



ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

องค์การอนามัยโลกได้แบ่งโรคเบาหวานออกเป็นประเภทต่างๆ 4 ประเภทดังนี้¹

1. Insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM)
2. Non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM)
3. Malnutrition-related diabetes mellitus (MRDM)
4. เบาหวานชนิดอื่นที่เกี่ยวข้องกับสภาวะหรือกลุ่มอาการบางอย่าง

ลักษณะทางเวชกรรมที่แตกต่างกันระหว่าง IDDM กับ NIDDM ที่สำคัญคือ^{2,3} IDDM มักเริ่มมีอาการเมื่ออายุน้อย ส่วนใหญ่ก่อนอายุ 30 ปี ขณะที่ NIDDM มักเริ่มมีอาการเมื่ออายุมาก ส่วนใหญ่หลังอายุ 40 ปี การเริ่มต้นของอาการของเบาหวานใน IDDM มักเป็นแบบเฉียบพลัน ส่วน NIDDM มักมีอาการแบบค่อยเป็นค่อยไป ภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันของ IDDM คือเกิด diabetic ketoacidosis (DKA) ได้ง่าย เช่นจากการขาดยาอินซูลิน ส่วน NIDDM พบว่าเกิด DKA น้อย ต้องมีภาวะเครียดทางกายอย่างรุนแรงจึงจะเกิด นอกจากนี้รูปร่างของผู้ป่วยก็มีความแตกต่างกันในเบาหวานทั้ง 2 ชนิด กล่าวคือ IDDM มักไม่อ้วน บางรายอาจจะผอม ส่วน NIDDM มักอ้วน มากกว่า 80% ของผู้ป่วยมักน้ำหนักเกินมาตรฐาน ในแง่ของการรักษาก็แตกต่างกันเช่นกัน ขณะที่ IDDM ต้องใช้อินซูลินในการรักษาเพราะเป็นสิ่งจำเป็นต่อการมีชีวิตอยู่ แต่ NIDDM ใช้น้ำตาลระดับน้ำตาลในเลือดได้ จะใช้อินซูลินต่อเมื่อใช้น้ำตาลไม่ได้ผลเท่านั้น ยิ่งกว่านั้น NIDDM บางรายอาจใช้อินซูลินไม่ได้ผลเพราะมีภาวะดื้อต่ออินซูลินมาก

MRDM ประกอบด้วย 2 subclasses คือ fibrocalculous pancreatic diabetes (FCPD) และ protein-deficient pancreatic diabetes (PDPD) MRDM เป็นโรคที่พบในประเทศกำลังพัฒนาแถบศูนย์สูตร รวมทั้งประเทศไทยด้วย⁴⁻⁹ สำหรับประเทศไทย บริเวณที่พบมากที่สุดคือภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

FCPD มักเริ่มเป็นเบาหวานเมื่ออายุน้อยกว่า 30 ปี อายุที่เริ่มมีอาการที่พบมากที่สุดอยู่ในช่วง 20-30 ปี ผู้ป่วยมักมีภาวะทุพโภชนาการ สมรรถภาพของโรคที่อาจเป็นไปได้คือ การขาดอาหาร, การได้รับสารพิษในอาหาร เช่น cyanogenic glycosides ในมันสำปะหลัง^{5,10} และ genetic susceptibility

diagnostic triad ของ classical FCPD ประกอบด้วย เบาหวาน , นิ่วในตับอ่อน และ อาการปวดท้องที่เกิดบ่อยๆซึ่งมักเริ่มตั้งแต่ในวัยเด็ก การวินิจฉัยทำได้โดยการตรวจพบนิ่วในตับอ่อน โดยไม่มีสาเหตุอื่นของภาวะตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง เช่น แอลกอฮอล์

PDPD ชื่อเดิมว่า 'J-type diabetes' J มาจากคำว่า Jamaica เพราะรายงานครั้งแรกจากประเทศจาไมก้า¹¹ ลักษณะของเบาหวานชนิดนี้คือ เริ่มเป็นเบาหวานเมื่ออายุน้อยเช่นเดียวกับ FCPD , ตรวจไม่พบนิ่วในตับอ่อน , ผู้ป่วยมักต้องใช้อินซูลินในขนาดที่สูงเพื่อควบคุมระดับน้ำตาล , ไม่เกิดคีโตสิสแม้จะหยุดยาอินซูลิน (ketosis resistance) และมีลักษณะแสดงว่ามีหรือประวัติในวัยเด็กมี protein-calorie malnutrition

