

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง ระดับเรตินอลบายต์ดิง โปรตีน โฟร์ กับผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดา
และทารก ในหญิงมีครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเบาหวานขณะตั้งครรภ์



นางพร้อมพรรณ พุกษากร

ศูนย์วิทยพัทยากร จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2552

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ASSOCIATION OF RETINOL BINDING PROTEIN 4 AND PREGNANCY OUTCOME
IN WOMEN AT RISK FOR GESTATIONAL DIABETES MELLITUS



Ms. Promphan Pruksakorn

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2009

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง ระดับเรตินอลบายด์ลิง
โปรตีนโพร์ กับผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก
ในหญิงมีครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเบาหวานขณะ
ตั้งครรภ์

โดย

นาง พร่อมพรรณ พดกษากร

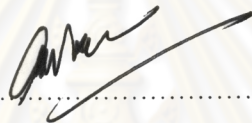
สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วีรพันธุ์ ไชวิฑูรกิจ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต



คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ อดิสร ภัทราคูชัย)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

มนต์ชัย ซาลาประวรรตน์

ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ มนต์ชัย ซาลาประวรรตน์)

วีรพันธุ์ ไชวิฑูรกิจ

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วีรพันธุ์ ไชวิฑูรกิจ)

ณัฐ พสุธารชาติ

กรรมการ

(อาจารย์ นายแพทย์ ณัฐ พสุธารชาติ)

ทิพาพร ธาระวนิช

กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ทิพาพร ธาระวนิช)

พร้อมพรรณ พกษากร : การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง ระดับเรตินอลบายด์คิงโปรตีนโพร์ กับผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก ในหญิงมีครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (ASSOCIATION OF RETINOL BINDING PROTEIN 4 AND PREGNANCY OUTCOMES IN PREGNANT WOMEN AT RISK FOR GESTATIONAL DIABETES MELLITUS) อ.ที่ปรึกษา วิทยาลัยพยาบาล : รศ. นพ. วีรพันธุ์ โขวิฑูรกิจ, 80 หน้า.

ที่มา โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์เกิดขึ้นเมื่อการทำงานของเบต้าเซลล์สร้างอินซูลินได้ไม่เพียงพอกับภาวะคีโตนิน และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อทั้งมารดาและทารก เรตินอลบายด์คิงโปรตีนโพร์เป็นโปรตีนตัวใหม่ที่สร้างจากเนื้อเยื่อไขมันซึ่งมีผลต่อการทำงานของอินซูลินในหลายอวัยวะ สัมพันธ์กับภาวะคีโตนิน และระดับสูงขึ้นในหญิงที่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์

วัตถุประสงค์ในการศึกษา เพื่อศึกษาว่าระดับเรตินอลบายด์คิงโปรตีนโพร์มีความสัมพันธ์กับผลของการตั้งครรภ์ในหญิงที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเบาหวานขณะตั้งครรภ์หรือไม่ และเพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างระดับเรตินอลบายด์คิงโปรตีนโพร์ กับตัวบ่งชี้ภาวะคีโตนิน

วิธีการศึกษา ผู้วิจัยตรวจวัดระดับเรตินอลบายด์คิงโปรตีนโพร์ น้ำตาล ไขมัน อินซูลิน และประเมิน homeostasis model assessment (HOMA-1IR และ HOMA-2IR) และ QUICKI ในหญิงมีครรภ์ 532 คนที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (ระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 50 กรัมผิดปกติ) การเกิดภาวะแทรกซ้อนในมารดาและทารกจะถูกบันทึกไว้

ผลการศึกษา ผู้หญิง 171 ราย (ร้อยละ 32) เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ภาวะแทรกซ้อนของมารดาและทารกเกิดขึ้นจำนวน 219 ราย (ร้อยละ 41) และ 105 ราย (ร้อยละ 20) ตามลำดับ ระดับเรตินอลบายด์คิงโปรตีนโพร์ที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์แบบแปรผันตรงกับระดับอินซูลิน, HOMA-1IR, HOMA-2IR, HOMA-%B, ไตรกลีเซอไรด์ และไตรกลีเซอไรด์/เอชดีแอล และสัมพันธ์แบบแปรผกผันกับ QUICKI และเอชดีแอล เมื่อแบ่งเป็น 3 กลุ่มตามระดับเรตินอลบายด์คิงโปรตีนโพร์ ภาวะแทรกซ้อนของมารดาหรือทารกมีความสัมพันธ์แบบแปรผันตรงกับระดับเรตินอลบายด์คิงโปรตีนโพร์

สรุปผลการศึกษา หญิงที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ที่มีระดับเรตินอลบายด์คิงโปรตีนโพร์สูง มีความสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์เพิ่มขึ้น การประเมินระดับเรตินอลบายด์คิงโปรตีนโพร์อาจนำมาเป็นเครื่องมือในการทำนายผลการตั้งครรภ์ในหญิงมีครรภ์ได้

ภาควิชา..... อายูรศาสตร์.....

สาขาวิชา..... อายูรศาสตร์.....

ปีการศึกษา..... 2552.....

ลายมือชื่อนิติ.....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยาลัยพยาบาล.....

5174798930 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS : RETINOL BINDING PROTEIN 4 / RBP4 / GESTATIONAL DIABETES MELLITUS / GDM /
INSULIN RESISTANCE

PROMPHAN PRUKSAKORN : ASSOCIATION OF RETINOL BINDING PROTEIN 4 AND
PREGNANCY OUTCOMES IN PREGNANT WOMEN AT RISK FOR GESTATIONAL DIABETES
MELLITUS. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. WEERAPAN KHOVIDHUNKIT, M.D. 80 pp.

Background : Gestational diabetes mellitus (GDM) occurs when pancreatic beta cell function is unable to compensate for insulin resistance and carries significant risks of maternal and fetal morbidities. Retinol binding protein 4 (RBP4) is a novel adipokine able to modulate the action of insulin in several tissues. RBP4 is related to insulin resistance and its level is elevated in women with GDM.

Objectives : To determine whether RBP4 levels are associated with pregnancy outcome in women at risk for GDM and to evaluate the relationship between RBP4 and indices of insulin resistance.

Methods : We measured serum RBP4, glucose, lipid, insulin and assessed homeostasis model assessment (HOMA-1IR and HOMA-2IR) and QUICKI among 532 pregnant women at risk for gestational diabetes mellitus (positive 50 g glucose challenge test). Composite maternal and neonatal outcomes were recorded.

Results : 171 (32%) women were diagnosed with GDM. Maternal complications and neonatal complications developed in 219 (41%) women and 105 (20%) infants, respectively. Elevated serum RBP4 was positively correlated with insulin, HOMA-1IR, HOMA-2IR, HOMA-%B, triglyceride and triglyceride/HDL levels and negatively correlated with QUICKI and HDL. Among the three tertiles of RBP4 levels, the composite outcome (maternal or fetal outcome) was associated positively with RBP4 levels.

Conclusion : Women at risk for GDM with higher RBP4 levels carried an increased risk for pregnancy complications. Assessment of RBP4 may be a new tool in predicting outcomes in pregnant women.

Department :..... Medicine

Field of study :..... Medicine

Academic year :..... 2009

Student's signature..... *Promphan Pruk*

Advisor's signature..... *W. C. A.*

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย
วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วีรพันธุ์
โฆวิทฺตกิจ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งท่าน ได้ช่วยแก้ปัญหา ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่างๆใน
การวิจัยด้วยดีมาตลอด

ขอขอบคุณกองทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภชน์ ที่ให้การสนับสนุนงบประมาณรายจ่ายต่างๆ

ขอขอบคุณ นางสาวสุชัญญา พูลสุข และนางสาววาณี เปล่งพานิชย์ รวมถึงอาจารย์และ
เจ้าหน้าที่ทุกท่าน ที่หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้คำแนะนำและช่วยเหลือในการทำวิจัยเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่เวชศาสตร์ชั้นสูงที่ได้กรุณาช่วยเก็บตัวอย่างเลือดผู้เข้าร่วมวิจัย

และสุดท้ายต้องขอขอบพระคุณผู้ป่วยทุกท่านที่เสียสละเวลาและให้ความร่วมมือในงานวิจัย
นี้เสร็จสมบูรณ์

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามการวิจัย.....	3
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
1.4 สมมติฐาน.....	4
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	4
1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	5
1.7 ปัญหาทางจริยธรรม.....	6
1.8 ขอบเขตการวิจัย.....	6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	7
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	31
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	31
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	31
3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย.....	32
3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	33
3.5 การดำเนินการวิจัย.....	34
3.6 การรวบรวมข้อมูล.....	37
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	37
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	38
บทที่ 5 อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....	63

	หน้า
รายการอ้างอิง.....	68
ภาคผนวก.....	75
ภาคผนวก ก.....	76
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	80



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1	แสดง adipokine ชนิดต่างๆกับการออกฤทธิ์ที่ตัวรับ ผลต่อโปรตีน adipokine ตัวอื่นๆ และผลต่อเมตะบอลิซึมของกลูโคส.....	12
ตารางที่ 2	แสดงลักษณะข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่นำมาศึกษา.....	39
ตารางที่ 3	แสดงคุณลักษณะของประชากร โดยจัดกลุ่มตามการเป็น หรือไม่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์.....	44
ตารางที่ 4	แสดงคุณลักษณะประชากร โดยจัดผู้ป่วยเป็นสามกลุ่มตามระดับ RBP4.....	49
ตารางที่ 5	แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 กับปัจจัยต่างๆ.....	52
ตารางที่ 6	แสดง Stepwise linear regression.....	57
ตารางที่ 7	แสดงอัตราการเกิดข้อแทรกซ้อนของมารดาหรือทารก ต่อระดับ RBP4 ที่จำแนกเป็นสามกลุ่ม.....	60
ตารางที่ 8	แสดงอัตราการเกิดข้อแทรกซ้อนของมารดาหรือทารกในประชากร ที่ไม่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ต่อระดับ RBP4 ที่จำแนกเป็นสามกลุ่ม.....	62

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญญรูปภาพ

หน้า

รูปที่ 1 แสดงกลไกการเกิดภาวะดื้ออินซูลินผ่านทางการออกฤทธิ์ของ adipokine ชนิดต่างๆ.....	13
รูปที่ 2 แสดง โครงสร้างของ Holo-RBP.....	15
รูปที่ 3 แสดงมวลโมเลกุลเชิงซ้อนของ RBP-TTR complex.....	16
รูปที่ 4 แสดงการรวมตัวกันระหว่าง retinol-RBP-TTR.....	17
รูปที่ 5 แสดงกลไกของ RBP4 ต่อการเกิดภาวะดื้ออินซูลินที่เนื้อเยื่อไขมัน กล้ามเนื้อลาย และตับ.....	22
รูปที่ 6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 และความไวของอินซูลิน.....	23
รูปที่ 7 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 กับดัชนีมวลกาย และระดับอินซูลิน ในคนผอม คนอ้วน และคนอ้วนที่เป็นเบาหวาน.....	24
รูปที่ 8 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 และผู้ป่วย impaired glucose tolerance และเบาหวานชนิดที่ 2.....	24
รูปที่ 9 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 กับระดับอินซูลิน ระดับอินซูลิน หลังรับประทานกลูโคสที่ 2 ชั่วโมง ไตรกลีเซอไรด์ และค่าความดันโลหิตซิสโตลิก.....	25
รูปที่ 10 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความไวต่ออินซูลินซึ่งแสดงโดย glucose disposal rate และ RBP4 กับการออกกำลังกาย.....	27
รูปที่ 11 แสดงการแจกแจงแบบปกติของระดับ RBP4.....	41
รูปที่ 12.1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 และน้ำหนักที่เพิ่มขึ้น.....	53
รูปที่ 12.2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 และระดับอินซูลิน.....	53
รูปที่ 12.3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 และ HOMA-1IR.....	54
รูปที่ 12.4 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 และ HOMA-2IR.....	54
รูปที่ 12.5 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 และ HOMA-%B.....	55
รูปที่ 12.6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 และ QUICKI.....	55
รูปที่ 12.7 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 และระดับเอชดีแอล.....	56
รูปที่ 12.8 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 และระดับไตรกลีเซอไรด์.....	56
รูปที่ 12.9 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 และระดับไตรกลีเซอไรด์/เอชดีแอล.....	57
รูปที่ 13 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 และอายุครรภ์.....	58

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

Adip-GLUT4 ^{-/-} mice	Adipose-specific GLUT4 knockout mice
Adip-GLUT4-Tg mice	Transgenic overexpression adipose-specific GLUT4 mice
CRBP	Cellular retinol binding protein
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
GCT	Glucose challenge test
GLUT	Glucose transporter
HOMA	Homeostasis model assessment
HOMA-IR	Homeostasis model assessment-Insulin resistance
HOMA-%B	Homeostasis model assessment-Beta cell function
IRS	Insulin receptor substate
OGTT	Oral glucose tolerance test
PEPCK	Phosphoenolpyruvate carboxykinase
PI-3-kinase	Phosphoinositide-3-kinase
QUICKI	Quantitative insulin-sensitivity check index
RBP	Retinol binding protein
TTR	Transthyretin

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย

โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ หมายถึงโรคเบาหวานที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกขณะตั้งครรภ์ (1-3) เป็นภาวะที่มีความผิดปกติของเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต เกิดภาวะคีโตนูรีซิส และร่างกายผลิตอินซูลินได้ไม่เพียงพอกับความต้องการของร่างกาย ทำให้มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น

อุบัติการณ์ของการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ พบได้ร้อยละ 1-14 แตกต่างกันตามเชื้อชาติ (4-7) อุบัติการณ์การเกิดโรคพบมากในชาวผิวดำ เชื้อชาติลาติน ชนพื้นเมืองชาวอเมริกัน และชาวเอเชีย มากกว่าชาวผิวขาว (8-11) ในประเทศไทยมีการสำรวจพบอุบัติการณ์การเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์เมื่อปี พ.ศ. 2539 คิดเป็นร้อยละ 15.7 ซึ่งถือว่าค่อนข้างสูง (12) อุบัติการณ์การเกิดโรคพบมากขึ้นเรื่อยๆทั่วโลกในปัจจุบัน (13)

โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์เป็นสาเหตุที่สำคัญ ที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ และมีผลกระทบต่อทั้งมารดาและทารก (14-17) ภาวะแทรกซ้อนต่อมารดาได้แก่ การแท้งเอง ครรภ์เป็นพิษ ความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์ การคลอดก่อนกำหนด เพิ่มโอกาสการผ่าตัดคลอดฉุกเฉินมากขึ้น สำหรับภาวะแทรกซ้อนต่อทารก ได้แก่ ภาวะน้ำหนักตัวมาก เป็นสาเหตุทำให้คลอดยาก นำไปสู่การบาดเจ็บจากการคลอด ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ ความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงสูงผิดปกติ ตัวเหลืองในระยะแรกคลอด และการเสียชีวิตในครรภ์ เป็นต้น นอกจากผลต่อการตั้งครรภ์แล้ว ทารกที่เกิดจากมารดาที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีความเสี่ยงสูงขึ้นต่อการเกิดโรคอ้วน (18) และโรคเบาหวานในอนาคต (19) ส่วนอุบัติการณ์ของความพิการแต่กำเนิดของทารกไม่พบว่าสูงกว่าประชากรปกติมากนัก เนื่องจากภาวะนี้เป็นความผิดปกติที่มักจะเกิดหลังจากไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์ไปแล้ว ซึ่งเลขช่วงที่มีการสร้างอวัยวะต่างๆของร่างกาย นอกจากนั้น มารดาที่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ก็มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เพิ่มขึ้นด้วย (20) จะเห็นว่า โรคเบาหวานมีผลกระทบต่อทั้งมารดาและทารก ตั้งแต่ระยะเริ่มปฏิสนธิจนถึงหลังคลอด และมีผลต่อเนื่องไปถึงวัยผู้ใหญ่ด้วย ปัจจัยสำคัญที่ชี้บ่งถึงผลของโรคเบาหวานต่อการตั้งครรภ์คือระดับน้ำตาลในเลือดของมารดา

การตรวจคัดกรองโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ในปัจจุบัน อาศัยการประเมินปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ของหญิงมีครรภ์ (2) เช่นอายุมากกว่า 35 ปี มีรูปร่างอ้วน เคยมีประวัติโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ เคยมีประวัติคลอดบุตรที่มีน้ำหนักมากกว่า 4 กิโลกรัม หรือมีประวัติโรคเบาหวานในครอบครัว ในกรณีที่ผู้มาฝากครรภ์มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว จะพิจารณาตรวจคัดกรองเบื้องต้นทันที ด้วยการทำ 50 g glucose challenge test (GCT) โดยให้รับประทานน้ำตาลกลูโคส 50 กรัมในน้ำ 150 มล. และเจาะเลือดตรวจระดับน้ำตาลที่ 1 ชั่วโมงถัดมา ถ้าระดับน้ำตาลในเลือด < 130 มก./ดล. จัดว่าปกติ แต่ถ้าระดับน้ำตาลในเลือด \geq 130 มก./ดล. จะได้รับคำแนะนำให้ตรวจ 100 g oral glucose tolerance test (OGTT) ตามเกณฑ์ของสมาคมเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา (ADA) (21) โดยให้อดอาหารข้ามคืน 12 ชั่วโมงและในเช้าวันรุ่งขึ้น หลังจากเจาะระดับน้ำตาลในเลือด ให้รับประทานกลูโคส 100 กรัม ในน้ำ 250 มล. และเจาะเลือดตรวจติดตามระดับน้ำตาลที่เวลา 1, 2 และ 3 ชั่วโมงถัดมา ในคนตั้งครรภ์ปกติ ระดับน้ำตาลในเลือดตั้งต้นที่ 0 ชั่วโมงควรมีค่า \leq 95 มก./ดล., ที่ 1 ชั่วโมง \leq 180 มก./ดล., ที่ 2 ชั่วโมง \leq 155 มก./ดล. และที่ 3 ชั่วโมง \leq 140 มก./ดล. ถ้าระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่าเกณฑ์ข้างต้นอย่างน้อย 2 ค่าขึ้นไป จัดว่าเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ หากระดับน้ำตาลในเลือดไม่เกินเกณฑ์ อาจตรวจคัดกรองด้วยวิธีดังกล่าวอีกครั้งหนึ่ง เมื่ออายุครรภ์ประมาณ 24 – 28 สัปดาห์ ในผู้มาฝากครรภ์ที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่กล่าวมา แพทย์อาจตรวจคัดกรองโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ด้วยวิธีดังกล่าว เมื่ออายุครรภ์ประมาณ 24 – 28 สัปดาห์

แม้ว่าการตรวจวินิจฉัยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ที่นิยมใช้กันอยู่ในปัจจุบัน จะได้รับการสนับสนุนจากสมาคมเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา แต่วิธีการตรวจคัดกรองดังกล่าว ยังมีข้อจำกัดอยู่ ทำให้เวชปฏิบัติในการดูแลรักษาผู้ป่วยตั้งครรภ์ยังมีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศทั่วโลก ผลการศึกษาหลายการศึกษาในคนตั้งครรภ์ที่มีระดับน้ำตาลสูงกว่าเกณฑ์เพียง 1 ค่าซึ่งไม่จัดว่าเป็นเบาหวาน พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์สูงขึ้นกว่าปกติ (22-24) นอกจากนี้ การให้ผู้ป่วยทุกรายรับประทานน้ำตาล 100 กรัมเท่ากันหมด ยังไม่ได้คำนึงถึงความแตกต่างของรูปร่างหรือน้ำหนักตัวในแต่ละคน ยิ่งไปกว่านั้น ยังมีคนไข้จำนวนหนึ่งที่ไม่สามารถรับประทานน้ำตาลเพื่อการตรวจได้ เนื่องจากเกิดการคลื่นไส้ อาเจียนจากการรับประทานน้ำตาลดังกล่าว

เนื่องจากสาเหตุหลักของโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ เกิดจากภาวะดื้ออินซูลินที่มากกว่าปกติ ทำให้ร่างกายไม่สามารถสร้างอินซูลินให้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกายได้ (25) คนไข้กลุ่มนี้มีระดับอินซูลินสูง และต้องการอินซูลินขนาดสูงในการรักษา สอร์โมนจากรกต่างๆหลายชนิด สอร์โมนเหล่านี้มีฤทธิ์ในการต้านการออกฤทธิ์ของอินซูลิน ทำให้เบต้าเซลล์ต้องทำงานมากกว่าปกติ เพื่อผลิตอินซูลินให้เพียงพอต่อการลดระดับน้ำตาลในเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในไตรมาสที่สองและ

สาม ซึ่งเป็นระยะที่มีการสร้างฮอร์โมนเหล่านี้สูงขึ้นมาก ภาวะแทรกซ้อนหลายอย่างระหว่างการตั้งครรภ์ ไม่ว่าจะเป็นการที่ทารกมีน้ำหนักตัวมาก การคลอดยาก ความเสี่ยงในการผ่าตัดท้องคลอด ครรภ์เป็นพิษ ความดันโลหิตสูงระหว่างการตั้งครรภ์ หรือระดับน้ำตาลในเลือดทารกต่ำ ก็ล้วนอธิบายได้จากภาวะคืออินซูลินที่มากขึ้นด้วย (26-32)

ดังนั้น การประเมินภาวะคืออินซูลินในหญิงมีครรภ์อาจเป็นวิธีหนึ่งที่สามารถบ่งถึงความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ได้ การศึกษาที่ผ่านมาของคณะผู้วิจัย พบว่าการประเมินภาวะคืออินซูลินโดยการคำนวณค่า HOMA-IR สามารถทำนายความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนของทารกได้ แต่ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนในมารดา (33, 34) ในการศึกษาี้ ต้องการศึกษาว่าระดับเรตินอลบายด์ดีง โปรตีน โฟร์ (retinol binding protein-4, RBP4) ซึ่งเป็นโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับภาวะคืออินซูลิน มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ทั้งในมารดาและทารกหรือไม่ อย่างไร

1.2 คำถามการวิจัย

คำถามหลัก

ระดับ RBP4 มีความสัมพันธ์กับผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก ในหญิงมีครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเบาหวานขณะตั้งครรภ์หรือไม่

คำถามรอง

ระดับ RBP4 มีความสัมพันธ์กับตัวบ่งชี้ภาวะคืออินซูลิน เช่น ระดับอินซูลิน, HOMA-IR, QUICKI หรือไม่ อย่างไร

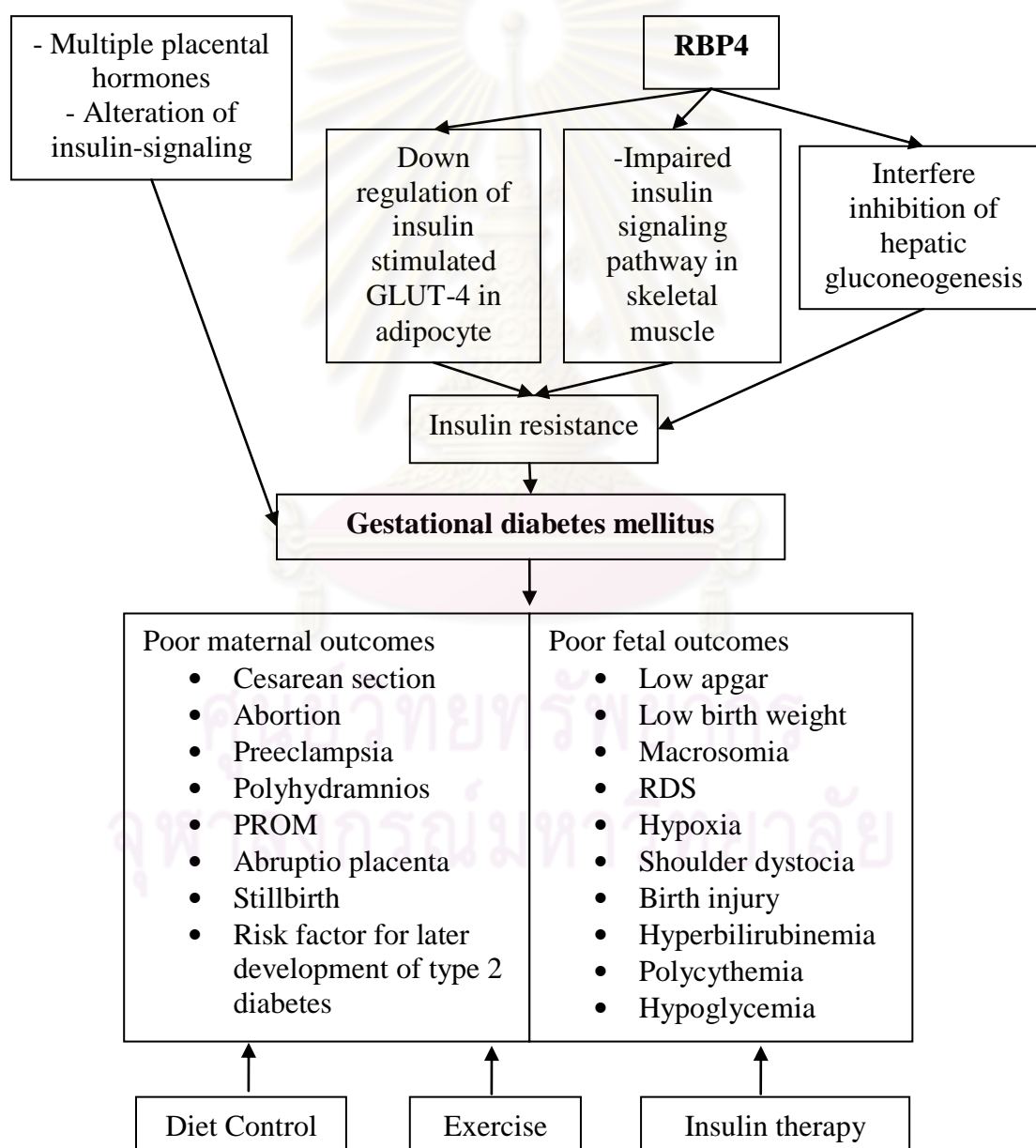
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 กับผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก ในหญิงมีครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเบาหวานขณะตั้งครรภ์
2. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 กับ ตัวบ่งชี้ภาวะคืออินซูลิน

1.4 สมมติฐาน

ระดับ RBP4 มีความสัมพันธ์กับผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก ในหญิงมีครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเบาหวานขณะตั้งครรภ์ โดย RBP4 ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารกที่ไม่ดี

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)



1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

ประชากรที่นำมาเข้าการศึกษาคือ หญิงมีครรภ์ที่มารับการฝากครรภ์ที่คลินิกโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์และธรรมศาสตร์ ที่มีระดับน้ำตาลอยู่ในกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (มีระดับน้ำตาลหลังรับประทานอาหาร 50 กรัมที่ 1 ชั่วโมง มากกว่า 130 มก./ดล.) โดยต้องไม่มีประวัติหรือได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวานก่อนการตั้งครรภ์ หรือก่อนฝากครรภ์ ไม่ตั้งครรภ์แฝด ไม่เป็นโรคหรืออยู่ในภาวะที่แพทย์ผู้วิจัยพิจารณาว่าอาจมีอันตรายถ้าผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการวิจัย หรืออาจมีผลรบกวนต่อการเข้าร่วมโครงการวิจัยหรือผลการวิจัย เช่น โรคตับ โรคไต โรคหัวใจ โรคเลือด เป็นต้น

ถ้าหญิงมีครรภ์ที่มารับการตรวจดังกล่าว ยินดีเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ จะได้ทำการเก็บเลือดเพิ่มเติมในวันที่มาทำ 100 g OGTT เพื่อตรวจวัดระดับ RBP4 ระดับน้ำตาล ระดับไขมัน และระดับอินซูลิน เพื่อนำมาคำนวณหาภาวะคืออินซูลิน และการทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อนในการหลังอินซูลินด้วยวิธี QUICKI และ HOMA

ในกลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวาน จะได้รับการดูแลรักษาตามมาตรฐานทางสูติกรรม สำหรับผู้ที่ เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ จะได้รับการดูแลรักษาเบาหวานตามมาตรฐานเพิ่มเติม ด้วยการควบคุมอาหาร การใช้อินซูลิน (เมื่อมีข้อชี้บ่ง) ตรวจวัดและประเมินระดับน้ำตาลในเลือดจากปลายนิ้วอย่างสม่ำเสมอ ระหว่างตั้งครรภ์จนกระทั่งคลอด รวมทั้งมีการตรวจอื่นๆตามมาตรฐานการดูแลรักษามารดาทางสูติกรรม การประเมินภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก กระทำโดยสูติแพทย์และกุมารแพทย์ โดยเก็บข้อมูลไว้เพื่อทำการวิจัย

ผู้วิจัยทำการแบ่งกลุ่มหญิงมีครรภ์ออกเป็น 3 กลุ่ม (Tertile) ด้วยกันตามระดับ RBP4 แล้วทำการวิเคราะห์ทางสถิติ เพื่อตอบคำถามการวิจัยหลักว่า ระดับ RBP4 มีความสัมพันธ์กับผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก ในหญิงมีครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเบาหวานขณะตั้งครรภ์หรือไม่ และหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 กับตัวบ่งชี้ภาวะคืออินซูลิน เช่น ระดับอินซูลิน, HOMA-IR, QUICKI

