

การศึกษาตัวบ่งชี้ไกลโคซีเลชันในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีพยาธิสภาพที่ไต

พิมพ์ภา ราชขวัญ¹, จินดารัตน์ ตระกูลทอง², วิสุทธิ์ กังวานตระกูล², ลิมทอง พรหมดี^{2*}

¹โรงพยาบาลพุทธชินราช จังหวัดพิษณุโลก

²สาขาวิชาเทคนิคการแพทย์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Glycosylation Index in Type 2 Diabetic Patients with Nephropathy

Pimpa Ratchawan¹, Jindarat Trakulthong², Wisut Kangwantrakul², Limthong Promdee^{2*}

¹Buddhachinnaratana Hospital, Pitsanulok Province

²Division of Medical Technology, Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University

หลักการและวัตถุประสงค์: ตัวบ่งชี้ไกลโคซีเลชัน (glycosylation index) ได้จากการคำนวณระดับกลูโคส (BG) ฟรุกโตซามีน (F) และฮีโมโกลบินเอวีนซี (HbA_{1c}) ของคนไข้แต่ละรายในกลุ่มประชากรที่ศึกษา ที่ประกอบด้วยตัวชี้วัด 3 ค่า คือ glycosylation gap (GG), Hemoglobin Glycation Index (HGI) และ Fructosamine Glycation Index (FGI) การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบตัวบ่งชี้ไกลโคซีเลชันในคนไข้เบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคแทรกซ้อนที่ไตเทียบกับคนไข้เบาหวานที่ไตทำงานปกติ

วิธีการศึกษา: ตัวอย่างในการศึกษาเป็นคนไข้เบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 104 ราย เป็นชาย 36 ราย หญิง 67 ราย ที่เข้ารับการรักษาที่คลินิกเบาหวานโรงพยาบาลพุทธชินราช จังหวัดพิษณุโลก การแบ่งกลุ่มความรุนแรงของโรคไตใช้ผลการตรวจวัด microalbuminuria (MAU) ที่ตรวจจากตัวอย่างปัสสาวะที่เก็บแบบสุ่ม และแบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ no nephropathy 57 ราย, microalbuminuria 29 ราย และ advanced nephropathy 18 ราย

ผลการศึกษา: ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนในกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดพบว่า มีค่า HbA_{1c} = 7.9±1.7%, F = 279±69 mol/L, BG = 7.0±1.9 μmol/L, GG = 0.0±2.37, HGI = -0.23±1.47 และ FGI = -0.21±63 เมื่อศึกษาในระดับตัวบ่งชี้ไกลโคซีเลชันพบว่ากลุ่ม advanced nephropathy มีค่า GG = 0.55±0.8, HGI = 0.70±1.5, และ HbA_{1c} = 9.0±1.8 มีค่าแตกต่างจากกลุ่ม no nephropathy และ microalbuminuria อย่างมีนัยสำคัญ (P < 0.05)

สรุป: ค่า GG และ HGI มีค่าเพิ่มขึ้นตามความรุนแรงของโรคสอดคล้องกับผล HbA_{1c}

Background and objective: Glycosylation index is composed of glycosylation gap (GG), hemoglobin glycation index (HGI), fructosamine glycation index (FGI). The indices are index calculated based on blood glucose (BG), fructosamine (F), and glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}). The purpose of this study was to compare these indices in type 2 diabetic patients (T2DM) with various of nephropathy.

Methods: HbA_{1c}, BG and F were obtained from 104 T2DM patients (37 males, 67 females) at a single clinical visit at Buddhachinnaratana Hospital, Pitsanulok. The stages of nephropathy was divided into 3 groups according to albuminuria level; no nephropathy (n = 57), microalbuminuria (n = 29), and advanced nephropathy (n = 18).

Results: Mean±SD HbA_{1c} = 7.9±1.7%, F = 279±69 mol/L, BG = 7.0±1.9 μmol/L, GG = 0.0±2.37, HGI = -0.23±1.47, FGI = -0.21±63 were found in all subjects. Mean GG (0.55±0.8), HGI (0.70±1.5), and HbA_{1c} (9.0±1.8%) in patients with advanced nephropathy was significantly different from those with no nephropathy and microalbuminuria (P < 0.05)

Conclusions: Increasing levels of HbA_{1c} corresponds with worsening nephropathy in T2DM.

Keywords: Glycosylation index; type 2 diabetes mellitus; Microalbuminuria; Nephropathy

คำสำคัญ: ตัวบ่งชี้ภาวะไกลโคซีเลชั่น; เบาหวานชนิดที่ 2, ไตผิดปกติ, ภาวะอัลบูมินในปัสสาวะ

ศรีนครินทร์เวชสาร 2553; 25(4): 280-6 • Srinagarind Med J 2010; 25(4): 280-6

บทนำ

เบาหวานเป็นโรคที่มีการดำเนินของโรคนาน โรคแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในโรคเบาหวานมีหลายอย่าง เช่น โรคตา โรคไต โรคระบบประสาท การเกิดโรคแทรกซ้อนเหล่านี้มักพบร่วมกับมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง การตรวจวัดระดับน้ำตาลในห้องปฏิบัติการมีการตรวจวัดสามการทดสอบคือ การตรวจวัดไกลโคเซียมโกลบิน (HbA_{1c}) การตรวจวัดฟรุกโตซามีน (fructosamine; F) และการตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือด (blood glucose; BG) เนื่องจากมีรายงานว่าระดับ HbA_{1c} ที่เพิ่มสูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดโรคแทรกซ้อน จึงใช้ตรวจวัดระดับ HbA_{1c} เพื่อบอกการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด

เนื่องจากคนไข้แต่ละรายมีความแตกต่างระหว่างบุคคล ซึ่งสามารถพบได้จากการตรวจวัดระดับ HbA_{1c} เปรียบเทียบกันระหว่างคนที่ เป็นและไม่ใช่เบาหวาน โดยพบว่าระดับ HbA_{1c} มีค่าแตกต่างกันถึงแม้ว่ามีระดับน้ำตาลในเลือดใกล้เคียงกัน ได้มีความพยายามอธิบายความแตกต่างระหว่างบุคคลในคนไข้เบาหวานโดยใช้ค่า HbA_{1c} จากการศึกษาของ Hempt และคณะ² ได้เสนอวิธีการทางสถิติเพื่ออธิบายความแตกต่างของค่า HbA_{1c} ระหว่างบุคคลโดยใช้ค่าเฉลี่ยการตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือดเรียกว่า hemoglobin glycation index (HGI) จากความสัมพันธ์ดังกล่าวสามารถประมาณการเกิดไกลโคเซียมโกลบินได้จากค่าเฉลี่ยระดับน้ำตาลในเลือด ต่อมา Cohen และคณะ³ ได้ใช้แนวคิดจากความสัมพันธ์ดังกล่าวเพื่อประเมินการเกิด ไกลโคเซียมโกลบินจากค่าฟรุกโตซามีน เรียกว่า glycosylation gap (GG) โดยค่า GG ได้จากค่าของ HbA_{1c} ที่ตรวจวัดได้จริง (observed HbA_{1c}) และค่าที่เกิดจากการประมาณโดยใช้สมการ (predicted HbA_{1c})

ฟรุกโตซามีนเป็นสารที่เกิดขึ้นในขบวนการไกลโคเซชันของโปรตีนที่ไม่ใช่เอนไซม์ ซึ่งพบว่าระดับฟรุกโตซามีนมีความสัมพันธ์กับระดับน้ำตาลในเลือดและ HbA_{1c}^{4,5} เนื่องจากฟรุกโตซามีนเกิดขึ้นนอกเซลล์คล้ายกับน้ำตาลในเลือด แต่ตรงข้ามการเกิด HbA_{1c} ที่เกิดขึ้นในเซลล์ ดังนั้นการคิดคำนวณค่า GG น่าจะบอกความแตกต่างระหว่างการเกิดไกลโคเซชันในเซลล์และนอกเซลล์ได้ Chalaw และคณะ⁶ ได้เสนอความสัมพันธ์ของสมการที่เกิดจากการคำนวณโดยใช้ค่าฟรุกโตซามีนและน้ำตาลในเลือด เรียกว่า fructosamine glycation index (FGI)

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าได้มีการนำ glycosylation index ไม่ว่าจะ เป็น GG, HGI, FGI มาศึกษาความแปรปรวนที่เกิดขึ้นโดยเปรียบเทียบระหว่างค่าที่ตรวจวัดได้จริงและค่าที่เกิดจากการทำนายในคนไข้เบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งพบว่าค่า GG มีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อความรุนแรงของโรคแทรกซ้อนที่ใดเพิ่มขึ้น แต่ยังไม่มีการศึกษาไม่มากนักเกี่ยวกับ glycosylation index และความแปรปรวนในคนไข้เบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งเป็นที่น่าสนใจว่าค่า glycosylation index ที่พบในคนไข้เบาหวานชนิดที่ 1 และเบาหวานชนิดที่ 2 จะมีค่าแตกต่างกันหรือไม่ เนื่องจากการควบคุมระดับน้ำตาลในคนไข้เบาหวานชนิดที่ 1 จะมีความเคร่งครัดมากกว่า การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาระดับ glycosylation index ในคนไข้เบาหวานชนิดที่ 2 โดยเปรียบเทียบค่าระหว่างกลุ่มที่มีความรุนแรงของโรคไตต่างกัน

วิธีการศึกษา

กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาเป็นคนไข้เบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์แล้ว และเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลพุทธชินราช จังหวัดพิษณุโลก มาพบแพทย์ตามนัดทุก 2-3 เดือนในปี พ.ศ. 2549 การเลือกคนไข้เข้าร่วมโครงการเป็นการคัดเลือกแบบสุ่ม โดยเลือกจากรายที่แพทย์สั่งตรวจ BG, F, HbA_{1c} ครบทั้งสามการทดสอบ การตรวจวัดของคนไข้ในงานประจำที่อดอาหารข้ามคืนก่อนเจาะเลือด กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 104 ราย เป็นหญิง 67 ราย เป็นชาย 37 ราย อายุระหว่าง 29-80 ปี (เฉลี่ย 59 ปี) เป็นเบาหวานมานาน 3-18 ปี (เฉลี่ย 10 ปี) การศึกษาครั้งนี้ได้ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการทำวิจัยในมนุษย์มหาวิทยาลัยขอนแก่น

