บทที่ 2

ปริทรรศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การแบ่งประเภทของโรคเบาหวาน และลักษณะต่างๆของโรค

สิ่งที่จำเป็นในการวิจัยทางระบาดวิทยา, การวิจัยทางคลินิค และในการดูแลรักษาผู้ป่วยคือ การแบ่งประเภทของโรคที่เป็นระบบและเหมาะสม สำหรับโรคเบาหวานได้มีการเสนอระบบต่างๆหลายระบบ แต่ระบบที่ได้รับการยอมรับโดยทั่วไปคือ การแบ่งประเภทโดย National Diabetes Data Group (NDDG) ซึ่งตีพิมพ์ในปี 1979[29] ซึ่งต่อมาได้รับการยอมรับจากองค์การอนามัยโลกโดย WHO Expert Committee on Diabetes 1980[30] และในเวลาต่อมาเป็น WHO Study Group on Diabetes Mellitus 1985[1] และกลายเป็นการแบ่งประเภทของโรคเบาหวานที่ใช้กันทั่วไปในขณะนี้

โรคเบาหวานประเภทต่างๆมีความหลากหลายอย่างมากในด้านพยาธิวิทยาการเกิดโรค, natural history, การตอบสนองต่อการรักษา และการป้องกัน นอกจากนี้ ปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมที่ต่างกันมีผลต่อโรคที่อาจมีการแสดงออกเหมือนกัน แต่มีสมุฏฐานที่ต่างกัน

การแบ่งประเภทที่ตีพิมพ์ในปี 1979 นั้น ตั้งอยู่บนพื้นฐานความรู้ด้านเบาหวานในขณะนั้น และเป็นการรวมเอาลักษณะทางเวชกรรมที่ปรากฏ หรือวิธีการรักษา (เช่น insulin-dependent , non-insulin-dependent) มารวมกับพยาธิวิทยาการเกิดโรค (เช่น malnutrition-related) ซึ่งในครั้งนั้นยังไม่ทราบสมุฏฐานที่แท้จริงของโรคใน subclass ต่างๆ, เพิ่งค้นพบ susceptibility genes สำหรับเบาหวานเพียงเล็กน้อย และความเข้าใจพื้นฐานทางอิมมูนวิทยาของเบาหวานชนิดที่ 1 เพิ่งจะเริ่มต้น ดังนั้น เป็นที่คาดการณ์ว่า เมื่อความรู้เรื่องโรคเบาหวานพัฒนาขึ้น คงต้องมีการปรับปรุงการแบ่งประเภทของโรคอีก

ในปีนี้ (1998) คณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญเรื่องการวินิจฉัยและแบ่งประเภทของโรคเบาหวานจากสมาคมเบาหวานอเมริกัน (American Diabetes Association หรือ ADA) ได้ตีพิมพ์การแบ่งประเภทของโรคเบาหวานแบบใหม่ [31] โดยพิจารณาจากข้อมูลและเหตุผลที่ได้รับการยอมรับในปี 1979 ร่วมกับการค้นพบต่างๆจากการวิจัยในช่วง 18 ปีที่ผ่านมา โดยเสนอการเปลี่ยนแปลงไปจากการแบ่งประเภทแบบเดิมที่สำคัญคือ