ปัญหาสำคัญเกี่ยวกับ PDPD คือ การวินิจฉัยอย่างแม่นยำทำได้ยาก เนื่องจากลักษณะดังกล่าวของโรคนี้ไม่ค่อยเฉพาะเจาะจง เช่น ความต้องการอินซูลินขนาดสูงในการรักษาอาจเป็นจากสาเหตุอื่นได้ เช่น immunogenic insulin resistance จากการใช้ conventional insulin ที่ไม่บริสุทธิ์ , ภาวะ ketosis resistance ก็มีปัญหาเช่นกัน มีรายงานผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น PDPD ในตอนแรก แต่การติดตามผู้ป่วยต่อมาพบว่าเกิด ketosis ขึ้น ซึ่งอาจเป็นลักษณะของ IDDM ที่ค่อยๆเป็นมากขึ้นได้ (progressive form of IDDM)¹² , ภาวะ protein-calorie malnutrition ก็อาจพบได้ในเบาหวานประเภทอื่นๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในบริเวณที่ประชาชนมีฐานะยากจน

ขณะนี้ยังไม่มี diagnostic marker ของ PDPD , การศึกษา HLA ก็ไม่ช่วยให้คำตอบและการศึกษา islet cell antibody ก็ยังมีรายงานที่ขัดแย้งกัน¹³

ในบางการศึกษา¹⁴ พบว่าผู้ป่วย IDDM และ PDPD มีลักษณะบางอย่างร่วมกัน เช่น พบบ่อยในพวกที่มี HLA-DR4 (IDDM 54.2%, PDPD 52.4%) ขณะที่กลุ่มควบคุมพบน้อยกว่า (พบ 26.4%) รวมทั้งพบมี islet-cell antibodies ใน IDDM 53.3%, ใน PDPD ก็พบ 50.0% จึงมีผู้เสนอว่า PDPD อาจเป็นการแสดงออกอย่างหนึ่งของ IDDM ซึ่งมีสาเหตุจากการขาดสารอาหารบางอย่างทำให้เกิดความผิดปกติของเบต้าเซลล์ของตับอ่อน

มีผู้เสนอว่า PDPD อาจเป็นระยะเริ่มแรกของ IDDM เพราะมีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น PDPD ในตอนแรก แต่การติดตามต่อมาพบว่าเกิด ketosis แบบ IDDM¹² บางครั้งเป็นการยากที่จะแยกว่าผู้ป่วยเป็น PDPD หรือ IDDM เพราะมีผู้ป่วย IDDM บางรายที่การดำเนินโรคเป็นแบบคืบหน้าอย่างช้าๆ ซึ่งจะไม่เกิด ketosis ในระยะแรกของโรค¹⁴

ผู้ป่วย PDPD บางราย อาจมีลักษณะคล้ายพวก NIDDM ที่ได้รับการรักษาไม่ดีมาก่อน คือ เดิมต้องการอินซูลินในขนาดที่สูงแบบ PDPD เมื่อได้รับการรักษาไประยะหนึ่งพบว่า สามารถลดขนาดอินซูลินลงได้ และในที่สุดสามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้โดยใช้ oral hypoglycemic agent เหมือนกับผู้ป่วย NIDDM¹⁶

นอกจากนี้แล้ว PDPD อาจเป็นระยะเริ่มแรกของ FCPD เพราะจากการศึกษาด้วยการทำ endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)¹⁷ และการศึกษาทาง histopathology¹⁸ ในผู้ป่วยกลุ่ม MRDM นั้น มีขอบเขตการเปลี่ยนแปลงของพยาธิสภาพของตับอ่อนได้กว้างมาก คือ ตั้งแต่มีการเปลี่ยนแปลงน้อย, ไม่พบนิ่ว จนถึงเปลี่ยนแปลงมาก คือ มี fibrosis อย่างมาก ร่วมกับ ductal dilatation และมีนิ่วหลายก้อนอยู่ทั่วทั้งตับอ่อน จึงมีความเป็นไปได้ว่า MRDM เป็นโรคที่มีขอบเขตกว้าง โดย PDPD อาจเป็นโรคเดียวกับ FCPD นั่นเอง แต่เป็นระยะแรกของ FCPD

ปัจจุบันจึงยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่า PDPD เป็นส่วนหนึ่งของโรคดังกล่าวแล้วเหล่านั้น หรือเป็นอีกโรคหนึ่งที่แยกต่างหาก

ในบางครั้งแพทย์จะพบผู้ป่วยที่มีลักษณะซึ่งยากแก่การจะบอกว่าเป็น IDDM , NIDDM หรือ MRDM เพราะมีลักษณะที่กำกวม เช่น เป็นผู้ป่วยเบาหวานที่เริ่มมีอาการตอนอายุน้อย ไม่เคยเกิด DKA เลย ประวัติขาดอาหารไม่ชัดเจน รูปร่างไม่อ้วน และรักษาโดยใช้ยาเม็ดได้ผล โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าเป็นผู้ป่วยในประเทศกำลังพัฒนาแถบศูนย์สูตร เช่นประเทศไทย ปัญหาจึงมีอยู่ว่า ผู้ป่วยเช่นนี้ควรถูกจัดอยู่ในประเภทใด