การตรวจวัด

การตรวจวัด HbA_{1c} ใช้เลือดรวมที่มี EDTA เป็นสารกันเลือดแข็ง การตรวจวัดใช้หลักการ ion-exchange chromatography ของบริษัท Biorad D-10 ในการศึกษาครั้งนี้พบว่ามีความสัมพันธ์กับความแปรปรวน (coefficient of variation; %CV) เท่ากับ 4.53 % สำหรับการตรวจวัดสารควบคุมช่วงค่า 4.7-7.0 % และมีค่า %CV เท่ากับ 4.53 % สำหรับการตรวจวัด

สารควบคุมช่วงค่า 8.0-12.0 % การตรวจวัดฟรุกโตซามีนใช้พลาสมาที่มี EDTA เป็นสารกันเลือดแข็ง การตรวจวัดใช้หลักการวัดความเข้มสีของ nitroblue tetrazolium ที่ถูกออกซิไดซ์ที่ความยาวคลื่น 546 นาโนเมตร โดยใช้ยาน้ำสำเร็จของบริษัท Roche Diagnostic (สวิสเซอร์แลนด์) ในการศึกษาครั้งนี้พบว่า %CV ในการตรวจวัดสารควบคุมช่วงค่า 263-380 $\mu\text{mol/L}$ และช่วงค่า 458-620 $\mu\text{mol/L}$ มีค่า 5.7 % และ 1.46 % ตามลำดับ ส่วนการตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือดใช้การวัดความเข้มสีแดงที่เกิดจากการทำปฏิกิริยาของเอนไซม์ที่ความยาวคลื่น 415 นาโนเมตร โดยใช้ยาน้ำสำเร็จของบริษัท Roche Diagnostic และตรวจวัดด้วยเครื่อง Hitachi 912 ผลการตรวจวัดด้วยสารควบคุมพบว่า %CV เท่ากับ 2.71 % และ 3.26 % ในช่วงค่า 4.4-5.5 และ 12.8-15.7 $\mu\text{mol/L}$ ส่วนการตรวจวัดระดับไมโครอัลบูมินเพื่อประเมินความรุนแรงของโรคไตนั้นใช้หลักการวัดความขุ่นที่เกิดจากปฏิกิริยา immunoturbidimetric method ด้วยเครื่อง Hitachi 912 ในตัวอย่างปัสสาวะที่เก็บแบบสุ่ม ผลการศึกษาพบ %CV เท่ากับ 6.4 และ 5.4 ในสารควบคุมช่วงค่า 27.2-35.2 mg/L และ 98.0-122.0 mg/L ตามลำดับ

การหาค่า Glycosylation index

การหาค่า GG ในการศึกษาครั้งนี้ทำตามวิธีการของ Cohen และคณะ³ ค่า GG เกิดจากความต่างของค่า observed $\text{HbA}_{1\text{C}}$ ที่ได้จากการตรวจวัด และค่า predicted $\text{HbA}_{1\text{C}}$ ที่ได้จากการถดถอยเชิงเส้นที่คำนวณจากค่า $\text{HbA}_{1\text{C}}$ และค่า F ของคนไข้แต่ละราย โดยใช้ค่า $\text{HbA}_{1\text{C}}$ ที่ได้จากการตรวจวัดแทนที่ในสมการแต่ละราย ดังนั้นค่า GG เกิดจาก $\text{observed HbA}_{1\text{C}} - \text{predicted HbA}_{1\text{C}}$ หาก GG มีค่าเป็นลบ หมายถึงว่า ค่าที่ได้จากการตรวจวัดมีค่าน้อยกว่าค่าที่ได้จากการคำนวณ ในทางตรงข้ามหาก GG มีค่าเป็นบวก แสดงให้เห็นว่าค่าที่ได้จากการตรวจวัดมีค่ามากกว่าค่าที่ได้จากการคำนวณ หาก GG มีค่าเท่ากับศูนย์แสดงว่าค่าที่ได้จากการคำนวณและการตรวจวัด

มีค่าเท่ากัน ซึ่งหมายถึงว่าค่า $\text{HbA}_{1\text{C}}$ และ F มีค่าสอดคล้องกัน ดังนั้นหาก $\text{HbA}_{1\text{C}}$ มีค่าสูงกว่า F ค่า GG มีแนวโน้มไปทางบวก ซึ่งหมายถึงว่าคนไข้รายนั้นมีโอกาสเกิดโรคแทรกซ้อนเพิ่มขึ้น

ส่วนค่า HGI คิดจากความต่างระหว่างค่า observed $\text{HbA}_{1\text{C}}$ ที่ได้จากการตรวจวัดและค่า predicted $\text{HbA}_{1\text{C}}$ โดยที่ค่า predicted $\text{HbA}_{1\text{C}}$ คำนวณจากสมการถดถอยเชิงเส้นในสมการเส้นตรงจากค่าของ $\text{HbA}_{1\text{C}}$ และ BG ของคนไข้แต่ละราย ส่วน FGI เกิดจากค่าความต่างของฟรุกโตซามีน (F) ที่ได้จากการตรวจวัดและค่าที่ได้จากการคำนวณโดยใช้สมการเส้นตรงระหว่างค่า F และ BG ความสัมพันธ์ของการทดสอบและ glycosylation index (ตารางที่ 1)