- คำว่า insulin-dependent diabetes mellitus และ non-insulin-dependent diabetes mellitus และชื่อย่อ IDDM และ NIDDM ถูกตัดออก เพราะเป็นคำที่ทำให้เกิดความสับสนได้ และอาจเป็นผลให้เกิดการแบ่งผู้ป่วยตามการรักษา แทนที่จะแบ่งตามสมุฏฐานของโรค
- ยังคงคำว่า type 1 และ type 2 diabetes ไว้ และควรใช้เลขอารบิคแทนเลขโรมัน เพราะประชาชนอาจสับสนกับเลขโรมัน II คิดว่าเป็นเลข 11 ได้ , type 1 diabetes เป็นผู้ป่วยที่มีการทำลายเบต้าเซลล์ของตับอ่อน และมีความโน้มเอียงต่อการเกิด ketoacidosis เบาหวานชนิดนี้ประกอบด้วยกลุ่มที่เกิดจากกระบวนการ autoimmune และที่ไม่ทราบสาเหตุ แต่ไม่รวมกลุ่มที่เกิดจากการทำลายเบต้าเซลล์จากเหตุเฉพาะเจาะจงอื่นๆที่หาสาเหตุได้ (เช่น cystic fibrosis) , ส่วน type 2 diabetes เป็นชนิดที่มีผู้ป่วยมากที่สุด เบาหวานชนิดนี้เป็นผลมาจาก insulin resistance ร่วมกับความบกพร่องในการหลั่งอินสุลิน
- จากการประชุมเกี่ยวกับโรคเบาหวานในเขตศูนย์สูตร[32] พบว่าภาวะ malnutrition อาจมีผลต่อการแสดงออกของเบาหวานประเภทอื่นๆได้ แต่การที่ภาวะ protein deficiency เป็นสาเหตุโดยตรงทำให้เกิดเบาหวานนั้นไม่มีหลักฐานที่น่าเชื่อว่าเป็นจริง ดังนั้น เบาหวานชนิด malnutrition-related diabetes mellitus (MRDM) จึงถูกตัดออก ส่วน subclass FCPD ถูกเรียกว่า fibrocalculous pancreatopathy และถูกจัดใหม่ให้อยู่ในกลุ่มโรคของ exocrine pancreas แทน

การแบ่งประเภทแบบใหม่ของ ADA เป็นดังนี้

Etiologic classification of diabetes mellitus[31]

I. Type 1 diabetes* (beta-cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency)

A. Immune mediated

B. Idiopathic

II. Type 2 diabetes* (may range from predominantly insulin resistance with relative insulin deficiency to a predominantly secretory defect with insulin resistance)

III. Other specific types

A. Genetic defects of beta-cell function

1.Chromosome 12, HNF-1alpha (MODY3)

2.Chromosome 7, glucokinase (MODY2)

3.Chromosome 20, HNF-4alpha (MODY1)

4. Mitochondrial DNA

5. Others

B. Genetic defect in insulin action

1. Type A insulin resistance
2. Leprechaunism
3. Rabson-Mendelhall syndrome
4. Lipoatrophic diabetes
5. Others

C . Diseases of the exocrine pancreas

1. Pancreatitis
2. Trauma/pancreatectomy
3. Neoplasia
4. Cystic fibrosis
5. Hemochromatosis
6. Fibrocalculous pancreatopathy
7. Others

D. Endocrinopathies

1. Acromegaly
2. Cushing's syndrome
3. Glucagonoma
4. Pheochromocytoma
5. Hyperthyroidism
6. Somatostatinoma

7. Aldosteronoma
8. Others

E. Drug- or chemical-induced
   1. Vacor
   2. Pentamidine
   3. Nicotinic acid
   4. Glucocorticoids
   5. Thyroid hormone
   6. Diazoxide
   7. Beta-adrenergic agonists
   8. Thiazides
   9. Dilantin
   10. Alpha-interferon
   11. Others

F. Infections
   1. Congenital rubella
   2. Cytomegalovirus
   3. Others

G. Uncommon form of immune-mediated diabetes
   1. "Stiff-man" syndrome
   2. Anti-insulin receptor antibodies
   3. Others

H. Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes
   1. Down's syndrome
   2. Klinefelter's syndrome
   3. Turner's syndrome
   4. Wolfram's syndrome
   5. Friedereich's ataxia
   6. Huntington's chorea
   7. Laurence-Moon-Biedl syndrome
   8. Myotonic dystrophy
   9. Porphyria
   10. Prader-Willi syndrome
   11. Others

IV. Gestational diabetes mellitus (GDM)

*ผู้ป่วยในกลุ่มใดๆก็ตาม อาจต้องใช้อินสุลินในบางระยะของโรค แต่การใช้อินสุลินดังกล่าวไม่ได้เป็นตัวแบ่งประเภทของผู้ป่วย