ดังนั้นโรคเบาหวานในคนอายุน้อยในประเทศกำลังพัฒนาแถบศูนย์สูตรจึงยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปอีกหลายด้าน รวมทั้งในด้านพยาธิสรีรวิทยาของโรคด้วย

ในการศึกษาพยาธิสรีรวิทยาของโรคเบาหวาน สามารถทำได้โดยใช้เทคนิคกลูโคสแคลมป์ ใช้เพื่อวัดความไวของ เบต้าเซลล์ต่อกลูโคสโดยใช้ hyperglycemic clamp technique และวัดความไวของเนื้อเยื่อปลายทางต่ออินซูลินโดยใช้ euglycemic clamp technique^{19,20} ซึ่งได้มีการพัฒนาเทคนิคนี้เพื่อให้สะดวกและปลอดภัยมากขึ้น เช่นการใช้ arterialized venous blood แทนการใช้ arterial blood^{21,22}

พยาธิสรีรวิทยาของโรคเบาหวานขึ้นกับว่าเป็นเบาหวานชนิดใด ถ้าเป็น IDDM จะมีการหลั่งอินซูลินลดลงอย่างมาก²³

ถ้าเป็น NIDDM จะมีภาวะต้านอินซูลินของเนื้อเยื่อปลายทางร่วมกับความบกพร่องของการหลั่งอินซูลิน²⁴

ส่วน MRDM นั้นเคยมีการศึกษาโดยใช้วิธีการต่างๆ เพื่อดูการตอบสนองของตับอ่อนต่อภาวะน้ำตาลสูงพบว่า ในผู้ป่วย MRDM ซึ่งรวมพวกที่มีและไม่มีหินปูนในตับอ่อนเมื่อได้รับ glucose load จะมีการหลั่ง C-peptide จากตับอ่อนน้อยกว่าคนปกติ แต่ยังมากกว่า IDDM²⁵ และมีการศึกษาเฉพาะผู้ป่วยที่มีหินปูนในตับอ่อนเมื่อได้รับการทำ oral glucose tolerance test พบว่ามีการหลั่งอินซูลินน้อย⁴ เมื่อได้รับการทำ glucagon stimulation test ก็มีการหลั่ง C-peptide น้อยกว่าคนปกติและน้อยกว่าผู้ป่วย NIDDM แต่มากกว่าผู้ป่วย IDDM⁸ ส่วนกลุ่มผู้ป่วย PDPD หรือ J type diabetes นั้นเมื่อได้รับการทดสอบด้วย intravenous glucose tolerance^{26,27} และ oral glucose tolerance test²⁸ พบว่าตับอ่อนมีการหลั่งอินซูลินน้อยกว่าคนปกติ

อย่างไรก็ตามยังไม่เคยมีการศึกษาพยาธิสรีรวิทยาของ MRDM โดยใช้เทคนิคกลูโคสแคลมป์ซึ่งถือเป็นวิธีมาตรฐานเพื่อที่จะบอกได้ว่าโรคนี้มีความบกพร่องของการหลั่งอินซูลิน หรือมีภาวะต้านอินซูลิน หรือทั้งสองอย่างร่วมกัน และแต่ละอย่างมีมากน้อยเพียงใด

ปัญหาต่างๆ ดังกล่าวจึงเป็นที่มาของการวิจัยนี้ โดยคาดหวังว่าผลการวิจัยอาจจะเป็นส่วนหนึ่งของการคำตอบต่อปัญหาเหล่านั้น

คำถามของการวิจัย

พยาธิสรีรวิทยาของผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่เริ่มมีอาการก่อนอายุ 30 ปี เป็นจากความบกพร่องในการหลั่งอินซูลิน หรือเป็นจากการดื้อต่ออินซูลิน หรือทั้งสองอย่างร่วมกัน เมื่อได้รับการทดสอบด้วยเทคนิคกลูโคสแคลมป์

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์ทั่วไป

เพื่อศึกษาพยาธิสรีรวิทยาของผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่เริ่มมีอาการก่อนอายุ 30 ปี

วัตถุประสงค์เฉพาะ

เพื่อศึกษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลินที่เริ่มมีอาการก่อนอายุ 30 ปี เมื่อได้รับการทดสอบด้วยเทคนิคกลูโคสแคลมป์ และตรวจวัดการตอบสนองของเบต้าเซลล์ต่อกลูโคสและความไวของเนื้อเยื่อปลายทางต่ออินซูลิน เปรียบเทียบกับคนปกติ

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงพรรณนา ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

การวิจัยนี้จะช่วยให้เข้าใจถึงพยาธิสรีรวิทยาของโรคนี้ ซึ่งอาจนำไปสู่การดูแลรักษาผู้ป่วยที่ดีขึ้นได้