การแบ่งความรุนแรงที่ไต

คนไข้เบาหวานชนิดที่ 2 ในการศึกษาครั้งนี้ได้แบ่งเป็น 3 กลุ่มตามพยาธิสภาพที่ไต คือ กลุ่มที่ไตทำงานปกติ (no nephropathy; normal) เป็นกลุ่มที่มีการทำงานของไตปกติ ระดับอัลบูมินในปัสสาวะน้อยกว่า 13.89 mg/24-h urine หรือ < 17.9 mg/g Cr ในปัสสาวะที่เก็บแบบสุ่ม (spot urine) กลุ่มที่สอง คือกลุ่มอัลบูมินถูกขับออกมาในปัสสาวะเล็กน้อย (microalbuminuria; MAU) พบระดับอัลบูมินในปัสสาวะระหว่าง 13.89-138.89 mg/24-h urine หรือ 17.9- 179 mg/g Cr ในปัสสาวะที่เก็บแบบสุ่ม และกลุ่มสุดท้ายเป็นกลุ่มที่มีระดับอัลบูมินในปัสสาวะระหว่าง > 138 mg/24-h urine หรือ > 179 mg/g Cr ในปัสสาวะที่เก็บแบบสุ่มถือเป็นกลุ่ม advanced nephropathy (AN)

สถิติที่ใช้ในการศึกษา

ข้อมูลที่แสดงในการศึกษาเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean \pm SD) การวิเคราะห์ความแปรปรวนของตัวแปรทั้งสามกลุ่มใช้สถิติ ANOVA โดยกำหนดค่านัยสำคัญที่ P < 0.05 การหาค่าความสัมพันธ์ใช้ Pearson's correlation

Table 1 Glycosylation index ที่คำนวณจากค่า $\text{HbA}_{1\text{C}}$, F, and BG

Glycosylation index	Derived predicted	Regression equation	r
GG (Observed $\text{HbA}_{1\text{C}}$ - Predicted $\text{HbA}_{1\text{C}}$)	$\text{HbA}_{1\text{C}}$ & F	$\text{HbA}_{1\text{C}} = 0.0195F + 2.459$	0.79
HGI (Observed $\text{HbA}_{1\text{C}}$ - Predicted $\text{HbA}_{1\text{C}}$)	$\text{HbA}_{1\text{C}}$ & BG	$\text{HbA}_{1\text{C}} = 0.024BG + 4.82$	0.50
FGI (Observed F - Predicted F)	F & BG	$F = 0.78BG + 177$	0.41

BG = blood glucose; $\text{HbA}_{1\text{C}}$ = hemoglobin $\text{A}_{1\text{C}}$; F = fructosamine; GG = Glycosylation Gap; HGI = hemoglobin glycation index; FGI = fructosamine glycation index

ผลการศึกษา

ผลการศึกษาในคนไข้ 104 ราย พบว่ากลุ่มตัวอย่างมีอายุระหว่าง 29-80 ปี (เฉลี่ย 59 ปี) เป็นเบาหวานตั้งแต่ 3-18 ปี (เฉลี่ย 10 ปี) ระดับน้ำตาลในเลือดระหว่าง 3-14.5 mmol/L เฉลี่ยเท่ากับ 7.0 mmol/L ระดับฟรุกโตซามีนพบได้ตั้งแต่ 161-529 μ mol/L มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 279 μ mol/L และมี HbA_{1c} ระหว่าง 5.1-12.7% มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 7.9% ส่วนตัวบ่งชี้ไกลโคซีเลชั่นพบว่า FGI มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ -0.21 ± 0.63 , HGI มีค่าเฉลี่ย $-0.23 \pm (-0.51)$ ส่วน GG มีค่าเฉลี่ย 0.00 ± 1.06 (ตารางที่ 2)

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวบ่งชี้ไกลโคซีเลชั่นและการตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือด (BG) ระดับฟรุกโตซามีน (F) และระดับ HbA_{1c} พบว่า BG มีความสัมพันธ์กับระดับ GG ($r = 0.301$) และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง BG กับ HGI และ FGI ส่วนความสัมพันธ์ของ HbA_{1c} นั้นพบว่า HbA_{1c} มีความสัมพันธ์กับค่า HGI ($r = 0.859$) และมีความสัมพันธ์ปานกลางกับค่า GG ($r = 0.608$) ส่วนความสัมพันธ์ระหว่างค่า F และตัวชี้วัดอื่นๆ นั้นพบว่า F มีความสัมพันธ์สูงกับค่า FGI ($r = 0.911$) ส่วนค่า (ตารางที่ 3)

Table 2 Descriptive characteristics of study population (n = 104)