สรุปเรื่องการแบ่งประเภทของโรคเบาหวานได้ว่า ในขณะนี้ทาง ADA ไม่เชื่อว่าภาวะ protein-deficient pancreatic diabetes (PDPD) มีอยู่จริง ส่วนทางองค์การอนามัยโลกจะให้การยอมรับแนวทางนี้หรือไม่นั้น คงขึ้นกับผลการประชุมของ WHO Study Group ในครั้งต่อไป โดยใช้พื้นฐานจากผลการวิจัยต่างๆในเรื่องนี้

การศึกษาพยาธิสรีรวิทยาของโรคเบาหวาน

การศึกษาเรื่องภาวะต้านอินสุลิน (insulin resistance) หรือ ความไวต่ออินสุลิน (insulin sensitivity) ในผู้ป่วย เบาหวานเริ่มมาตั้งแต่ทศวรรษ 1930[33] แต่การศึกษาในแง่ของการวัดปริมาณการออกฤทธิ์ของอินสุลินในการควบคุมน้ำตาลในเลือดได้รับความสนใจศึกษามากในช่วง 2 ทศวรรษที่ผ่านมา การวัด insulin sensitivity มีประโยชน์หลายประการ ได้แก่ ช่วยในการศึกษาถึงพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคเบาหวาน โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าทำร่วมกับการวัดการหลั่งอินสุลินของตับอ่อน (insulin secretion)

วิธีการวัด insulin sensitivity

แม้ว่าอินสุลินจะมีผลต่อเมตาบอลิสมของกลูโคส, โปรตีน และไขมัน ตลอดจนการเติบโตของเซลล์ และผลอื่นๆอีกมากมาย แต่การวัด insulin sensitivity ในปัจจุบันส่วนใหญ่จะศึกษาถึงผลต่อเมตาบอลิสมของกลูโคสเท่านั้น[34] ซึ่งวิธีการวัด insulin sensitivity นี้อาจแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ วิธีการวัดฤทธิ์ของอินสุลินโดยทางอ้อม (indirect method) ทำโดยการศึกษาฤทธิ์ของอินสุลินในร่างกายในภาวะ basal state หรือต่อกลูโคสที่ให้จากภายนอกเข้าไป วิธีดังกล่าวได้แก่ การวัดระดับ fasting plasma glucose และ insulin , oral glucose tolerance test (OGTT) , intravenous glucose tolerance test (IVGTT) อีกวิธีหนึ่งคือการวัดฤทธิ์ของอินสุลินโดยตรง (direct method) ทำโดยให้อินสุลินจากภายนอกเข้าไปในร่างกายเพื่อวัดผลที่จะเกิดขึ้น วิธีดังกล่าวได้แก่ insulin tolerance test , insulin suppression test และ glucose clamp technique ซึ่งแต่ละวิธีมีความยากง่ายในการทำและข้อดีข้อเสียแตกต่างกัน[35]

1. **การวัดระดับ fasting plasma glucose และ insulin**

พลาสม่ากลูโคส และอินสุลินขณะอดอาหารสามารถนำมาใช้วัด insulin sensitivity ได้ โดยมีวิธีการใช้ได้ 2 วิธีคือ วิธีแรกใช้อัตราส่วนของพลาสม่ากลูโคส(มก/ดล) ต่อ อินสุลิน(μU/ml) ขณะอดอาหาร[36] ถ้าอัตราส่วนดังกล่าวมีค่าน้อยกว่า 6 จะบ่งว่ามีภาวะ insulin resistance วิธีนี้มีข้อเสียและข้อจำกัดในการใช้หลายอย่างคือ ไม่สามารถใช้กับคนที่มีความผิดปรกติในการหลั่งอินสุลิน ได้แก่ ผู้ป่วยเบาหวาน และข้อมูลที่ได้เป็นผลจาก feedback ระหว่างตับและเบต้าเซลล์ของตับอ่อน ไม่ใช่ผลของอินสุลินต่อเนื้อเยื่อปลายทาง นอกจากนี้ การวัดระดับอินสุลินในช่วงอดอาหาร ค่าพิสัยที่วัดได้จะค่อนข้างแคบ ดังนั้นค่าที่วัดได้อาจจะขาดความเที่ยงตรงได้ การวัดอีกวิธีหนึ่งทำโดยใช้ค่าพลาสม่ากลูโคส และอินสุลินขณะอดอาหารคำนวณโดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ เพื่อที่จะทำนายความสัมพันธ์ระหว่างภาวะขาดอินสุลิน และ insulin resistance ต่อระดับน้ำตาลในเลือด วิธีดังกล่าวเรียกว่า homeostatic model assesment (HOMA)[37,38] การคำนวณดังกล่าว ขึ้นกับสมมุติฐานพื้นฐาน 2 ประการ คือ ระดับพลาสม่ากลูโคสที่เพิ่มขึ้นเนื่องจากการขาดอินสุลินจะมีผลต่อการหลั่งอินสุลินที่กระตุ้นโดยกลูโคส และระดับอินสุลินในขณะอดอาหารจะมีความสัมพันธ์ผกผันกับภาวะ insulin resistance การวัด insulin sensitivity ด้วยวิธี HOMA นี้พบว่า มีความสัมพันธ์ดีพอสมควรกับการวัด insulin sensitivity โดยวิธี glucose clamp technique ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานของการวัด insulin sensitivity