1.7 ปัญหาทางจริยธรรม

คณะผู้วิจัยใช้ตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยที่เคยเก็บไว้เรียบร้อยแล้วในการวิจัยเรื่อง “การประเมินภาวะดื้ออินซูลิน การทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อน และระดับไขมันในเลือดในหญิงมีครรภ์ปกติและหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์เพื่อทำนายผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก” ซึ่งได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์แล้ว

1.8 ขอบเขตการวิจัย

โครงการวิจัยนี้ จะทำการวัดระดับ RBP4 ในหญิงมีครรภ์ที่มีความเสี่ยงในการเป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ที่มารับการฝากครรภ์ที่คลินิก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และธรรมศาสตร์ เพื่อประเมินระดับ RBP4 และติดตามผลของการตั้งครรภ์ที่มีต่อมารดาและทารกในระยะแรกคลอด



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ภาวะดีอินสุลินพบได้เป็นปกติในระหว่างการตั้งครรภ์ (2, 25) โดยเริ่มพบในไตรมาสที่สอง และพบมากขึ้นเมื่อเข้าสู่ไตรมาสที่สามของการตั้งครรภ์ โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ เกิดจากการที่ร่างกายมีภาวะดีอินสุลินมากกว่าปกติ จนตับอ่อนไม่สามารถสร้างอินสุลินออกมามากเพียงพอต่อการทำงานของร่างกายได้ ทำให้ระดับน้ำตาลสูงขึ้น และเกิดความผิดปกติอื่นๆตามมา สาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะดีอินสุลินมากขึ้นระหว่างการตั้งครรภ์นั้น มีหลายปัจจัย แต่ปัจจัยหลักเกิดจากฮอร์โมนหลายชนิดจากรก ซึ่งมีฤทธิ์ต้านการทำงานของอินสุลิน เช่น เอสโตรเจน โปรเจสเตอโรน คอร์ติซอล และ แลคโตเจน เป็นต้น โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ซึ่งมีกลไกการเกิดโรคจากภาวะดีอินสุลิน เกิดภาวะแทรกซ้อนของต่อการตั้งครรภ์หลายประการทั้งต่อทารกในครรภ์และมารดา

ภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวานต่อการตั้งครรภ์

ภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวานต่อการตั้งครรภ์ แบ่งเป็น 2 ประเภท ได้แก่ ภาวะแทรกซ้อนของทารกในครรภ์ และภาวะแทรกซ้อนในมารดา

ภาวะแทรกซ้อนของทารกในครรภ์ ได้แก่ ภาวะแท้งบุตร ทารกตัวโตผิดปกติ ทารกเสียชีวิตในครรภ์ ภาวะน้ำตาลในเลือดของทารกต่ำ ภาวะแคลเซียมในเลือดของทารกต่ำ ภาวะเม็ดเลือดแดงมากผิดปกติ ภาวะตัวเหลือง ภาวะการหายใจผิดปกติ การบาดเจ็บจากการคลอด และผลระยะยาวต่อทารก มีรายละเอียดดังต่อไปนี้

ภาวะแท้งบุตร บางรายงานพบว่าความเสี่ยงต่อการแท้งบุตรเองเพิ่มขึ้นในมารดาที่เป็นเบาหวาน และพบว่า ระดับน้ำตาลสะสมในระยะท้ายของไตรมาสแรกมีความสัมพันธ์กับการแท้งบุตร โดยพบว่าความเสี่ยงต่อการแท้งบุตรจะเพิ่มขึ้นมากหากระดับน้ำตาลสะสมมีเปอร์เซ็นต์ไทด์สูงที่สุด

ทารกตัวโตผิดปกติ เป็นความผิดปกติของทารกที่พบได้บ่อย สาเหตุเกิดจากการที่มีระดับอินซูลินสูงในกระแสเลือดของทารกในครรภ์ เนื่องจากการที่น้ำตาลกลูโคสและกรดอะมิโนจากมารดา ผ่านมาสู่ทารกมากเกินไป (35) ทารกตัวโตอาจมีผลทำให้คลอดยาก ทารกจะมีอวัยวะต่างๆ โตขึ้นกว่าปกติ ยกเว้นศีรษะ ทารกตัวโตในมารดาที่เป็นเบาหวานมีลักษณะรูปร่างต่างจากทารกตัวโต กว่าอายุครรภ์จากสาเหตุอื่น โดยมารดาที่เป็นเบาหวานจะมีทารกตัวโต ซึ่งมีไขมันมากที่ไหล่และลำตัว มีผลทำให้คลอดติดไหล่ได้ง่าย มีการศึกษาพบว่าภาวะนี้ความสัมพันธ์กับระดับน้ำตาลสะสมของหญิงตั้งครรภ์ (36)

ทารกเสียชีวิตในครรภ์ มีลักษณะเฉพาะของทารกคือ ทารกขนาดโตกว่าอายุครรภ์ และการเสียชีวิตในครรภ์มักพบในช่วงอายุครรภ์ประมาณ 35 สัปดาห์หรือมากกว่า เชื่อว่าสาเหตุเกิดจากการที่ทารกในครรภ์มีระดับน้ำตาลในเลือดสูง ทำให้มีการกระตุ้นการใช้ออกซิเจนเพิ่มขึ้น มีการสร้างสารแลคเตต (lactate) จากรกเพิ่มขึ้น ทำให้ทารกเกิดภาวะขาดออกซิเจน เป็นทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรด ซึ่งเป็นอันตรายต่อทารกในครรภ์ การควบคุมโรคเบาหวานให้ดีขึ้นช่วงตั้งครรภ์จะสามารถลดภาวะดังกล่าวได้

ภาวะน้ำตาลในเลือดของทารกต่ำ ปัจจุบันนิยามของภาวะน้ำตาลในเลือดของทารกต่ำ คือ ภาวะที่ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำกว่า 35-40 มก./ดล. ใน 12 ชั่วโมงแรกหลังคลอดของทารกคลอดครบกำหนด จากค่านิยมดังกล่าวพบว่าทารกที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมีอุบัติการณ์ร้อยละ 30-50 ของทารกที่คลอดจากมารดาที่เป็นเบาหวาน โดยทั่วไปพบว่าทารก 1 ใน 4 ที่คลอดจากมารดาที่เป็นเบาหวานเกิดน้ำตาลในเลือดต่ำในระยะแรกคลอด ทารกแรกเกิดปกติระดับน้ำตาลในเลือดจะลดลง หลังจากคลอดมาสู่ระดับ 50-60 มก./ดล. โดยที่ไม่พบอาการผิดปกติใดๆ และถึงแม้ว่าระดับน้ำตาลจะต่ำกว่า 50 มก./ดล. ทารกส่วนใหญ่สามารถทนได้ อย่างไรก็ตามเมื่อระดับน้ำตาลต่ำกว่า 30 มก./ดล. จะพบอาการต่างๆ เช่น ซึม ไม่ดูดนมและชักได้ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในทารกแรกเกิดจากมารดาที่เป็นเบาหวาน มีสาเหตุจากทารกมีระดับอินซูลินสูงในกระแสเลือด ภาวะนี้สามารถป้องกันได้โดยการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอย่างเข้มงวดในระหว่างการตั้งครรภ์และการคลอด

ภาวะแคลเซียมในเลือดของทารกต่ำ นิยามว่าระดับแคลเซียมในเลือดต่ำกว่า 7 มก./ดล. ทารกที่คลอดจากมารดาที่เป็นเบาหวานอาจมีความเสี่ยงต่อภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำใน 2-4 วันแรกหลังคลอด ซึ่งอาจมีสาเหตุการคลอดก่อนกำหนด ภาวะขาดออกซิเจนแรกคลอด ทารกคลอดครบกำหนดจากมารดาที่เป็นเบาหวานจะมีการตอบสนองต่อการหลังฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (parathyroid) ลดลง

ในช่วง 4 วันแรกหลังคลอด ภาวะนี้พบในมารดาที่ควบคุมระดับน้ำตาลไม่ดี และสามารถลดความเสี่ยงของภาวะนี้โดยการควบคุมระดับน้ำตาลอย่างเข้มงวด

ภาวะเม็ดเลือดแดงมากผิดปกติ อุบัติการณ์ภาวะเม็ดเลือดแดงมากผิดปกติในทารกเพิ่มขึ้นในมารดาที่เป็นเบาหวาน สาเหตุเกิดจากทารกขาดออกซิเจน เนื่องจากผลของภาวะอินสุลินสูงในตัวทารกเอง ซึ่งจะกระตุ้นให้หลังสารกระตุ้นเม็ดเลือดแดง (erythropoietin) เพิ่มขึ้น ทำให้มีการสร้างเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้น และอาจเกิดจากการเพิ่มระดับน้ำตาลในมารดา ซึ่งจะไปจับกับออกซิเจน ทำให้ออกซิเจนที่จะไปเลี้ยงบริเวณรกลดลง ในบางรายอาจเกิดภาวะเลือดข้น (hyperviscosity syndrome) ซึ่งเป็นผลของเม็ดเลือดแดงที่มากเกินไป ความเข้มข้นของเลือดแดงที่มากกว่าร้อยละ 60 ทำให้เนื้อเยื่อขาดออกซิเจน และอาจทำให้เกิดภาวะหัวใจด้านขวาขยาย เกิดความผิดปกติของระบบประสาทและสมอง และเกิดการตีบของหลอดเลือดดำที่ไปเลี้ยงไต

ภาวะตัวเหลือง ภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดจากมารดาที่เป็นเบาหวาน พบได้ประมาณร้อยละ 20-25 ซึ่งขึ้นกับระดับน้ำตาลในเลือดของมารดาาระหว่างตั้งครรภ์ สาเหตุเกิดจากทารกคลอดก่อนกำหนด ซึ่งเอนไซม์ของตับในการเปลี่ยนแปลงบิลิรูบินทำหน้าที่ยังไม่สมบูรณ์ และเกิดจากการเพิ่มจำนวนของเม็ดเลือดแดงที่แตก ซึ่งมักพบร่วมกับภาวะเม็ดเลือดแดงมากผิดปกติ

ภาวะการหายใจผิดปกติ (Respiratory distress syndrome) ทารกที่เกิดจากมารดาที่เป็นเบาหวานจะเสี่ยงต่อภาวะการหายใจผิดปกติเพิ่มขึ้น เชื่อว่าการที่ระดับน้ำตาลในเลือดทารกสูงร่วมกับภาวะอินสุลินสูงนี้ มีผลยับยั้งการสร้าง fibroblast pneumocyte factor (37) หรือเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างฟอสโฟไลปิดที่เป็นส่วนประกอบสำคัญของ surfactant ความเสี่ยงต่อภาวะนี้จึงเพิ่มขึ้นเมื่อมีการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดมารดาได้ไม่ดีพอ และพบในทารกคลอดก่อนกำหนด อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันสามารถลดอัตราการคลอดก่อนกำหนดได้ในมารดาที่เป็นเบาหวาน ทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะนี้ลดลงเหลือน้อยกว่าร้อยละ 5 รวมทั้งการตรวจความสมบูรณ์ของปอดทารก สามารถตรวจได้จากการวัด lecithin sphingomyelin ratio (L/S) หรือ ความเข้มข้นของ phosphatidylglycerol ในน้ำคร่ำ

การบาดเจ็บจากการคลอด การตรวจทางคลื่นเสียงความถี่สูงในทารกของหญิงมีครรภ์ที่เป็นเบาหวาน พบความแตกต่างระหว่างเส้นรอบวงเอว กับเส้นรอบวงศีรษะเท่ากับ 2.6 เซนติเมตร แสดงถึงว่าอาจเกิดการคลอดติดไหล่ การบาดเจ็บจากการคลอด ประกอบด้วยคลอดติดไหล่ การบาดเจ็บ

ของเส้นประสาทที่ไปเลี้ยงบริเวณแขน (brachial plexus injury) การหักของกระดูกไหปลาร้า และกระดูกต้นแขน สมองขาดออกซิเจน และการเพิ่มการช่วยคลอดด้วยคีมช่วยคลอดหรือผ่าตัดคลอด อย่างไรก็ตามการควบคุมระดับน้ำตาลที่เหมาะสมสามารถลดความเสี่ยงเหล่านี้ได้

ผลระยะยาวต่อทารก ทารกที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำช่วงแรกคลอด อาจจะมีผลเสียต่อพัฒนาการทางสมองได้ (38) นอกจากนี้ ทารกของมารดาที่เป็นโรคเบาหวานจะเป็นโรคอ้วนได้มากกว่าทารกของมารดาที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน (18) และยังพบว่าทารกของมารดาที่เป็นโรคเบาหวาน มีโอกาสเกิดโรคเบาหวานสูงกว่าทารกของมารดาที่ไม่เป็นโรคเบาหวานหลายเท่า (19)

ภาวะแทรกซ้อนในมารดา ได้แก่ ความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์ ครรภ์เป็นพิษ การเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ภาวะครรภ์แฝดน้ำ และการผ่าตัดคลอด เป็นต้น ซึ่งมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

ความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์และครรภ์เป็นพิษ ความดันโลหิตสูงโดยรวมพบได้บ่อยในสตรีเบาหวาน ความเสี่ยงของการเกิดครรภ์เป็นพิษ เพิ่มขึ้น 3-4 เท่าของการตั้งครรภ์ปกติ พบความสัมพันธ์ระหว่างการควบคุมระดับน้ำตาลกับภาวะครรภ์เป็นพิษ กลไกที่ทำให้ความดันโลหิตสูงเชื่อว่าเกิดจากการที่มีการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกมากขึ้น จากการทำให้อินซูลิน จึงส่งผลให้เกิดการหดตัวของเส้นเลือดมากขึ้น กระตุ้นให้การบีบตัวของหัวใจมากขึ้น ทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้น

การเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด พบได้ประมาณร้อยละ 10-30 ของสตรีตั้งครรภ์ที่เป็นเบาหวาน และอัตรานี้จะเพิ่มขึ้นตามความรุนแรงของโรค ระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงขึ้นและการอักเสบของทางเดินปัสสาวะ

ภาวะครรภ์แฝดน้ำ (Polyhydramnios) อุบัติการณ์ของภาวะครรภ์แฝดน้ำพบมากขึ้นในการตั้งครรภ์ที่มารดาเป็นเบาหวาน และพบมากขึ้นในกลุ่มที่เป็นเบาหวานก่อนการตั้งครรภ์ แต่กลไกการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัด พบว่าดัชนีปริมาณน้ำคร่ำ (amniotic fluid index) จะมีความสัมพันธ์แบบแปรผันตามกับระดับกลูโคสในน้ำคร่ำในมารดาที่เป็นเบาหวาน

การผ่าตัดคลอด อัตราการผ่าตัดคลอดในมารดาที่เป็นเบาหวานเพิ่มมากขึ้น เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวาน เนื่องจากอุบัติการณ์ของทั้งความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์ (preeclampsia) และทารกตัวโตที่เพิ่มขึ้น

เนื้อเยื่อไขมัน และสาร Adipokines

ภาวะแทรกซ้อนต่างๆดังกล่าวข้างต้นของทั้งทารกในครรภ์และมารดา อธิบายได้จากภาวะคืออินซูลินที่เพิ่มขึ้น ผู้ป่วยที่มีภาวะคืออินซูลินมักมีรูปร่างอ้วน ซึ่งเกิดจากการสะสมของกรดไขมันที่มากขึ้นบริเวณเนื้อเยื่อไขมัน และมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะคืออินซูลินที่บริเวณอวัยวะต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่บริเวณกล้ามเนื้อลายและที่ตับ (39)

เนื้อเยื่อไขมันมีบทบาทสำคัญในการควบคุมสมดุลของกรดไขมันทั่วร่างกาย ในภาวะที่ร่างกายมีพลังงานสะสมอยู่มาก จะสะสมกรดไขมันในรูปของไตรกลีเซอไรด์ และเมื่อร่างกายขาดพลังงานจะมีการนำไขมันที่สะสมไว้ออกมาในกระแสเลือดมากขึ้น โดยผ่านกระบวนการสลายไตรกลีเซอไรด์ให้กลายเป็นกลีเซอรอลและกรดไขมันอิสระ บทบาทของเนื้อเยื่อไขมันในการสะสมและปลดปล่อยไขมันเป็นพลังงานของร่างกายนี้ ถูกค้นพบมาประมาณ 50 ปี สารหรือโปรตีนที่สร้างจากเซลล์ไขมัน เรียกว่า adipokine โปรตีนตัวแรกที่ถูกลค้นพบ ได้แก่ เลปติน (leptin) จากนั้นมีการค้นพบโปรตีนตัวอื่นๆตามมา ได้แก่ อดิโปเนกติน (adiponectin), รีซิสติน (resistin), เรตินอลบายด์ลิงกิงโปรตีนโฟร์ (retinol binding protein 4), วิสฟาติน (visfatin) เป็นต้น รายละเอียดของโปรตีนเหล่านี้ในแง่ของการออกฤทธิ์ที่ตัวรับ ผลต่อโปรตีน adipokine ตัวอื่นๆ และผลต่อเมตาบอลิซึมของกลูโคส แสดงในตารางที่ 1 กลไกของ adipokines ที่ส่งผลให้เมตาบอลิซึมของกลูโคสผิดปกติไป ทำให้เกิดภาวะคืออินซูลิน แสดงในรูปที่ 1 (39) และก่อให้เกิดโรคเบาหวานชนิดที่สอง ระดับไขมันในเลือดสูง ความดันโลหิตสูง ซึ่งเป็นความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบในที่สุด (40, 41)

ตารางที่ 1 แสดง adipokine ชนิดต่างๆกับการออกฤทธิ์ที่ตัวรับ ผลต่อโปรตีน adipokine ตัวอื่นๆ และผลต่อเมแทบอลิซึมของกลูโคส (41)

Adipokine	Receptor	Effects on other adipokines	Metabolic function
Adiponectin	AdipoR1, AdipoR2, T-cadherin	Suppression of TNF- α and IL-6 expression	Suppression of hepatic gluconeogenesis Stimulation of fatty acid oxidation in liver and skeletal muscle Stimulation of glucose uptake in skeletal muscle Stimulation of insulin secretion Modulation of food intake and energy expenditure
Chemerin	CMKLR1	Suppression of TNF- α and IL-6 expression Stimulation of adiponectin expression	Enhancement of insulin-stimulated glucose uptake and IRS-1 phosphorylation in 3T3-L1 adipocytes
Leptin	LR isoforms α - ϵ^b	Stimulation of TNF- α and IL-6 expression Suppression of resistin and retinol binding protein 4 expression Stimulation of adiponectin expression	Repression of food intake Promotion of energy expenditure Stimulation of fatty acid oxidation in liver, pancreas and skeletal muscle Modulation of hepatic gluconeogenesis Modulation of pancreatic β -cell function
Omentin	Unknown	Unknown	Enhancement of insulin-stimulated glucose transport and Akt phosphorylation in human adipocytes
Resistin	Unknown	Stimulation of TNF- α and IL-6 expression	Induction of insulin resistance in mice Lack of a clear function in glucose metabolism in humans
Retinol binding protein 4	unknown (RAR, RXR, cell surface receptors?)	Unknown	Stimulation of hepatic gluconeogenesis in mice Impairment of skeletal muscle insulin signaling in mice Uncertain effect on insulin resistance in humans
Tumor necrosis factor- α and IL-6	TNFR, IL-6R/gp130	Stimulation of leptin, resistin, and visfatin/PBEF/Nampt expression Suppression of adiponectin and retinol binding protein 4 expression	Modulation of hepatic and skeletal muscle insulin signaling
Vaspin	— ^c	Suppression of leptin, resistin, and TNF- α expression Stimulation of adiponectin expression	Improvement of insulin sensitivity in mice Uncertain effect on insulin sensitivity in humans
Visfatin/PBEF/Nampt	— ^d	Stimulation of TNF- α and IL-6 expression	Stimulation of insulin secretion in mice Uncertain effect on insulin resistance in rodents and humans

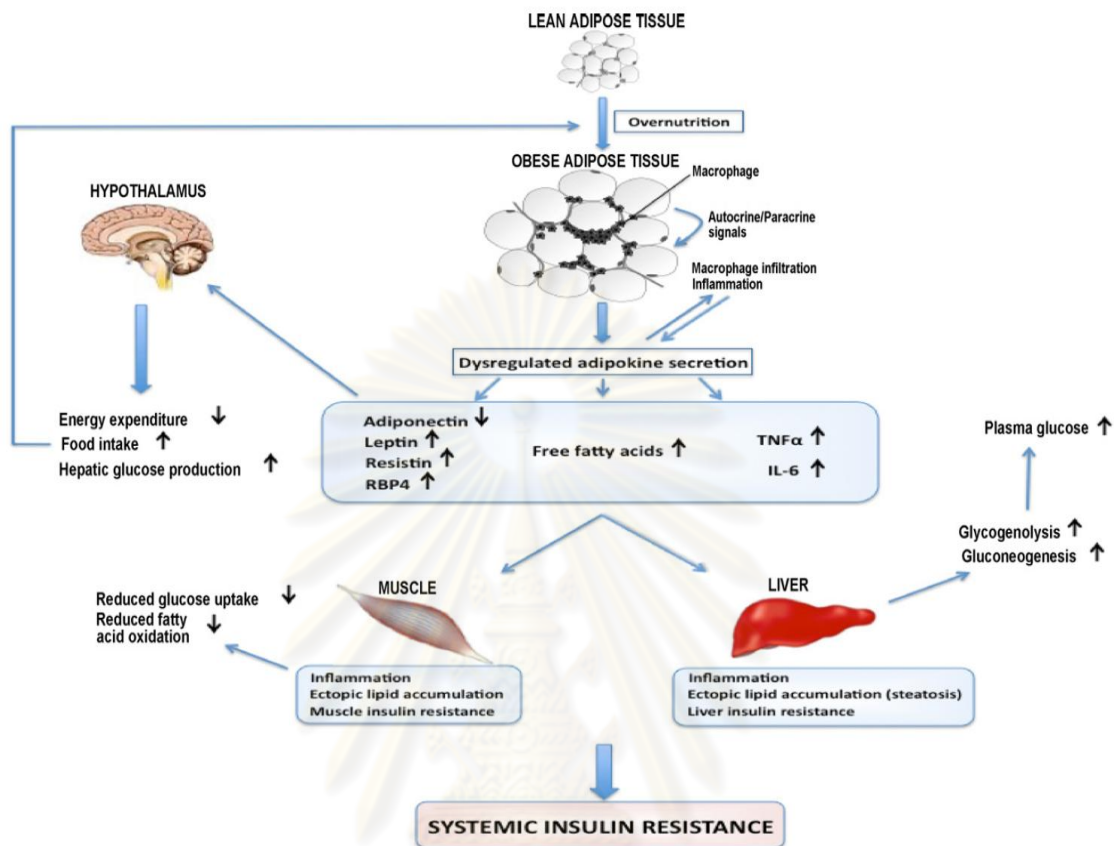
^aAbbreviations in table: AdipoR1, adiponectin receptor 1; AdipoR2, adiponectin receptor 2; CMKLR1, chemokine like receptor-1; IL-6R, interleukin-6 receptor; IRS-1, insulin receptor substrate-1; LR, leptin receptor; Nampt, nicotinamide phosphoribosyltransferase; PBEF, pre-B cell colony-enhancing factor; RAR, retinoic acid receptor; RXR retinoic acid-X receptor; TNFR, Tumor necrosis factor- α receptor; vaspin, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor.

^bLRb is restricted to the hypothalamus, brainstem and key regions of the brain which control feeding, energy balance and glucose metabolism.

^cEffects likely to be mediated through inhibition of a yet-unknown protease.

^dEffects mediated through nicotinamide adenine dinucleotide biosynthetic activity.

รูปที่ 1 แสดงกลไกการเกิดภาวะดื้ออินซูลินผ่านทางออกฤทธิ์ของ adipokine ชนิดต่างๆ (39)



เมื่อเนื้อเยื่อไขมันมีขนาดใหญ่ขึ้น กระตุ้นให้แมโครฟาจ (macrophage) มารวมตัวกันบริเวณเนื้อเยื่อไขมัน ส่งผลให้เกิดการอักเสบ และเกิดการสร้างไซโตไคน์ (cytokine) ที่กระตุ้นให้เกิดการอักเสบมากขึ้น ได้แก่ tumor necrosis factor α (TNF α) และ interleukin-6 (IL-6) ร่วมกับการปลดปล่อยไขมันอิสระจากเนื้อเยื่อไขมันที่อักเสบมากขึ้น รวมถึงมีการลดการใช้พลังงานโดยออกฤทธิ์ผ่านทางต่อมไฮโปธาลามัส และลดความไวต่ออินซูลินที่บริเวณกล้ามเนื้อและตับ ทำให้กล้ามเนื้อและตับนำกลูโคสเข้าเซลล์ได้ลดลง และทำให้ตับสร้างกลูโคสมากขึ้น สลายไกลโคเจนเป็นกลูโคสมากขึ้น ก่อให้เกิดภาวะดื้ออินซูลินในที่สุด

เรตินอบายด์ลิงโปรตีน (Retinol binding protein หรือ RBP)

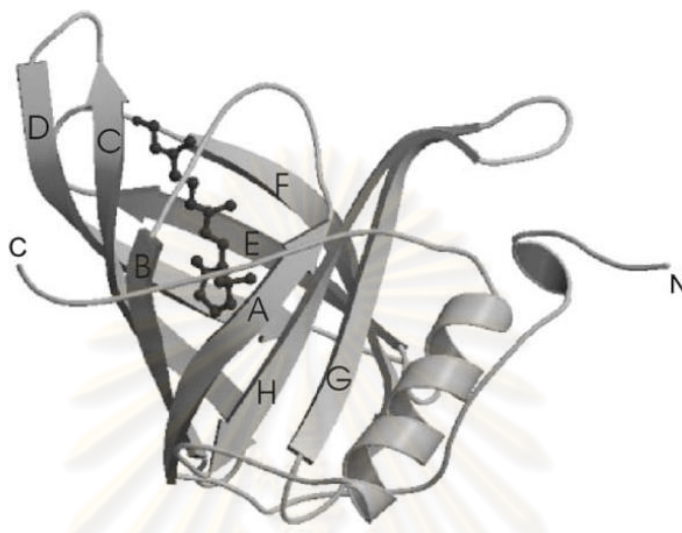
Retinol binding protein (RBP) ถูกค้นพบครั้งแรกโดย Goodman และคณะ (42) เป็นโปรตีนตัวพา (transporter) ของวิตามินเอ (retinol) วิตามินเอเป็นวิตามินที่จำเป็นต่อร่างกาย มีบทบาทในการ

มองเห็น การเจริญเติบโตของเซลล์ การแบ่งตัวของเซลล์ รวมถึงการพัฒนาอวัยวะต่างๆของทารกในครรภ์ เนื่องจากวิตามินเอมีคุณสมบัติทางเคมีที่ไม่เสถียร และไม่ละลายในน้ำ ดังนั้นวิตามินเอจึงต้องจับกับโปรตีนเพื่อให้สามารถละลายน้ำได้และเสถียรมากขึ้น วิตามินเอที่อยู่ในกระแสเลือดจะจับกับโปรตีนชื่อ plasma retinol binding protein (RBP) ส่วนวิตามินเอที่อยู่ในเซลล์จะจับกับ cellular retinol binding protein (CRBP) เมื่อวิตามินเอรวมตัวกับโปรตีนดังกล่าวเป็นโมเลกุลเชิงซ้อน วิตามินเอจะอยู่ด้านในสุดของโปรตีนซึ่งมาล้อมรอบมันไว้ทำให้เกิดความเสถียรมากขึ้น

RBP เป็นโปรตีนที่มีมวลโมเลกุลขนาดเล็ก (21 กิโลดาลตัน) ประกอบด้วยสายโปรตีน 1 สาย (single polypeptide chain) ถูกสร้างจากตับเป็นส่วนใหญ่ ซึ่งเป็นแหล่งที่สำคัญของวิตามินเอ แล้วหลั่งออกมาในกระแสเลือดในรูปแบบของโมเลกุลเชิงซ้อนระหว่าง RBP และวิตามินเอ (RBP-retinol complex) (43) จากนั้น RBP จะทำหน้าที่พาวิตามินเอไปส่งตามเนื้อเยื่อต่างๆที่ต้องการ RBP ที่รวมตัวกับวิตามินเอแล้ว เรียกว่า Holo-RBP (ดังรูปที่ 2) ส่วน RBP ที่อยู่ในรูปแบบอิสระ คือไม่ได้รวมตัวกับวิตามินเอนั้น เรียกว่า Apo-RBP การหลั่งของ RBP จากเซลล์ตับนั้นถูกควบคุมโดยระดับของวิตามินเอ กล่าวคือ การหลั่ง RBP ลดลงเมื่อมีภาวะขาดวิตามินเอ และหลั่งมากขึ้นเมื่อวิตามินเอมีระดับสูง (42) นอกเหนือจากตับที่เป็นแหล่งสร้าง RBP แล้ว พบว่า RBP ยังถูกสร้างจากเนื้อเยื่อไขมันด้วย (44) โดยคิดเป็นร้อยละ 20 และสามารถหลั่งจากเนื้อเยื่อไขมันเข้าสู่กระแสเลือดได้โดยตรง RBP4 อาจมีระดับลดลงได้ ถ้ามีพยาธิสภาพที่ตับ มีการขาดวิตามินเอ หรืออยู่ในภาวะที่มีการอักเสบ และระดับสูงขึ้นได้ในภาวะไตวายเรื้อรัง ซึ่งเกิดจากการที่มีการขับ RBP ออกทางไตลดลง