Variables	Mean \pm SD			
	All	No nephropathy	Microalbuminuria	Advanced nephropathy
Number (male/female)	104 (37/67)	57	29	18
Age (year)	59 \pm 10	58.0 \pm 10	61.9 \pm 1.2	58.05 \pm 8.0
DM duration (year)	10.0 \pm 3.0	10.1 \pm 1.2	10.7 \pm 3.09	10.2 \pm 2.4
Blood glucose (μ mol/L)	7.0 \pm 1.9	6.7 \pm 1.9	7.2 \pm 1.6	8.0 \pm 2.3 [†]
Fructosamine (Fmol/L)	279 \pm 69	271 \pm 73	277 \pm 52	310 \pm 80 [†]
HbA _{1c} (%)	7.9 \pm 1.7	7.6 \pm 1.7	7.7 \pm 1.4	9.0 \pm 1.8 ^{†‡}
FGI	-0.21 \pm 0.63	-3.4 \pm 0.70	-3.9 \pm 0.47	3.0 \pm 0.62
HGI	-0.23 \pm 0.51	-0.14 \pm 1.57	-0.24 \pm 1.1	0.7 \pm 1.5 ^{†‡}
GG	-0.00 \pm 1.06	-1.03 \pm 1.06	-1.23 \pm 1.	0.55 \pm 0.8 ^{†‡}

GG = Glycosylation Gap; HGI = hemoglobin glycation index; FGI = fructosamine glycation index

Value shown as mean \pm SD. [†] Significant different from no nephropathy at p < 0.05 [‡] Significant different from microalbuminuria at p < 0.05

Table 3 Results of correlation analysis between variables (n = 104)

Variables	HGI	GI	GG	F	HbA _{1c}
BG	$r = 0.005$ $P = 0.963$	$r = 0.001$ $P = 0.99$	$r = 0.301$ $P = 0.002$	$r = 0.411$ $P < 0.01$	$r = 0.509$ $P < 0.01$
HbA _{1c}	$r = 0.859$ $P < 0.01$	$r = 0.042$ $P < 0.01$	$r = 0.608$ $P < 0.01$	$r = 0.795$ $P < 0.01$	
F	$r = 0.678$ $P < 0.01$	$r = 0.9112$ $P < 0.01$	$r = 0.001$ $P = 0.992$		
GG	$r = 0.527$ $P < 0.01$	$r = -0.134$ $P = 0.174$			
FGI	$r = 0.746$	$P < 0.01$			

r is Pearson's correlation coefficient, P is the probability level.

Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)

BG = blood glucose; HbA_{1c} = hemoglobin A_{1c}; F = fructosamine; GG = glycosylation gap;

HGI = hemoglobin glycation index; FGI = fructosamine glycation index

เมื่อแยกตัวอย่างเป็น 3 กลุ่มตามระดับอัลบูมินในปัสสาวะ เป็นกลุ่ม no nephropathy, microalbuminuria และ macroalbuminuria โดยมีจำนวนตัวอย่าง 57, 29 และ 18 ราย ตามลำดับ (ตารางที่ 3) แต่ละกลุ่มเป็นเบาหวานเฉลี่ย 10 ปี โดยพบว่าระดับ BG และ F ในกลุ่ม advanced nephropathy มีค่าต่างจากกลุ่ม no nephropathy อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) ส่วนระดับ HbA_{1c} แต่ละกลุ่มมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 7.6, 7.7 และ 9.0% ตามลำดับ และระดับ HbA_{1c} ในกลุ่ม advanced nephropathy แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากกลุ่ม microalbuminuria ($P < 0.05$) และกลุ่ม no nephropathy ($P < 0.05$)

ส่วนผลการศึกษาระดับตัวบ่งชี้ไกลโคซีเลชั่นและการเกิดโรคแทรกซ้อนที่ไตพบว่า ระดับ GG ในกลุ่ม no nephropathy, microalbuminuria และ advanced nephropathy มีค่าเท่ากับ -1.03(1.06), -1.23(1.0) และ 0.55(0.8) ตามลำดับ ส่วนค่า HGI ทั้งสามกลุ่มมีค่าเท่ากับ -0.14(1.57), -0.24(1.1), และ 0.7(1.5) และพบว่า GG และ HGI ในกลุ่ม advanced nephropathy แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากกลุ่ม no nephropathy และ microalbuminuria ($P < 0.05$) แต่ไม่พบความแตกต่างดังกล่าวเมื่อใช้ค่า FGI ซึ่งมีค่าเท่ากับ -3.4(70), -3.90(47), 3.0(62) ตามลำดับ (ตารางที่ 3)

วิจารณ์

จากการศึกษา Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) รายงานว่าความเสี่ยงต่อการเกิดโรคแทรกซ้อนในคนไข้เบาหวานสัมพันธ์กับการมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงเป็นเวลานาน การรักษาระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในช่วงค่าปกติสามารถป้องกันการเกิดโรคแทรกซ้อนที่หลอดเลือดขนาดเล็กได้⁷ การติดตามการควบคุมระดับน้ำตาลมักประเมินจากผลการตรวจวัดทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การตรวจวัดระดับน้ำตาล การตรวจวัดฟรุกโตซามีน (ไกลโคเตโปรตีน) และการตรวจวัด HbA_{1c} (ไกลโคฮีโมโกลบิน) และจากผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าระดับ HbA_{1c} มีความสัมพันธ์กับค่าเฉลี่ยน้ำตาลในเลือด และฟรุกโตซามีน นอกจากนี้พบว่าระดับ HbA_{1c} มีความสัมพันธ์กับการควบคุมระดับน้ำตาลและโรคแทรกซ้อนที่หลอดเลือดขนาดเล็กได้ดีกว่าการตรวจวัดน้ำตาลในเลือดและการตรวจวัดฟรุกโตซามีน ดังนั้นการตรวจวัด HbA_{1c} จึงเป็นการตรวจวัดในงานประจำเพื่อติดตามการควบคุมระดับน้ำตาลในคนไข้เบาหวาน