2. **oral glucose tolerance test (OGTT)**

OGTT เป็นวิธีที่ใช้วัดและวินิจฉัยความผิดปรกติของความทนต่อกลูโคส การตรวจพลาสม่าอินสุลินร่วมกับกลูโคสในขณะที่ทำ OGTT อาจจะใช้เป็นตัววัด insulin sensitivity ได้ ถ้าเปรียบเทียบการตอบสนองของอินสุลินในระดับพลาสม่ากลูโคสเดียวกัน[39] อย่างไรก็ตามวิธีนี้มีข้อจำกัดอย่างมากในการใช้วัด insulin sensitivity เนื่องจากไม่สามารถใช้วัดในคนที่มีความผิดปรกติของตับอ่อนในการหลั่งอินสุลินเช่น ผู้ป่วยเบาหวาน วิธีดังกล่าวยังมีค่า coefficient of variation กว้างมาก ซึ่งเป็นผลมาจากการดูดซึมของกลูโคสในลำไส้ และการหลั่งของ gut hormone[40-42] นอกจากนี้ในขณะที่ทำ OGTT ทั้งพลาสม่าอินสุลินและกลูโคสจะมีการเปลี่ยนแปลงตลอดเวลาจาก feedback ระหว่างเบต้าเซลล์ของตับอ่อนและระดับพลาสม่ากลูโคส การเปลี่ยนแปลงของการหลั่งอินสุลินดังกล่าวจะมีผลต่อการใช้กลูโคสในเนื้อเยื่อปลายทาง (glucose

disposal) ดังนั้นในปัจจุบัน OGTT จึงไม่เป็นที่นิยมใช้ในการวัด insulin sensitivity แต่การวัดพลาสม่าอินสุลินร่วมกับกลูโคสในขณะทำ OGTT ใช้เป็นตัววัดความสามารถของเบต้าเซลล์ของตับอ่อนในการหลั่งอินสุลินได้ดีวิธีหนึ่ง[43]

3. intravenous glucose tolerance test (IVGTT)

