

ผลของกรดโฟลิกต่อระดับน้ำตาลสะสมเฉลี่ยในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

จิณัฐภัส เลิศภานิธิศ¹, สุระรอง ชินวงศ์²

¹นักศึกษาระดับบัณฑิตศึกษา หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

²ภาควิชาปริบาลเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลของการได้รับกรดโฟลิกต่อระดับน้ำตาลสะสมเฉลี่ยในเลือด (HbA1C) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 **วิธีการ:** การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มแบบปกปิดสองทางและมีกลุ่มควบคุม (double blind randomized controlled trial) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีระดับ HbA1C ระหว่าง 7–10% และได้รับยา metformin อย่างน้อย 1500 มก./วัน ที่โรงพยาบาลดอกคำใต้ จังหวัดพะเยา ผู้วิจัยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มทดลองได้รับกรดโฟลิกขนาด 5 มก./วัน จำนวน 80 คนและกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอกจำนวน 78 คน เป็นระยะเวลา 3 เดือน การศึกษาเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย HbA1C และระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร (FBG) ระหว่างกลุ่มและภายในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมด้วยสถิติ multilevel mixed-effects linear regression **ผลการวิจัย:** ค่าเฉลี่ย HbA1C ภายในกลุ่มทดลองเดือนที่ 0 เท่ากับ $8.20 \pm 0.71\%$ และเดือนที่ 3 เท่ากับ $7.85 \pm 0.82\%$ ตามลำดับ ซึ่งมีค่าลดลง $0.23 \pm 0.89\%$ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.005$) HbA1C ของกลุ่มควบคุม เดือนที่ 0 เท่ากับ $8.13 \pm 0.76\%$ และเดือนที่ 3 เท่ากับ $8.00 \pm 1.07\%$ มีค่าลดลง $0.11 \pm 0.98\%$ ($P=0.329$) อย่างไรก็ตามเมื่อสิ้นสุดการศึกษาในเดือนที่ 3 ค่าเฉลี่ย HbA1C รวมทั้งระดับ HbA1C ที่ลดลง ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.593$ และ 0.466 ตามลำดับ) การศึกษาไม่พบความแตกต่างของค่า FBG และการเปลี่ยนแปลงของค่า FBG ระหว่างเดือนที่ 0 และ เดือนที่ 3 ในระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม **สรุป:** การได้รับกรดโฟลิกขนาด 5 มก./วัน เป็นระยะเวลา 3 เดือนในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยา Metformin ไม่สามารถลด ระดับ FBG และ HbA1C ได้

คำสำคัญ: กรดโฟลิก ระดับน้ำตาลสะสมเฉลี่ยในเลือด ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โฮโมซิสเตอีน

Effect of Folic acid on Glycosylated Hemoglobin Levels in Patients with Type 2 Diabetes

Jinatnapat Leudphanithit¹, Surarong Chinwong²

¹Master of Pharmacy Program in Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Chiangmai University

²Department of Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University

Abstract

Objective: To determine the effects of folic acid on glycosylated hemoglobin levels (HbA1C) in type 2 diabetic patients. **Method:** The study was a double blind randomized controlled trial in type 2 diabetic patients with HbA1C between 7-10% and receiving metformin at least 1500 mg /day at Dok Kham Tai Hospital, Phayao province. The researchers randomly allocated patients into 2 groups i.e., 80 patients in study group receiving folic acid 5mg/day and 78 patients in control group receiving placebo for 3 months. The study compared mean HbA1C and fasting blood glucose (FBG) between and within groups using multilevel mixed-effects linear regression. **Results:** Mean HbA1C levels in the folic acid group at month 0 and month 3 were $8.20 \pm 0.71\%$ and $7.85 \pm 0.82\%$, respectively, with a decrease of $0.23 \pm 0.89\%$ ($P=0.005$). HbA1C levels in the placebo group at month 0 and month 3 were $8.13 \pm 0.76\%$ and $8.00 \pm 1.07\%$, respectively, with a decrease of $0.119 \pm 0.98\%$ ($P=0.329$). However, at the end of the study (month 3), mean HbA1C and the decrease in HbA1c levels between the folic acid group and the placebo group were not significantly different ($P=0.593$ and 0.466 , respectively). There were no differences between the folic acid group and the placebo groups in FBG and FBG change. **Conclusion:** The use of folic acid 5 mg/day for 3 months in type 2 diabetic patients receiving metformin did not reduce FBG and HbA1C levels.