ถึงแม้มีรายงานความสัมพันธ์ระหว่างค่า HbA_{1c} ระดับน้ำตาลในเลือด และฟรุกโตซามีนมาก่อนหน้านี้ แต่ในการศึกษานี้ในกลุ่มตัวอย่างทั้ง 104 ราย พบว่า HbA_{1c} มีความสัมพันธ์แบบปานกลางกับระดับน้ำตาลในเลือด ($r = 0.50$) ซึ่งต่ำกว่าการศึกษาของ Chalaw และคณะ⁶ ที่มีค่า $r = 0.68$ แต่

มีความสัมพันธ์ระดับดีกับฟรุกโตซามีน ($r = 0.79$) ค่าความสัมพันธ์ระหว่าง HbA_{1c} และฟรุกโตซามีนในการศึกษานี้ใกล้เคียงกับที่พบในคนไข้เบาหวานชนิดที่ 1 ที่มีค่า $r = 0.70$ ในการศึกษาเดียวกัน⁸ การพบความสัมพันธ์ระหว่างน้ำตาล ฟรุกโตซามีน และ HbA_{1c} เนื่องจากน้ำตาลและฟรุกโตซามีนซึ่งเป็นไกลโคเตโปรตีนเกิดขึ้นที่นอกเซลล์ ดังนั้นการตรวจวัดสองการทดสอบสามารถบอกระดับน้ำตาลนอกเซลล์ได้ ส่วน HbA_{1c} ซึ่งเป็นไกลโคฮีโมโกลบินที่เกิดขึ้นภายในเซลล์ การตรวจวัดระดับ HbA_{1c} จึงเสมือนการบอกระดับน้ำตาลที่เกิดขึ้นภายในเซลล์ แต่เนื่องจาก HbA_{1c} เกิดจากการเคลื่อนผ่านของน้ำตาลนอกเซลล์เข้าสู่ในเซลล์ เกิดปฏิกิริยาจับกับฮีโมโกลบินเป็น HbA_{1c} เมื่อดูตามลำดับขั้นตอนการเกิดปฏิกิริยาแล้วพบว่า มีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อการเกิดไกลโคฮีโมโกลบิน

Hempe และคณะ² ได้พยายามอธิบายการควบคุมระดับน้ำตาลโดยใช้การคำนวณทางสถิติบนพื้นฐานการตรวจวัดสามารถทดสอบที่มีในห้องปฏิบัติการเพื่อทำนายความแปรปรวนการควบคุมระดับน้ำตาลของคนไข้โดยเรียกการคำนวณที่ได้ว่า glycosylation index ในที่นี้เรียกว่า ตัวบ่งชี้ไกลโคซีเลชั่น ความแตกต่างของระดับ HbA_{1c} ของคนไข้แต่ละรายจากระดับน้ำตาลค่าเดียวกันเรียกว่า HGI ความแตกต่างของระดับฟรุกโตซามีนที่มีระดับน้ำตาลค่าเดียวกันเรียกว่า FGI ส่วนความแตกต่างของระดับ HbA_{1c} ที่มีค่าฟรุกโตซามีนเดียวกันเรียกว่า GG จากผลการศึกษาจะเห็นว่า HbA_{1c} มีความสัมพันธ์กันดีกับ HGI ($r = 0.85$) มีความสัมพันธ์แบบปานกลางกับ GG ($r = 0.60$) และมีความสัมพันธ์ต่ำมากกับ FGI ($r = 0.04$) ซึ่งค่าความสัมพันธ์นี้ใกล้เคียงกับที่มีในรายงานของ Chalaw และคณะ⁶ ความแตกต่างของตัวบ่งชี้ไกลโคซีเลชั่นจึงเปรียบเสมือนการบอกความแตกต่างระดับน้ำตาลภายในและภายนอกเซลล์ซึ่งพบว่า มีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อการเกิดไกลโคซีเลชั่น เช่น ไกลโคไลติกเอนไซม์ pH ในเซลล์³ แต่จากการศึกษาของ Cohen และคณะ¹² พบว่าลักษณะทางพันธุกรรมต่อปัจจัยที่เกิดขึ้นในเซลล์ เช่น อายุของเม็ดเลือดแดง การเกิดปฏิกิริยาไกลโคชั่นโดยไม่ใช้เอนไซม์ มีผลต่อการเกิดไกลโคซีเลชั่นมากกว่าปัจจัยนอกเซลล์