IVGTT มีข้อดีเหนือกว่า OGTT ที่ไม่มีผลของการดูดซึมของกลูโคสในลำไส้ และผลของ gut hormone เข้ามาเกี่ยวข้อง การลดลงของกลูโคสที่ให้เข้าไปในร่างกายจะเป็นเส้นตรงของค่า log (log linear) และสามารถคำนวณการลดลงของกลูโคสเป็นร้อยละต่อนาที (K_G) ในกรณีที่การตอบสนองของอินสุลินมีค่าคงที่ ค่า K_G ที่วัดจะสามารถแสดงถึง insulin sensitivity ได้ Bergman และคณะ ได้คิดค้นวิธีในการวัด insulin sensitivity จาก IVGTT โดยการวัดค่ากลูโคสและอินสุลินถี่ๆหลังจากให้กลูโคสเข้าในเส้นเลือดขนาด 0.5 กรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว หรือ frequent sampling intravenous glucose tolerance test (FSIGT)[44-46] วิธีดังกล่าวเรียกว่า " minimal model " โดยใช้คอมพิวเตอร์เป็นตัวคำนวณค่า insulin sensitivity (S_I) และ glucose effectiveness (S_G) (หมายถึงความสามารถของกลูโคสในการเพิ่ม glucose uptake และยับยั้ง endogenous production) ในผู้ป่วยเบาหวาน ซึ่งจะมีปัญหาของการหลั่งอินสุลินในการตอบสนองต่อกลูโคสที่ให้ ดังนั้นจึงมีการดัดแปลงโดยใช้ยา tolbutamide ขนาด 300 มก.ฉีดเข้าทางเส้นเลือดหลังจากให้กลูโคส หรืออาจใช้อินสุลินออกฤทธิ์สั้นขนาด 0.025 ยูนิทต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวฉีดเข้าเส้นเลือดแทน วิธีดังกล่าวเรียกว่า " modified minimal model "[47,48] ข้อดีของวิธีนี้คือทำได้ง่าย และสะดวก สามารถนำไปใช้ในการศึกษาทางระบาดวิทยาที่มีประชากรจำนวนมากได้ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่ดัดแปลงจากวิธีเดิมให้ง่ายขึ้น โดยใช้เลือดที่จะตรวจสอบเพียง 12-13 ตัวอย่างแทนที่จะเป็น 26-30 ตัวอย่าง วิธีดังกล่าวเรียกว่า " reduced sampling minimal model " ซึ่งพบว่าค่าที่วัดได้โดยวิธีนี้ใช้ได้เหมือนวิธี minimal model เช่นกัน[49,50] ข้อดีของวิธีนี้อีกประการหนึ่งคือ สามารถวัดค่า glucose mediated glucose disposal (S_G) และ first and second phase plasma insulin secretion ได้ แต่ข้อเสียของวิธีนี้คือ ข้อมูลที่ได้จะนำมาวิเคราะห์ได้ยาก และจำเป็นต้องใช้คอมพิวเตอร์ร่วมด้วย[51] นอกจากนี้การดัดแปลงโดยใช้ยา tolbutamide หรืออินสุลินร่วมด้วยอาจจะเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลต่ำได้ ในทางปฏิบัติ ค่า insulin sensitivity ที่วัดโดยวิธี minimal model จะมีค่าสูงกว่าที่วัดโดยวิธี glucose clamp technique ประมาณร้อยละ 17 สาเหตุหนึ่งที่อธิบายภาวะดังกล่าวคือ วิธี glucose clamp

technique จะเป็นการวัดผลของอินสุลินต่อการใช้กลูโคสทั้งหมด (total glucose disappearance) ในขณะที่วิธี minimal model เป็นการวัดผลทั้งหมดของอินสุลินต่อเมตาบอลิสมของกลูโคส ซึ่งประกอบด้วย การสร้างกลูโคส และการใช้กลูโคสทั้งหมด[52]

4. insulin tolerance test (ITT)