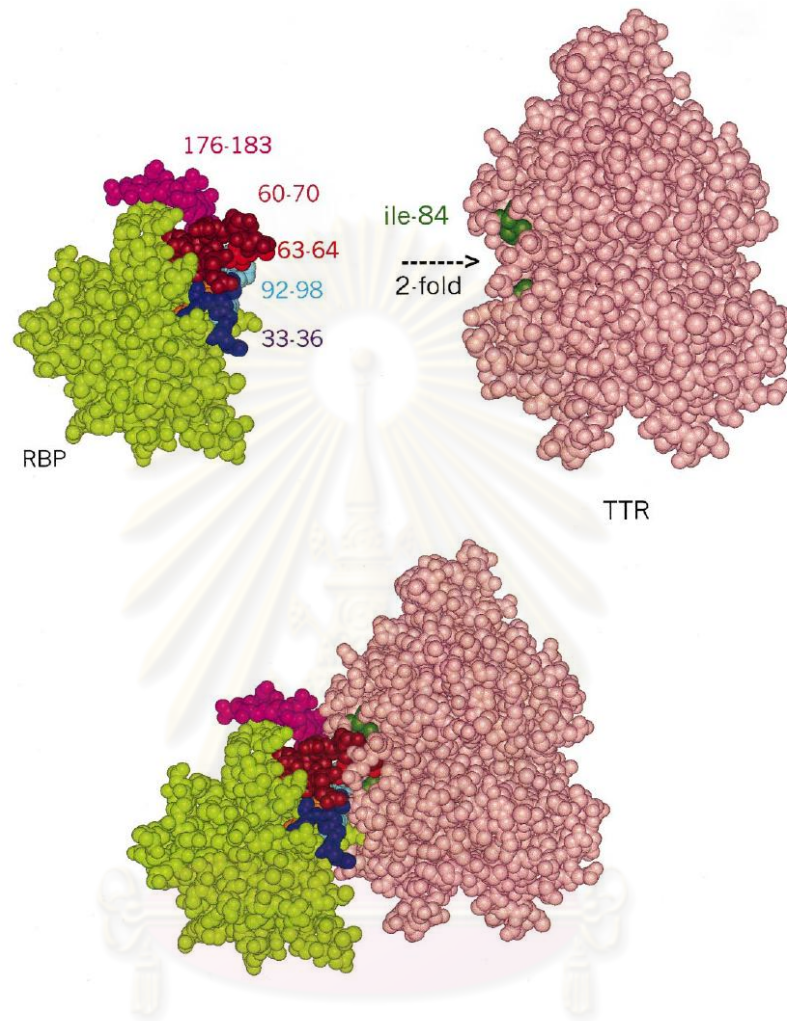
ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 2 แสดงโครงสร้างของ Holo-RBP รูปร่างคล้ายริบบิ้น เป็นสายโปรตีนประกอบด้วย N terminal, C terminal และ สายโปรตีน (β strands) ต่อกันจำนวน 8 อัน (ได้แก่ A ถึง H) ส่วนวิตามินเอ (retinol) อยู่ด้านในตรงกลางบริเวณ deep hydrophobic cleft (43)



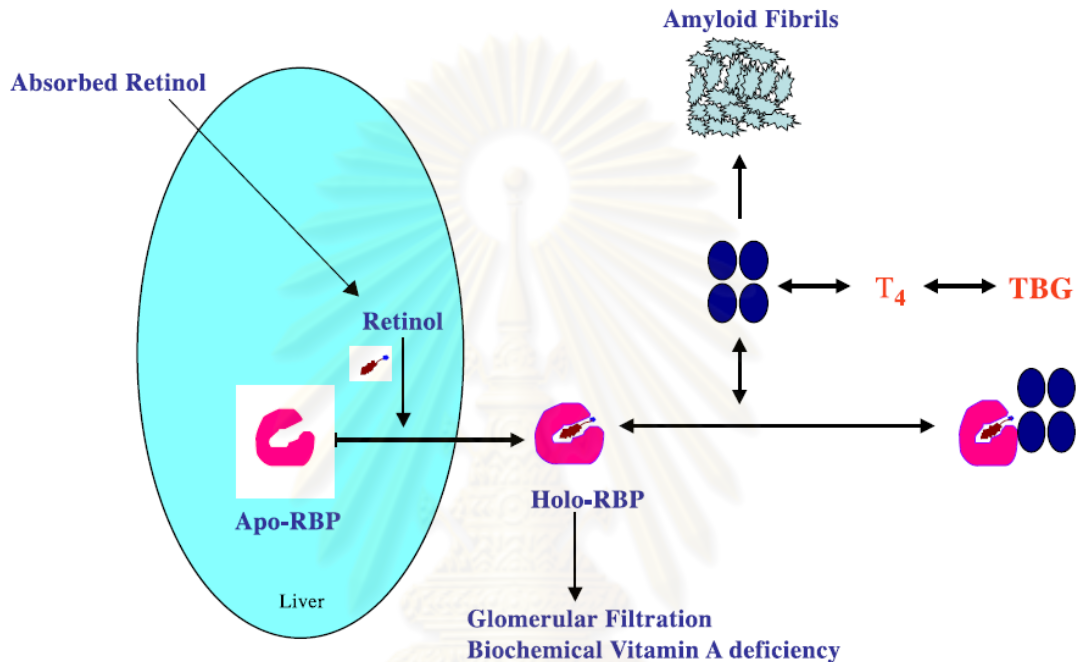
RBP จะจับกับโปรตีนที่มีขนาดใหญ่กว่า ชื่อ transthyretin (TTR) (เดิมเรียกว่า prealbumin) เป็นโปรตีนตัวพาของฮอร์โมนไทรอยด์ (thyroxine) ในกระแสเลือด ถูกสร้างจากตับเป็นส่วนใหญ่ และมีรายงานว่าสร้างจาก retinol pigment epithelium (45, 46) และ choroids plexus ในสมอง (47) ได้ด้วย รูปร่างของ TTR มีลักษณะเป็น homotetramer มีมวลโมเลกุลขนาดใหญ่ คือ 55 กิโลดาลตัน โดย TTR 1 โมเลกุลสามารถจับกับ RBP ได้ 2 โมเลกุล (48, 49) แต่เนื่องจากระดับ RBP ในกระแสเลือดมีปริมาณจำกัด ดังนั้นอัตราส่วนการรวมตัวกันระหว่าง RBP และ TTR คือ อัตราส่วน 1 ต่อ 1 การรวมตัวระหว่าง RBP และ TTR เป็นโปรตีนเชิงซ้อนขนาดใหญ่ (macromolecular complex) ช่วยทำให้มีความเสถียรมากขึ้น (42) (ดังรูปที่ 3) ซึ่งจะช่วยป้องกันไม่ให้เกิดการสูญเสีย RBP จากการขับทางไตออกไปในปัสสาวะ (48-50) Apo-RBP มีความสามารถในการจับกับ TTR น้อยกว่า Holo-RBP ดังนั้น Apo-RBP จึงถูกกรองออกไปทางกรวยไตได้มากกว่าเพราะมวลโมเลกุลน้อยกว่า การรวมตัวกันระหว่าง RBP และ TTR นั้นนอกจากช่วยป้องกันไม่ให้เกิดการสูญเสีย RBP ไปทางปัสสาวะแล้ว ยังช่วยป้องกันไม่ให้ RBP ออกไปนอกเส้นเลือดโดยผ่านทางช่องว่างระหว่างเซลล์ (48) (ดังรูปที่ 4)

รูปที่ 3 แสดงมวลโมเลกุลเชิงซ้อนของ RBP-TTR complex (48)



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 4 แสดงการรวมตัวกันระหว่าง retinol-RBP-TTR เมื่อ retinol ที่อยู่ในตับหลังออกมาในกระแสเลือด จะรวมตัวกับ RBP กลายเป็น Holo-RBP ซึ่งทำให้ละลายน้ำและเสถียรมากขึ้น จากนั้นจะรวมตัวกับ TTR กลายเป็นโปรตีนโมเลกุลเชิงซ้อนขนาดใหญ่ขึ้น เพื่อป้องกันไม่ให้ retinol-RBP ถูกขับออกทางปัสสาวะ (50)



ปัจจุบัน RBP มีอยู่ด้วยกัน 3 ประเภท แบ่งตามตำแหน่งที่อยู่ของ RBP (51) กล่าวคือ

1. RBP ที่อยู่ในกระแสเลือด (plasma RBP) ได้แก่ RBP4
2. RBP ที่อยู่ในเซลล์ (cellular RBP) ได้แก่ RBP1, RBP2 , RBP5 และ RBP7
3. RBP ที่อยู่บริเวณ interstitium ได้แก่ RBP3

RBP ทั้ง 6 ชนิด มีตำแหน่งที่อยู่และบทบาทหน้าที่แตกต่างกัน ดังนี้

1. RBP1 หรือ cellular RBP1 (CRBP1) ทำหน้าที่ในการเปลี่ยน retinyl ester เป็น retinol โดยกระบวนการ retinol esterification และเปลี่ยน retinol เป็น retinoic acid โดยกระบวนการ retinol oxidation การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้เกิดขึ้นภายในเซลล์ พบมากบริเวณเซลล์ตับ (52)
2. RBP2 หรือ cellular RBP2 (CRBP2) พบมากบริเวณเซลล์เยื่อบุผนังลำไส้เล็ก (small intestine enterocyte) มีบทบาทสำคัญในการดูดซึมวิตามินเอทางลำไส้

3. RBP3 หรือ Interstitial RBP (IRBP) พบมากบริเวณ interphotoreceptor matrix ของเรตินา ซึ่งอยู่ระหว่าง retinol pigment epithelium และ photoreceptor cells ทำหน้าที่เป็นตัวพาวิตามินเอไปมา ระหว่าง retinol pigment epithelium และ photoreceptor cells มีบทบาทสำคัญในการมองเห็น
4. RBP4 เป็นโปรตีนตัวพาของวิตามินเอในกระแสเลือด ถูกสร้างจากตับและเนื้อเยื่อไขมัน ทำหน้าที่ลำเลียงวิตามินเอจากแหล่งสะสมที่ตับไปเนื้อเยื่อต่างๆที่ต้องการ คนที่ขาด RBP4 อาจมีอาการ keratomalacia (53), ฝ่ามือ ฝ่าเท้า และบริเวณใบหน้าเปลี่ยนเป็นสีส้ม เนื่องจากระดับ RBP4 ที่ลดลงทำให้ตับปล่อยวิตามินเอมาในกระแสเลือดได้ช้า มีการยับยั้งกระบวนการเปลี่ยนแปลงแคโรทีน (carotene) ไปเป็นวิตามินเอ ทำให้เกิดภาวะแคโรทีนคั่งในกระแสเลือด (hypercarotenemia) การรักษาด้วยการให้วิตามินเอ ไม่สามารถเพิ่มระดับวิตามินเอในกระแสเลือดได้ และไม่ทำให้ภาวะ แคโรทีนคั่งในกระแสเลือดดีขึ้น (54) นอกจากนี้ในผู้ป่วยบางรายที่มีการขาด RBP4 อาจมีปัญหาด้านสายตาในการมองเห็นตอนกลางคืนไม่ชัด ตรวจร่างกายพบการฝ่อของ retinol pigment epithelium (55) สำหรับคนที่มีระดับ RBP4 สูง เชื่อว่าสัมพันธ์กับการเกิดภาวะคืออินซูลิน โรคเบาหวาน และโรคอ้วน (56, 57)
5. RBP5 หรือ cellular RBP3 (CRBP3) พบมากที่บริเวณตับและไต พบน้อยที่บริเวณม้าม และต่อมน้ำเหลือง (58)
6. RBP7 หรือ cellular RBP4 (CRBP4) เนื่องจากวิตามินเอมีโครงสร้างที่ไม่เสถียร และละลายน้ำได้ไม่ดี ดังนั้น CRBP4 จึงทำหน้าที่เกี่ยวกับ stability, internalization, intracellular transfer, homeostasis และ metabolism ของวิตามินเอ (59)

ความสัมพันธ์ระหว่าง RBP4 และ glucose transporter 4 (GLUT4)

พยาธิกำเนิดสำคัญที่ทำให้เกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 คือการออกฤทธิ์ของอินซูลินได้ไม่เต็มที่ ที่บริเวณเนื้อเยื่อไขมัน กล้ามเนื้อลาย และตับ ระดับน้ำตาลในเลือดสูงเกิดขึ้นเมื่ออินซูลินจากตับอ่อนสร้างได้ไม่เพียงพอ เมื่อเทียบกับภาวะคืออินซูลินในร่างกาย ภาวะคืออินซูลินนี้ ในระยะแรกพบว่ามี ความบกพร่องของกระบวนการกระตุ้นการนำกลูโคสกลับเข้าสู่เซลล์ที่เนื้อเยื่อไขมันและกล้ามเนื้อลาย โปรตีนที่นำน้ำตาลกลูโคสเข้าสู่เซลล์ เรียกว่า glucose transporter (GLUT) มีอยู่ด้วยกัน 3 ประเภท ได้แก่ (60)

1. Class I ได้แก่ GLUT1, GLUT2, GLUT3 และ GLUT4
2. Class II ได้แก่ GLUT5, GLUT7, GLUT9 และ GLUT11
3. Class III ได้แก่ GLUT6, GLUT8, GLUT10 และ GLUT12

GLUT ทั้งสามประเภท ประกอบด้วย GLUT 12 ชนิด ได้แก่

1. GLUT1 พบในเซลล์และเนื้อเยื่อส่วนใหญ่ของร่างกาย เม็ดเลือดแดง และ endothelial cells บริเวณ blood brain barrier จะอยู่ที่บริเวณ plasma membrane ซึ่งทำหน้าที่ลำเลียงกลูโคสเข้าสู่ภายในเซลล์ได้โดยตรง โดยไม่ต้องอาศัยอินซูลิน
2. GLUT2 พบมากที่เซลล์ตับ และเบต้าเซลล์ของตับอ่อน ทำหน้าที่นำกลูโคสเข้าสู่เซลล์เหล่านี้ โดยไม่ต้องอาศัยอินซูลินเช่นเดียวกัน ความสามารถในการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ขึ้นกับระดับน้ำตาลในกระแสเลือดโดยตรง
3. GLUT3 พบมากที่ระบบประสาทและสมอง มีความสามารถในการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์สูง
4. GLUT4 พบมากที่เนื้อเยื่อไขมัน กล้ามเนื้อลาย และกล้ามเนื้อหัวใจ ถูกกระตุ้นด้วยอินซูลิน โดยอินซูลินจะกระตุ้นให้มีการเคลื่อนย้าย GLUT จากเดิมที่อยู่ในเซลล์ให้มายังผนังเซลล์ ซึ่งจะกระตุ้นให้สามารถนำน้ำตาลกลูโคสเข้าสู่เซลล์ได้
5. GLUT5
6. GLUT6
7. GLUT7
8. GLUT8 พบมากที่เนื้อเยื่อไขมัน กล้ามเนื้อลาย และกล้ามเนื้อหัวใจ ถูกกระตุ้นด้วยอินซูลิน คล้ายๆ GLUT4
9. GLUT9
10. GLUT10
11. GLUT11
12. GLUT12 พบมากที่บริเวณต่อมลูกหมาก ลำไส้เล็ก รก กล้ามเนื้อลาย และเนื้อเยื่อไขมัน ถูกกระตุ้นได้ด้วยอินซูลิน

แหล่งสำคัญที่กลูโคสถูกนำไปใช้มากที่สุดได้แก่ที่กล้ามเนื้อลาย ขณะที่เนื้อเยื่อไขมันนำกลูโคสไปใช้ได้น้อยกว่า (61) เมื่อร่างกายมีภาวะคืออินซูลิน จะเกิด down-regulation ของ GLUT4 expression ที่เนื้อเยื่อไขมัน ทำให้ไม่สามารถนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ได้ เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะอ้วน โรคเบาหวานชนิดที่สอง และภาวะ metabolic syndrome ในที่สุด (62) เป็นที่น่าสังเกตว่าไม่พบภาวะนี้ที่กล้ามเนื้อลาย (61, 62) ทั้งๆที่กล้ามเนื้อลายเป็นอวัยวะสำคัญที่นำกลูโคสไปใช้ มีการศึกษา (62, 63) ใช้วิธีการตัดต่อยีน GLUT4 ของหนู โดยทำให้หนูมียีน GLUT4 มากขึ้นที่เนื้อเยื่อไขมัน (transgenic overexpression adipose-specific GLUT4 mice หรือ adip-GLUT4-Tg mice) หรือทำให้มีการขาดยีน GLUT4 ที่เนื้อเยื่อไขมัน (adipose-specific GLUT4 knockout mice หรือ adip-GLUT4^{-/-} mice) พบว่า

หนูที่มียีน GLUT4 มากขึ้นจะมีความไวต่ออินซูลินดีขึ้น ส่วนหนูที่มียีน GLUT4 บกพร่องจะเกิดภาวะดื้ออินซูลิน ถึงแม้ว่าระดับ GLUT4 ที่กล้ามเนื้อละลายจะไม่ลดลงก็ตาม

ในขณะที่ร่างกายมีระดับ GLUT4 ที่เนื้อเยื่อไขมันลดลง เป็นที่น่าสังเกตว่า GLUT4 gene expression ที่บริเวณกล้ามเนื้อละลายกลับไม่ลดลง Yang และคณะ (56) จึงได้ทำการศึกษาโดยมีสมมติฐานการวิจัยคือ น่าจะมีสารบางอย่างซึ่งสร้างจากเนื้อเยื่อไขมันที่สามารถเปลี่ยนแปลงภาวะดื้ออินซูลินที่กล้ามเนื้อละลายได้ เนื้อเยื่อไขมันสามารถสร้าง adipokines ออกมาในกระแสเลือดได้หลายชนิด เช่น leptin, resistin เป็นต้น ผู้ทำการวิจัยจึงตรวจหา epididymal adipose tissue RNA จาก adip-GLUT4^{-/-} mice และ adip-GLUT4-Tg mice โดยใช้วิธี DNA microarray analysis โดยศึกษาทั้งหมด 12,000 ยีน ผลการศึกษาค้นพบ mRNAs 5 ชนิดซึ่งมีระดับเพิ่มขึ้นใน adip-GLUT4^{-/-} mice และระดับลดลงใน adip-GLUT4-Tg mice หนึ่งใน mRNAs นั้นคือ RBP4 ซึ่งเป็นโปรตีนตัวพาของวิตามินเอ จากการวิเคราะห์ด้วย reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) พบว่า adip-GLUT4^{-/-} mice เกิดภาวะดื้ออินซูลิน และมีระดับ RBP4 เพิ่มขึ้น 2.3 เท่า ขณะที่ใน adip-GLUT4-Tg mice มีระดับ RBP4 ลดลงร้อยละ 54 เมื่อเทียบกับหนูปกติ ผลการศึกษาที่สำคัญพบว่า RBP4 mRNA expression มีความสัมพันธ์ไปในทางตรงกันข้ามกับ GLUT4 mRNA expression ที่เนื้อเยื่อไขมัน ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าระดับ RBP4 ที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับภาวะดื้ออินซูลิน

เพื่อศึกษาว่าระดับ RBP4 ที่ลดลงสามารถทำให้ภาวะดื้ออินซูลินดีขึ้นหรือไม่ จึงมีการศึกษาโดยให้ยา rosiglitazone ซึ่งเป็นยาที่สามารถกระตุ้น peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) ใน adip-GLUT4^{-/-} mice พบว่าสามารถช่วยให้ภาวะดื้ออินซูลินขึ้นได้ และทำให้ adipocyte RBP4-mRNA expression ลดลง รวมถึงระดับ RBP4 ในกระแสเลือดลดลงได้ จากข้อมูลดังกล่าวช่วยสนับสนุนแนวคิดที่ว่า RBP4 น่าจะมีบทบาทในการเกิดภาวะดื้ออินซูลิน และโรคเบาหวานชนิดที่สอง (56) นอกจากนี้ Yang และคณะได้ทำการศึกษาหนูที่มียีน RBP4 มากผิดปกติในกล้ามเนื้อละลาย (transgenic overexpression RBP4 mice หรือ RBP4-Tg-mice) พบว่ามีระดับ serum RBP4 สูงขึ้น 3 เท่า ซึ่งระดับใกล้เคียงกับ adip-GLUT4^{-/-} mice และพบว่าหนูกลุ่มนี้เกิดภาวะดื้ออินซูลิน ผู้วิจัยได้ศึกษาหนูปกติที่ได้รับการฉีด recombinant human RBP4 (ฉีด RBP4 300 ไมโครกรัมต่อวัน ทุก 8-10 ชั่วโมง) พบว่าระดับ serum RBP4 สูงขึ้น 3 เท่า และมีภาวะดื้ออินซูลินเพิ่มขึ้น จากการศึกษาดังกล่าวจึงช่วยสนับสนุนว่า RBP4 อาจมีบทบาทในการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่สอง

ในทางตรงกันข้ามหนูที่มียีน RBP4 ขาดหายไป (genetic deletion of RBP4 mice) กลับมีความไวต่ออินซูลินดีขึ้น อีกทั้งเมื่อให้ยา fenretinide ซึ่งเป็นวิตามินเอสังเคราะห์เข้าไปในหนูปกติ ทำให้ภาวะดื้ออินซูลินดีขึ้นได้ โดยธรรมชาติยา fenretinide มีสายโปรตีนที่ยาว สามารถป้องกันการรวมตัวกันระหว่าง RBP4 กับ TTR ดังนั้น RBP4-fenretinide ซึ่งมีมวลโมเลกุลขนาดเล็กจะจับออกไปทางปัสสาวะได้ง่ายขึ้น ทำให้ระดับ RBP4 ในกระแสเลือดลดลง ทำให้ภาวะดื้ออินซูลินดีขึ้นได้ จากผลการศึกษาที่บ่งชี้ว่า RBP4 น่าจะมีบทบาทในกระบวนการ insulin signaling

กลไกของ RBP4 ที่มีผลกับความไวต่ออินซูลิน (insulin sensitivity)

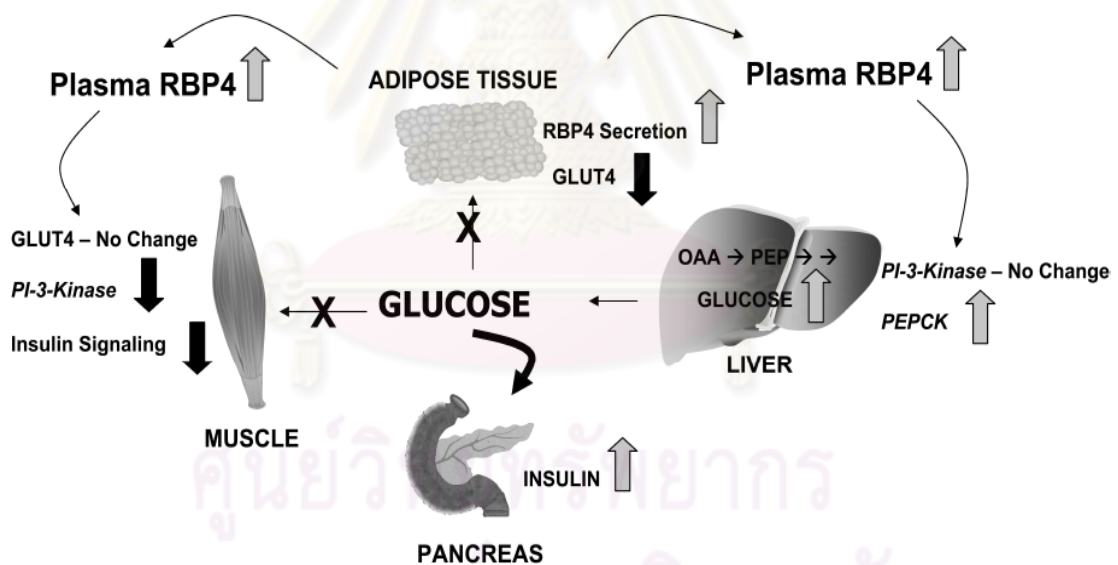
กลไกระดับโมเลกุล (molecular mechanism) ของ RBP4 ต่อความไวต่ออินซูลินนั้น พบว่าเมื่อฉีดอินซูลินเข้าไปในหนูปกติ จะมี phosphoinositide-3-kinase (PI-3-kinase) activity เพิ่มขึ้น 26 เท่าในกล้ามเนื้อลาย ต่างจาก RBP4-Tg-mice ซึ่งมีระดับ RBP4 สูงขึ้น มี PI-3-kinase activity ลดลงร้อยละ 30 ในทางตรงกันข้าม ใน adip-specific RBP4^{-/-} mice จะมี PI-3-kinase activity เพิ่มขึ้นเพียงร้อยละ 80 เมื่อเปรียบเทียบกับหนูปกติที่ activity เพิ่มขึ้นมาก นอกจากนี้เพื่อยืนยันผลการศึกษา ผู้วิจัยได้ฉีด RBP4 เข้าไปในหนูปกติ พบว่ามี PI-3-kinase activity ลดลงร้อยละ 24 บ่งชี้ว่าการกระตุ้นกระบวนการ tyrosine phosphorylation ของ insulin receptor substate-1 (IRS1) บกพร่องไป (56)

เป็นที่น่าแปลกใจว่าระดับ PI-3-kinase ในตับไม่ลดลง เมื่อมีระดับ RBP4 เพิ่มขึ้น ทั้งๆที่ตับเป็นอวัยวะสำคัญในการออกฤทธิ์ของอินซูลิน อย่างไรก็ตาม จากการศึกษา (56) พบว่า RBP4 ก็มีผลต่อตับเช่นกัน แต่มีกลไกที่แตกต่างกับในกล้ามเนื้อลาย กล่าวคือ เมื่อฉีด RBP4 เข้าไปในหนูที่ปกติ พบว่าสามารถกระตุ้นให้มี phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) mRNA expression เพิ่มขึ้นได้ร้อยละ 41 ที่ตับ ทำให้มีระดับน้ำตาลเพิ่มขึ้นเนื่องจาก PEPCK เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่สร้างน้ำตาลกลูโคส ดังนั้นจะเห็นว่าผลของ RBP4 ต่อภาวะดื้ออินซูลินเป็นไปในทางเดียวกันทั้งในกล้ามเนื้อลายและตับ แต่มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างกัน

สรุปกลไกของ RBP4 ต่อการเกิดความผิดปกติของเมตาบอลิซึมกลูโคส แสดงในรูปที่ 5 กล่าวคือ ในคนปกติ การจับของอินซูลินกับตัวรับอินซูลินที่ผิวเซลล์จะกระตุ้นให้มีการนำกลูโคสเข้าเซลล์ที่กล้ามเนื้อและไขมันผ่านทาง GLUT4 และยับยั้งการสร้างกลูโคสจากตับ ทำให้สามารถคงระดับกลูโคสให้คงที่ได้ในกระแสเลือด พบว่าการลดลงของ GLUT4 ที่เนื้อเยื่อไขมันสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับ RBP4 ในสัตว์ทดลอง ส่งผลให้เกิดความผิดปกติในกระบวนการออกฤทธิ์ของอินสุ

ลินที่ก่กล้ามเนื้อลายโดยผ่านทางกลไกการลดลงของ phosphoinositide-3-kinase (PI-3-kinase) ทำให้ให้น้ำตาลเข้าเซลล์ไม่ได้ และรบกวนกระบวนการยับยั้งการสร้างกลูโคสที่ตับ ทำให้ตับสร้างกลูโคสเพิ่มขึ้น โดยผ่านทาง phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) ที่เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นในที่สุด (64)

รูปที่ 5 แสดงกลไกของ RBP4 ต่อการเกิดภาวะดื้ออินซูลินที่เนื้อเยื่อไขมัน กล้ามเนื้อลาย และตับ เนื้อเยื่อไขมันทำหน้าที่สร้างและหลั่ง RBP4 เข้ามาในกระแสเลือด จากนั้น RBP4 ทำให้ก่กล้ามเนื้อลายนำกลูโคสไปใช้ลดลงโดยไปรบกวนกระบวนการ insulin signaling ที่ก่กล้ามเนื้อลายโดยไปลด phosphoinositide-3-kinase (PI-3-kinase) activity และมีผลต่อกระบวนการ phosphorylation ของ insulin receptor substrate-1 (IRS1) ในทางตรงกันข้ามที่ตับนั้น RBP4 ไม่มีผลต่อ PI-3-kinase แต่ไปเพิ่ม expression ของเอนไซม์ phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) ซึ่งทำให้มีการสร้างน้ำตาลกลูโคสเพิ่มขึ้น ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดเพิ่มขึ้น (64)