Keywords: folic acid, glycosylated hemoglobin, type 2 diabetes, homocysteine

บทนำ

โรคเบาหวานเป็นโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่เป็นปัญหาสำคัญทางด้านสาธารณสุขของโลกและเป็นภัยคุกคามที่ลุกลามอย่างรวดเร็วไปทั่วโลก จากข้อมูลของสมาพันธ์เบาหวานนานาชาติ พบว่ามีประชากรที่เป็นโรคเบาหวานทั่วโลกในปี ค.ศ. 2014 จำนวน 387 ล้านคน และคาดการณ์ว่าในปี ค.ศ. 2035 จะมีผู้ป่วยเบาหวานเพิ่มขึ้นเป็น 592 ล้านคน ประมาณสี่ในห้าผู้ป่วยเบาหวานทั่วโลก อาศัยอยู่ในประเทศที่มีรายได้ต่ำถึงปานกลาง โรคนี้ทำให้สูญเสียงบประมาณสุขภาพถึงร้อยละ 12 ของค่าใช้จ่ายด้านสุขภาพหรือคิดเป็นเงิน 727 พันล้านดอลลาร์ (1)

สำหรับประเทศไทย โรคเบาหวานก็เป็นปัญหาด้านสาธารณสุขเช่นกัน สำนักงานนโยบายและยุทธศาสตร์สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข รายงานว่า มีผู้เสียชีวิตด้วยโรคเบาหวานในปี พ.ศ. 2550 ทั้งหมด 7,686 คน (อัตรา 12.21 คนต่อแสนประชากร) ปีพ.ศ. 2556 เพิ่มขึ้นเป็น 9,647 คน (อัตรา 14.93 คน ต่อแสนประชากร) และเพิ่มขึ้นในปี พ.ศ. 2559 เป็น 14,487 คน (อัตรา 22.3 คนต่อแสนประชากร) จำนวนผู้ป่วยในด้วยโรคเบาหวานปี พ.ศ. 2550 มีจำนวน 500,347 คน (อัตรา 795.04 คนต่อแสนประชากร) เพิ่มขึ้นในปี พ.ศ. 2556 เป็น 698,720 คน (อัตรา 1081.25 คนต่อแสนประชากร) และในปี พ.ศ. 2558 เป็น 802,017 คน (อัตรา 1233.35 คนต่อแสนประชากร) (2) สำนักโรคไม่

ติดต่อ กรมควบคุมโรค พบว่า ร้อยละของผู้ป่วยเบาหวานที่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลสะสมเฉลี่ย (HbA1C) ได้ดี ในปี พ.ศ. 2557, 2558, 2559 และ 2560 เท่ากับร้อยละ 20.49, 25.24, 28.82 และ 22.10 ตามลำดับ (3)

โรงพยาบาลดอกคำใต้ จังหวัดพะเยาเป็นโรงพยาบาลชุมชนขนาด 60 เตียง มีผู้ป่วยเบาหวานที่มารับบริการที่ ในปี พ.ศ. 2559 และ พ.ศ. 2560 จำนวน 3,099 และ 3,112 คน ตามลำดับ โดยมีผู้ป่วยโรคเบาหวานขึ้นทะเบียนรายใหม่จำนวน 243 และ 222 คนตามลำดับ อัตราผู้ป่วยเบาหวานที่มีระดับ HbA1C น้อยกว่า 7 % คือ ร้อยละ 36.69 และ 31.68 ตามลำดับ อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนรายใหม่ของผู้ป่วยเบาหวานคิดเป็นร้อยละ 2.45 และ 1.19 ตามลำดับ

