสามารถจะช่วยแก้ไขภาวะดังกล่าวได้ (Chanteau และคณะ, 1993)

1.2 Lipohypertrophy คือ บริเวณที่มีลักษณะเหมือนก้อนเนื้อไขมันเล็กๆ ที่โตขึ้นตรงบริเวณที่ฉีดยา โดยเกิดไม่ได้เกี่ยวกับ allergic phenomenon เหมือน lipoatrophy แต่สาเหตุอธิบายจาก local anabolic effects ของ insulin เองที่จะกระตุ้นการสร้างไขมัน และโปรตีน โดยอุบัติการณ์ที่มีรายงานไว้พบได้ 14% ในกลุ่มที่ใช้ conventional insulin และ 22% ในกลุ่มที่ใช้ highly purified insulin (page และคณะ, 1992) ภาวะ lipohypertrophy มักจะเกิดได้บ่อยในคนที่ชอบฉีดยาซ้ำที่เดิม และใช้เข็มฉีดรูปร่าง บริเวณดังกล่าว มักจะไม่เจ็บปวดหรือเจ็บน้อยกว่าปกติ ทำให้ผู้ป่วยชอบที่จะฉีดยาบริเวณดังกล่าว จึงทำให้เกิดภาวะดังกล่าวมากขึ้นเรื่อยๆ นอกจากนี้บริเวณนี้จะมีผลต่อการดูดซึมของอินซูลินคือ จะทำให้การดูดซึมยาช้า หรือ

ไม่คงที่ ทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาลดลงได้ (Young และคณะ, 1984; Thow และคณะ, 1990)

วิธีการแก้ไขคือ การเปลี่ยนบริเวณที่ฉีดยา ไม่ฉีดซ้ำที่เดิม ส่วนการเปลี่ยนมาใช้ Human insulin พบว่า ไม่สามารถแก้ไขได้

2. Local และ systemic allergic reaction ส่วนใหญ่ local reaction จะพบได้น้อยกว่า มีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อการเกิด เช่น contaminated protein (Kahn และคณะ, 1979), Zinc (Feinglos และคณะ, 1979) โดยปฏิกิริยามักจะผ่านทาง IgE (Falnoit และคณะ, 1983) แต่อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยเบาหวานอาจจะมี IgE Antibodies ต่อ insulin โดยไม่มีผลทางคลินิกเลยก็ได้ (Small และคณะ, 1984) และผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวานก็อาจจะตรวจพบ IgE Antibodies ต่อ insulin ในปริมาณที่พอๆ กับผู้ป่วยเบาหวานก็ได้ (Fireman และคณะ, 1982; Peterson และคณะ, 1989) local reaction ที่พบมักจะเป็นชั่วคราวประมาณไม่เกิน 30 นาที ได้แก่ Wheal และ flare ส่วน systemic allergic reaction ถึงแม้ว่าจะพบได้น้อยมาก แต่ถ้าเกิดก็จะอันตรายถึงชีวิตได้ ได้แก่ angioedema และ anaphylaxis (Jagsothy, 1986)

3. Infection การติดเชื้อที่เกิดจากการฉีดยาอินซูลิน มีปัจจัยที่ทำให้เกิดอยู่ 3 อย่างได้แก่

1. การ colonization ของเชื้อที่เกิดที่เข็ม ซึ่งมักจะเกิดจากการใช้เข็มฉีดยาซ้ำ
2. Aseptic technic ในการฉีดยาแต่ละครั้ง
3. Host defense mechanisms ในผู้ป่วยเบาหวาน ซึ่งไม่เหมือนกับ normal host

### Host defense mechanism in diabetes mellitus

จากการที่มีการใช้ insulin ในการรักษาเบาหวาน รวมทั้งการใช้ antibiotic ที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นในปัจจุบันทำให้อัตราการตายจากการติดเชื้อในผู้ป่วยเบาหวานลดลง อย่างไรก็ตามขณะที่มีหลักฐานสนับสนุนถึงการเพิ่มขึ้นของการติดเชื้อบางอย่างเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนในผู้ป่วยเบาหวาน แต่หลักฐานที่จะแสดงถึงสาเหตุดังกล่าวเกี่ยวกับความผิดปกติของ host defense mechanisms ก็ยังไม่สามารถแสดงได้ชัดเจน ได้มีการศึกษาหลายอย่างเกี่ยวกับ host response ต่อการติดเชื้อได้แก่ neutrophil chemotaxis, adherence to vascular endothelium, phagocytosis, intracellular killing, serum opsonins and cell-mediated immunity พบว่าลดลงในผู้ป่วยเบาหวานบางคน

### Metabolic aspects of the leukocyte

Esmann (1972) ได้มีการศึกษาถึง metabolic aspects of the leukocyte พบว่า glucose สามารถผ่าน cell membrane ของ PMN อย่างอิสระในผู้ป่วยเบาหวานเทียบเท่ากับคนปกติ