ในการศึกษาค้นคว้านี้ได้วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของตัวบ่งชี้ไกลโคซีเลชั่นและการเกิดพยาธิสภาพที่ไตที่ประเมินจากระดับอัลบูมินที่ถูกขับออกทางปัสสาวะ (albuminuria) ผลการศึกษาพบว่า GG และ HGI ในกลุ่ม advanced nephropathy มีค่าแตกต่างจากกลุ่ม no nephropathy และ microalbuminuria โดยพบว่าค่า GG ทั้งสามกลุ่มมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.55 ± 0.8 , -1.03 ± 1.06 และ -1.23 ± 1.0 ตามลำดับ ส่วนค่า HGI ทั้งสามกลุ่มมีค่าเท่ากับ 0.7 ± 1.5 , -0.14 ± 1.57 และ -0.24 ± 1.1 ตามลำดับ เมื่อพิจารณารูปค่าของค่า GG และ HGI ทั้งสามกลุ่มเปรียบเทียบ

กันจะเห็นว่าเมื่อความรุนแรงของโรคเพิ่มขึ้นค่า GG และ HGI มีค่าเป็นบวก ซึ่งหมายความว่า HbA_{1c} ที่ได้จากการตรวจวัด (observed value) มีค่ามากกว่าค่าที่ได้จากการคำนวณ (predicted value) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าค่า HbA_{1c} ของคนไข้กลุ่ม advanced nephropathy ค่อนข้างจะห่างจากกลุ่มใหญ่เมื่อคิดบนพื้นฐานจากระดับฟรุกโตซามีนเท่ากัน (GG) และระดับน้ำตาลเท่ากัน (HGI) ซึ่งหมายความว่าเมื่อ GG และ HGI มีค่าไปทางบวกคนไข้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคแทรกซ้อนที่ไตเพิ่มขึ้น ข้อมูลที่ได้แสดงให้เห็นว่าค่า HbA_{1c} ที่ตรวจวัดของกลุ่มที่มีโรคแทรกซ้อนที่ไตรุนแรงมีค่าต่างจากค่า HbA_{1c} ของกลุ่มมาก ส่วนค่า FGI นั้นพบว่าเมื่อค่าที่ได้ทั้งสามกลุ่มมีแนวโน้มเหมือนที่พบใน GG และ HGI คือ พบ FGI มีค่าเป็นบวกในกลุ่ม advanced nephropathy แต่ไม่พบความแตกต่างของ FGI ระหว่างสามกลุ่มตัวอย่างนี้ ซึ่งผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าระดับฟรุกโตซามีนที่คิดจากระดับน้ำตาลค่าเดียวกันในกลุ่มที่มีพยาธิสภาพที่ไตต่างกันมีค่าไม่ต่างกัน

เนื่องจาก GG และ HGI มีค่าเพิ่มขึ้นในกลุ่ม advanced nephropathy ซึ่งสอดคล้องกับระดับ HbA_{1c} ที่พบว่าค่าเพิ่มขึ้นเมื่อความรุนแรงของโรคเพิ่มขึ้นโดยมีค่าเท่ากับ 7.6 ± 1.7 , 7.7 ± 1.4 , และ 9.0 ± 1.8 ในกลุ่ม no nephropathy, microalbuminuria และ advanced nephropathy ตามลำดับ และผลการวิเคราะห์ความแตกต่างของ HbA_{1c} พบว่าในกลุ่ม advanced nephropathy มีค่าต่างจากกลุ่ม no nephropathy และ microalbuminuria อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) ซึ่งให้ผลเหมือนกับ GG และ HGI การที่ผลการศึกษาเหมือนกันอาจอธิบายได้ว่าการคำนวณค่า GG และ HGI คำนวณจากค่า HbA_{1c} ดังนั้น GG และ HGI ถูกแทนที่ด้วยค่า HbA_{1c} เมื่อเพิ่มขึ้นจึงเป็นผลให้ GG และ HGI เพิ่มขึ้น จากการศึกษาของ Lachin และคณะ¹³ พบว่าตัวบ่งชี้ไกลโคซีเลชันไม่ใช่ตัวแปรอิสระเพื่อทำนายความเสี่ยงการเกิดโรคแทรกซ้อนที่หลอดเลือดขนาดเล็ก ซึ่งเป็นที่น่าสนใจว่า GG และ HGI เป็นตัวแปรอิสระเพื่อทำนายความเสี่ยงการเกิดโรคที่ไตด้วยหรือไม่ อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้พบว่า GG และ HGI มีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อความรุนแรงของโรคเพิ่มขึ้น

การคำนวณโดยใช้ค่าตัวบ่งชี้ไกลโคซีเลชันโดยใช้ค่า GG และ HGI เป็นตัวบ่งชี้ความแปรปรวนการควบคุมระดับน้ำตาลวิธีหนึ่ง ดังนั้นจึงเป็นที่น่าสนใจว่าค่า GG และ HGI ในคนปกติมีค่าต่างกันหรือไม่ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลที่ได้อาจใช้อธิบายการเกิดไกลโคเซียมไกลบินในเซลล์และการเกิดไกลโคโปรตีนนอกเซลล์ได้