ปัจจัยหลายประการมีผลต่อการควบคุมระดับ HbA1C ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้แก่ พฤติกรรมการควบคุมอาหาร การออกกำลังกาย การรับประทานยาตามสั่ง ภาวะอ้วน การมีโรคแทรกซ้อน ระยะเวลาเป็นโรคเบาหวาน (4-7) นอกจากนี้ มีการศึกษาพบว่า ระดับโฮโมซิสเตอีนในเลือดที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับภาวะดีอินซูลิน (8-9) ทำให้มีผลต่อการควบคุมระดับ HbA1C ทั้งยังพบความสัมพันธ์ระหว่างกรดโฟลิกและระดับของโฮโมซิสเตอีนในเลือด เนื่องจากร่างกายจำเป็นต้องใช้กรดโฟลิกเป็นส่วนประกอบในกระบวนการเผาผลาญโฮโมซิสเตอีน จึงมีการศึกษาถึงการให้กรดโฟลิกเพื่อลดระดับโฮโมซิสเตอีนในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เพื่อหวังผลลดระดับ HbA1C

การศึกษาในประเทศอิหร่านในปี ค.ศ. 2011 โดย Gargari และคณะ ได้ศึกษาการใช้กรดโฟลิกขนาด 5 มก. เปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งเป็นเพศชายที่อ้วนและใช้ metformin อย่างน้อย 1,500 มก./วัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ พบว่า กลุ่มที่ได้กรดโฟลิก ลด HbA1C ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.014) (10) การศึกษาในประเทศไทยของ Pongchaidecha และคณะ ในปี ค.ศ.2004 พบว่า ระดับโฮโมซิสเตอีนในเลือดที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับขนาดและระยะเวลาในการใช้ยา metformin (11) ต่อมา มีการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Patcharaporn และคณะ ในปี ค.ศ. 2012 พบว่า การใช้กรดโฟลิกสามารถลดระดับโฮโมซิสเตอีนในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่สามารถลด HbA1C ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (12) จากข้อมูลดังกล่าวจะเห็นได้ว่า การศึกษาเกี่ยวกับผลลัพธ์ของการใช้

กรดโฟลิกในการลดระดับ HbA1C ยังมีความขัดแย้งกันอยู่ ประกอบกับมีงานวิจัยจำนวนน้อยที่ศึกษาผลของการใช้กรดโฟลิกต่อระดับ HbA1C ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการได้รับกรดโฟลิกต่อระดับ HbA1C ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

วิธีการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มชนิดปกปิดสองทางที่มีกลุ่มควบคุม (double blind randomized controlled trial) การวิจัยได้รับอนุมัติให้ทำการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ การศึกษาดำเนินการตั้งแต่วันที่ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2558 ถึง 1 มกราคม พ.ศ. 2560

การคัดเลือกตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าในการศึกษา คือ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 อายุ 30 ปีขึ้นไป และมีระยะเวลาการเป็นเบาหวานตั้งแต่ 5 ปีขึ้นไปที่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วยต้องมีระดับ HbA1C ระหว่าง 7-10% และใช้ metformin ตั้งแต่ 1500 มก./วัน เป็นระยะเวลาตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับยา phenytoin (ซึ่งสามารถลดระดับกรดโฟลิก) clozapine, risperidone, atenolol, propranolol, HCTZ, prednisolone, nicotinic acid, ritonavir, indinavir, lopinavir (13-14) เพราะยาเหล่านี้อาจเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะน้ำตาลต่ำหรือสูงได้ ผู้ป่วยที่ใช้ยาอินซูลิน ผู้ที่ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร ผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง มะเร็ง Crohn's disease, Celiac disease โลหิตจางทาลัสซีเมีย พิษสุราเรื้อรัง (13) เพราะเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ขาดกรดโฟลิก ผู้ที่ใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีส่วนประกอบของกรดโฟลิกและวิตามิน บี 12 ผู้ป่วยที่ได้รับกรดโฟลิกเป็นประจำ เช่น ผู้ป่วยโรคโลหิตจางจากโรคไตเรื้อรัง ผู้ที่บริโภคชาเขียวหรือชาดำเป็นประจำ (5- 7 วันต่อสัปดาห์) เพราะสามารถลดการดูดซึมกรดโฟลิก ผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินว่าไม่มีความร่วมมือในการรับประทานยาเบาหวาน (รับประทานยารักษาเบาหวานน้อยกว่าร้อยละ 80) โดยพิจารณาจากการนับเม็ดยาที่ผู้ป่วยนำมาด้วยในวันนัด และผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายตั้งแต่ 30 กิโลกรัม/เมตร² ขึ้นไป

ขนาดตัวอย่าง

การศึกษาคำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตรสำหรับการเปรียบเทียบประชากร 2 กลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน

(15) โดยกำหนดให้การทดสอบเป็นแบบสองทาง ความคลาดเคลื่อนชนิดที่หนึ่ง คือ 0.05 อำนาจในการทดสอบ คือ ร้อยละ 80 การคำนวณอ้างอิงข้อมูลจากการศึกษาของ Gargari และคณะ (10) ที่มีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของ HbA1C = 1.6 ในทั้งสองกลุ่มที่นำมาเปรียบเทียบ ความแตกต่างของ HbA1C ระหว่างกลุ่ม คือ 0.8% การคำนวณได้ขนาดตัวอย่าง 63 คนต่อกลุ่ม เพื่อป้องกันปัญหาผู้สูญหายจากการติดตาม ผู้วิจัยจึงได้ปรับเพิ่มขนาดตัวอย่างเพิ่มประมาณร้อยละ 10 จึงได้ตัวอย่างในแต่ละกลุ่มจำนวน 78 คน

การแยกกลุ่มตัวอย่าง

ผู้วิจัยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยโดยวิธีการสุ่มแบบแบ่งชั้น เริ่มแรกตัวอย่างถูกแบ่งชั้นตามขนาดยา metformin ที่ได้รับ (1500-2000 หรือ 2001-3000 มก./วัน) และเพศ (ชายหรือหญิง) ได้กลุ่มย่อยทั้งหมด 4 กลุ่ม ต่อมาสุ่มแยกตัวอย่างแบบบลิบด์ บลิบด์ 4 คนเพื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มทดลองได้รับกรดโฟลิกขนาด 5 มก. วันละครั้ง เป็นระยะเวลา 3 เดือน กลุ่มควบคุมได้รับยาหลอกในลักษณะเดียวกัน ผู้ช่วยวิจัยทำหน้าที่สุ่มผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษาและเก็บรหัสของผู้ป่วยไว้เป็นความลับ

การแทรกแซง

การจัดเตรียมยาทำโดยฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลแม่ใจ จังหวัดพะเยา กลุ่มทดลองใช้กรดโฟลิก 5 มก. ยี่ห้อ Foliamin ซึ่งผลิตโดยบริษัท บริษัท อินเตอร์ไทย ฟาร์มาซูติคัลแอนด์แพคเกจจิ้ง จำกัด โดยนำมาบดผสมด้วยแป้งข้าวโพดและบรรจุในแคปซูล กลุ่มควบคุมใช้แป้งข้าวโพดบรรจุในแคปซูลที่มีลักษณะเหมือนแคปซูลที่กลุ่มทดลองได้รับทุกประการ นอกจากนี้กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม จะได้รับยาเม็ดวิตามิน บี 1-6-12 (วิตามินบี 1 100 มก, วิตามินบี 6 5 มก และวิตามิน บี 12 65 ไมโครกรัม) ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง เพราะวิตามินบี 6 เป็นส่วนประกอบสำคัญร่วมกับกรดโฟลิกในการเผาผลาญโฮโมซิสเตอีน ดังนั้นหากผู้ป่วยได้รับแต่กรดโฟลิก อาจไม่สามารถกำจัดโฮโมซิสเตอีนได้ ในระหว่างการวิจัย ผู้วิจัยได้สอบถามการใช้ อาหารเสริมและความร่วมมือในการรับประทานยาที่ศึกษา และยาเบาหวาน ผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินว่ามีความร่วมมือในการรับประทานยา หมายถึง รับประทานยาตั้งแต่ร้อยละ 80 ตลอดระยะเวลาที่ศึกษาทั้งหมด 3 เดือน ในการวิจัย มีโภชนาการให้ความรู้เรื่องอาหารและการออกกำลังกายแก่ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มตามขั้นตอนปฏิบัติงานปกติของหน่วยงาน