แต่ก็พบว่า PMN ของผู้ป่วยเบาหวานจะมี rate ของ glycolysis ลดลง ซึ่งพบว่า glycolysis นี้จะเป็นส่วนสำคัญที่จะให้พลังงานสำหรับ particles ที่อยู่ภายใน cell Glucose-6-phosphate และ fructose-6-phosphate ก็พบว่า มีการสะสมมากขึ้นในผู้ป่วยเบาหวาน ซึ่งเป็นตัวบ่งบอกถึงมีการลดลงของ activity ของ phosphofructokinase และจำนวนของ glycogen รวมทั้งการสังเคราะห์ก็ยังคงลดลงอย่างมากเช่นเดียวกัน ในทางตรงกันข้ามก็พบว่าเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วยเบาหวานมี respiration ที่ปกติ

## Lymphocytes

มีการศึกษาพบว่า มีการลดลงของจำนวน total T-cell (Selam และคณะ, 1979) หรือ subpopulation ของ T-cell (Drell และคณะ, 1987) แต่ก็มีข้อสงสัยว่า การลดลงดังกล่าวจะมีผลต่อ helper (CD4) หรือ cytotoxic/suppressor (CD8) มากกว่ากัน นอกจากนี้ในการศึกษาดังกล่าวก็ยังพบว่า การเปลี่ยนแปลงของจำนวน T-cell อาจจะเกี่ยวข้องกับการควบคุมระดับน้ำตาลด้วยก็ได้ มีการศึกษาที่ให้ผลต่างกันโดย Pontesilli และคณะ (1986) ก็พบว่า ไม่มีความแตกต่างของจำนวน total lymphocytes และ subpopulation ในผู้ป่วย IDDM เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

## Function of Polymorphonuclear leukocytes

### Mobilization and Chemotaxis

Perillie และคณะ (1962) ได้ศึกษาถึง PMN Chemotaxis ในผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมได้ดี 10 คน เบาหวานที่มี DKA 6 คน และผู้ป่วย uremic acidosis 4 คนพบว่า มีการลดลงของการตอบสนองโดย PMN ใน 24 ชั่วโมงแรกต่อภาวะการอักเสบของผิวหนังในผู้ป่วย ที่มี acidosis ทุกคน ซึ่งภาวะดังกล่าวสามารถกลับมาเป็นปกติ 4 ใน 6 คนของผู้ป่วย DKA หลังจากแก้ไขภาวะ acidosis ส่วน Brayton และคณะ (1970) ก็ได้ศึกษาผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมได้ดี 18 คน ก็พบว่า ใน 2 และ 4 ชั่วโมง Mobilization ของ PMN ในผู้ป่วยเบาหวานทุกคน จะลดลงอย่างไรก็ตาม ในเวลาต่อมาพบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยเบาหวาน และกลุ่มควบคุมได้ดี นอกจากนี้ก็ยังมีการศึกษาถึง PMN ในผู้ป่วย acidotic uremia ด้วย แต่ได้ผลแตกต่างกันคือ พบว่า chemotactic response ไม่แตกต่างไปจากกลุ่มควบคุมในเวลาต่างๆ กัน

Mowat และ Baum (1971) ก็ได้ศึกษาถึง chemotaxis ของ PMN ในผู้ป่วยเบาหวาน 31 ราย ที่มี degree ของ glycemetic control ต่าง ๆ กันไป in vitro โดยใช้ modified tissue culture chamber พบว่า chemotactic index จะลดลงใน PMN ของผู้ป่วยเบาหวานทุกคน โดยไม่ correlate กับชนิดของการรักษา และระดับน้ำตาลในเลือด นอกจากนี้เมื่อมีการ incubation ของ PMN ของ control ด้วย glucose ที่ระดับความเข้มข้น 100-900 mg/dl ไม่สามารถจะ

เปลี่ยนแปลง chemotactic index แต่ถ้า incubation PMN ของผู้ป่วย DM ด้วย insulin ที่ความเข้มข้นตั้งแต่ 10-100  $\mu$ u/ml จะสามารถ improved chemotactic index ได้ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่คล้ายกัน (Valerius และคณะ, 1982) พบว่า ไม่มีความแตกต่างของ chemotactic index ของ PMN ในผู้ป่วย IDDM และ controlled group ใน degree ของการควบคุมของระดับน้ำตาลที่ต่างๆ กัน และ Duration ของ disease