การตอบสนองของพลาสม่ากลูโคสต่อการฉีดอินสุลินเข้าเส้นเลือดได้ถูกใช้เป็นตัววัด insulin sensitivity มานานแล้ว[53,54] ปัญหาที่พบจากการตรวจวิธีนี้ในระยะแรกคือ ผู้ถูกทดสอบอาจจะเสี่ยงต่อการเกิดน้ำตาลในเลือดต่ำ และขณะที่น้ำตาลในเลือดต่ำจะมีการหลั่งฮอร์โมนที่ต้านฤทธิ์อินสุลิน (counterregulatory hormone) ออกมา ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของระดับพลาสม่ากลูโคสได้[55] จึงมีการดัดแปลงวิธีการตรวจ insulin tolerance test ให้ดีขึ้น วิธีที่นิยมใช้กันแพร่หลายในปัจจุบันทำโดยฉีดอินสุลินชนิดออกฤทธิ์สั้นขนาด 0.05 ยูนิทต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวเข้าทางเส้นเลือด แล้วตรวจระดับพลาสม่ากลูโคสทุก 1-2 นาทีหลังฉีดอินสุลินเป็นเวลา 15 นาที [56,57] ซึ่งพบว่าการตรวจวิธีนี้มีโอกาสเกิดน้ำตาลในเลือดต่ำได้น้อยมากเนื่องจากเดิมมักจะใช้อินสุลินขนาด 0.1 ยูนิทต่อกิโลกรัม และเป็นที่ทราบว่าระดับน้ำตาลในเลือดจะลดต่ำสุดหลังฉีดอินสุลินประมาณ 20 นาที ซึ่งฮอร์โมนต้านฤทธิ์อินสุลินจะหลั่งออกมาหลังจากนั้น ดังนั้นการวัดค่าพลาสม่ากลูโคสในช่วง 15 นาทีแรกหลังฉีดอินสุลินจึงไม่มีผลของฮอร์โมนต้านฤทธิ์อินสุลินมาเกี่ยวข้อง[58,59] ค่า insulin sensitivity วัดจากค่าความชัน (slope) ของค่า log ของพลาสม่ากลูโคสในช่วง 3-15 นาที การวัด insulin sensitivity โดยวิธี ITT นี้ พบว่ามีความสัมพันธ์อย่างดีกับค่า insulin sensitivity ที่วัดโดยวิธี glucose clamp technique[57,59,60] การตรวจวิธีนี้ยังมี reproducibility ที่ค่อนข้างดี พบว่าค่า interassay coefficient variation อยู่ระหว่าง 6-14%[56,57,59,60] เนื่องจากวิธีนี้ทำได้ง่าย ใช้เวลาน้อย และได้ผลค่อนข้างแม่นยำ จึงเป็นวิธีที่นิยมใช้กันมากในการศึกษาทางระบาดวิทยาที่มีประชากรจำนวนมาก

5 insulin suppression test (IST)

insulin supression test เป็นวิธีแรกที่ใช้ค่าคงที่ (steady state) ของพลาสม่าอินสุลินในการวัดค่าการใช้กลูโคส (glucose disposal) วิธีนี้คิดค้นโดย Reaven ในปีค.ศ.1970[61] ต่อมามีการดัดแปลงหลายอย่างให้มีความเหมาะสมยิ่งขึ้น ในวิธีดั้งเดิมทำโดยให้กลูโคสและอินสุลินจากภายนอกหยดเข้าทางเส้นเลือดร่วมกับ adrenaline เพื่อยับยั้งการสร้างอินสุลินในร่างกาย และให้ pronolol ร่วมด้วยเพื่อลดอาการข้างเคียงทาง β-adrenergic[55,61,62] หลังจากเริ่มการทดสอบ