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (อายุ เพศ ระยะเวลาในการเป็น โรคเบาหวาน ดัชนีมวลกาย โรคประจำตัว การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา) ตลอดจนสัมภาษณ์ผู้ป่วยเพื่อเก็บข้อมูลพฤติกรรมกรรมการรับประทานอาหารและการออกกำลังกาย และการรับประทานยา โดยใช้แบบบันทึกของกรรณิกา สายแดง (16) แบบบันทึกมีค่าความเที่ยง 0.78 แบบสอบถามพฤติกรรมกรรมการรับประทานอาหารประกอบด้วยคำถาม 12 ข้อ วัดพฤติกรรมกรรมการรับประทานอาหารด้านชนิด เวลา และปริมาณการรับประทานอาหาร ส่วนแบบสอบถามพฤติกรรมกรรมการออกกำลังกายประกอบด้วยคำถาม 10 ข้อ ใช้สอบถามหลักการออกกำลังกายและวิธีการออกกำลังกาย พฤติกรรมที่วัดแบ่งเป็น 4 ระดับ ได้แก่ ประจำ (มากกว่า 3 ครั้งต่อสัปดาห์) บางครั้ง (1-3 ครั้งต่อสัปดาห์) นาน ๆ ครั้ง (1 ครั้งต่อ 2 สัปดาห์ขึ้นไป) และไม่เคยปฏิบัติเลย ผู้วิจัยประเมินความร่วมมือในการรับประทานยาจากการนับยาที่เหลือที่ผู้ป่วยนำมาในวันนัดแล้วคำนวณความร่วมมือในการใช้ยาเป็นร้อยละจากจำนวนยาที่รับประทานยาจริงเทียบกับจำนวนที่ควรรับประทาน

หลังจากผู้ป่วยได้รับผลตรวจ HbA1C และ/หรือ FBG แล้ว แพทย์ตรวจรักษาและส่งจ่ายยาให้กับผู้ป่วยตามจำนวนวันนัด โดยแพทย์ไม่ทราบว่าผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มกรดโฟลิกหรือยาหลอก แพทย์นัดผู้ป่วยมาพบทุก 1 เดือน ต่อมา ผู้ป่วยรับยาที่ห้องยา โดยผู้ช่วยวิจัยเป็นผู้จัดยาให้ผู้ป่วย เภสัชกรที่ห้องยาจ่ายยาให้ผู้ป่วยตามจำนวนวันนัด และขอให้ผู้ป่วยนำยาเดิมมาด้วยทุกครั้ง กรณีที่ผู้ป่วยไม่มาตามนัด ผู้วิจัยจะโทรศัพท์ติดตามผู้ป่วยเพื่อสอบถามปัญหาและอุปสรรคที่อาจเกิดขึ้น

ผลลัพธ์

ผลลัพธ์หลักในการศึกษา คือ HbA1C และ FBG โดยวัดที่ก่อนการศึกษา(เดือนที่ 0) และเดือนที่ 3 เครื่องมือวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการได้รับการควบคุมคุณภาพจากภายในองค์กรทุกครั้งของการเปิดใช้เครื่องมือ นอกจากนี้ยังได้รับการควบคุมคุณภาพจากภายนอกองค์กร ด้วยโปรแกรมประเมินคุณภาพของการวิเคราะห์โปรแกรม HbA1C จาก EQA center ทุกปีและผลการประเมินอยู่ในระดับดี

การยุติการศึกษา

ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการปรับขนาดและ/หรือชนิดยารักษาที่ใช้รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ระหว่างการศึกษา

นี้ จะถือว่าผู้ป่วยออกจากการศึกษาและไม่นำมาวิเคราะห์ผล

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลเป็นแบบ per protocol analysis โดยใช้โปรแกรม Stata version 14.0 การวิจัยกำหนดความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 การวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยใช้สถิติพรรณนา การวิเคราะห์หาความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมใช้สถิติ independent t-test หรือ Mann-Whitney U tests สำหรับข้อมูลต่อเนื่อง (ขึ้นอยู่กับการกระจายตัวของข้อมูล) และใช้ Fisher's exact test สำหรับข้อมูลที่เป็นจำนวนนับ การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย HbA1C และ FBG ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมทั้งในช่วงก่อนและหลังทดลองใช้ multilevel mixed-effects linear regression โดยมีการควบคุม FBG ขณะเริ่มการวิจัย HbA1C ขณะเริ่มการวิจัย อายุ เพศ ระยะเวลาในการเป็นโรคเบาหวาน ดัชนีมวลกาย โรคประจำตัวผู้ป่วย พฤติกรรมการควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย และพฤติกรรมความร่วมมือในการใช้ยา