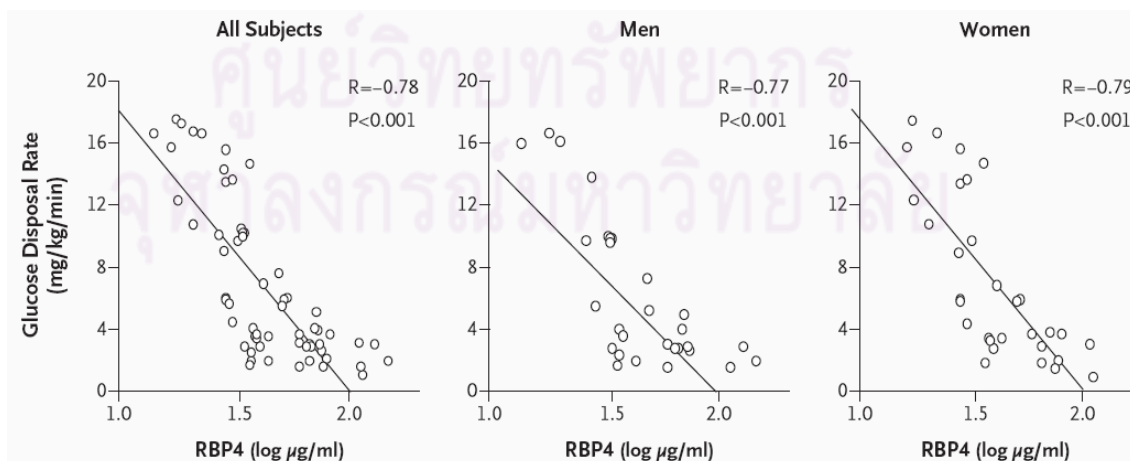


ความสัมพันธ์ระหว่าง RBP4 กับภาวะดื้ออินซูลิน โรคอ้วน และโรคเบาหวานชนิดที่สอง

การศึกษาในคน พบว่าระดับ RBP4 ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับความอ้วน ภาวะ impaired glucose tolerance และ โรคเบาหวานชนิดที่ 2 และพบความสัมพันธ์แม้กระทั่งในผู้ที่ไม่เป็นเบาหวาน ไม่อ้วน แต่มีประวัติครอบครัวเป็นเบาหวาน (57, 65)

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง RBP4 กับภาวะดื้ออินซูลิน ได้มีการศึกษาในคนรูปร่างผอม 7 คน คนอ้วน (ดัชนีมวลกาย > 30 กิโลกรัม/เมตร²) 7 คน และคนอ้วนที่เป็นโรคเบาหวาน 9 คน (57) พบว่าคนที่มีรูปร่างอ้วนทั้งๆที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน และคนอ้วนที่เป็นเบาหวานมีระดับ glucose disposal rate ลดลงร้อยละ 42 และร้อยละ 56 ตามลำดับ เมื่อเทียบกับคนผอม ระดับ RBP4 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในคนอ้วนที่ไม่เป็นเบาหวาน (39.4 ± 5.0 ไมโครกรัม/มล.) และคนอ้วนที่เป็นเบาหวาน (40.8 ± 10.8 ไมโครกรัม/มล.) เมื่อเทียบกับคนผอม (23.8 ± 1.0 ไมโครกรัม/มล.) นอกจากนี้ยังพบว่าระดับ RBP4 มีความสัมพันธ์ไปในทางตรงกันข้ามกับ glucose disposal rate เมื่อวัดโดยวิธี euglycemic hyperinsulinemic clamp (รูปที่ 6) และมีความสัมพันธ์โดยตรงกับระดับอินซูลิน (รูปที่ 7) จากการศึกษานี้จะเห็นว่าในคนอ้วน ถึงแม้จะไม่ใช่เบาหวาน ระดับ RBP4 ก็สูงขึ้น และ RBP4 มีความสัมพันธ์เป็นส่วนสำคัญโดยตรงกับดัชนีมวลกายและภาวะดื้ออินซูลิน เนื่องจากไม่พบความแตกต่างระหว่างระดับ RBP4 ในคนอ้วนที่เป็นเบาหวานและคนอ้วนที่ไม่เป็นเบาหวาน ดังนั้นระดับ RBP4 น่าจะเกิดจากภาวะดื้ออินซูลินมากกว่าภาวะที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูง

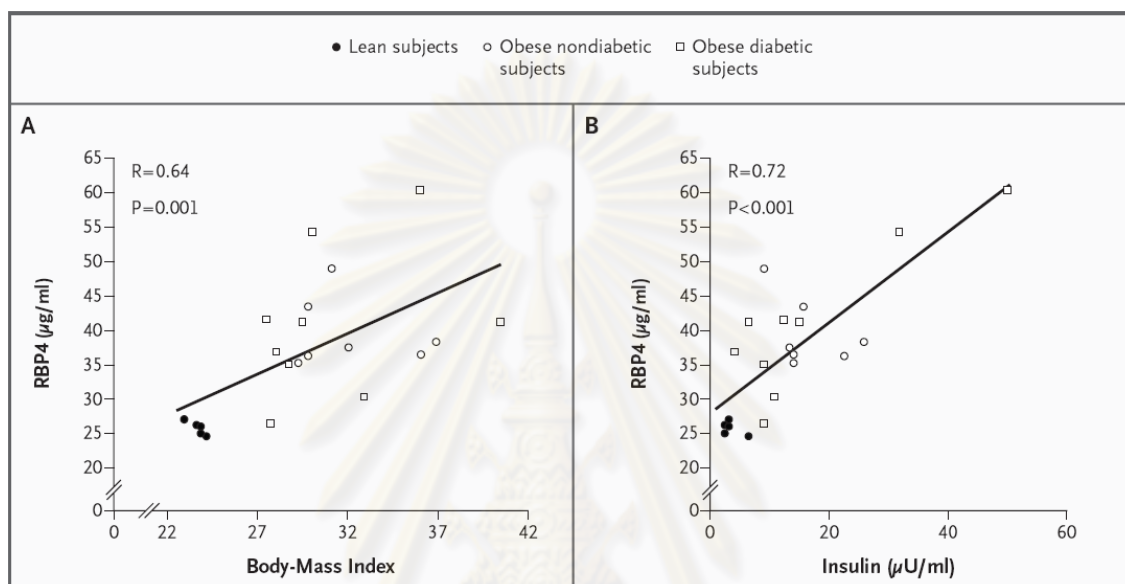
รูปที่ 6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 และความไวของอินซูลิน (57) พบความสัมพันธ์แบบแปรผกผันระหว่างระดับ RBP4 (log (base-10 scale) x axis) และ glucose disposal rate (mg/kg/min) จากการทำ euglycemic hyperinsulinemic clamp study ค่า Spearman correlation coefficient ของผู้ชายและผู้หญิงรวมกัน คือ -0.78 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ -0.86 ถึง -0.65), ผู้ชาย คือ -0.77 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ -0.89 ถึง -0.59) และผู้หญิง คือ -0.79 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ -0.89 ถึง -0.60)



รูปที่ 7 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 กับดัชนีมวลกาย (A) และระดับอินซูลิน (B) ในคนผอม 5 คน คนอ้วน 7 คน และคนอ้วนที่เป็นเบาหวาน 9 คน (57)

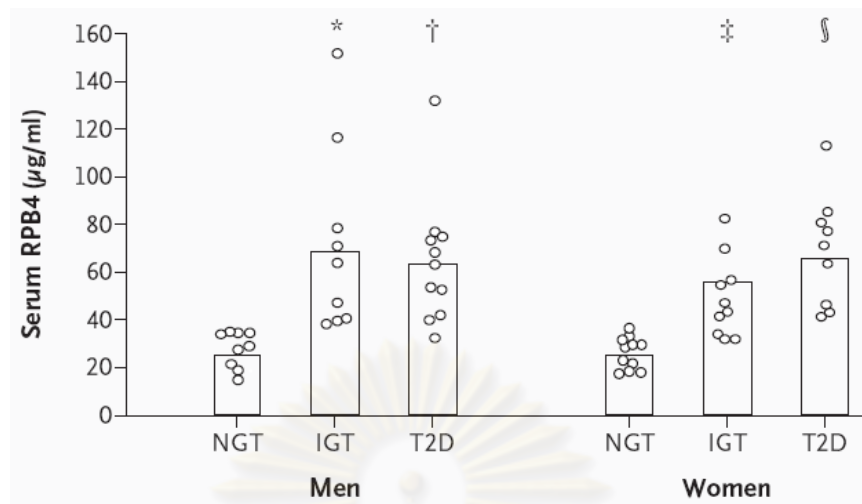
รูป A ค่า Spearman correlation coefficient คือ 0.64 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 0.30 ถึง 0.84)

รูป B ค่า Spearman correlation coefficient คือ 0.72 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 0.41 ถึง 0.88)

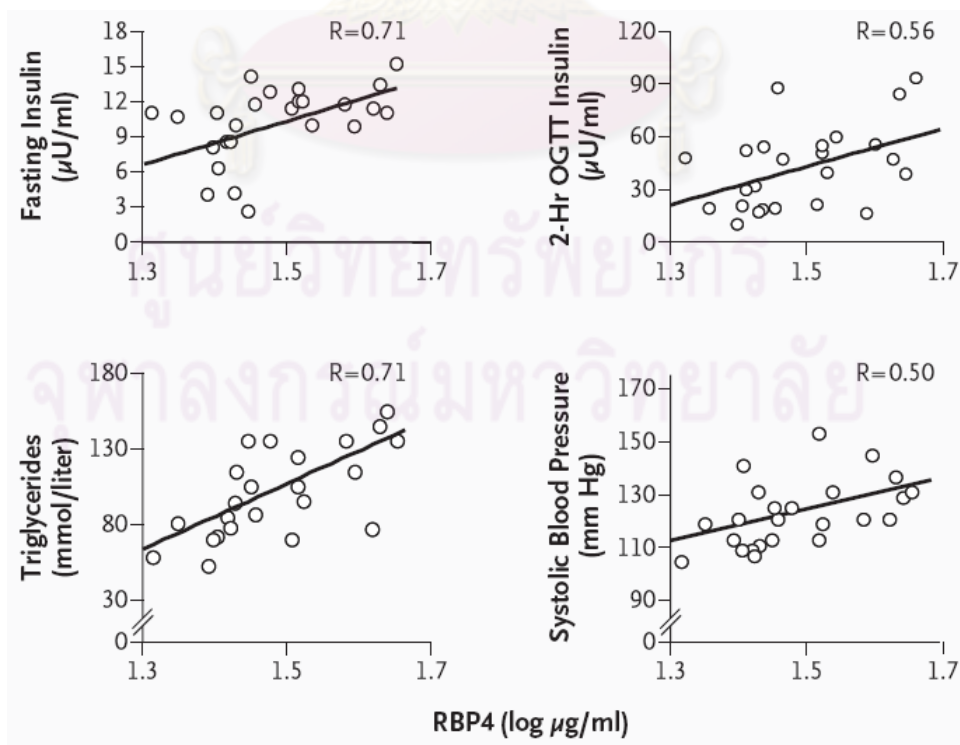


จากการศึกษาของ Graham (57) พบว่าระดับ RBP4 สูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะ impaired glucose tolerance และเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (ดังรูปที่ 8) และพบความสัมพันธ์ระหว่าง RBP4 กับปัจจัยอื่นๆที่บ่งชี้ถึงภาวะคืออินซูลินเป็นไปในทางเดียวกัน คือ ผู้ที่มีระดับ RBP4 สูง สัมพันธ์กับเส้นรอบวงเอวต่อเส้นรอบวงสะโพกที่มากขึ้น ระดับไตรกลีเซอไรด์สูง และค่าความดันโลหิตซิสโตลิกสูง (ดังรูปที่ 9)

รูปที่ 8 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 และผู้ป่วย impaired glucose tolerance และเบาหวานชนิดที่ 2 (57) โดยทำการศึกษเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มควบคุม NGT (normal glucose tolerance), IGT (impaired glucose tolerance) และ T2D (Diabetes mellitus type 2) กลุ่มละ 20 คน พบว่ากลุ่ม impaired glucose tolerance และกลุ่มที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 มีระดับ RBP4 มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทั้งเพศชายและเพศหญิง



รูปที่ 9 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 กับระดับอินซูลิน ระดับอินซูลินหลังรับประทาน กลูโคสที่ 2 ชั่วโมง ไตรกลีเซอไรด์ และค่าความดันโลหิตซิสโตลิก (57) ค่า spearman correlation coefficient ได้ผลดังนี้ ระดับอินซูลิน คือ 0.71 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 0.47 ถึง 0.85), ระดับอินซูลินหลังรับประทานกลูโคสที่ 2 ชั่วโมง คือ 0.56 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 0.28 ถึง 0.74), ไตรกลีเซอไรด์ คือ 0.71 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 0.47 ถึง 0.8) และค่าความดันโลหิตซิสโตลิก คือ 0.50 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 0.13 ถึง 0.74)

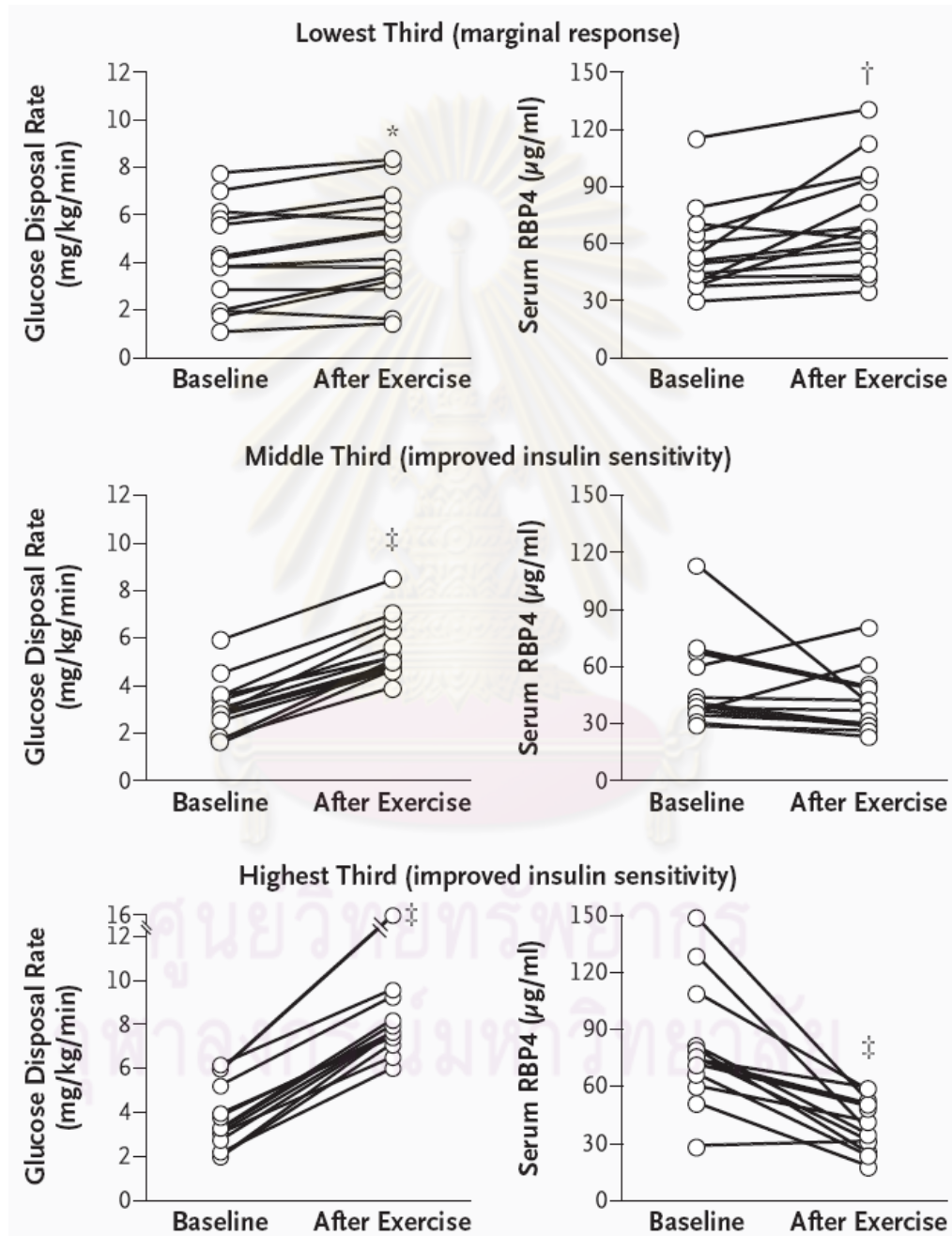


นอกจากนั้น ระดับ RBP4 ยังพบว่าสูงขึ้นในผู้ที่มีประวัติบุคคลในครอบครัวเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งๆที่ยังไม่เป็นโรคเบาหวานและรูปร่างไม่อ้วน (57) จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยชายแข็งแรง 26 คนที่มีญาติสายตรงลำดับที่ 1 (first-degree relative) เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 คนกลุ่มนี้มีความไวต่ออินซูลินที่หลากหลาย แต่มีระดับ RBP4 สูงกว่ากลุ่มควบคุมที่ไม่มีประวัติครอบครัวเป็นเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

RBP4 และการออกกำลังกาย

การศึกษาผลของการออกกำลังกายต่อระดับ RBP4 ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance และ เบาหวานชนิดที่ 2 กลุ่มละ 20 คน โดยให้ออกกำลังกายด้วยการวิ่งหรือการขี่จักรยาน นานครั้งละ 60 นาที จำนวน 3 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลานาน 4 สัปดาห์ จากนั้นแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มตามระดับการลดลงของ glucose disposal rate หลังออกกำลังกาย พบว่าระดับ RBP4 ลดลงในกลุ่มที่สามารถเพิ่ม glucose disposal rate ได้สูงสุด แต่ไม่เปลี่ยนแปลงในกลุ่มที่อัตราการเปลี่ยนแปลง glucose disposal rate ต่ำสุด (ดังรูปที่ 10) ดังนั้นสรุปได้ว่าระดับ RBP4 ที่ลดลงหลังออกกำลังกายสามารถทำนายการเพิ่มขึ้นของ insulin sensitivity ได้ดี

รูปที่ 10 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความไวต่ออินซูลินซึ่งแสดงโดย glucose disposal rate และ RBP4 กับการออกกำลังกาย (57) โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่มตามระดับ glucose disposal rate ที่สามารถเพิ่มขึ้นหลังการออกกำลังกาย (เครื่องหมาย * คือ $P = 0.005$, † คือ $P = 0.002$ และ ‡ คือ $P < 0.001$)



RBP4 และการตั้งครรภ์

ระดับของ RBP4 ในระหว่างการตั้งครรภ์นั้น ยังมีข้อมูลแตกต่างกันอยู่หลายรายงาน บางรายงานพบว่าระดับ RBP4 ไม่แตกต่างกันระหว่างหญิงที่ไม่ตั้งครรภ์กับหญิงตั้งครรภ์ (66-68) โดยในหญิงตั้งครรภ์เอง ก็ไม่พบความแตกต่างกันของระดับ RBP4 ในแต่ละไตรมาสของการตั้งครรภ์ (66) แต่มีบางรายงานที่พบว่าระดับ RBP4 เพิ่มขึ้นเมื่ออายุครรภ์เพิ่มขึ้น (68) ซึ่งสัมพันธ์กับการตอบสนองต่ออินซูลินที่ลดลง สำหรับระดับของ TTR นั้น พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างหญิงที่ไม่ตั้งครรภ์กับหญิงตั้งครรภ์ (66, 67) และไม่แตกต่างกันในแต่ละไตรมาสของการตั้งครรภ์ (66)

ความสัมพันธ์ระหว่าง RBP4 และโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์

การศึกษาเกี่ยวกับ RBP4 ในหญิงที่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (gestational diabetes mellitus) ที่ผ่านมามีเพียง 5 การศึกษา (69-73) ดังนี้

1. Chan และคณะ (69) ทำการศึกษาในได้หัววัน ในหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ 20 คน และหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน ที่มีอายุและดัชนีมวลกายใกล้เคียงกัน 20 คน ไม่รวมผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์แฝด เป็นเบาหวานหรือความดันโลหิตสูงตั้งแต่ก่อนตั้งครรภ์ หรือมีโรคประจำตัวเรื้อรัง พบว่าในกลุ่มหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีระดับ RBP4 (42.2 ± 13.8 ไมโครกรัม/มล.) สูงกว่ากลุ่มควบคุม (32.0 ± 8.7 ไมโครกรัม/มล.) อย่างมีนัยสำคัญ ($P = 0.007$) และระดับ RBP4 ของมารดาหลังคลอด (30.1 ± 11.0 ไมโครกรัม/มล.) ลดลงเมื่อเทียบกับระดับขณะมาตรวจคัดกรองโรคเบาหวาน (42.2 ± 13.8 ไมโครกรัม/มล.) อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.01$) เฉพาะในกลุ่มหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ สรุปว่า RBP4 เพิ่มขึ้นในหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ และสมมติฐานว่า RBP4 อาจมีบทบาทในการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ได้
2. Kim และคณะ (70) ศึกษาหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ 10 คน และหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่เป็นเบาหวาน 9 คน เมื่ออายุครรภ์ 24-28 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีระดับ RBP4 สูง (39.1 ± 6.3 ไมโครกรัม/มล.) กว่ากลุ่มควบคุม (30.0 ± 10.0 ไมโครกรัม/มล.) อย่างมีนัยสำคัญ ($P = 0.03$) เช่นกัน

3. Krzyzanowska และคณะ (71) ทำการศึกษาในประเทศออสเตรเลีย ในกลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์จำนวน 42 คน และกลุ่มควบคุมจำนวน 45 คน พบว่ากลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีระดับ RBP4 ต่ำกว่า (6.8 (3.9-14.3 ไมโครกรัม/มล.) กลุ่มควบคุม (11.3 (7.8-19.9 ไมโครกรัม/มล.) อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.001$) ขณะที่ระดับ retinol ในกลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีค่าน้อยกว่ากลุ่มควบคุมด้วย ผู้วิจัยพบว่า RBP4 : retinol molar ratio มีค่าสูงกว่าในกลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ($P = 0.044$) นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ RBP4 : retinol molar ratio มีความสัมพันธ์แบบแปรผันตรงกับระดับน้ำตาลในเลือด และมีความสัมพันธ์แบบแปรผกผันกับระดับอินซูลินหลังรับประทานน้ำตาลกลูโคส ส่วนกลุ่มควบคุมนั้นพบความสัมพันธ์ระหว่าง RBP4 : transthyretin ratio กับ HOMA-IR และระดับอินซูลิน การวิจัยนี้สรุปว่าการวัดระดับ RBP4 : retinol molar ratio หรือ RBP4 : transthyretin ratio ให้ข้อมูลที่ดีกว่าการวัดระดับ RBP4 อย่างเดียวในการประเมินเรื่องภาวะคืออินซูลินในสตรีตั้งครรภ์
4. Lewandowski และคณะ (72) ทำการศึกษาในประเทศอังกฤษ ในหญิงมีครรภ์จำนวน 50 คน เมื่ออายุครรภ์ 28 สัปดาห์ พบว่า RBP4 สูงขึ้นในกลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (53.9 ± 17.9 ไมโครกรัม/มล.) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (29.7 ± 13.9 ไมโครกรัม/มล.) อย่างมีนัยสำคัญ ($P \leq 0.001$) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 กับอายุ ดัชนีมวลกาย ระดับอินซูลิน หรือ ค่า HOMA-IR
5. Tepper และคณะ (73) ทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ในกลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์จำนวน 12 คน และกลุ่มควบคุมจำนวน 10 คน ซึ่งทั้งสองกลุ่มมีรูปร่างอ้วนเล็กน้อย ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 31 กิโลกรัม/เมตร² จากการผลการศึกษา ไม่พบความแตกต่างระหว่างระดับ RBP4 ในประชากรทั้งสองกลุ่ม คือ กลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์และกลุ่มควบคุม มีระดับ RBP4 เฉลี่ย 1.2 นาโนโมล/ลิตร เท่ากัน นอกจากนี้ยังไม่พบความแตกต่างของระดับ retinol หรือ RBP4 : retinol molar ratio ในประชากรทั้งสองกลุ่ม และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4, retinol หรือ RBP4 : retinol molar ratio กับตัวบ่งชี้ภาวะคืออินซูลิน เช่น ระดับอินซูลิน หรือ HOMA-IR

จากที่กล่าวมา จะเห็นได้ว่า การศึกษาส่วนใหญ่พบว่าระดับ RBP4 สูงขึ้นในหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นเบาหวาน ซึ่งในกลุ่มนี้ มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ด้วย อย่างไรก็ตาม

ตาม ยังไม่มีการศึกษาใดที่ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 กับผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดา และทารกมาก่อน การศึกษาวิจัยเรื่องนี้จึงเป็นการศึกษาใหม่ ที่จะให้ห้้องค์ความรู้ใหม่ และอาจมี ประโยชน์ในทางคลินิกในการใช้ระดับ RBP4 มาทำนายผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก ใน หญิงมีครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ได้



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

Case-control study

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากรและตัวอย่าง

1. กลุ่มผู้ป่วย คือ หญิงมีครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ที่มีผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารกไม่ดี
2. กลุ่มควบคุม คือ หญิงมีครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ที่มีผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารกดี

หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกประชากรและตัวอย่าง

การวิจัยนี้ใช้ตัวอย่างจากการศึกษาเดิมเรื่อง “การประเมินภาวะดีอินสุลิน การทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อน และระดับไขมันในเลือดในหญิงมีครรภ์ปกติและหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์เพื่อทำนายผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก” ซึ่งคณะผู้วิจัยได้ทำการศึกษาและเก็บตัวอย่างเลือดไว้แล้ว 532 ราย ตั้งแต่เดือนธันวาคม พ.ศ.2547 ถึงพฤศจิกายน พ.ศ.2549 จากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยดังกล่าวมีเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกดังนี้

เกณฑ์คัดเข้า

1. หญิงมีครรภ์ที่มารับการฝากครรภ์ที่คลินิกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์หรือโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ที่ได้รับการตรวจ 50 gram glucose challenge test แล้วระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคสมีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 130 มก./ดล.
2. ลงนามในแบบข้อมูลและคำชี้แจงสำหรับผู้ป่วยเข้าร่วมในโครงการวิจัย
3. สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยครบระยะเวลา จนตลอดเสร็จ
4. คลอดบุตรที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์หรือโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
5. มีสุขภาพปกติ

เกณฑ์คัดออก

1. มีประวัติหรือได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวานก่อนการตั้งครรภ์ หรือก่อนฝากครรภ์
2. ตั้งครรภ์แฝด
3. เป็นโรคหรืออยู่ในภาวะที่แพทย์ผู้วิจัยพิจารณาว่าอาจมีอันตรายถ้าผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการวิจัย หรืออาจมีผลรบกวนต่อการเข้าร่วมโครงการวิจัยหรือผลการวิจัย เช่น โรคตับ โรคไต โรคหัวใจ โรคเลือด เป็นต้น
4. ไม่มาคลอด หรือไม่สามารถสืบค้นข้อมูลได้จากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์หรือโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (Gestational diabetes mellitus) คือ หญิงมีครรภ์ที่ตรวจ 50 gram glucose challenge test (GCT) โดยให้รับประทานน้ำตาลกลูโคส 50 กรัมในน้ำ 150 มล. และเจาะเลือดตรวจระดับน้ำตาลที่ 1 ชั่วโมงถัดมา ถ้าระดับน้ำตาลในเลือดน้อยกว่า 130 มก./ดล. จัดว่าปกติ แต่ถ้าระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 130 มก./ดล. จะได้รับคำแนะนำให้ตรวจ 100 gram oral glucose tolerance test (OGTT) ตามเกณฑ์ของสมาคมเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา (ADA) โดยให้อุดอาหารข้ามคืน 12 ชั่วโมงและในเช้าวันรุ่งขึ้น ให้รับประทานกลูโคส 100 กรัม ในน้ำ 250 มล. และเจาะเลือดตรวจระดับน้ำตาล ในเวลา 1, 2 และ 3 ชั่วโมงถัดมา ในคนตั้งครรภ์ปกติ ระดับน้ำตาลในเลือดตั้งต้นที่ 0 ชั่วโมงควรมีค่า ≤ 95 มก./ดล., ที่ 1 ชั่วโมง ≤ 180 มก./ดล., ที่ 2 ชั่วโมง ≤ 155 มก./ดล.