ประมาณ 90 นาทีจะพบว่าพลาสม่ากลูโคสเริ่มเข้าสู่ระดับคงที่ (steady state plasma glucose หรือ SSPG) ค่าเฉลี่ยของพลาสม่ากลูโคสระหว่าง 90-150 นาที จะเป็นค่าที่บ่งถึงการใช้กลูโคสจากอินสุลิน ถ้าค่า SSPG สูงแสดงว่ามีภาวะ insulin resistance มาก การทดสอบวิธีนี้อาจจะมีอันตรายในการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยเฉพาะคนที่มีความดันโลหิตสูง[55,63] Harano ได้เสนอให้ใช้ somatoatatin แทน adrenaline และ propanolol เพื่อลดอาการข้างเคียงดังกล่าว[64] ต่อมามีผู้ทำการศึกษาพบว่า การให้ somatostatin ร่วมด้วยนั้นไม่มีความจำเป็น เนื่องจากพบว่าการให้กลูโคสและอินสุลินในขนาดที่สูงจากภายนอกสามารถยับยั้งการหลั่งอินสุลินในร่างกายได้ วิธีดังกล่าวเรียกว่า modified Harano method[65,66] ทำโดยให้อินสุลินชนิดออกฤทธิ์สั้นขนาด 50 มิลลิยูนิทต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวต่อชั่วโมงร่วมกับกลูโคสขนาด 6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวต่อนาที หยดเข้าทางเส้นเลือด วิธีนี้ทำได้ง่าย และมีการใช้กันอย่างกว้างขวาง นอกจากนี้ยังพบว่าค่า insulin sensitivity ที่วัดได้มีความสัมพันธ์อย่างดีกับวิธี glucose clamp technique ต่อมา Piatti ได้เสนอให้มีการลดขนาดของอินสุลินและกลูโคสให้น้อยลงกว่าวิธี modified Harano method โดยให้ชื่อวิธีนี้ว่า low dose insulin and glucose infusion test (LDIGT)[67] เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำโดยเฉพาะในผู้ที่มีความไวต่ออินสุลินมาก วิธีดังกล่าวใช้อินสุลินขนาด 25 มิลลิยูนิทต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวต่อชั่วโมง ร่วมกับกลูโคสขนาด 4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวต่อนาที วิธีนี้พบว่าค่า insulin sensitivity ที่วัดได้มีความสัมพันธ์อย่างดีกับค่าที่วัดโดย glucose clamp technique เช่นกัน[61] แต่ปัญหาในการแปลผลค่า SSPG ก็มีหลายประการ ได้แก่ ในภาวะ steady state อัตราการใช้กลูโคสนั้นนอกจากจะเป็นผลของอินสุลินแล้วยังมีผลของการใช้กลูโคสโดยที่ไม่พึ่งอินสุลินมาเกี่ยวข้องด้วย ซึ่งอัตราการใช้กลูโคสที่ไม่พึ่งอินสุลินนั้นจะมีค่าแตกต่างกันถ้าระดับพลาสม่ากลูโคสและอินสุลินแตกต่างกัน นอกจากนี้สมมุติฐานอันหนึ่งของวิธี insulin suppression test ที่ว่า hepatic glucose output จะถูกยับยั้งไว้หมดอาจจะไม่เป็นจริงเสมอไป ดังนั้นค่า SSPG ที่วัดได้จะบ่งถึงภาวะ insulin resistance ทั้งหมดในร่างกาย ซึ่งได้แก่ที่ตับและเนื้อเยื่อปลายทาง และในกรณีที่ค่า SSPG มีค่าสูงเกินค่า threshold ของไตในการดูดกลูโคสกลับจะทำให้มีกลูโคสสูญเสียออกมาทางปัสสาวะ ทำให้มีผลต่อค่า SSPG ที่วัดได้

6 glucose clamp technique

glucose clamp technique เป็นวิธีวัด insulin sensitivity ที่มีการใช้แพร่หลายที่สุด และถือเป็นวิธีมาตรฐานที่สุดในปัจจุบัน วิธีนี้คิดค้นโดย DeFronzo ในปีค.ศ.1979[19,20] นอกจากจะใช้วัด insulin sensitivity แล้ว ยังสามารถใช้วัดความสามารถในการหลั่งอินสุลินของเบต้าเซลล์ของตับอ่อน และอัตราเมตาบอลิสมของกลูโคสด้วย ประกอบด้วย 2 ส่วน คือ euglycemic clamp technique เป็นการวัดความไวของเนื้อเยื่อปลายทางต่ออินสุลิน และ hyperglycimic clamp technique เป็นการวัดความไวของเบต้าเซลล์ต่อภาวะน้ำตาลในเลือดสูง

euglycemic clamp technique วิธีการคือ รักษาระดับกลูโคสในเลือดให้คงที่อยู่ในช่วง euglycemia โดยการให้ insulin infusion ร่วมกับการให้ glucose infusion การรักษาระดับกลูโคสในเลือดให้คงที่ทำโดยการปรับอัตราการให้ glucose infusion โดยดูจากผลการตรวจระดับกลูโคสในเลือดเป็นระยะๆ การปรับนี้สามารถทำได้ 3 วิธี คือ manual technique[68] , artificial pancreas (glucose-controlled insulin infusion system, Biostator®)[68,69] , หรือใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ เช่น PACBERG[70] เมื่อรักษาระดับกลูโคสในเลือดให้คงที่แล้ว จะเป็นการหยุด endogenous insulin secretion จึงตัดการรบกวนจาก endogenous insulin ได้ ทำให้สามารถประเมินการตอบสนองของเนื้อเยื่อปลายทางต่ออินสุลิน ซึ่งก็คือความไวต่ออินสุลินได้