### Phagocytosis

Bybee และ Rogers (1964) ได้ศึกษาถึง Phagocytosis ในผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมได้ดี 31 คน ผู้ป่วยเบาหวานที่มี acidosis 7 คน และ control group พบว่า PMN ของผู้ป่วยเบาหวานที่มี acidosis เท่านั้นที่จะมีการลดลงของ Phagocytosis ซึ่งความผิดปกติดังกล่าวสามารถจะแก้ไขได้ ถ้าภาวะ acidosis ได้รับการรักษา แต่ไม่สามารถจะแก้ไขได้ ถ้านำ cell ดังกล่าวมา incubate ใน normal serum ส่วน control PMN สามารถจะมี Phagocytic activity ได้ตามปกติ ถึงแม้ว่าจะนำไป incubate ใน serum ของผู้ป่วยเบาหวานที่มี acidosis ก็ตาม

Bagdade และคณะ (1974) ได้ศึกษาค้นคว้า กัน แต่เป็นผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมได้ไม่ดีจำนวน 8 คน พบว่า มีการลดลงของ phagocytosis โดยเฉพาะ fasting blood glucose มากกว่า 250 mg/dl หลังจากรักษา Phagocytic activity จะดีขึ้น แต่ก็ไม่เท่ากับ control group ตรงกันข้ามกับผลของ Bybee และ Rogers PMN ในกลุ่ม control ที่ incubate ด้วย serum จากผู้ป่วยเบาหวานจะมี activity ที่ลดลงแต่ PMN จากผู้ป่วยเบาหวานที่ incubate ด้วย normal serum จะมี activity ที่สูงขึ้น

Tan และคณะ (1975) พบว่า มีความผิดปกติของ phagocytosis ของ PMN ต่อเชื้อ Staphylococcus aureus ในผู้ป่วย adult onset diabetes 31 คน ซึ่งความผิดปกติดังกล่าวไม่มีความสัมพันธ์กับการควบคุมของระดับน้ำตาล หรือประวัติ recurrent infections Norlan และคณะ (1978) พบว่า PMN ในผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมได้ไม่ดี จะมี phagocytic activity ลดลงในช่วง 20 นาทีแรก เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่ความผิดปกติดังกล่าวจะหายไป 60 นาที Davidson และคณะ (1984) ก็พบว่า phagocytic activity ในผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมได้ดีปานกลางจำนวน 11 คน จะลดลงโดยไม่ขึ้นกับระดับของ hemoglobin A1c

### Adherence

มีการศึกษาเกี่ยวกับ adherence ของ leucocytes ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบ ไม่มากนัก Peterson และคณะ (1977) ได้พบว่า PMN ของผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมได้ไม่ดี 6 ใน 7 ราย จะมี impaired adherence ต่อ glass-wool column และจะสามารถจะดีขึ้นใน 1-2 เดือน ต่อมาหลังจากที่ได้รับการรักษา อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่มีกลุ่มควบคุม Bagdade และคณะ (1978) พบว่า สามารถจะเพิ่ม adherence ของ PMN ได้ถ้ามีการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ดีขึ้นเท่านั้น โดยมีการเพิ่มขึ้นจาก 53% ไปเป็น 74% ของ

control values Bagdade และ Walters (1980) ก็พบว่า มีความสัมพันธ์ระหว่างการควบคุมระดับน้ำตาล และ PMN adherence เหมือนกัน Andersen และคณะ (1980) ได้ศึกษาผู้ป่วยเบาหวาน 20 คน ก็พบว่า PMN ของ 60% ของผู้ป่วยเบาหวานจะมีการลดลงของ adherence แต่ไม่มีความสัมพันธ์กับระดับ Hemoglobin A<sub>1c</sub>

### **Bactericidal activity**

ในการศึกษาช่วงแรก โดย Dziatkowiah และคณะ (1982) ได้เปรียบเทียบจำนวน live S.aureus ใน PMN กับจำนวน Killed organism ใน PMN พบว่า Bactericidal activity ของผู้ป่วยเบาหวานจะลดลงจากปกติ Repine และคณะ (1980) ทำการศึกษาที่ละเอียดมากกว่า โดยใช้สัดส่วนของ Bacteria ต่อ PMN ทั้งหมด 5 ระดับแตกต่างกัน (1:1 -100:1) โดยทำการศึกษาผู้ป่วยทั้งกลุ่มติดเชื้อและไม่มีการติดเชื้อ ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน และไม่เบาหวาน โดยใช้ S.aureus พบว่า intracellular killing โดย PMN จากกลุ่มควบคุมที่ไม่ติดเชื้อ และเบาหวานกลุ่มที่ควบคุมได้ดี ที่ไม่ติดเชื้อจะไม่ต่างกัน ส่วนกลุ่มที่จะควบคุมไม่ดี จะมี function ที่ลดลงกว่า 2 กลุ่มแรก โดยเฉพาะที่ตรง high ratio ของ bacteria : PMN เมื่อมีภาวะการติดเชื้อใน well controlled DM จะมี killing activity เท่ากับกลุ่มควบคุม ที่มีการติดเชื้อจะไม่เท่ากับกลุ่มควบคุม ที่ไม่มีการติดเชื้อ ส่วนใน infected poorly controlled DM จะเป็นกลุ่มที่มี killing activity ต่ำที่สุด