และที่ 3 ชั่วโมง ≤ 140 มก./ดล. ถ้าระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่าเกณฑ์ข้างต้นอย่างน้อย 2 ค่าขึ้นไป จัดว่าเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์

หญิงมีครรภ์ที่มีผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารกดี คือ หญิงมีครรภ์ที่ไม่เกิดโรคแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ทั้งต่อมารดาและทารก

หญิงมีครรภ์ที่มีผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารกไม่ดี คือ หญิงมีครรภ์ที่เกิดโรคแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ต่อมารดาหรือทารก ตั้งแต่ 1 ข้อขึ้นไป

โรคแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ต่อมารดา ได้แก่ การแท้งเอง ครรภ์เป็นพิษ ความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์ การคลอดก่อนกำหนด เพิ่มโอกาสการผ่าตัดคลอดฉุกเฉินมากขึ้น ภาวะครรภ์แฝดน้ำภาวะน้ำเดินก่อนกำหนด (premature rupture of membrane), ภาวะรกเกาะต่ำ (abruptio placenta)

โรคแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ต่อทารก ได้แก่ คะแนน apgar น้อยกว่า 7, น้ำหนักแรกคลอดมากกว่า 4,000 กรัม ภาวะหายใจผิดปกติ ขาดออกซิเจน คลอดติดไหล่ การบาดเจ็บจากการคลอด ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ ภาวะตัวเหลือง ความเข้มข้นเม็ดเลือดแดงสูงผิดปกติ ทารกเสียชีวิตในครรภ์

3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

การคำนวณขนาดตัวอย่าง ใช้การคำนวณขนาดตัวอย่างของ logistic regression (74) โดยกำหนดให้

One-tailed significance level (α) = ร้อยละ 5

Power of statistics ($1-\beta$) = ร้อยละ 80

Probability of P events = 0.30

The Odds ratio (r) of disease corresponding to an increase of one standard variation from the mean value of the covariate = 1.3

ขนาดตัวอย่างที่ต้องการคือ ประชากรตัวอย่าง จำนวน 490 คน

ในการศึกษานี้จะใช้ข้อมูลทั้งหมดที่มีจำนวน 532 รายมาศึกษา

3.5 การดำเนินการวิจัย

การเก็บข้อมูล และกลุ่มประชากรที่จะศึกษา

การดำเนินการวิจัยในโครงการวิจัยนี้มีการเก็บข้อมูล 2 ส่วนด้วยกัน ส่วนแรกคือ รวบรวมข้อมูลจากการศึกษาเดิมเรื่อง “การประเมินภาวะดื้ออินซูลิน การทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อน และระดับไขมันในเลือดในหญิงมีครรภ์ปกติและหญิงที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์เพื่อทำนายผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก” ซึ่งได้ทำการตรวจวัดระดับน้ำตาล ระดับไขมัน ระดับอินซูลินไว้แล้ว จากนั้นนำตัวอย่างเลือดที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิ -80°C มาตรวจวัดระดับ RBP4 โดยใช้วิธี enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) จากบริษัท R&D Systems ประเทศสหรัฐอเมริกา

ในการดูแลรักษาหญิงมีครรภ์ที่มารับการฝากครรภ์ที่คลินิก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในปัจจุบัน มีการเก็บข้อมูลทั่วไป เช่น อายุ อายุครรภ์ ประจำเดือนครั้งสุดท้าย ประวัติการตั้งครรภ์ และการคลอดบุตรในอดีต ประวัติโรคประจำตัว มีการประเมินความเสี่ยงของการตั้งครรภ์ครั้งนั้นๆ มีการตรวจร่างกายทั่วไป และการตรวจร่างกายทางสูตินรีเวชวิทยา และเก็บข้อมูลนี้ไว้สำหรับผู้ที่มาฝากครรภ์ทุกคน

เมื่อมีข้อบ่งชี้ในการตรวจคัดกรองเบาหวาน จะได้รับการตรวจคัดกรองด้วย 50 gram glucose challenge test โดยรับประทานน้ำตาลกลูโคส 50 กรัมในน้ำ 150 มล. และเจาะเลือดตรวจระดับน้ำตาลที่ 1 ชั่วโมงถัดมา ถ้าระดับน้ำตาลในเลือด < 130 มก./ดล. จัดว่าปกติ แต่ถ้าระดับน้ำตาลในเลือด ≥ 130 มก./ดล. จะได้รับการตรวจยืนยันด้วย 100 g glucose challenge test (OGTT) ตามเกณฑ์ของ ADA โดยให้อดอาหารข้ามคืน 12 ชั่วโมงและในเช้าวันรุ่งขึ้น ให้รับประทานกลูโคส 100 กรัม ในน้ำ 250 มล. และเจาะเลือดตรวจระดับน้ำตาลในเวลา 1, 2 และ 3 ชั่วโมงถัดมา ในคนตั้งครรภ์ปกติ ระดับน้ำตาลในเลือดตั้งแต่ต้นที่ 0 ชั่วโมงควรมีค่า ≤ 95 มก./ดล., ที่ 1 ชั่วโมง ≤ 180 มก./ดล., ที่ 2 ชั่วโมง ≤ 155 มก./ดล. และ ที่ 3 ชั่วโมง ≤ 140 มก./ดล. ถ้าระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่าเกณฑ์ข้างต้นอย่างน้อย 2 ค่าขึ้นไป จัดว่าเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ถ้าระดับน้ำตาลในเลือดไม่เกินเกณฑ์ จัดว่าเป็นการตั้งครรภ์ปกติที่ไม่เป็นเบาหวาน ขั้นตอนที่กำลังกล่าวมานี้ เป็นมาตรฐานการดูแลผู้ที่มาฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ถ้าหญิงมีครรภ์ที่มารับการตรวจดังกล่าว ยินดีเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ จะได้ทำการเก็บเลือดเพิ่มเติมในวันที่มาทำ 50 g glucose challenge test เพื่อตรวจวัดระดับน้ำตาล ไขมัน อินซูลิน เพื่อนำมาคำนวณหาภาวะคืออินซูลิน และการทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อนในการหลั่งอินซูลินด้วยวิธี QUICKI และ HOMA และตรวจวัดระดับ RBP4 เพิ่มเติม

ในกลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวาน จะได้รับการดูแลรักษาตามมาตรฐานทางสูติกรรม สำหรับผู้ที่ เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ จะได้รับการดูแลรักษาเบาหวานตามมาตรฐานเพิ่มเติม ด้วยการควบคุมอาหาร การใช้อินซูลิน (เมื่อมีข้อชี้บ่ง) ตรวจวัดและประเมินระดับน้ำตาลในเลือดจากปลายนิ้วอย่างสม่ำเสมอระหว่างตั้งครรภ์จนกระทั่งคลอด รวมทั้งมีการตรวจอื่นๆตามมาตรฐานการดูแลรักษามารดาทางสูติกรรม

การประเมินภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก กระทำโดยสูติแพทย์และกุมารแพทย์ โดยเก็บข้อมูลไว้เพื่อทำการวิจัย ภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ต่อมารดา ได้แก่ การคลอดก่อนกำหนด ครรภ์แฝดน้ำ ความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ ครรภ์เป็นพิษ การผ่าตัดคลอดทางหน้าท้องเมื่อมีข้อชี้บ่ง เป็นต้น ภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ต่อทารก ได้แก่ น้ำหนักแรกคลอด APGAR score ของทารก การบาดเจ็บของทารกจากการคลอด การเกิดภาวะไหล่ติด การเกิดภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ ภาวะเหลือง ความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงสูงผิดปกติ เป็นต้น

การสังเกตและการวัด

เก็บข้อมูลของผู้ร่วมวิจัยโดยใช้แบบบันทึก ซึ่งประกอบด้วย

1. ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ ชื่อ สกุล อายุ
2. ข้อมูลเกี่ยวกับการตั้งครรภ์ เช่น จำนวนการตั้งครรภ์ อายุครรภ์
3. ข้อมูลส่วนตัว เช่น โรคประจำตัว ประวัติการผ่าตัด การดื่มสุรา การสูบบุหรี่ น้ำหนักตัวก่อนตั้งครรภ์ ส่วนสูง
4. ประวัติครอบครัว เช่น โรคเบาหวานในครอบครัว โรคหัวใจและหลอดเลือดในครอบครัว
5. ข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงต่อโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ เช่น อายุมากกว่า 30 ปี อ้วน (ดัชนีมวลกายมากกว่า 27 กิโลกรัม/เมตร²) มีประวัติเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ มีประวัติคลอด

บุตรน้ำหนักแรกคลอดมากกว่า 4,000 กรัม ประวัติบุคคลในครอบครัวเป็นเบาหวาน เคยคลอดทารกผิดปกติหรือเสียชีวิตในครรภ์

6. ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ผลระดับน้ำตาลหลังรับประทานน้ำตาลกลูโคส 100 กรัม ระดับอินซูลิน ไขมันในเลือด น้ำตาลสะสม และระดับ RBP4
7. ข้อมูลการรักษาเบาหวาน เช่น การควบคุมอาหาร การฉีดอินซูลิน
8. ข้อมูลการคลอด เช่น อายุครรภ์วันคลอด น้ำหนักตัวก่อนคลอด น้ำหนักมารดาที่ขึ้นระหว่างตั้งครรภ์ วิธีการคลอด ภาวะแทรกซ้อนของมารดา น้ำหนักแรกคลอดของทารก APGAR score ของทารก ภาวะแทรกซ้อนของทารก

การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ

เลือดที่เก็บจะอยู่ในรูปของซีรัม (serum) โดยเก็บตัวอย่างเลือดทั้งหมดในตู้แช่แข็งที่ -80°C เมื่อเก็บเลือดได้ครบกำหนดตามต้องการแล้ว จึงนำซีรัมมาวัดระดับ RBP4 ด้วยวิธี enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) จากบริษัท R&D Systems ประเทศสหรัฐอเมริกา ด้วยเครื่อง ELISA plate reader การวัดระดับกลูโคสในเลือด ใช้วิธี enzymatic method การวัดระดับไขมันในเลือด จะวัดระดับคอเลสเตอรอลรวม ไตรกลีเซอไรด์ และไขมันเอชดีแอล ด้วยวิธี enzymatic method แล้วนำมาคำนวณระดับไขมันแอลดีแอล โดยใช้สูตร ไขมันแอลดีแอล = คอเลสเตอรอลรวม - เอชดีแอล - (ไตรกลีเซอไรด์/5) การวัดระดับอินซูลิน วัดด้วยวิธี chemiluminescence immunoassay จากบริษัท Roche Diagnostics ประเทศสหรัฐอเมริกา ด้วยเครื่อง Elecsys 2010 analyzer การตรวจหาระดับอินซูลินทำการตรวจโดยใช้ monoclonal antibodies 2 ชนิด ซึ่งมีรายงานค่า cross reactivity อยู่ที่ร้อยละ 0.05

การคำนวณภาวะดื้ออินซูลิน โดยวิธี HOMA 1IR ใช้สูตร $\text{HOMA 1IR} = (\text{ระดับอินซูลิน (มิลลิวินิต/ลิตร)} \times \text{ระดับน้ำตาล (มิลลิโมล/ลิตร)}) / 22.5$ (75) ส่วน HOMA 2IR นั้นใช้การคำนวณโดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ใน www.dtu.ox.th (76) การคำนวณการทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อนในการหลังอินซูลิน HOMA %B ใช้สูตร $\text{HOMA \%B} = (20 \times \text{ระดับอินซูลิน (มิลลิวินิต/ลิตร)}) / (\text{ระดับน้ำตาล (มิลลิโมล/ลิตร)} - 3.5)$ (75) การคำนวณภาวะดื้ออินซูลิน โดยวิธี QUICKI ใช้สูตร $\text{QUICKI} = 1 / (\log(\text{ระดับอินซูลิน}) + \log(\text{ระดับกลูโคส}))$ (77)

3.6 การรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลทั้งหมดของผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกบันทึกลงแบบบันทึกข้อมูล และจัดเก็บเข้าสู่ระบบคอมพิวเตอร์ เพื่อจะนำไปวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูล ข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงแบบปกติจะแสดงผลให้อยู่ในลักษณะของค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ข้อมูลที่ไม่ได้กระจายตัวแบบการแจกแจงปกติ จะแสดงผลออกมาในลักษณะของค่ามัธยฐานและ interquartile range สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพจะแสดงผลออกมาในลักษณะของจำนวนและร้อยละ

ผู้วิจัยทำการแบ่งกลุ่มหญิงมีครรภ์ออกเป็น 3 กลุ่ม (tertile) ตามระดับของ RBP4 การเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานชนิดข้อมูลเชิงคุณภาพ วิเคราะห์ด้วย Chi-square test หรือ Fisher's exact test ส่วนการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานชนิดข้อมูลเชิงปริมาณ วิเคราะห์ด้วย Kruskal-Wallis test

Multivariate logistic regression analysis ใช้วิเคราะห์เพื่อคำนวณ odds ratio และความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ในการเปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อนของมารดาหรือทารกระหว่างการตั้งครรภ์ ในแต่ละระดับของ RBP4 ที่แบ่งเป็น tertile

การหาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆกับระดับ RBP4 ใช้วิธี Spearman rank correlation และ linear regression analysis

ในการวิเคราะห์ข้อมูลใช้ *p*-value เป็นแบบสองด้าน (two-sided) และพิจารณาระดับนัยสำคัญเมื่อน้อยกว่า 0.05 การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดทำโดยใช้โปรแกรม SPSS version 16.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) และ Stata version 10 (StataCorp, TX, USA)

บทที่ 4

รายงานผลการวิจัย

คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา

มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 532 ราย คุณลักษณะของประชากรที่นำมาศึกษา ดังในตารางที่ 1

ข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่นำมาศึกษา อายุตั้งแต่ 15 ถึง 45 ปี อายุเฉลี่ย 32 ± 6 ปี จำนวนครั้งของการตั้งครรภ์เฉลี่ยเป็นครั้งที่ 2 (ค่าต่ำสุด 1 ครั้ง ค่าสูงสุด 5 ครั้ง) น้ำหนักตัวเฉลี่ย 56.4 ± 11.7 กิโลกรัม (น้ำหนักต่ำสุด 37 กิโลกรัม น้ำหนักสูงสุด 140 กิโลกรัม) ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 23.2 ± 4.5 กิโลกรัม/เมตร² (ดัชนีมวลกายต่ำสุด 15.0 กิโลกรัม/เมตร² ดัชนีมวลกายสูงสุด 52.7 กิโลกรัม/เมตร²)

ข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ได้แก่ ประชากรที่อายุมากกว่า 30 ปีขึ้นไปมีจำนวนร้อยละ 64.5 ประชากรที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 27 กิโลกรัม/เมตร² จำนวนร้อยละ 17.7 ประชากรส่วนใหญ่จำนวนร้อยละ 99 ไม่เคยเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์มาก่อน มีผู้ที่เคยคลอดบุตรน้ำหนักตัวเกิน 4,000 กรัมจำนวนร้อยละ 1.7 ผู้ที่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคเบาหวานมีจำนวนร้อยละ 32.5 ผู้ที่เคยมีประวัติมีบุตรตายคลอดมีจำนวนร้อยละ 1.1

ข้อมูลเกี่ยวกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ระดับน้ำตาลเฉลี่ยหลังอดอาหารนาน 8 ชั่วโมงคือ 78 ± 14 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (มก./ดล.) เมื่อรับประทานน้ำตาลกลูโคสจำนวน 100 กรัม ระดับน้ำตาลเฉลี่ย 1 ชั่วโมงหลังรับประทานกลูโคสคือ 166 ± 36 มก./ดล. ระดับน้ำตาลเฉลี่ย 2 ชั่วโมงหลังรับประทานกลูโคสคือ 148 ± 37 มก./ดล. ระดับน้ำตาลเฉลี่ย 3 ชั่วโมงหลังรับประทานกลูโคสคือ 118 ± 33 มก./ดล. ค่าเฉลี่ยของระดับอินซูลิน 11.3 ± 7.4 ไมโครยูนิต/มล. ค่าเฉลี่ยของ HOMA-1IR 2.3 ± 1.7 ค่าเฉลี่ยของ HOMA-2IR 1.6 ± 0.9 ค่าเฉลี่ยของ HOMA-%B 3.0 ± 1.8 ค่าเฉลี่ยของ QUICKI 0.4 ± 0.04 ระดับไขมันคอเลสเตอรอลในเลือดเฉลี่ย 234 ± 47 มก./ดล. ระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดเฉลี่ย 52 ± 14 มก./ดล. ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดเฉลี่ย 218 ± 89 มก./ดล. ระดับไตรกลีเซอไรด์/เอชดีแอล 4.8 ± 4.8) ระดับ RBP4 เฉลี่ย 35.8 ± 10.7 ไมโครกรัม/มล.

ตารางที่ 2 แสดงลักษณะข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่นำมาศึกษา จำนวนทั้งหมด 532 ราย

ข้อมูลพื้นฐาน	ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด)
ข้อมูลพื้นฐาน		
อายุ (ปี)	32 \pm 6	33 (15 – 45)
จำนวนครั้งของการตั้งครรภ์	2 \pm 1	2 (1 – 5)
น้ำหนักตัวก่อนตั้งครรภ์ (กิโลกรัม)	56.4 \pm 11.7	54.0 (37.0 – 140.0)
ค่าดัชนีมวลกายก่อนตั้งครรภ์ (กิโลกรัม/เมตร ²)	23.2 \pm 4.5	22.2 (15.0 – 52.7)
ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์*		
อายุมากกว่า 30 ปี		
ไม่ใช่	189	(35.5)
ใช่	343	(64.5)
ดัชนีมวลกายมากกว่า 27 กิโลกรัม/เมตร ²		
ไม่ใช่	438	(82.3)
ใช่	94	(17.7)
เคยเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์มาก่อน		
ไม่เคย	527	(99.1)
เคย	5	(0.9)
เคยคลอดบุตรน้ำหนักมากกว่า 4,000 กรัม		
ไม่เคย	523	(98.3)
เคย	9	(1.7)
มีประวัติบุคคลในครอบครัวเป็นโรคเบาหวาน		
ไม่มี	359	(67.5)
มี	173	(32.5)
มีประวัติมีบุตรตายคลอด		
ไม่มี	526	(98.9)
มี	6	(1.1)

ตารางที่ 2 (ต่อ) แสดงลักษณะข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่นำมาศึกษา จำนวนทั้งหมด 532 ราย

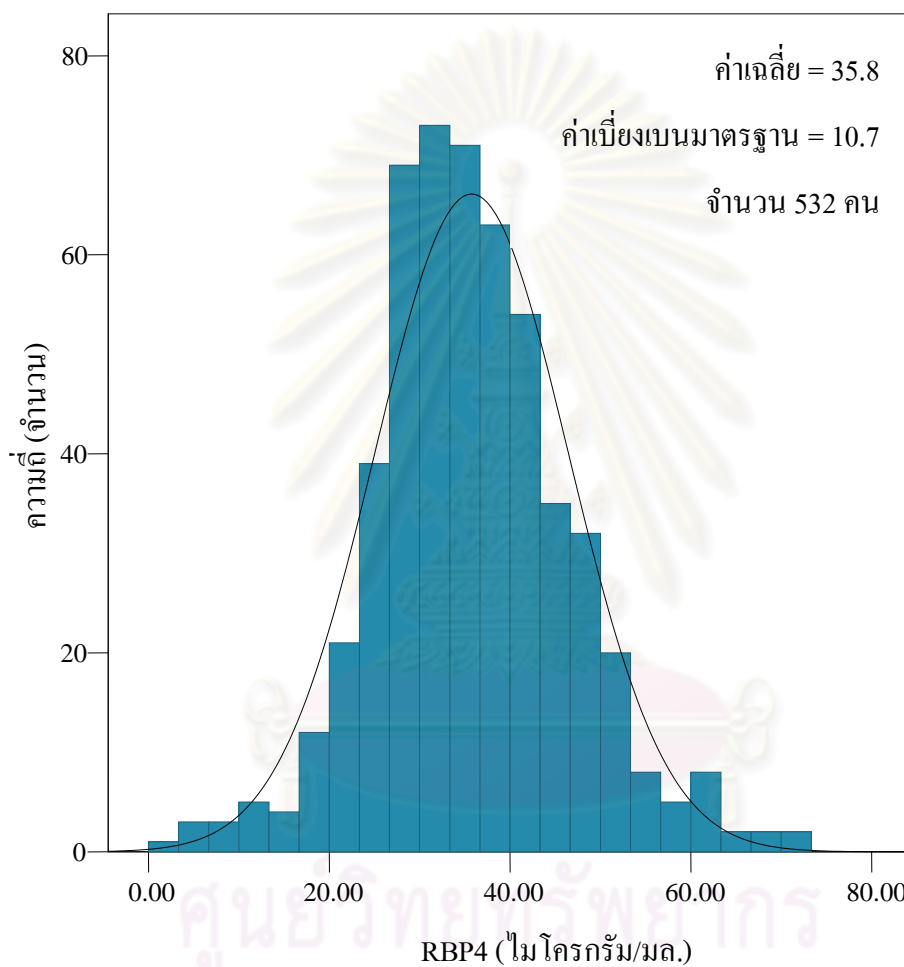
ข้อมูลพื้นฐาน	ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด)
ระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม		
ชั่วโมงที่ 0	78 \pm 14	76 (52 – 193)
ชั่วโมงที่ 1	166 \pm 36	162 (76 – 323)
ชั่วโมงที่ 2	148 \pm 37	144 (70 – 328)
ชั่วโมงที่ 3	118 \pm 33	115 (45 – 305)
ดัชนีเกี่ยวกับภาวะคืออินซูลิน		
อินซูลิน	11.3 \pm 7.4	9.5 (1.4 – 71.1)
HOMA-1IR	2.3 \pm 1.7	1.8 (0.2 – 13.9)
HOMA-2IR	1.6 \pm 0.9	1.4 (0.4 – 5.2)
HOMA-%B	3.0 \pm 1.8	2.6 (0.4 – 19.6)
QUICKI	0.4 \pm 0.04	0.4 (0.3 – 0.5)
ระดับไขมันในเลือด		
คอเลสเตอรอล	234 \pm 47	232 (87 – 386)
เอชดีแอล	52 \pm 14	51 (11 – 115)
ไตรกลีเซอไรด์	218 \pm 89	205 (49 – 990)
แอลดีแอล	138 \pm 42	135 (22 – 315)
ไตรกลีเซอไรด์ / เอชดีแอล	4.8 \pm 4.8	3.8 (0.7 – 90.0)
ระดับ RBP4 (ไมโครกรัม/มล.)	35.8 \pm 10.7	34.8 (2.9 – 73.0)

* นำเสนอด้วยจำนวน (ร้อยละ)

การแจกแจงของระดับ RBP4

การแจกแจงของระดับ RBP4 เป็นการแจกแจงแบบปกติ ดังรูปที่ 11

รูปที่ 11 แสดงการแจกแจงแบบปกติของระดับ RBP4 ในประชากรที่นำมาศึกษาจำนวน 532 ราย



คุณลักษณะของประชากรศึกษา จัดกลุ่มตามการเป็นหรือไม่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์

เมื่อแบ่งประชากรที่ศึกษาเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ และกลุ่มที่ไม่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ได้ผลดังตารางที่ 3 พบผู้ที่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์จำนวน 171 ราย คิดเป็นร้อยละ 32.1 และผู้ที่ไม่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์จำนวน 361 ราย คิดเป็นร้อยละ 67.9

ข้อมูลพื้นฐานของประชากรศึกษา พบว่า อายุเฉลี่ยในกลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์คือ 33 ปี มากกว่าอายุเฉลี่ยของกลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์คือ 32 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value 0.04) จำนวนครั้งของการตั้งครรภ์เฉลี่ย 2 ครั้ง ไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม (p -value 0.65) น้ำหนักเฉลี่ยของกลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์คือ 57.5 กิโลกรัม ไม่แตกต่างทางสถิติกับกลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานคือ 55.9 กิโลกรัม (p -value 0.13) ดัชนีมวลกายเฉลี่ยในกลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์คือ 23.8 กิโลกรัม/เมตร² มากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์คือ 23.0 กิโลกรัม/เมตร² (p -value 0.04) น้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นตลอดการตั้งครรภ์มีความแตกต่างกันคือ กลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นน้อยกว่า คือ 13.9 กิโลกรัม เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ซึ่งน้ำหนักเพิ่มขึ้น 15.1 กิโลกรัม (p -value 0.01)

ข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยงในการเกิดเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ประชากรในกลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ที่มีอายุมากกว่า 30 ปี มีจำนวนร้อยละ 67.8 ไม่แตกต่างทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ซึ่งมีจำนวนร้อยละ 62.9 (p -value 0.27) กลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 27 กิโลกรัม/เมตร² มีจำนวนร้อยละ 19.3 ไม่แตกต่างทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ซึ่งมีจำนวนร้อยละ 16.9 (p -value 0.50) กลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีประวัติเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์มาก่อนจำนวนมากกว่า คือ ร้อยละ 2.3 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ จำนวนร้อยละ 0.3 (p -value 0.04) ประวัติการคลอดบุตรน้ำหนักมากกว่า 4,000 กรัมไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม (p -value 0.48) กลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีประวัติครอบครัวเป็นโรคเบาหวานมากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ คือร้อยละ 42.1 เทียบกับร้อยละ 28.0 ตามลำดับ (p -value < 0.001)

ผลระดับน้ำตาลก่อนและหลังการรับประทานน้ำตาลกลูโคส 100 กรัม มีความแตกต่างกัน คือ กลุ่มที่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีระดับน้ำตาลสูงกว่า คือ ระดับน้ำตาลก่อนทานกลูโคส 86 มก./ดล. ระดับน้ำตาลหลังทานกลูโคส 1 ชั่วโมง 202 มก./ดล. ระดับน้ำตาลหลังทานกลูโคส 2 ชั่วโมง 185 มก./ดล. ระดับน้ำตาลหลังทานกลูโคส 3 ชั่วโมง 141 มก./ดล. เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ซึ่งมีระดับน้ำตาลก่อนทานกลูโคส 74 มก./ดล. ระดับน้ำตาลหลังทานกลูโคส 1 ชั่วโมง 149 มก./ดล. ระดับน้ำตาลหลังทานกลูโคส 2 ชั่วโมง 130 มก./ดล. ระดับน้ำตาลหลังทานกลูโคส 3 ชั่วโมง 106 มก./ดล. (p -value < 0.001 ทุกค่า)

ดัชนีเกี่ยวกับภาวะคีโตนูริน มีความแตกต่างกันในประชากรสองกลุ่ม คือ กลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีระดับคีโตนูรินในกระแสเลือด 13.7 ไมโครมอล/มล. มากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็น

เบาหวานขณะตั้งครรภ์ซึ่งมีระดับอินซูลินในกระแสเลือด 10.1 ไมโครยูนิต/มล. (p -value < 0.001) ค่า HOMA-1IR ในกลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์คือ 3.0 มากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์คือ 1.9 (p -value < 0.001) ค่า HOMA-2IR ในกลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์คือ 2.0 มากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์คือ 1.5 (p -value < 0.001) ค่า HOMA-%B ในกลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์คือ 3.3 มากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์คือ 2.8 มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value 0.01) ตรงกันข้ามกับ QUICKI ซึ่งกลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีค่าต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานคือ 0.3 เทียบกับ 0.4 ตามลำดับ (p -value < 0.001)

ระดับไขมันในเลือด พบว่าระดับคอเลสเตอรอลเฉลี่ยในกลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์คือ 236 มก./ดล. ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ คือ 233 มก./ดล. (p -value 0.56) คล้ายคลึงกับระดับ เอชดีแอล และแอลดีแอลที่ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม กล่าวคือ ระดับเอชดีแอลเฉลี่ยในกลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์คือ 52 มก./ดล. ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ คือ 53 มก./ดล. (p -value 0.37) ระดับแอลดีแอลเฉลี่ยในกลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์คือ 138 มก./ดล. ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ คือ 138 มก./ดล. (p -value 0.95) ต่างจากระดับไตรกลีเซอไรด์ซึ่งกลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีค่าเฉลี่ย 232 มก./ดล. สูงกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์คือ 209 มก./ดล. อย่างมีนัยสำคัญ (p -value 0.01) และระดับไตรกลีเซอไรด์/เอชดีแอล ซึ่งกลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีค่าเฉลี่ย 5.3 สูงกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์คือ 4.3 (p -value 0.01)

ระดับ RBP4 พบว่าระดับ RBP4 ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ คือ 36.0 ไมโครกรัม/ดล. เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ คือ 35.6 ไมโครกรัม/ดล. (p -value 0.69)

ตารางที่ 3 แสดงคุณลักษณะของประชากรโดยจัดกลุ่มตามการเป็นหรือไม่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์