ในการศึกษานี้มีข้อจำกัดการศึกษาถึงแม้ว่า DCCT แนะนำให้เก็บข้อมูลโดยใช้ค่าเฉลี่ยระดับน้ำตาลเพื่อบอกการควบคุมระดับน้ำตาล และลดความแปรปรวน แต่ในการ

ศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบตัดขวาง (cross-sectional study) ที่เก็บข้อมูลจากคนไข้เพียงครั้งเดียว ดังนั้นระดับน้ำตาลที่ได้จากการตรวจวัดครั้งเดียวอาจมีค่าต่างจากผลการตรวจวัดที่ได้จากการตรวจวัดหลายครั้งรวมกัน ประการที่สอง เรื่องจำนวนตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาในกลุ่ม microalbuminuria ที่มี 29 ราย และกลุ่ม advanced nephropathy ที่มีเพียง 18 ราย จำนวนตัวอย่างที่น้อยและไม่เท่ากันในแต่ละกลุ่มอาจเป็นผลให้ค่าที่ได้มีความโน้มเอียงไปด้านใดด้านหนึ่ง อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ได้คัดเลือกตัวอย่างแบบสุ่มเพื่อลดอคติต่อการเลือกตัวอย่าง

สรุปและข้อเสนอแนะ

จากการศึกษาพบว่า GG และ HGI มีค่าเพิ่มขึ้นตามความรุนแรงของพยาธิสภาพที่ไตสอดคล้องกับระดับ HbA_{1c} ที่เพิ่มขึ้นเนื่องจากถูกแทนที่ด้วยค่า HbA_{1c} และการที่ GG และ HGI มีค่าไปเป็นบวกแสดงให้เห็นว่ากลุ่มที่มีความรุนแรงของโรคมีค่า HbA_{1c} ที่ได้จากการตรวจวัดต่างไปจาก HbA_{1c} ของกลุ่มตัวอย่างที่คิดจากระดับน้ำตาลและฟรุกโตซามีนค่าเดียวกัน อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ได้แบ่งกลุ่มตัวอย่างตามระดับอัลบูมินในปัสสาวะแล้วจึงพิจารณาค่าตัวบ่งชี้ไกลโคซีเลชันของแต่ละกลุ่ม แต่ควรได้มีการศึกษาเพิ่มว่าหากนำค่า GG และ HGI ที่ได้มาใช้แบ่งกลุ่มตามความรุนแรงของโรคได้หรือไม่

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณคณะเทคนิคการแพทย์มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่สนับสนุนทุนการศึกษาในครั้งนี้ ขอขอบคุณห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลพุทธชินราชจังหวัดพิษณุโลกที่ให้ความอนุเคราะห์ตัวอย่างในการศึกษา

เอกสารอ้างอิง

1. Kilpatrick ES. Problem in assessment of glycemic control in diabetes mellitus. *Diabetes Med* 1997; 14:819-31.
2. Hempe MJ, Gomez R, McCarter JR Jr, Chalew AS. High and low hemoglobin glycation phenotypes in type 1 diabetes: A challenge for interpretation of glycemic control. *J Diabetes Complications* 2002; 16:313-20.
3. Cohen RM, Holmes YR, Chenier TC, Toiner CH. Discordance between HbA1c and fructosamine. *Diabetes Care* 2003; 26:163-7.
4. Cefalu WT, Prather KL, Murphy WA, Parker TB. Clinical evaluation of serum fructosamine in monitoring elderly out-patient diabetic. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37:833-7.

5. Guillausseau PJ, Charles MA, Godard V, Timsit J, Chanson P, Paolaggi F, et al. Comparison of fructosamine with glycosylated hemoglobin as an index of glycemic control in diabetic patients. *Diabetes Res* 1990; 13:127-31.
6. Chalew AS, McCarter JR, Thomas J, Thomson LJ, Hempe MJ. A comparison of the glycosylation gap and hemoglobin glycation index in patients with diabetes. *J Diabetes Complication* 2005; 19:218-22.
7. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in IDDM. *N Eng J Med* 1993; 329:977-83.
8. Rohlfing CL, Wiedmeyer H, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA_{1c}. *Diabetes Care* 2002; 25:275-8.
9. Bratvedt GD, Drury PL, Cundy T. Assessing glycemic control in diabetes; relationships between fructosamine and HbA_{1c}. *N Z Med J* 1997; 110:459-62.
10. McCarter RJ, Hempe JM, Gomez R, Chalew SA. Biological variation in HbA_{1c} predicts risk of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:1259-64.
11. Szwegold BS, Howell SK, Beisswenger PJ. Intracellular nonenzymatic glycation of hemoglobin in human erythrocytes is controlled by enzymatic deglycation mechanism. *Diabetes* 2003; 52 (Suppl 1): A190.
12. Cohen MR, Snieder H, Lindsell JC, Beyan H, Hawa IM, Blinko S, et al. Evidence for independent heritability of the glycation gap (Glycosylation Gap) fraction of HbA_{1c} in nondiabetic twins. *Diabetes Care* 2006; 29:1739-43.
13. Lachin J, Genuth S, Nathan D, Rutledge B. The hemoglobin glycation index is not an independent predictor of the risk of microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 2007; 56:1913-21.