Naghibi และคณะ (1987) ได้ใช้ single ratio ของ bacteria (P.aeruginosa) : PMN พบว่า มีการลดลงของ bactericidal activity ของ PMN ในผู้ป่วยเบาหวาน แต่ไม่ได้ศึกษาในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ โดย bactericidal activity ของ PMN จากผู้ป่วย DM จะยังคงลดลงหลังจาก intensive treatment

### **Monocyte Function**

Geisler และคณะ (1982) ได้ศึกษาผู้ป่วยเบาหวาน 14 คน พบว่า มีการลดลงของ total number ของ circulatory monocyte นอกจากนี้ยังพบว่า monocyte ดังกล่าว ความสามารถในการ phagocyte Candida albican จะลดลงด้วย Glass และคณะ (1987) พบว่า monocyte ของผู้ป่วยเบาหวานจะมี activity ของ "Lectin-like" receptor ลดลง ซึ่ง activity ดังกล่าวมีความจำเป็นต่อ recognition of cell wall component ของ microorganism การ attach ของ monocyte ต่อเชื้อ S.epidermidis ก็มีการบกพร่องด้วย Katz และคณะ (1983) ได้พบว่า subpopulation ของ monocyte มีความสามารถในการ phagocytose เชื้อ Listeria monocytogenes ลดลงด้วย

### **Cell Mediated Immunity**

Pozzilli และคณะ (1987) มีการศึกษาถึง Cell Mediated Immunity ใน well



controlled DM โดยการตรวจ intradermal skin test ซึ่งใช้ antigen หลายชนิดพบว่า ไม่มี ความแตกต่างในกลุ่มผู้ป่วย และกลุ่มควบคุม MacCuish และคณะ (1974) พบว่า lymphocyte transformation ในการตอบสนองต่อ mitogen phytohemagglutinin (PHA) จะปกติใน ผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมได้ดี แต่จะลดลงในผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมได้ไม่ดี ตรงกันข้าม Casey และคณะ (1987) ก็พบว่า transformation ของ lymphocyte ของผู้ป่วย DM ที่ response ต่อ PHA จะปกติ ไม่ว่าจะการควบคุมระดับน้ำตาลจะเป็นอย่างไร แต่พบว่า การตอบสนองต่อ Staphylococcal antigen จะลดลง

### Antibody Production

ผู้ป่วยเบาหวานอาจจะมียระดับของ immunoglobulin ที่ปกติ หรืออาจสูงกว่าปกติ (Johnson, 1970) ซึ่งอาจจะเป็นตัวชี้ที่บอกถึงความถี่ในการติดเชื้อของผู้ป่วยเหล่านี้ได้ การศึกษาในอดีตพบว่า ผู้ป่วย DM จะมี antibody response ต่อ staphylococcal toxin หรือ typhoid vaccine ลดลง แต่อาจจะเกิดจาก factors อื่นๆ ได้ เช่นภาวะทุพโภชนาการ

### Miscellaneous Factors

ความผิดปกติเกี่ยวกับ microvascular ของผู้ป่วย DM อาจจะมีผลทำให้มีการลดลงของ tissue perfusion ซึ่งผลทำให้การติดเชื้อเป็นไปได้ง่าย และตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี อย่างไรก็ตามยังไม่มีหลักฐานชัดเจนว่า ภาวะดังกล่าวจะเป็น pathogenesis ของการติดเชื้อบางอย่างที่ ค่อนข้างเฉพาะเจาะจง สำหรับผู้ป่วย DM เช่น mucormycosis, malignant otitis externa หรือ emphysematous cholecystitis จากการ review topic ดังกล่าว ก็มักจะอธิบายถึงว่ามีการ เปลี่ยนแปลงคือ arteriolar narrowing ซึ่งตรวจพบจาก pathological examination แต่การ เปรียบเทียบกับ control specimens ยังไม่มีการรายงาน แต่ดูเหมือนว่าเม็ดเลือดขาว ในผู้ป่วยเบาหวาน อาจจะมีส่วนสำคัญที่ทำให้ capillary หรือ venule endothelium ถูกทำลาย (Williamson และคณะ, 1988)

ดังนั้น เนื่องจากความผิดปกติที่เกิดขึ้นหลายๆ อย่างร่วมกัน โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ควบคุม เบาหวานได้ไม่ดี ถึงแม้การติดเชื้อจะเกิดจาก normal flora ก็อาจจะมีผลสำคัญในผู้ป่วย ทำให้มีความรุนแรงได้ ไม่เหมือนกับ normal host