ข้อมูล	เป็นเบาหวาน ขณะตั้งครรภ์ (จำนวน 171 คน)	ไม่เป็นเบาหวาน ขณะตั้งครรภ์ (จำนวน 361 คน)	<i>p</i> -value
ข้อมูลพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)			
อายุ (ปี)	33 ± 5	32 ± 6	0.04
จำนวนครั้งของการตั้งครรภ์	2 ± 1	2 ± 1	0.65
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	57.5 ± 11.1	55.9 ± 11.9	0.13
ค่าดัชนีมวลกาย (กก./เมตร ²)	23.8 ± 4.1	23.0 ± 4.6	0.04
น้ำหนักที่เพิ่มขึ้นตลอดการตั้งครรภ์ (กิโลกรัม)	13.9 ± 5.2	15.1 ± 5.2	0.01
ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (จำนวน (ร้อยละ))			
อายุมากกว่า 30 ปี	116 (67.8)	227 (62.9)	0.27
ดัชนีมวลกายมากกว่า 27 กิโลกรัม/เมตร ²	33 (19.3)	61 (16.9)	0.50
เคยเป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์	4 (2.3)	1 (0.3)	0.04*
เคยคลอดบุตรหนัก มากกว่า 4,000 กรัม	4 (2.3)	5 (1.4)	0.48*
มีประวัติครอบครัวเป็น เบาหวาน	72 (42.1)	101 (28.0)	0.01
เคยคลอดบุตรตายคลอด	0 (0.0)	6 (1.7)	N/A

ตารางที่ 3 (ต่อ) แสดงคุณลักษณะของประชากรโดยจัดกลุ่มตามการเป็นหรือไม่เป็นโรคเบาหวาน ขณะตั้งครรภ์

ข้อมูล	เป็นเบาหวาน ขณะตั้งครรภ์ (จำนวน 171 คน)	ไม่เป็นเบาหวาน ขณะตั้งครรภ์ (จำนวน 361 คน)	p-value
ระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) (มก./ดล.)			
ชั่วโมงที่ 0	86 ± 20	74 ± 7	<0.001
ชั่วโมงที่ 1	202 ± 32	149 ± 24	<0.001
ชั่วโมงที่ 2	185 ± 34	130 ± 23	<0.001
ชั่วโมงที่ 3	141 ± 39	106 ± 23	<0.001
ดัชนีเกี่ยวกับภาวะดื้ออินซูลิน (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)			
อินซูลิน (ไมโครยูนิต/มล.)	13.7 ± 9.5	10.1 ± 5.8	<0.001
HOMA-1IR	3.0 ± 2.3	1.9 ± 1.2	<0.001
HOMA-2IR	2.0 ± 1.1	1.5 ± 0.8	<0.001
HOMA-%B	3.3 ± 2.3	2.8 ± 1.5	0.01
QUICKI	0.3 ± 0.04	0.4 ± 0.04	<0.001
ระดับไขมันในเลือด (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) (มก./ดล.)			
คอเลสเตอรอล	236 ± 48	233 ± 47	0.56
เอชดีแอล	52 ± 16	53 ± 14	0.37
ไตรกลีเซอไรด์	232 ± 88	209 ± 79	0.01
แอลดีแอล	138 ± 43	138 ± 41	0.95
ไตรกลีเซอไรด์/เอชดีแอล	5.3 ± 3.8	4.3 ± 2.5	0.01
ระดับ RBP4 (ไมโครกรัม/ดล.)	36.0 ± 10.4	35.6 ± 10.9	0.69

*Fisher's exact test

คุณลักษณะประชากรศึกษา จัดกลุ่มตามระดับ RBP4

RBP4 แบ่งเป็น 3 กลุ่ม (Tertile) ตามระดับ RBP4 จากน้อยไปมาก ดังนี้

1. กลุ่มที่ 1 (Tertile 1) ได้แก่ ระดับ RBP4 ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 31.0 ไมโครกรัม/คต. มีประชากรศึกษาจำนวน 178 คน
2. กลุ่มที่ 2 (Tertile 2) ได้แก่ ระดับ RBP4 ตั้งแต่ 31.1 ไมโครกรัม/คต.ถึง 39.5 ไมโครกรัม/คต. มีประชากรศึกษาจำนวน 177 คน
3. กลุ่มที่ 3 (Tertile 3) ได้แก่ ระดับ RBP4 ที่มากกว่า 39.5 ไมโครกรัม/คต. มีประชากรศึกษาจำนวน 177 คน

คุณลักษณะประชากรศึกษา จัดกลุ่มตามระดับ RBP4 เป็นสามกลุ่ม ในแง่ของข้อมูลพื้นฐานทั่วไป ข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ระดับน้ำตาล ดัชนีเกี่ยวกับภาวะคืออินสุลิน และระดับไขมัน ได้ผลดังตารางที่ 4

ข้อมูลประชากรศึกษาพื้นฐาน พบว่า อายุเฉลี่ยของประชากรทั้งสามกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันคือ อายุเฉลี่ย 33 ปีในกลุ่มที่ 1, อายุเฉลี่ย 32 ปีในกลุ่มที่ 2 และอายุเฉลี่ย 32 ปีในกลุ่มที่ 3 (p -value 0.66) จำนวนครั้งของการตั้งครรภ์เฉลี่ยคือ 2 ครั้ง ไม่มีความแตกต่างกันในทั้งสามกลุ่ม (p -value 0.295) น้ำหนักเฉลี่ยของกลุ่มที่ 1 คือ 57.1 กิโลกรัม น้ำหนักเฉลี่ยของกลุ่มที่ 2 คือ 56.2 กิโลกรัม น้ำหนักเฉลี่ยของกลุ่มที่ 3 คือ 55.8 กิโลกรัม ไม่มีความแตกต่างกันเช่นเดียวกัน (p -value 0.79) ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ยของทั้งสามกลุ่ม คือ 23.5 กิโลกรัม/เมตร² ในกลุ่มที่ 1, 23.1 กิโลกรัม/เมตร² ในกลุ่มที่ 2 และ 23.1 กิโลกรัม/เมตร² ในกลุ่มที่ 3 ไม่มีความแตกต่างกัน (p -value 0.94) ยกเว้นน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นระหว่างการตั้งครรภ์เท่านั้นที่มีความแตกต่างกันตามระดับ RBP4 สามกลุ่ม กลุ่มที่มีระดับ RBP4 มากกว่าจะมีน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นมากกว่า กล่าวคือ เพิ่มขึ้น 13.9 กิโลกรัมในกลุ่มที่ 1, 15.0 กิโลกรัมในกลุ่มที่ 2 และ 15.4 กิโลกรัมในกลุ่มที่ 3 (p -value 0.01)

ข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยงของการเกิดเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ไม่พบความแตกต่างกันระหว่างระดับ RBP4 ทั้งสามกลุ่ม คือ ผู้ที่มีอายุมากกว่า 30 ปี มีจำนวนร้อยละ 65.7 ในกลุ่มที่ 1 ร้อยละ 62.2 ในกลุ่มที่ 2 และร้อยละ 65.5 ในกลุ่มที่ 3 ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม (p -value 0.730) ผู้ที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 27 กิโลกรัม /เมตร² มีจำนวนร้อยละ 20.8 ในกลุ่มที่ 1 ร้อยละ 16.4 ในกลุ่มที่ 2

และร้อยละ 15.8 ในกลุ่มที่ 3 ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม (p -value 0.41) ผู้ที่มีประวัติเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์มาก่อนมีจำนวนร้อยละ 0.6 ในกลุ่มที่ 1 ร้อยละ 1.1 ในกลุ่มที่ 2 และกลุ่มที่ 3 ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ (p -value 0.75) ผู้ที่มีประวัติคลอดบุตรน้ำหนักเกิน 4,000 กรัม มีจำนวนร้อยละ 1.7 ในกลุ่มที่ 1 ร้อยละ 2.8 ในกลุ่มที่ 2 และร้อยละ 0.6 ในกลุ่มที่ 3 ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม (p -value 0.26) ผู้ที่มีประวัติบุคคลในครอบครัวเป็นโรคเบาหวานมีจำนวนร้อยละ 34.8 ในกลุ่มที่ 1 ร้อยละ 35.0 ในกลุ่มที่ 2 และร้อยละ 27.7 ในกลุ่มที่ 3 ซึ่งไม่มีความแตกต่างกัน (p -value 0.24) ผู้ที่มีประวัติคลอดบุตรตายคลอดมีจำนวนร้อยละ 1.1 ในกลุ่มที่ 1 ร้อยละ 1.7 ในกลุ่มที่ 2 และร้อยละ 0.6 ในกลุ่มที่ 3 ไม่มีความแตกต่างกันเมื่อจำแนกตามระดับ RBP4 (p -value 0.60)

ระดับน้ำตาลในเลือดก่อนและหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม ไม่มีความแตกต่างกันเมื่อแบ่งผู้ป่วยเป็นสามกลุ่มตามระดับ RBP4 กล่าวคือ ค่าเฉลี่ยของระดับน้ำตาลก่อนรับประทานกลูโคสคือ 78 มก./ดล. เท่ากันทั้งสามกลุ่ม (p -value 0.84) ระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 1 ชั่วโมงคือ 166 มก./ดล. ในกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 และ 165 มก./ดล. ในกลุ่มที่ 3 (p -value 0.91) ระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 2 ชั่วโมงคือ 146 มก./ดล. ในกลุ่มที่ 1, 148 มก./ดล. ในกลุ่มที่ 2 และ 149 มก./ดล. ในกลุ่มที่ 3 (p -value 0.76) ระดับน้ำตาลหลังรับประทานกลูโคส 3 ชั่วโมง 119 มก./ดล. ในกลุ่มที่ 1, 117 มก./ดล. ในกลุ่มที่ 2 และ 116 มก./ดล. ในกลุ่มที่ 3 (p -value 0.67)

ดัชนีเกี่ยวกับภาวะคืออินซูลิน พบว่าผู้ที่มีระดับ RBP4 สูงจะมีภาวะคืออินซูลินมากกว่าผู้ที่มีระดับ RBP4 ต่ำกว่า กล่าวคือ ค่าเฉลี่ยของระดับอินซูลินในเลือดคือ 10.9 ไมโครยูนิต/มล. ในกลุ่มที่ 1, 11.3 ไมโครยูนิต/มล. ในกลุ่มที่ 2 และ 11.6 ไมโครยูนิต/มล. ในกลุ่มที่ 3 มีความแตกต่างของระดับอินซูลินในผู้ป่วยทั้งสามกลุ่ม (p -value 0.02) คือ ผู้ที่มีระดับ RBP4 สูงจะมีระดับอินซูลินเพิ่มขึ้นตามลำดับ ค่าเฉลี่ยของระดับ HOMA-1IR คือ 2.2 ในกลุ่มที่ 1, 2.3 ในกลุ่มที่ 2 และ กลุ่มที่ 3 ระดับ HOMA-1IR มีความแตกต่างกันตามระดับ RBP4 (p -value 0.02) โดยผู้ที่มีระดับ RBP4 สูงจะมีค่า HOMA-1IR ที่มากขึ้น ค่าเฉลี่ยของระดับ HOMA-2IR คือ 1.6 ในกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 และ 1.7 ในกลุ่มที่ 3 ระดับ HOMA-2IR ไม่แตกต่างกันระหว่าง RBP4 ทั้งสามกลุ่ม (p -value 0.08) ค่าเฉลี่ยของระดับ HOMA-%B คือ 2.9 ในกลุ่มที่ 1, 3.0 ในกลุ่มที่ 2 และ 3.1 ในกลุ่มที่ 3 ระดับ HOMA-%B มีความแตกต่างกันตามระดับ RBP4 (p -value 0.01) ค่าเฉลี่ยของระดับ QUICKI คือ 0.4 ในประชากรทั้งสามกลุ่ม

ระดับไขมันในเลือด จากการผลการศึกษาพบว่าระดับไขมันในเลือดบางชนิดมีความแตกต่างกันตามการจำแนกตามระดับ RBP4 เป็นสามกลุ่ม ได้แก่ ค่าเฉลี่ยของระดับคอเลสเตอรอลคือ 228

มก./คต. ในกลุ่มที่ 1, 239 มก./คต. ในกลุ่มที่ 2 และ 235 มก./คต. ในกลุ่มที่ 3 โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value 0.03) ค่าเฉลี่ยของระดับเอชดีแอลคือ 53 มก./คต. ในกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 และ 51 มก./คต. ในกลุ่มที่ 3 ไม่พบความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม (p -value 0.07) ค่าเฉลี่ยของระดับไตรกลีเซอไรด์คือ 183 มก./คต. ในกลุ่มที่ 1, 225 มก./คต. ในกลุ่มที่ 2 และ 245 มก./คต. ในกลุ่มที่ 3 โดยมีความแตกต่างกันในผู้ป่วยสามกลุ่ม (p -value <0.001) โดยผู้ที่มีระดับ RBP4 สูงจะมีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงขึ้น ค่าเฉลี่ยของระดับแอลดีแอลคือ 138 มก./คต. ในกลุ่มที่ 1, 141 มก./คต. ในกลุ่มที่ 2 และ 135 มก./คต. ในกลุ่มที่ 3 ไม่มีความแตกต่างกัน (p -value 0.23) ค่าเฉลี่ยของระดับไตรกลีเซอไรด์/เอชดีแอลคือ 3.7 ในกลุ่มที่ 1, 5.1 ในกลุ่มที่ 2 และ 5.7 ในกลุ่มที่ 3 โดยมีความแตกต่างกันตามระดับ RBP4 (p -value <0.001) คือผู้ที่มีระดับ RBP4 สูง จะมีระดับไตรกลีเซอไรด์/เอชดีแอลสูงกว่ากลุ่มที่มีระดับต่ำกว่า



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4 แสดงคุณลักษณะประชากร โดยจัดผู้ป่วยเป็นสามกลุ่มตามระดับ RBP4

ข้อมูล	RBP4 (ไมโครกรัม/มล.)			p-value [#]
	กลุ่มที่ 1 (จำนวน 178 คน) ≤31.0	กลุ่มที่ 2 (จำนวน 177 คน) 31.1-39.5	กลุ่มที่ 3 (จำนวน 177 คน) >39.5	
ข้อมูลพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)				
อายุ (ปี)	33 ± 6	32 ± 6	32 ± 6	0.66
จำนวนครั้งของการตั้งครรภ์	2 ± 1	2 ± 1	2 ± 1	0.30
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	57.1 ± 13.4	56.2 ± 10.8	55.8 ± 10.5	0.79
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร ²)	23.5 ± 5.1	23.1 ± 4.1	23.1 ± 4.2	0.94
น้ำหนักที่เพิ่มขึ้น (กิโลกรัม)	13.9 ± 5.4	15.0 ± 5.4	15.4 ± 4.9	0.01
ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์*				
อายุมากกว่า 30 ปี	117 (65.7)	110 (62.2)	116 (65.5)	0.73 ^b
ดัชนีมวลกายมากกว่า 27 กก./ม. ²	37 (20.8)	29 (16.4)	28 (15.8)	0.41 ^b
เคยเป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์	1 (0.6)	2 (1.1)	2 (1.1)	0.75 ^a
เคยคลอดบุตรน้ำหนักมากกว่า 4,000 กรัม	3 (1.7)	5 (2.8)	1 (0.6)	0.26 ^a
ประวัติครอบครัวเป็นเบาหวาน	62 (34.8)	62 (35.0)	49 (27.7)	0.24 ^a
เคยคลอดบุตรตายคลอด	2 (1.1)	3 (1.7)	1 (0.6)	0.60 ^b

ตารางที่ 4 (ต่อ) แสดงคุณลักษณะประชากร โดยจัดผู้ป่วยเป็นสามกลุ่มตามระดับ RBP4

ข้อมูล	RBP4 (ไมโครกรัม/มล.)			p-value [#]
	กลุ่มที่ 1 (จำนวน 178 คน) ≤31.0	กลุ่มที่ 2 (จำนวน 177 คน) 31.1-39.5	กลุ่มที่ 3 (จำนวน 177 คน) >39.5	
ระดับน้ำตาลก่อนและหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) (มก./ดล.)				
ชั่วโมงที่ 0	78 ± 13	78 ± 15	78 ± 13	0.84
ชั่วโมงที่ 1	166 ± 34	166 ± 38	165 ± 37	0.91
ชั่วโมงที่ 2	146 ± 37	148 ± 39	149 ± 36	0.76
ชั่วโมงที่ 3	119 ± 32	117 ± 35	116 ± 32	0.67
ดัชนีเกี่ยวกับภาวะดื้ออินซูลิน (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)				
อินซูลิน (ไมโครยูนิต/มล.)	10.9 ± 9.2	11.3 ± 6.1	11.6 ± 6.5	0.02
HOMA-1IR	2.2 ± 2.1	2.3 ± 1.5	2.3 ± 1.5	0.02
HOMA-2IR	1.6 ± 1.0	1.6 ± 0.9	1.7 ± 0.9	0.08
HOMA-%B	2.9 ± 2.2	3.0 ± 1.5	3.1 ± 1.6	0.01
QUICKI	0.35 ± 0.04	0.35 ± 0.04	0.36 ± 0.04	0.02
ระดับไขมันในเลือด (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) (มก./ดล.)				
คอเลสเตอรอล	228 ± 48	239 ± 43	235 ± 51	0.03
เอชดีแอล	53 ± 14	53 ± 13	51 ± 15	0.07
ไลโปโปรตีนชนิดที่ต่ำ	183 ± 64	225 ± 98	245 ± 90	<0.001
แอลดีแอล	138 ± 40	141 ± 40	135 ± 45	0.23
ไลโปโปรตีนชนิดที่ต่ำ/ เอชดีแอล	3.7 ± 1.8	5.1 ± 7.0	5.7 ± 3.9	<0.001

* นำเสนอด้วยจำนวน (ร้อยละ), a = Fisher's exact test, b = Chi-square test, # = Kruskal Wallis Test

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 กับปัจจัยต่างๆ

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 กับปัจจัยต่างๆ ได้ผลดังตารางที่ 5 และรูปที่ 12.1 ถึง 12.9 พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อระดับ RBP4 ไปในทิศทางเดียวกัน ได้แก่ น้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น ($R = 0.156$, p -value < 0.001), ระดับอินซูลินในกระแสเลือด ($R = 0.113$, p -value 0.01), HOMA-1IR ($R = 0.114$, p -value 0.01), HOMA-2IR ($R = 0.106$, p -value 0.02), HOMA-%B ($R = 0.115$, p -value 0.01), ไตรกลีเซอไรด์ ($R = 0.343$, p -value < 0.001) และ ไตรกลีเซอไรด์/เอชดีแอล ($R = 0.284$, p -value < 0.001) ส่วนปัจจัยที่มีผลต่อระดับ RBP4 ไปในทิศทางตรงกันข้ามกัน ได้แก่ ระดับ QUICKI ($R = -0.114$, p -value 0.01) และ ระดับเอชดีแอล ($R = -0.093$, p -value 0.03)



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

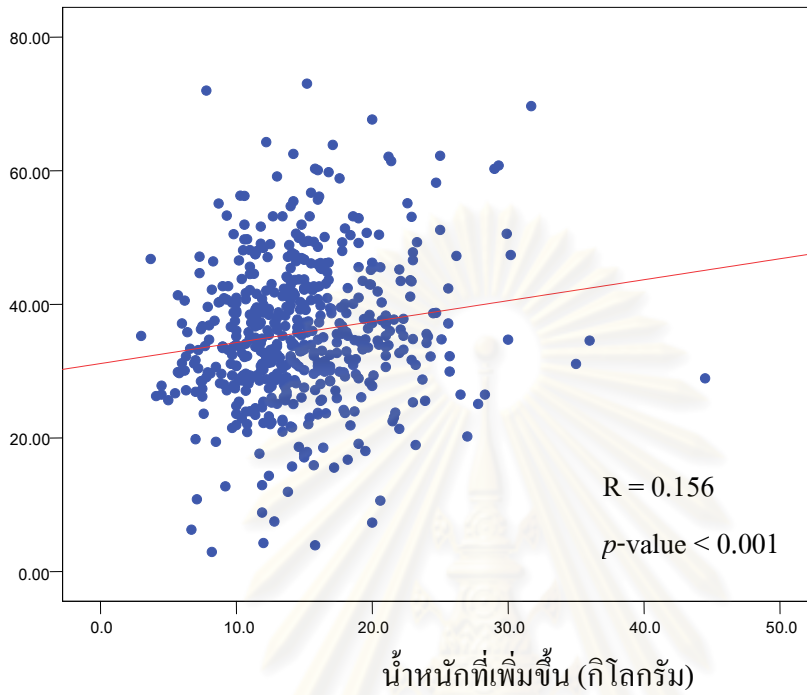
ตารางที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 กับปัจจัยต่างๆ

ปัจจัย	Spearman's rho	p-value
ข้อมูลประชากรพื้นฐาน		
อายุ (ปี)	0.000	0.99
จำนวนครั้งของการตั้งครรภ์	-0.001	0.98
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	-0.014	0.76
ค่าดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร ²)	-0.002	0.97
น้ำหนักที่เพิ่มขึ้น (กิโลกรัม)	0.156	<0.001*
อายุครรภ์ขณะเจาะเลือด (สัปดาห์)	-0.059	0.18
ระดับน้ำตาลก่อนและหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัม (มก./ดล.)		
ชั่วโมงที่ 0	0.017	0.70
ชั่วโมงที่ 1	-0.012	0.79
ชั่วโมงที่ 2	0.029	0.50
ชั่วโมงที่ 3	-0.029	0.51
ดัชนีเกี่ยวกับภาวะดื้ออินซูลิน		
อินซูลิน (ไมโครยูนิต/มล.)	0.113	0.01*
HOMA-1IR	0.114	0.01*
HOMA-2IR	0.106	0.02*
HOMA-%B	0.115	0.01*
QUICKI	-0.114	0.01*
ระดับไขมันในเลือด (มก./ดล.)		
คอเลสเตอรอล	0.077	0.08
เอชดีแอล	-0.093	0.03*
ไตรกลีเซอไรด์	0.343	<0.001*
แอลดีแอล	-0.021	0.63
ไตรกลีเซอไรด์ / เอชดีแอล	0.284	<0.001*

* มีนัยสำคัญทางสถิติ < 0.05

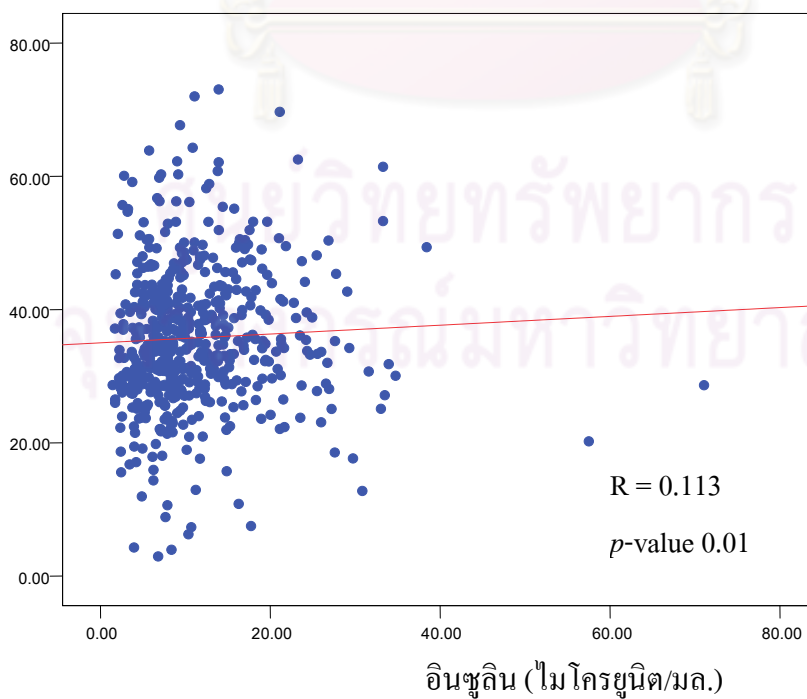
รูปที่ 12.1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 และน้ำหนักที่เพิ่มขึ้น

RBP4 (ไมโครกรัม/มล.)



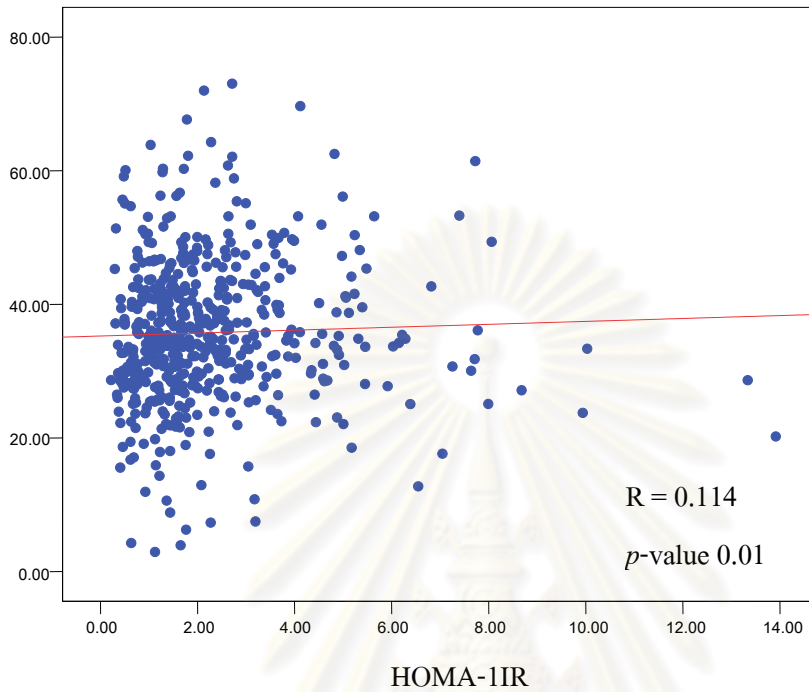
รูปที่ 12.2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 และระดับอินซูลิน

RBP4 (ไมโครกรัม/มล.)



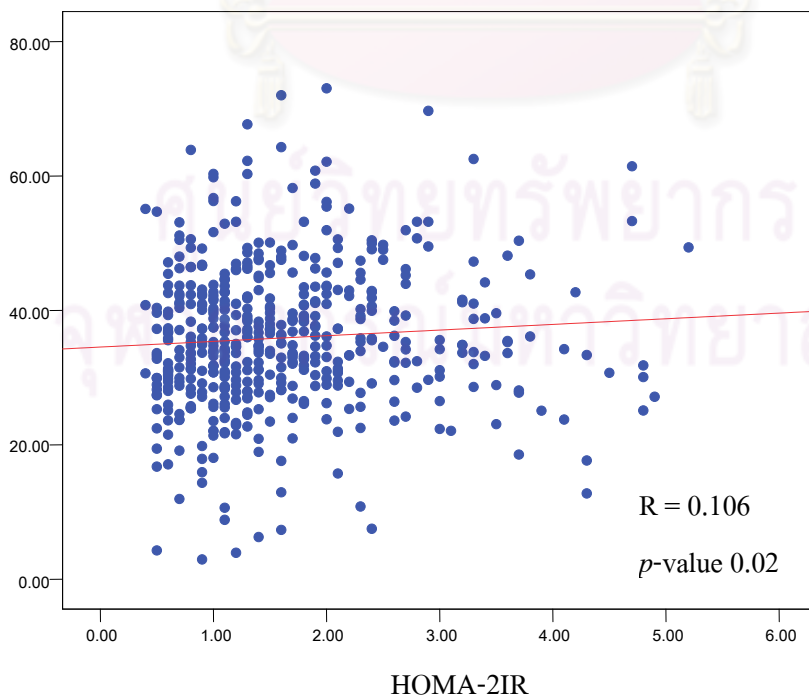
รูปที่ 12.3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 และ HOMA-1IR

RBP4 (ไมโครกรัม/มล.)



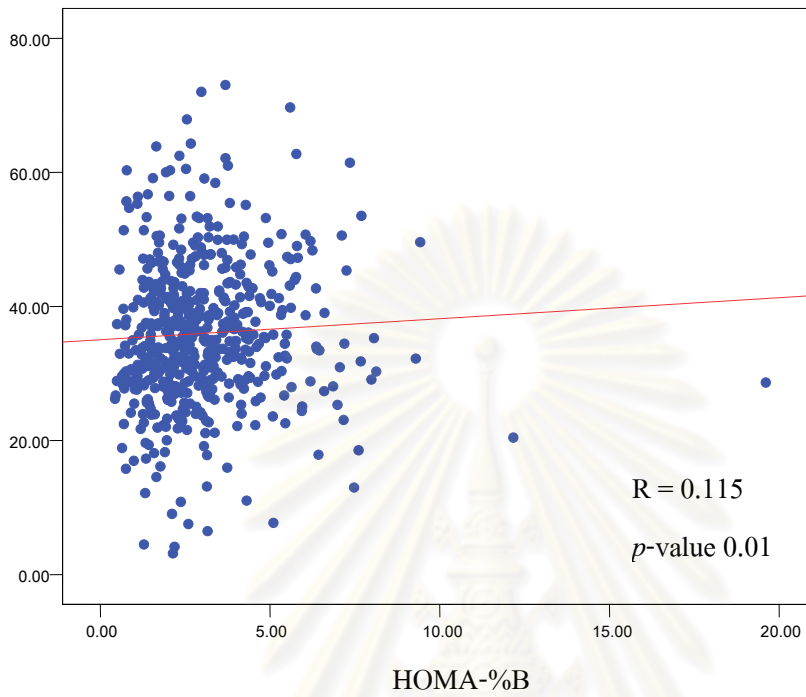
รูปที่ 12.4 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 และ HOMA-2IR

RBP4 (ไมโครกรัม/มล.)