hyperglycemic clamp technique เป็นการรักษาระดับกลูโคสในเลือดให้คงที่อยู่ในช่วง hyperglycemia (สูงกว่า basal glucose level 125 mg/dl) โดยการให้ glucose infusion และปรับอัตราการให้เพื่อรักษาระดับกลูโคสในเลือดไว้เช่นนั้น ในสภาพทรงตัวนี้ ปริมาณกลูโคสที่ให้เข้าไปจะเท่ากับปริมาณกลูโคสที่เคลื่อนย้ายออกจาก glucose space ของร่างกาย คือ "glucose metabolized (**M**)" ถ้ามีการหยุด endogenous glucose production อย่างสมบูรณ์ อย่างไรก็ตาม ก่อนที่ปริมาณ glucose infusion จะเท่ากับ **M** ต้องมีการดัดแปลงบางอย่างก่อน คือ ต้องหักจำนวนกลูโคสที่เสียไปทางปัสสาวะในระหว่างการทำแคลมป์ ซึ่งทำได้โดยการให้ผู้ป่วยถ่ายปัสสาวะเมื่อสิ้นสุดการทำแคลมป์แล้วนำไปหาปริมาณกลูโคสในปัสสาวะนั้น

ทั้ง euglycemic และ hyperglycemic clamp technique ค่ากลูโคสในเลือดย่อมจะไม่คงที่อย่างสมบูรณ์แบบตามที่ต้องการ จะมีปริมาณกลูโคสที่ถูกนำเข้าและนำออกจาก glucose space อยู่เสมอ จึงต้องมีการปรับค่า **M** ด้วย "space correction (**SC**)" โดยการคำนวณได้จากสูตร[19,20]

$$SC = (G2-G1)\times 0.095$$

G1 และ **G2** คือ ค่ากลูโคสในเลือดที่เวลา 1 และ 2 ตามลำดับ

การคำนวณหาค่า M จึงคำนวณได้จากสูตรดังนี้[19,20]

$$M = INF - UC - SC$$

INF คือ glucose infusion rate

UC คือ correction for urinary loss of glucose

SC คือ space correction

การพิจารณาการตอบสนองของเบต้าเซลล์ต่อกลูโคส ดูจากการเพิ่มขึ้นของระดับอินสุลินในเลือดที่เกิดขึ้นในช่วง fixed hyperglycemia ระหว่างการทำ hyperglycemic clamp technique เป็นค่า plasma insulin response (**I**)

M/I เป็นการวัดปริมาณ glucose metabolized ต่อหนึ่งหน่วยของ plasma insulin concentration เป็นดรรชนีที่บอกถึงความไวของเนื้อเยื่อปลายทางต่ออินสุลิน และเพื่อความสะดวกในการแสดงข้อมูล จึงคูณ **M/I** ด้วย 100

สรุปเรื่องวิธีการศึกษาพยาธิสรีรวิทยาของโรคเบาหวานได้ว่า ประกอบด้วยการวัด insulin secretion และ insulin sensitivity ซึ่งทำได้หลายวิธี แต่ละวิธีมีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกัน การใช้ค่าของพลาสม่ากลูโคสและอินสุลินขณะอดอาหารนั้นไม่สามารถใช้ในคนที่เป็นโรคเบาหวานได้ จึงใช้เป็นวิธีตรวจกรองเท่านั้น วิธี intravenous glucose tolerance test หรือ minimal model และวิธี insulin tolerance test นั้นทำได้ง่ายและสะดวกกว่าวิธี glucose clamp technique จึงใช้ในการศึกษาที่มีประชากรจำนวนมาก ส่วน glucose clamp technique เป็นวิธีที่ทำยากและใช้เวลามาก แต่เป็นวิธีที่มีความถูกต้องแม่นยำและเชื่อถือได้มากที่สุด จึงถือว่าเป็นวิธีมาตรฐาน

ในปัจจุบันยังไม่มีค่าที่กำหนดชัดเจนว่า ระดับของ insulin sensitivity เท่าใดจึงจะจัดว่าเป็น insulin resistance โดยทั่วไปจะใช้การเปรียบเทียบกับค่า insulin sensitivity ที่วัดจากคนปรกติที่เป็นกลุ่มควบคุม (control group) เป็นหลัก