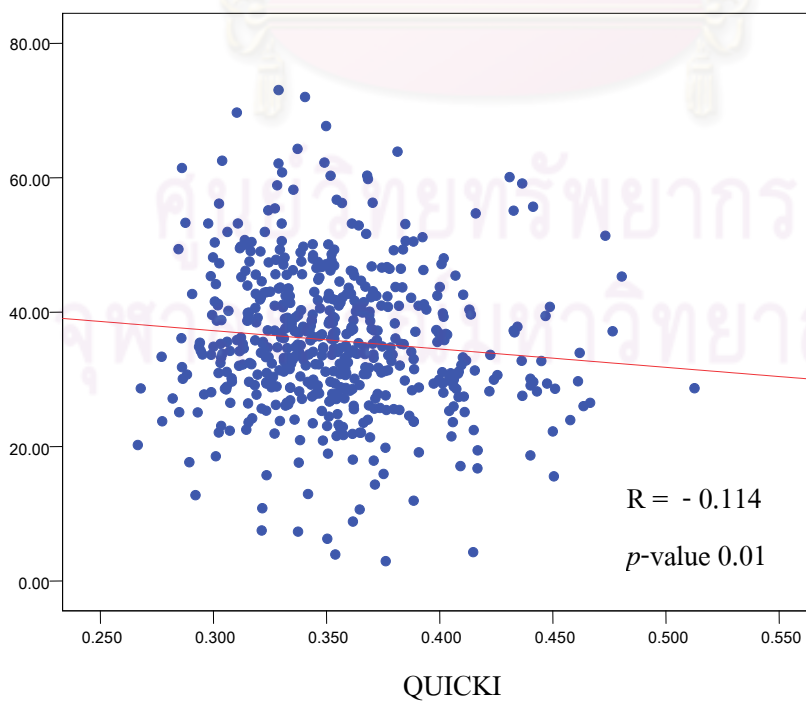
รูปที่ 12.5 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 และ HOMA-%B

RBP4 (ไมโครกรัม/มล.)



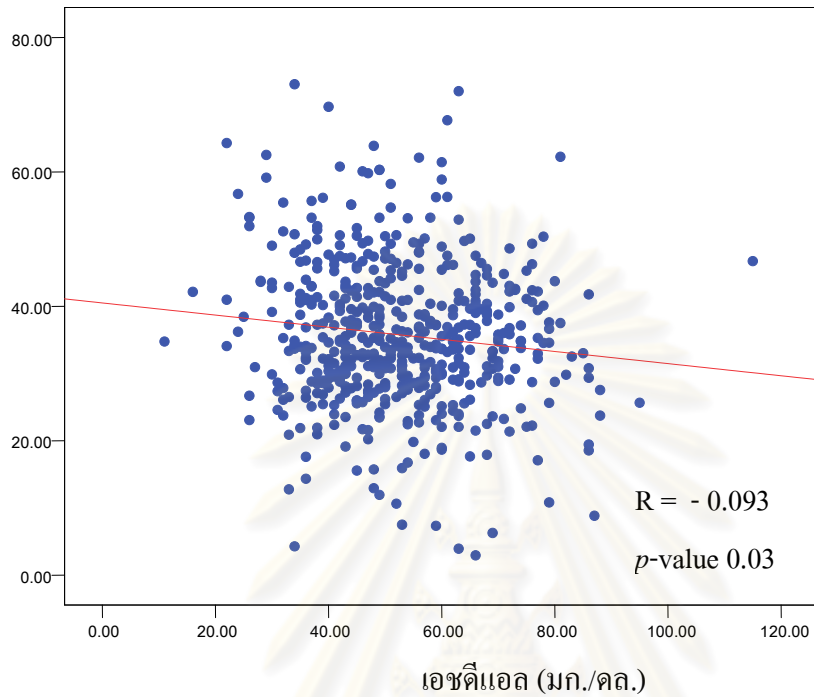
รูปที่ 12.6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 และ QUICKI

RBP4 (ไมโครกรัม/มล.)



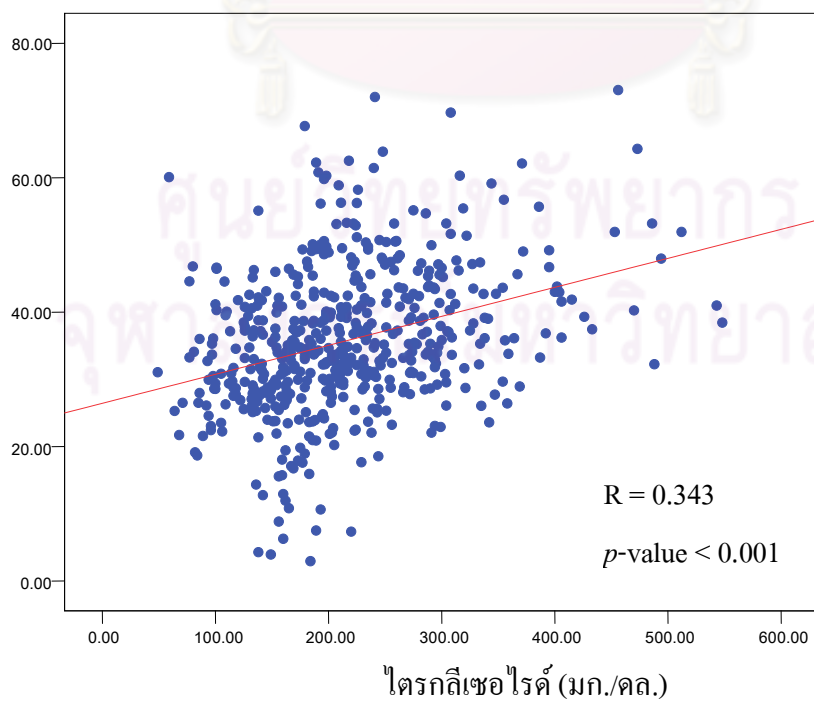
รูปที่ 12.7 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 และระดับเอชดีแอล

RBP4 (ไมโครกรัม/มล.)



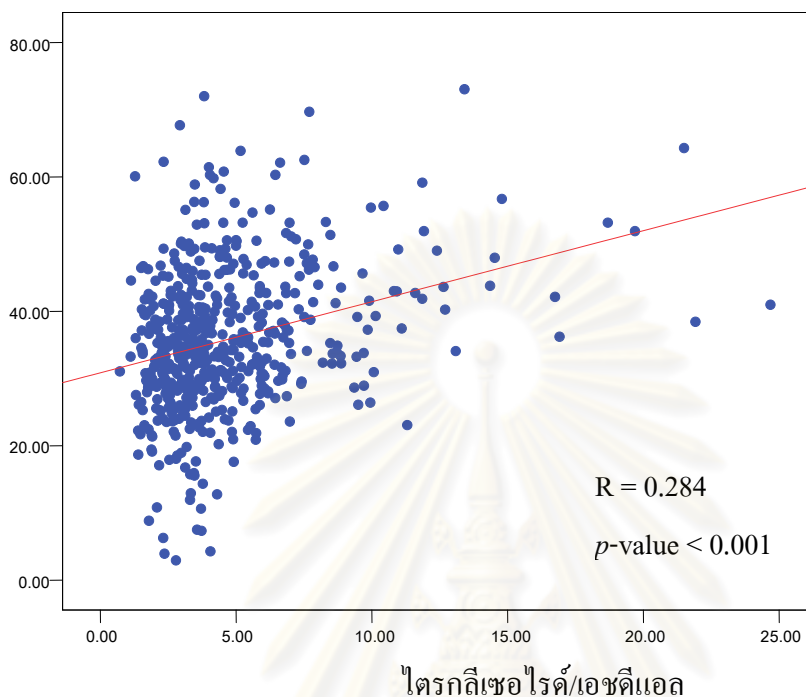
รูปที่ 12.8 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 และระดับไตรกลีเซอไรด์

RBP4 (ไมโครกรัม/มล.)



รูปที่ 12.9 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 และระดับไตรกลีเซอไรด์/เอชดีแอล

RBP4 (ไมโครกรัม/มล.)



เมื่อนำปัจจัยที่มีผลต่อระดับ RBP4 ได้แก่ น้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น ระดับอินซูลิน ระดับ HOMA-1IR, HOMA-2IR, HOMA-%B, QUICKI, เอชดีแอล ไตรกลีเซอไรด์ และไตรกลีเซอไรด์/เอชดีแอล มาวิเคราะห์ด้วยวิธี Stepwise linear regression แล้ว ได้ผลดังตารางที่ 6 พบว่า ระดับไตรกลีเซอไรด์มีความสัมพันธ์กับระดับ RBP4 มากที่สุด โดยมีความสัมพันธ์แบบแปรผันไปในทิศทางเดียวกัน

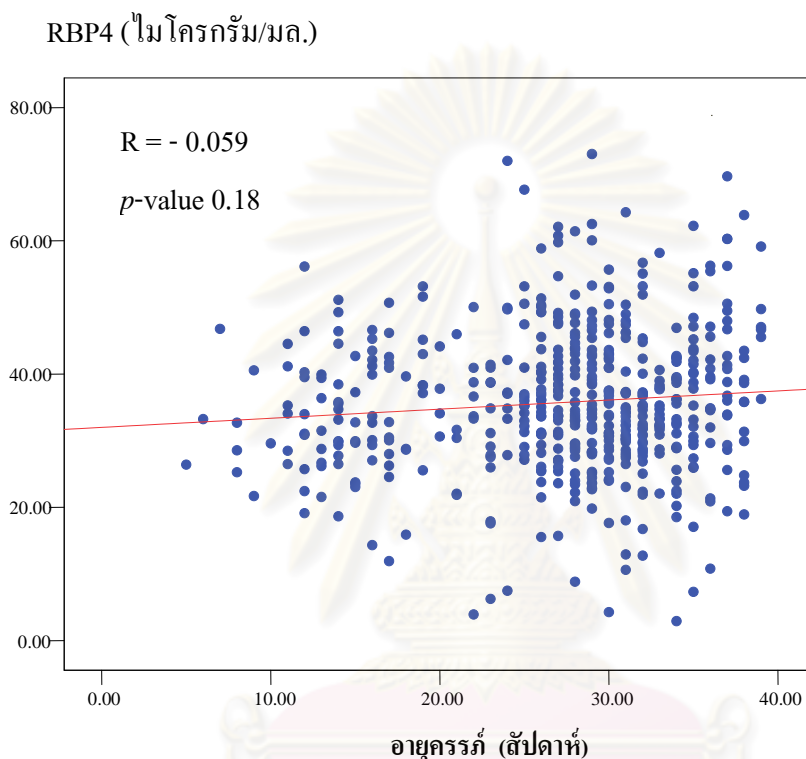
ตารางที่ 6 แสดง Stepwise linear regression

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	P-value
	B	SE	Beta		
(Constant)	26.430	1.235		21.399	
ไตรกลีเซอไรด์	0.043	0.005	0.331	8.079	<0.001

R = 0.343

จากการผลการศึกษา ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 และอายุครรภ์ขณะเจาะเลือด ดังรูปที่ 13

รูปที่ 13 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 และอายุครรภ์



ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 กับผลของตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก

ผลการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 กับผลของตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก แสดงในตารางที่ 7

เมื่อแบ่งประชากรศึกษาเป็นสามกลุ่มตามระดับ RBP4 และปรับปัจจัยที่อาจมีผลกระทบต่อระดับ RBP4 ได้แก่ อายุ จำนวนครั้งของการตั้งครรภ์ ดัชนีมวลกาย ระดับ HOMA 1IR น้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น และการเป็นหรือไม่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ พบว่า ประชากรที่มีระดับ RBP4 ในกลุ่มที่ 2 มีอัตราการเกิดโรคแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ในมารดาเพิ่มขึ้น 1.65 เท่า (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 1.05 ถึง 2.58 เท่า) เมื่อเปรียบเทียบกับประชากรในกลุ่มที่ 1 โดยเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value 0.03) ส่วนโรคแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ในทารกที่เกิดจากมารดาที่มีระดับ RBP4

ในกลุ่มที่ 3 มีอัตราการเกิดโรคแทรกซ้อนได้มากกว่าทารกที่เกิดจากมารดาที่มีระดับ RBP4 ในกลุ่มที่ 1 คิดเป็น 1.80 เท่า (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 1.04 ถึง 3.11 เท่า) (p -value 0.03) นอกจากนี้พบว่า โรคแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ของมารดาหรือทารกเพิ่มขึ้นชัดเจนเมื่อมีระดับ RBP4 สูงขึ้น กล่าวคือ ประชากรศึกษาที่มีระดับ RBP4 ในกลุ่มที่ 2 มีโรคแทรกซ้อนของมารดาหรือทารกเพิ่มขึ้น 1.86 เท่า (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 1.20 ถึง 2.89 เท่า) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ 1 (p -value 0.01) มารดาที่มีระดับ RBP4 ในกลุ่มที่ 3 มีโรคแทรกซ้อนของมารดาหรือทารกเพิ่มขึ้น 1.76 เท่า (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 1.14 ถึง 2.73 เท่า) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ 1 (p -value 0.01) และพบความแตกต่างของอัตราการเกิดโรคแทรกซ้อนของมารดาหรือทารกระหว่างระดับ RBP4 ทั้งสามกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ (p -value 0.02)



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 7 แสดงอัตราการเกิดข้อแทรกซ้อนของมารดาหรือทารก ต่อระดับ RBP4 ที่จำแนกเป็นสามกลุ่ม

	กลุ่มที่ 1 จำนวน 178 คน ≤ 31.0	กลุ่มที่ 2 จำนวน 177 คน 31.1 - 39.5	กลุ่มที่ 3 จำนวน 177 คน > 39.5	กลุ่มที่ 2 เทียบกับ กลุ่มที่ 1 <i>p</i> -value	กลุ่มที่ 3 เทียบกับ กลุ่มที่ 1 <i>p</i> -value	<i>p</i> -value
โรคแทรกซ้อนของมารดา						
จำนวน (ร้อยละ)	64 (36.0)	81 (45.8)	74 (41.8)			
Unadjusted OR (95% CI)	ค่าเปรียบเทียบ	1.50 (0.98 – 2.30)	1.28 (0.83 – 1.96)	0.06	0.26	0.17
Adjusted OR [#] (95% CI)	ค่าเปรียบเทียบ	1.65 (1.05 – 2.58)	1.26 (0.81 – 1.97)	0.03	0.31	
โรคแทรกซ้อนของทารก						
จำนวน (ร้อยละ)	27 (15.2)	35 (19.8)	43 (24.3)			
Unadjusted OR (95% CI)	ค่าเปรียบเทียบ	1.38 (0.79 – 2.39)	1.79 (1.05 – 3.06)	0.25	0.03	0.10
Adjusted OR [#] (95% CI)	ค่าเปรียบเทียบ	1.41 (0.80 – 2.48)	1.80 (1.04 – 3.11)	0.23	0.03	
โรคแทรกซ้อนของมารดาหรือทารก						
จำนวน (ร้อยละ)	76 (42.7)	98 (55.3)	99 (55.9)			
Unadjusted OR (95% CI)	ค่าเปรียบเทียบ	1.66 (1.09 – 2.53)	1.70 (1.12 – 2.59)	0.02	0.01	0.02
Adjusted OR [#] (95% CI)	ค่าเปรียบเทียบ	1.86 (1.20 – 2.89)	1.76 (1.14 – 2.73)	0.01	0.01	

ปรับข้อมูลด้วยปัจจัยดังนี้ ได้แก่ อายุ จำนวนครั้งของการตั้งครรภ์ คั่งนิมมวลกาย ระดับ HOMA 1IR น้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น และการเป็นหรือไม่เป็นโรคเบาหวาน
ขณะตั้งครรภ์, OR = Odds ratio

เมื่อแยกวิเคราะห์เฉพาะกลุ่มประชากรที่ไม่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (ระดับน้ำตาลในเลือดหลังรับประทานกลูโคส 100 กรัมอยู่ในเกณฑ์ปกติ) จำนวน 361 ราย พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 กับผลของตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก แสดงในตารางที่ 8

เมื่อแบ่งประชากรศึกษาเป็นสามกลุ่มตามระดับ RBP4 และปรับปัจจัยที่อาจมีผลกระทบต่อระดับ RBP4 ได้แก่ อายุ จำนวนครั้งของการตั้งครรภ์ ดัชนีมวลกาย ระดับ HOMA 1IR น้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น และการเป็นหรือไม่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ พบว่า ประชากรที่มีระดับ RBP4 ในกลุ่มที่ 2 มีอัตราการเกิดโรคแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ในมารดาเพิ่มขึ้น 1.90 เท่า (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 1.07 ถึง 3.36 เท่า) เมื่อเปรียบเทียบกับประชากรในกลุ่มที่ 1 โดยเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value 0.03) นอกจากนี้ พบว่า โรคแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ของมารดาหรือทารกเพิ่มขึ้นชัดเจนเมื่อมีระดับ RBP4 สูงขึ้น กล่าวคือ ประชากรศึกษาที่มีระดับ RBP4 ในกลุ่มที่ 2 มีโรคแทรกซ้อนของมารดาหรือทารกเพิ่มขึ้น 1.75 เท่า (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 1.02 ถึง 3.03 เท่า) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ 1 (p -value 0.04) มารดาที่มีระดับ RBP4 ในกลุ่มที่ 3 มีโรคแทรกซ้อนของมารดาหรือทารกเพิ่มขึ้น 1.79 เท่า (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 1.02 ถึง 3.12 เท่า) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ 1 (p -value 0.04)

ตารางที่ 8 แสดงอัตราการเกิดข้อแทรกซ้อนของมารดาหรือทารกในประชากรที่ไม่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ต่อระดับ RBP4 ที่จำแนกเป็นสามกลุ่ม

	กลุ่มที่ 1 จำนวน 121 คน ≤ 31.0	กลุ่มที่ 2 จำนวน 120 คน 31.1 - 39.5	กลุ่มที่ 3 จำนวน 120 คน > 39.5	กลุ่มที่ 2 เทียบกับ กลุ่มที่ 1 <i>p</i> -value	กลุ่มที่ 3 เทียบกับ กลุ่มที่ 1 <i>p</i> -value	<i>p</i> -value
โรคแทรกซ้อนของมารดา						
จำนวน (ร้อยละ)	38 (31.40)	51 (42.50)	47 (39.17)			
Unadjusted OR (95% CI)	Reference	1.61 (0.95 – 2.74)	1.41 (0.83 – 2.39)	0.08	0.21	0.19
Adjusted OR [#] (95% CI)	Reference	1.90 (1.07 – 3.36)	1.56 (0.87 – 2.78)	0.03	0.14	
โรคแทรกซ้อนของทารก						
จำนวน (ร้อยละ)	15 (12.40)	20 (16.67)	31 (25.83)			
Unadjusted OR (95% CI)	Reference	1.41 (0.69 – 2.91)	2.46 (1.25 – 4.85)	0.35	0.01	0.02
Adjusted OR [#] (95% CI)	Reference	1.26 (0.59 – 2.70)	1.95 (0.94 – 4.04)	0.56	0.07	
โรคแทรกซ้อนของมารดาหรือทารก						
จำนวน (ร้อยละ)	47 (38.84)	61 (50.83)	64 (53.33)			
Unadjusted OR (95% CI)	Reference	1.63 (0.98 – 2.72)	1.80 (1.08 – 3.00)	0.06	0.03	0.06
Adjusted OR [#] (95% CI)	Reference	1.75 (1.02 – 3.03)	1.79 (1.02 – 3.12)	0.04	0.04	

ปรับข้อมูลด้วยปัจจัยดังนี้ ได้แก่ อายุ จำนวนครั้งของการตั้งครรภ์ คีซนิมวलय ระดับ HOMA 1IR น้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น, OR = Odds ratio

บทที่ 5

อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ก่อให้เกิดผลกระทบต่อการตั้งครรภ์ ทั้งในมารดาและทารกในครรภ์หลายประการ ยกตัวอย่างเช่น ภาวะน้ำตาลในเลือดของทารกต่ำ ภาวะแคลเซียมในเลือดของทารกต่ำ ภาวะเม็ดเลือดแดงมากผิดปกติ ภาวะตัวเหลือง ภาวะการหายใจผิดปกติ การบาดเจ็บจากการคลอด ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบในทารกที่เกิดจากมารดาที่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ หรือความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์ ครรภ์เป็นพิษ การเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ภาวะครรภ์แฝดน้ำ และการผ่าตัดคลอดฉุกเฉินในมารดา ปัจจุบันอัตราการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์เพิ่มขึ้นทั่วโลก รวมถึงในประเทศไทยด้วย ก่อให้เกิดปัญหาที่สำคัญทางสาธารณสุข

การตั้งครรภ์โดยทั่วไป ร่างกายจะมีภาวะคืออินซูลินเพิ่มขึ้นตามอายุครรภ์ที่เพิ่มขึ้น จากฮอร์โมนต่างๆที่หลั่งออกมามากขึ้นขณะตั้งครรภ์ และจาก adipokines ที่หลั่งออกมาจากเนื้อเยื่อไขมันที่มีปริมาณเพิ่มขึ้นขณะตั้งครรภ์ สาเหตุที่โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์นั้น สาเหตุหลัก เกิดจากภาวะคืออินซูลิน (26-32) ภาวะแทรกซ้อนที่มีหลักฐานมากที่สุด ได้แก่ การที่ทารกมีน้ำหนักตัวมาก การคลอดยาก ความเสี่ยงในการผ่าตัดท้องคลอด ภาวะครรภ์เป็นพิษ ความดันโลหิตสูงระหว่างการตั้งครรภ์ หรือระดับน้ำตาลในเลือดทารกต่ำ

RBP4 เป็นโปรตีนตัวหนึ่งที่หลั่งออกมาจากตับและเนื้อเยื่อไขมัน ระดับ RBP4 ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นในผู้ที่มีภาวะคืออินซูลิน RBP4 ออกฤทธิ์ส่งผลต่อเมตาบอลิซึมของกลูโคส ด้วยกลไกหลัก 3 ประการต่ออวัยวะ 3 แห่ง ได้แก่ ที่เนื้อเยื่อไขมัน กล้ามเนื้อลาย และตับ ที่เนื้อเยื่อไขมันนั้น RBP4 ทำให้ GLUT4 ลดลง ส่งผลให้การนำน้ำตาลกลูโคสกลับเข้าเซลล์เนื้อเยื่อไขมันลดลง จากการศึกษา พบว่า หนูที่ขาดยีน RBP4 มีความคงทนต่ออินซูลินดีขึ้น และหนูที่ได้รับสาร retinoid fenretimide ซึ่งเพิ่มการขับออกของ RBP4 และทำให้ระดับ RBP4 ลดลง จะมีภาวะคืออินซูลินดีขึ้นเช่นกัน ส่วนที่กล้ามเนื้อลายนั้น RBP4 สามารถลดการทำงานของเอนไซม์ PI-3 kinase และลดกระบวนการ phosphorylation ของ insulin receptor substrate-1 ส่งผลให้การออกฤทธิ์ของอินซูลินบกพร่องไป สำหรับที่ตับ RBP4 จะเพิ่มการสร้างน้ำตาลกลูโคสด้วยการเพิ่มเอนไซม์ PEPCK (56) กลไกดังกล่าวเป็นกลไกสำคัญที่อธิบายถึงความสัมพันธ์ของ RBP4 ต่อภาวะคืออินซูลิน ซึ่งพบว่า

ประชากรที่มีระดับ RBP สูง จะมีความสัมพันธ์กับภาวะดื้ออินซูลิน และการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อย่างชัดเจน (57)

ดังนั้น RBP4 น่าจะเป็นตัวบ่งชี้ของภาวะดื้ออินซูลินชนิดใหม่ที่ถูกค้นพบจากเนื้อเยื่อไขมัน และอาจจะสามารถนำมาช่วยในการทำนายการเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ในหญิงที่มีความเสี่ยงในการเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ได้ จากการศึกษาที่พบว่าหญิงตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงในการเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (ระดับน้ำตาลที่ 1 ชั่วโมงหลังรับประทานน้ำตาลกลูโคส 50 กรัม มีค่ามากกว่า 130 มก./ดล.) มีภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ทั้งของตนเองหรือของบุตรเพิ่มขึ้น เมื่อมีระดับ RBP4 สูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งทารกในครรภ์มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนเพิ่มขึ้นเกือบถึง 2 เท่าเมื่อเทียบกับทารกในครรภ์ที่เกิดจากมารดาที่มีระดับ RBP4 ไม่สูง การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 และผลของการตั้งครรภ์ในหญิงมีครรภ์ที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ จากการศึกษาที่ผ่านมาในอดีต ได้มีการศึกษาระดับ RBP4 ต่อการเกิดโรคความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ (78) ทำการศึกษาในหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์จำนวน 12 คน และหญิงตั้งครรภ์ความดันโลหิตปกติจำนวน 11 คน พบว่ากลุ่มที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ มีระดับ RBP4 สูงกว่ากลุ่มที่ความดันโลหิตปกติอย่างมีนัยสำคัญ คือ 50.2 ± 8.45 ไมโครกรัม/มล. และ 40.27 ± 5.30 ไมโครกรัม/มล. ตามลำดับ ($P < 0.01$) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง RBP4 และการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ พบว่าผลการศึกษายังขัดแย้งกันอยู่ กล่าวคือ การศึกษาหนึ่ง (79) ทำการศึกษาในหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะครรภ์เป็นพิษจำนวน 26 คน เปรียบเทียบกับหญิงตั้งครรภ์ปกติจำนวน 27 คน พบว่ากลุ่มที่มีภาวะครรภ์เป็นพิษมีระดับ RBP4 สูงกว่ากลุ่มตั้งครรภ์ปกติ อย่างมีนัยสำคัญ ($P = 0.007$) ต่างจากอีกการศึกษาหนึ่ง (80) ที่ไม่พบความสัมพันธ์ของระดับ RBP4 กับการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ จากการศึกษาทั้งสองการศึกษา (78, 79) อธิบายเหตุผลที่ RBP4 เกี่ยวข้องกับความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ และภาวะครรภ์เป็นพิษ ผ่านทางกลไกการดื้ออินซูลิน ดังนั้นการศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาแรกที่ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 ต่อผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารกในหญิงมีครรภ์ที่มีความเสี่ยงในการเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ และพบว่าระดับ RBP4 ที่สูงขึ้น มีผลต่อภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์และการคลอดต่อมารดาและทารกมากขึ้น

ในการศึกษานี้ พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 กับตัวบ่งชี้ภาวะดื้ออินซูลิน คือ ระดับ RBP4 มีความสัมพันธ์แบบแปรผันตามกับระดับอินซูลิน HOMA 1IR ระดับไขมันคอเลสเตอรอล ไตรกลีเซอไรด์ และไตรกลีเซอไรด์/เอชดีแอล และมีความสัมพันธ์แบบแปรผกผันกับระดับ QUICKI ซึ่งทั้งหมดสอดคล้องกับภาวะดื้ออินซูลินที่มากขึ้น ผลการศึกษานี้คล้ายคลึงกับการศึกษาที่ผ่านมาของ

Graham และคณะ (57) ที่พบความสัมพันธ์ไปในทิศทางเดียวกันระหว่างระดับ RBP4 กับระดับอินซูลินและไตรกลีเซอไรด์ และสอดคล้องกับการศึกษาของ Kim (70) และ Krzyzanowska (71) ที่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 กับ HOMA-IR และระดับอินซูลิน ส่วนการศึกษาบางการศึกษา (72, 80) ซึ่งเป็นการศึกษาขนาดเล็ก ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง RBP4 กับตัวบ่งชี้ภาวะดื้ออินซูลินและระดับไขมัน จากผลการศึกษาโดยรวม สรุปได้ว่า RBP4 มีความสัมพันธ์กับภาวะดื้ออินซูลินจริง โดยยืนยันจากความสัมพันธ์กับระดับไขมัน ระดับอินซูลิน และ ค่าบ่งชี้ภาวะดื้ออินซูลินชนิดต่างๆ ไม่ว่าจะเป็น HOMA-IR หรือ QUICKI

การศึกษาส่วนใหญ่ (69-72) พบว่าหญิงที่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีระดับ RBP4 สูงกว่าหญิงมีครรภ์ปกติ แตกต่างจากผลการศึกษาครั้งนี้และของ Tepper และคณะ (73) ที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 กับการเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ซึ่งผลดังกล่าวสอดคล้องกับ adipokines ชนิดอื่นๆ ที่แม้จะมีการศึกษาชัดเจนว่า adipokines เหล่านี้มีผลต่อภาวะดื้ออินซูลิน แต่กลับให้ผลที่ขัดแย้งกันอยู่ในแต่ละการศึกษาในแง่ของ ระดับ adipokines ในหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (81) สารตัวแรกที่ถูกค้นพบและมีการศึกษากันมากคือ leptin ซึ่งมีบทบาทในการหลั่งอินซูลิน การนำกลูโคสกลับไปใช้ การสร้างไกลโคเจน พบว่าหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีรายงานทั้งระดับ leptin ที่เพิ่มขึ้น คงที่ และลดลง แตกต่างกันตามอายุครรภ์ที่จะเล็อด สารตัวที่สองคือ adiponectin ซึ่งแตกต่างจาก adipokines ชนิดอื่น คือ เมื่อมีภาวะดื้ออินซูลิน ระดับ adiponectin จะลดลง หญิงตั้งครรภ์ที่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีระดับ adiponectin ที่ลดลง ส่วน resistin ซึ่งเป็นฮอร์โมนตัวใหม่ที่ถูกค้นพบมาไม่นานนัก พบว่ามีอยู่มากที่เม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์และแมคโครฟาจ มีผลต่อความคงทนของกลูโคส พบว่าระดับ resistin มีรายงานทั้งเพิ่มขึ้น คงที่ หรือลดลงก็ได้ในหญิงที่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ สำหรับ visfatin ซึ่งพบมากที่เนื้อเยื่อไขมันใต้ชั้นผิวหนัง พบว่ามีหน้าที่คล้ายอินซูลิน สามารถช่วยให้ความไวต่ออินซูลินดีขึ้นได้ขณะตั้งครรภ์ไตรมาสที่สองและสาม ระดับของ visfatin ในหญิงที่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีทั้งลดลงและเพิ่มขึ้น แตกต่างกันตามการศึกษา นอกเหนือจาก adipokines แล้ว ยังมีไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ได้แก่ tumor necrosis factor- α และ interleukin-6 พบว่าสารสองตัวนี้มี เมื่อมีระดับสูงจะสัมพันธ์กับภาวะดื้ออินซูลินที่แย่งขณะตั้งครรภ์ หญิงที่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์จะมีสารสองตัวนี้สูงขึ้น กระตุ้นให้เกิดระดับน้ำตาลในเลือดสูง และยังพบมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะครรภ์เป็นพิษด้วย เพราะฉะนั้นจะเห็นว่า ระดับของ adipokines แต่ละชนิด ไม่ว่าจะเป็น RBP4, leptin, resistin หรือ visfatin มีทั้งระดับเพิ่มขึ้น คงที่ และลดลงในหญิงมีครรภ์ที่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ สาเหตุที่ระดับ adipokines ในกระแสเลือดแตกต่างกันอาจเป็นเพราะระยะเวลาการเจาะเลือดแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา เพราะอายุครรภ์ที่แตกต่างกันมีผลต่อระดับ adipokines ที่ต่างกัน

อีกสาเหตุหนึ่งนี้อาจอธิบายได้ว่าทำไมการศึกษานี้จึงไม่พบว่ากลุ่มหญิงมีครรภ์ที่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีระดับ RBP4 สูงกว่ากลุ่มหญิงมีครรภ์ปกติ อาจเป็นเพราะประชากรที่เลือกเข้ามาศึกษาของการศึกษานี้เป็นหญิงมีครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ คือ ระดับน้ำตาลที่ 1 ชั่วโมงหลังรับประทานน้ำตาลกลูโคส 50 กรัม มีค่ามากกว่า 130 มก./ดล. ไม่ใช่กลุ่มควบคุมจริงๆ เหมือนในการศึกษาที่ผ่านมา ทำให้เห็นผลความแตกต่างระหว่างระดับ RBP4 ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่ชัดเจน

การฉีดอินซูลินส่งผลให้การสร้าง RBP4 ออกมาในกระแสเลือดลดลง โดยมีการศึกษา (82) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 จำนวน 7 คน เปรียบเทียบกับคนปกติที่น้ำหนักใกล้เคียงกันจำนวน 7 คน โดยให้ผู้ป่วยเบาหวานเจาะเลือดตรวจระดับ RBP4 สองช่วง คือช่วงที่ได้รับอินซูลิน และช่วงที่หยุดอินซูลิน พบว่าขณะที่ได้รับยาฉีดอินซูลิน อัตราการสร้าง RBP4 ต่ำกว่า และระดับ RBP4 ต่ำกว่าขณะหยุดยาอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.005$) ผลของยาอินซูลินต่อ RBP4 มีเพียงการศึกษาเดียว ถึงแม้ว่ายังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่สอง หรือผู้ป่วยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ แต่ผลการศึกษาที่น่าจะสามารถนำไปประยุกต์ใช้ด้วยกันได้

การศึกษานี้มีข้อจำกัดอยู่บางประการ ได้แก่ ประการแรก คือ การศึกษานี้ไม่ได้ศึกษาหญิงมีครรภ์ปกติ (ระดับน้ำตาลในเลือดที่ 1 ชั่วโมง หลังรับประทานน้ำตาลกลูโคส 50 กรัม มีค่าน้อยกว่า 130 มก./ดล.) ทำให้ไม่ทราบผลของ RBP4 ในประชากรกลุ่มนี้ว่าจะคล้ายคลึงกับหญิงมีครรภ์ที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์หรือไม่ ประการที่สอง คือ การควบคุมเบาหวานที่ดีด้วยการควบคุมอาหารและการฉีดอินซูลินก็ส่งผลให้ภาวะแทรกซ้อนของมารดาและทารกในครรภ์ดีขึ้นได้ เพราะฉะนั้นอาจทำให้ผลการศึกษากวกรบกววนจากการรักษาได้ในกลุ่มที่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ อย่างไรก็ตาม ผู้ทำการวิจัยได้แยกวิเคราะห์เฉพาะหญิงมีครรภ์ที่ไม่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (กลุ่มที่ระดับน้ำตาลปกติหลังรับประทานน้ำตาลกลูโคส 100 กรัม) ซึ่งเป็นกลุ่มที่ไม่ได้ควบคุมอาหาร และไม่ได้รับการฉีดอินซูลิน จากผลการศึกษาที่ยังคงพบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ RBP4 และภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์อยู่ดี จากจุดนี้เองจะเห็นว่า ระดับ RBP4 ที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ที่สูงขึ้น ไม่ว่าหญิงตั้งครรภ์นั้นจะเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์หรือไม่ก็ตาม น่าจะสรุปได้ว่า ผลการตั้งครรภ์ที่มีภาวะแทรกซ้อนมากขึ้นทั้งในมารดาและทารกเป็นผลจากภาวะคืออินซูลินโดยตรง มากกว่าจะเป็นผลจากระดับน้ำตาลในเลือด

ข้อสรุปจากการศึกษานี้ คือ RBP4 เป็นตัวชี้บ่งที่ดีตัวหนึ่งในการนำมาช่วยทำนายผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารกในหญิงมีครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ และสามารถเป็นตัวชี้บ่งการเกิดภาวะคีโตนินได้ดี RBP4 อาจมีบทบาทสำคัญในการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่จะช่วยทำนายภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ นอกจากระดับน้ำตาลในเลือด การทราบตั้งแต่ระยะแรกว่าผู้ป่วยรายใดเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์และการคลอด จะเป็นข้อมูลที่สำคัญต่อทั้งผู้ป่วยและบุคลากรทางสาธารณสุขที่จะช่วยให้มีการติดตามการดูแลรักษาอย่างใกล้ชิดเพื่อป้องกันหรือลดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวได้



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

- [1] National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. **Diabetes** 1979;28:1039-57.
- [2] Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. **Diabetes Care** 1998 Aug;21 Suppl 2: B161-7.
- [3] American Diabetes Association. Position statement : Gestational diabetes mellitus. **Diabetes Care** 1986:430-1.
- [4] Amankwah KS, Prentice RL, Fleury FJ. The incidence of gestational diabetes. **Obstet Gynecol** 1997 Apr;49(4):497-8.
- [5] Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. **Am J Obstet Gynecol** 1982 Dec 1;;144(7):768-73.
- [6] Mestman JH. Outcome of diabetes screening in pregnancy and perinatal morbidity in infants of mothers with mild impairment in glucose tolerance. **Diabetes Care** 1980 May-Jun;3(3):447-52.
- [7] O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the Oral Glucose Tolerance Test in Pregnancy. **Diabetes** 1964 May-Jun;13:278-85.
- [8] Forsbach G, Contreras-Soto JJ, Fong G, Flores G, Moreno O. Prevalence of gestational diabetes and macrosomic newborns in a Mexican population. **Diabetes Care** 1988 Mar;11(3):235-8.
- [9] Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. **Obstet Gynecol** 1989 Apr;73(4):557-61.
- [10] Ahkter J, Qureshi R, Rahim F, Moosvi S, Rehman A, Jabbar A, et al. Diabetes in pregnancy in Pakistani women: prevalence and complications in an indigenous south Asian community. **Diabet Med** 1996 Feb;13(2):189-91.

- [11] Naylor CD, Sermer M, Chen E, Farine D. Selective screening for gestational diabetes mellitus. Toronto Trihospital Gestational Diabetes Project Investigators. **N Engl J Med** 1997 Nov 27;337(22):1591-6.
- [12] Deerochanawong C, Putiyanun C, Wongsuryrat M, Serirat S, Jinayon P. Comparison of National Diabetes Data Group and World Health Organization criteria for detecting gestational diabetes mellitus. **Diabetologia** 1996 Sep;39(9):1070-3.
- [13] Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, Hamman RF, McDuffie RS. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. **Diabetes Care** 2005 Mar;28(3):579-84.
- [14] Boriboonhirunsarn D, Talungjit P, Sunsaneevithayakul P, Sirisomboon R. Adverse pregnancy outcomes in gestational diabetes mellitus. **J Med Assoc Thai** 2006 Oct;89 Suppl 4:S23-8.
- [15] Ju H, Rumbold AR, Willson KJ, Crowther CA. Borderline gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes. **BMC Pregnancy Childbirth** 2008;8:31.
- [16] Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. **Am J Obstet Gynecol** 2005 Apr;192(4):989-97.
- [17] Shand AW, Bell JC, McElduff A, Morris J, Roberts CL. Outcomes of pregnancies in women with pre-gestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus; a population-based study in New South Wales, Australia, 1998-2002. **Diabet Med** 2008 Jun;25(6):708-15.
- [18] Pettitt DJ, Baird HR, Aleck KA, Bennett PH, Knowler WC. Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. **N Engl J Med** 1983 Feb 3;308(5):242-5.
- [19] Silverman BL, Rizzo T, Green OC, Cho NH, Winter RJ, Ogata ES, et al. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. **Diabetes** 1991 Dec;40 Suppl 2:121-5.
- [20] Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. **Diabetes Care** 2002 Oct;25(10):1862-8.

- [21] American Diabetes Association : Position statement gestational diabetes mellitus. **Diabetes Care** 2002;25(suppl 1):94-6.
- [22] Berkus MD, Langer O. Glucose tolerance test: degree of glucose abnormality correlates with neonatal outcome. **Obstet Gynecol** 1993 Mar;81(3):344-8.
- [23] Lindsay MK, Graves W, Klein L. The relationship of one abnormal glucose tolerance test value and pregnancy complications. **Obstet Gynecol** 1989 Jan;73(1):103-6.
- [24] Nordin NM, Wei JW, Naing NN, Symonds EM. Comparison of maternal-fetal outcomes in gestational diabetes and lesser degrees of glucose intolerance. **J Obstet Gynaecol Res** 2006 Feb;32(1):107-14.
- [25] Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. **J Clin Invest** 2005 Mar;115(3):485-91.
- [26] Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. **J Nutr** 2003 May;133(5 Suppl 2):1674S-83S
- [27] Berkowitz KM. Insulin resistance and preeclampsia. **Clin Perinatol** 1998 Dec;25(4):873-85.
- [28] Seely EW, Solomon CG. Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension. **J Clin Endocrinol Metab** 2003 Jun;88(6):2393-8.
- [29] Tian L, Shen H, Lu Q, Norman RJ, Wang J. Insulin resistance increases the risk of spontaneous abortion after assisted reproduction technology treatment. **J Clin Endocrinol Metab** 2007 Apr;92(4):1430-3.
- [30] Solomon CG, Seely EW. Brief review: hypertension in pregnancy : a manifestation of the insulin resistance syndrome? **Hypertension** 2001 Feb;37(2):232-9.
- [31] Bjercke S, Dale PO, Tanbo T, Storeng R, Ertzeid G, Abyholm T. Impact of insulin resistance on pregnancy complications and outcome in women with polycystic ovary syndrome. **Gynecol Obstet Invest** 2002;54(2):94-8.
- [32] Yamada H, Hirayama Kato E, Tsuruga R, Ebina Y, Kobashi G, Sagawa T, et al. Insulin response patterns contribute to different perinatal risks in gestational diabetes. **Gynecol Obstet Invest** 2001;51(2):103-9.

- [33] Khovidhunkit W, Radarit, Tharavanij T, Somprasit C, Sritipsukho S, Vongthavaravat V, et al. Homeostasis model assessment as a novel predictor of adverse neonatal outcomes in pregnant women. Manuscript submitted.
- [34] Khovidhunkit W, Radarit, Vongthavaravat V. Assessment of insulin resistance in pregnant women to predict adverse pregnancy outcomes. 90th Annual Meeting of the Endocrine Society, San Francisco, CA, USA, June 2008.
- [35] Milner RD, Hill DJ. Fetal growth control: the role of insulin and related peptides. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1984 Oct;21(4):415-33.
- [36] Widness JA, Schwartz HC, Thompson D, King KC, Kahn CB, Oh W, et al. Glycohemoglobin (HbA1c): a predictor of birth weight in infants of diabetic mothers. **J Pediatr** 1978 Jan;92(1):8-12.
- [37] Smith BT, Giroud CJ, Robert M, Avery ME. Insulin antagonism of cortisol action on lecithin synthesis by cultured fetal lung cells. **J Pediatr** 1975 Dec;87(6 Pt 1):953-5.
- [38] Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. **BMJ** 1988 Nov 19;297(6659):1304-8.
- [39] Galic S, Oakhill J, Steinberg G. Adipose tissue as an endocrine organ. **Molecular and Cellular Endocrinology** 2010;316:129-39.
- [40] Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. **J Clin Endocrinol Metab** 2008 Nov;93(11 Suppl 1):S64-73.
- [41] Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. **Mol Med** 2008 Nov-Dec;14(11-12):741-51.
- [42] Goodman DS. Plasma retinol-binding protein. In: Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS (eds) *The Retinoids* New York: **Academic Press** 1984;2:41-88.
- [43] Zanotti G, Berni R. Plasma retinol-binding protein: structure and interactions with retinol, retinoids, and transthyretin. **Vitam Horm** 2004;69:271-95.
- [44] Soprano DR, Blaner WS. Plasma retinol-binding protein. In: Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS (eds.). *The Retinoids, Biology, Chemistry and Medicine* New York: **Raven Press** 1994:257-82.

- [45] Jaworowski A, Fang Z, Khong TF, Augusteyn RC. Protein synthesis and secretion by cultured retinal pigment epithelia. **Biochim Biophys Acta** 1995 Aug 17;1245(1):121-9.
- [46] Ong DE, Davis JT, O'Day WT, Bok D. Synthesis and secretion of retinol-binding protein and transthyretin by cultured retinal pigment epithelium. **Biochemistry** 1994 Feb 22;33(7):1835-42.
- [47] Schreiber G. The evolution of transthyretin synthesis in the choroid plexus. **Clin Chem Lab Med** 2002 Dec;40(12):1200-10.
- [48] Newcomer ME, Ong DE. Plasma retinol binding protein: structure and function of the prototypic lipocalin. **Biochim Biophys Acta** 2000 Oct 18;1482(1-2):57-64.
- [49] Monaco HL. The transthyretin-retinol-binding protein complex. **Biochim Biophys Acta** 2000 Oct 18;1482(1-2):65-72.
- [50] Raghu P, Sivakumar B. Interactions amongst plasma retinol-binding protein, transthyretin and their ligands: implications in vitamin A homeostasis and transthyretin amyloidosis. **Biochim Biophys Acta** 2004 Dec 1;1703(1):1-9.
- [51] Noi N. Retinol-binding protein: mediators of retinoid action. **Biochem J** 2000;348 481-95.
- [52] Kawaguchi R, Yu J, Honda J, Hu J, Whitelegge J, Ping P, et al. A membrane receptor for retinol binding protein mediates cellular uptake of vitamin A. **Science** 2007 Feb 9;315(5813):820-5.
- [53] Matsuo T, Matsuo N, Shiraga F, Koide N. Familial retinol-binding-protein deficiency. **Lancet** 1987 Aug 15;2(8555):402-3.
- [54] Attard-Montalto S, Evans N, Sherwood RA. Carotenaemia with low vitamin A levels and low retinol-binding protein. **J Inherit Metab Dis** 1992;15(6):929-30.
- [55] Seeliger MW, Biesalski HK, Wissinger B, Gollnick H, Gielen S, Frank J, et al. Phenotype in retinol deficiency due to a hereditary defect in retinol binding protein synthesis. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 1999 Jan;40(1):3-11.
- [56] Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. **Nature** 2005 Jul 21;436(7049):356-62.

- [57] Graham TE, Yang Q, Bluher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. **N Engl J Med** 2006 Jun 15;354(24):2552-63.
- [58] Folli C, Calderone V, Ottonello S, Bolchi A, Zanotti G, Stoppini M, et al. Identification, retinoid binding, and x-ray analysis of a human retinol-binding protein. **Proc Natl Acad Sci U S A** 2001 Mar 27;98(7):3710-5.
- [59] Folli C, Calderone V, Ramazzina I, Zanotti G, Berni R. Ligand binding and structural analysis of a human putative cellular retinol-binding protein. **J Biol Chem** 2002 Nov 1;277(44):41970-7.
- [60] Degroot LJ, Jameson JL, Kretser D, Grossman AB, Marshall J, C., Melmed S, et al. **Endocrinology fifth edition**. 2006.
- [61] DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. **Diabetes Rev** 1997;5:171-269.
- [62] Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action implications for insulin resistance and diabetes mellitus. **N Engl J Med** 1999;341:248-57.
- [63] Abel ED, Peroni O, Kim JK, Kim YB, Boss O, Hadro E, et al. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. **Nature** 2001 Feb 8;409(6821):729-33.
- [64] Wolf G. Serum retinol-binding protein: a link between obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes. **Nutr Rev** 2007 May;65(5):251-6.
- [65] Cho YM, Youn BS, Lee H, Lee N, Min SS, Kwak SH, et al. Plasma retinol-binding protein-4 concentrations are elevated in human subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. **Diabetes Care** 2006 Nov;29(11):2457-61.
- [66] Giacoia GP. Concentration of serum prealbumin and retinol-binding proteins during pregnancy. **South Med J** 1984 Oct;77(10):1261-3.
- [67] Sapin V, Alexandre MC, Chaib S, Bournazeau JA, Sauvant P, Borel P, et al. Effect of vitamin A status at the end of term pregnancy on the saturation of retinol binding protein with retinol. **Am J Clin Nutr** 2000 Feb;71(2):537-43.

- [78] Inoue S, Takamoto N, Akahori Y, Masumoto A, Nakatsukasa H, Msuyama H, et al. Elevated level of serum retinol-binding protein 4 in pregnancy-induced hypertension. **J Obstet Gynaecol Res** 2009 Apr;35(2):293-300.
- [79] Shangguan X, Liu F, Wang H, He J, Dong M. Alterations in serum adipocyte fatty acid binding protein and retinol binding protein-4 in normal pregnancy and preeclampsia. **Clin Chim Acta** 2009 Sep;407(1-2):58-61.
- [80] Stepan H, Ebert T, Schrey S, Reisenbuchler C, Bluhner M, Stumvoll M, et al. Preliminary report: Serum levels of retinol-binding protein 4 in preeclampsia. **Metabolism** 2009 Mar;58(3):275-7.
- [81] Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies. **Reprod Sci** 2009 Oct;16(10):921-37.
- [82] Jourdan M, Jaleel A, Karakelides H, Ford GC, Kahn BB, Nair KS. Impact of type 1 diabetes and insulin treatment on plasma levels and fractional synthesis rate of retinol-binding protein 4. **J Clin Endocrinol Metab** 2009 Dec;94(12):5125-30.



ภาคผนวก

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

เลขที่..... ID

แบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย

เรื่อง การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับเรตินอลบายต์ดิงโปรตีนโพร์ กับผลของการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก
ในหญิงมีครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเบาหวานขณะตั้งครรภ์

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป

1. เลขที่โรงพยาบาล.....
2. อายุ ปี

HN

AGE

ส่วนที่ 2 ข้อมูลเกี่ยวกับการตั้งครรภ์

1. จำนวนการตั้งครรภ์.....ครั้ง
 - 1.1 คลอดครบกำหนด.....ครั้ง
 - 1.2 คลอดก่อนกำหนด.....ครั้ง
 - 1.3 แท้ง.....ครั้ง
2. อายุครรภ์สัปดาห์

GRAVIDA

FULLTERM

PRIMIE

ABORTION

GATEST

ส่วนที่ 3 ข้อมูลส่วนตัว

1. โรคประจำตัว

- | | | |
|------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| 1.1 โรคเบาหวาน | <input type="checkbox"/> 1. ไม่มี | <input type="checkbox"/> 2. มี |
| 1.2 โรคความดันโลหิตสูง | <input type="checkbox"/> 1. ไม่มี | <input type="checkbox"/> 2. มี |
| 1.3 โรคไขมันในเลือดสูง | <input type="checkbox"/> 1. ไม่มี | <input type="checkbox"/> 2. มี |
| 1.4 โรคหัวใจ | <input type="checkbox"/> 1. ไม่มี | <input type="checkbox"/> 2. มี |
| 1.5 โรคสมอง | <input type="checkbox"/> 1. ไม่มี | <input type="checkbox"/> 2. มี |
| 1.6 โรคตับ | <input type="checkbox"/> 1. ไม่มี | <input type="checkbox"/> 2. มี |
| 1.7 โรคไต | <input type="checkbox"/> 1. ไม่มี | <input type="checkbox"/> 2. มี |
| 1.8 โรคไทรอยด์ | <input type="checkbox"/> 1. ไม่มี | <input type="checkbox"/> 2. มี |
| 1.9 โรคมะเร็ง | <input type="checkbox"/> 1. ไม่มี | <input type="checkbox"/> 2. มี |
| 1.10 โรคกระดูกและข้อ | <input type="checkbox"/> 1. ไม่มี | <input type="checkbox"/> 2. มี |

DM

HT

DLP

HEART

CNS

LIVER

KIDNEY

THYROID

CANCER

ORTHO

1.11 โรคเลือด	<input type="checkbox"/> 1. ไม่มี	<input type="checkbox"/> 2. มี	HEMATO	
1.12 โรคปอด	<input type="checkbox"/> 1. ไม่มี	<input type="checkbox"/> 2. มี	CHEST	
1.13 โรคทางเดินอาหาร	<input type="checkbox"/> 1. ไม่มี	<input type="checkbox"/> 2. มี	GI	
1.14 โรคติดเชื้อ	<input type="checkbox"/> 1. ไม่มี	<input type="checkbox"/> 2. มี	INFECT	
2. ประวัติการผ่าตัด	<input type="checkbox"/> 1. ไม่มี	<input type="checkbox"/> 2. มี	SURGERY	
3. ดื่มสุรา	<input type="checkbox"/> 1. ไม่ดื่มเลย	<input type="checkbox"/> 2. เคยดื่มแต่หยุดแล้ว	<input type="checkbox"/> 3. ยังดื่มอยู่	ALCOHOL
4. สูบบุหรี่	<input type="checkbox"/> 1. ไม่สูบเลย	<input type="checkbox"/> 2. เคยสูบแต่หยุดแล้ว	<input type="checkbox"/> 3. ยังสูบบุหรี่อยู่	SMOKE
5. น้ำหนักตัวก่อนตั้งครรภ์.....กิโลกรัม			BW	
6. ส่วนสูง.....เซนติเมตร			HEIGHT	

ส่วนที่ 4 ประวัติครอบครัว

1. โรคเบาหวานในครอบครัว	<input type="checkbox"/> 1. ไม่มี	<input type="checkbox"/> 2. มี	FHxDM
2. โรคหัวใจและหลอดเลือดในครอบครัว	<input type="checkbox"/> 1. ไม่มี	<input type="checkbox"/> 2. มี	FHxCVS

ส่วนที่ 5 ข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงต่อโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์

1. อายุมากกว่า 30 ปี	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่	AGE>30
2. อ้วน (BMI > 27 kg/m ²)	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่	OBESE
3. เบาหวานในครรภ์ก่อนหน้านี	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่	HxGDM
4. บุตรเคยน้ำหนักมากกว่า 4,000 กรัม	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่	HxMACRO
5. ประวัติพ่อแม่พี่น้องเป็นเบาหวาน	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่	FHxDMI st
6. เคยคลอดทารกผิดปกติหรือตายคลอด	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่	HxANOM

ส่วนที่ 6 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. OGTT				
1.1 ที่ 0 ชั่วโมง	≥ 95	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่	OGTT 0
1.2 ที่ 1 ชั่วโมง	≥ 180	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่	OGTT 1
1.3 ที่ 2 ชั่วโมง	≥ 155	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่	OGTT 2
1.4 ที่ 3 ชั่วโมง	≥ 140	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่	OGTT 3
1.5 ผิดปกติจำนวน.....ค่า				OGTT TOTAL

2. การวินิจฉัย					DIAGNOSIS
<input type="checkbox"/> 1. GDM					
<input type="checkbox"/> 2. Gestational impaired glucose tolerance					
<input type="checkbox"/> 3. Normal					
3. ระดับ Fasting plasma insulin.....mU/L					INSULIN
4. ระดับ lipid profile					
2.1 Total cholesterol.....mg/dl					CHOL
2.2 HDL cholesterol.....mg/dl					HDL
2.3 Triglyceride.....mg/dl					TG
2.4 LDL cholesterol.....mg/dl					LDL
3. HbA1C.....%					HbA1C
4. Retinol binding protein 4.....µg/ml					RBP4
ส่วนที่ 7 ข้อมูลการรักษาเบาหวาน	<input type="checkbox"/> 1. คุมอาหาร	<input type="checkbox"/> 2. ฉีดอินซูลิน			TREAT
ส่วนที่ 8 ข้อมูลการคลอด					
1. อายุครรภ์วันคลอด.....สัปดาห์					GAEND
2. น้ำหนักก่อนคลอด.....กิโลกรัม					BWEND
3. น้ำหนักมารดาที่ขึ้นระหว่างตั้งครรภ์.....กิโลกรัม					WTGAIN
4. วิธีการคลอด					DELIVERY
<input type="checkbox"/> 1. Normal labour	<input type="checkbox"/> 2. Forceps				
<input type="checkbox"/> 3. Vacuum	<input type="checkbox"/> 4. Cesarean section				
5. ภาวะแทรกซ้อนของมารดา					
5.1 Abortion	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่			ABORTION
5.2 Mild preeclampsia	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่			MILDPE
5.3 Severe preeclampsia	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่			SEVEREPE
5.4 Polyhydramnios	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่			POLYHYD
5.5 PROM	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่			PROM
5.6 Placenta previa	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่			PREVIA
5.7 Abruptio placentae	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่			ABRUPTIO
5.8 Stillbirth	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่			STILLBIRTH

6. น้ำหนักแรกคลอดของทารก.....กรัม			FETALWT
7. APGAR score			
7.1 1 นาที.....คะแนน			APGAR1
7.2 5 นาที.....คะแนน			APGAR5
8. ภาวะแทรกซ้อนของทารก			
8.1 Macrosomia	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่	MACRO
8.2 Low birth weight	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่	LBW
8.3 Prematurity	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่	PREMATURE
8.4 RDS	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่	RDS
8.5 Fetal hypoxia	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่	HYPOXIA
8.6 Transient tachypnea	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่	TACHYPNEA
8.7 Shoulder dystocia	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่	DYSTOCIA
8.8 Birth injury	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่	INJURY
8.9 Hypothermia	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่	HYPOTHER
8.10 Hyperbilirubinemia	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่	HYPERBILI
8.11 Polycythemia	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่	POLYCYT
8.12 Hypoglycemia	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่	HYPOGLY
8.13 Hypocalcemia	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่	HYPOCAL
8.14 Cardiomyopathy	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่	CARDIO
8.15 Congenital malformations	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่	MALFORM
8.16 Fetal death	<input type="checkbox"/> 1. ใช่	<input type="checkbox"/> 2. ไม่ใช่	FDEATH

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ข้อมูลส่วนตัว

ชื่อ	นางพร้อมพรรณ พฤกษากร
วันเดือนปีเกิด	30 มิถุนายน พ.ศ. 2523 จังหวัดกรุงเทพมหานคร
สถานภาพ	สมรส

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

ระดับมัธยมศึกษาตอนปลาย โรงเรียนมงฟอร์ตวิทยาลัย	2538-2541
ระดับอุดมศึกษา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	2541-2547
ปฏิบัติงานแพทย์เพิ่มพูนทักษะที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่	2547-2548
แพทย์ใช้ทุน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	2548-2551
แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาวิชาต่อม ไร้ท่อและเมตาบอลิซึม	2551-2553
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	

ประวัติกิจกรรมและรางวัลที่เคยได้รับ

รางวัลเรียนดีเหรียญทองแดง นักศึกษาแพทย์ชั้นปีที่ 1 ถึง 6	2541-2547
รางวัลคะแนนสูงสุด นักศึกษาแพทย์ชั้นปีที่ 6	2547
เกียรติคุณอันดับหนึ่ง เหรียญทอง แพทยศาสตร์บัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	2547

ปริญญาและประกาศนียบัตร

แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรติคุณอันดับหนึ่ง) มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	2547
วุฒิปัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์	2551