ผลการวิจัย

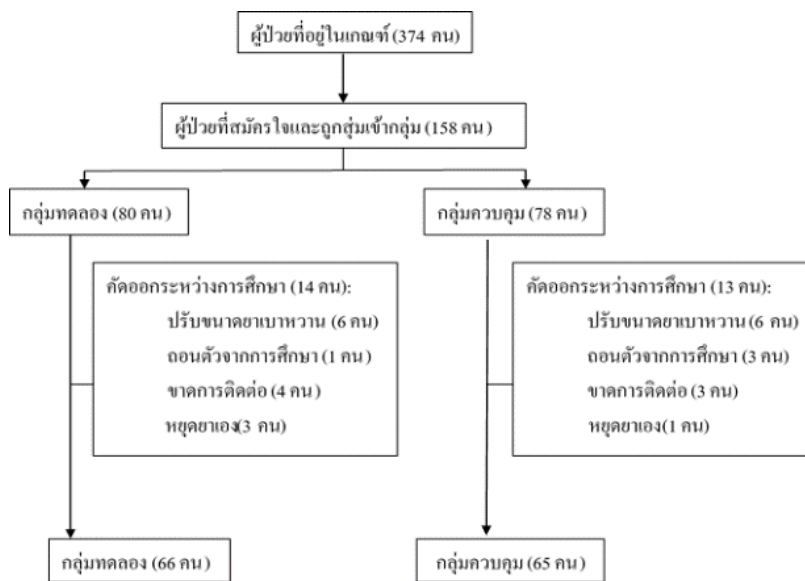
ตัวอย่าง

การคัดเลือกตัวอย่างได้ผู้ป่วยเบาหวานที่มีคุณสมบัติเบื้องต้น 374 คน (รูปที่ 1) แต่มีผู้ป่วยที่ไม่ได้เข้าร่วมการศึกษา 216 คนเนื่องจากผู้ป่วยขาดนัด (ในวันที่เชิญ

ชวน) จำนวน 18 คน ไม่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา จำนวน 68 คน รับประทานยาเขียวหรือชาดำเป็นประจำ จำนวน 9 คน รับประทานผลิตภัณฑ์อาหารเสริม จำนวน 22 คน มีความร่วมมือในการใช้น้อยกว่าร้อยละ 80 จำนวน 20 คน มีค่า HbA1C น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 7 หรือมากกว่าร้อยละ 10 จำนวน 79 คน ทำให้มีผู้ป่วยเบาหวานที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 158 คน ซึ่งแบ่งออกเป็นกลุ่มทดลอง 80 คน และกลุ่มควบคุม 78 คน

ผู้ป่วยอยู่ในการวิจัยจนสิ้นสุดการศึกษาในกลุ่มทดลองจำนวน 66 คน และกลุ่มควบคุมจำนวน 65 คน กลุ่มทดลองถูกคัดออกระหว่างการศึกษาก่อน 14 คน เพราะแพทย์ได้ปรับขนาดยาเบาหวานให้ 6 คน ผู้ป่วยขอถอนตัวจากการศึกษา 1 คน ขาดการติดต่อ 4 คน และหยุดยาเอง 3 คน (ประกอบด้วยผู้ป่วยที่มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน 2 คน และเห็นชาที่มือ 1 คน) ส่วนกลุ่มควบคุมที่ถูกคัดออกระหว่างการศึกษาก่อน 13 คน เนื่องจากแพทย์ปรับขนาดยาเบาหวานให้ผู้ป่วย 6 คน ผู้ป่วยขอถอนตัวจากการศึกษา 3 คน ขาดการติดต่อ 3 คน และหยุดยาเอง 1 คน (มีอาการวิงเวียนศีรษะ)

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยแสดงในตารางที่ 1 กลุ่มทดลองเป็นชาย 60 คน (ร้อยละ 75.00) กลุ่มควบคุมเป็นชาย 58 คน (ร้อยละ 74.36) ผู้ป่วยมีอายุ 50-59 ปี มากที่สุด การศึกษาส่วนใหญ่อยู่ในระดับประถมศึกษา กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทาง



รูปที่ 1. การคัดเลือกกลุ่มผู้ป่วยเพื่อเข้ารับศึกษา

ตารางที่ 1. ลักษณะทั่วไปของกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม

ลักษณะ	กลุ่มทดลอง (n = 80)		กลุ่มควบคุม (n = 78)		P
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
เพศ ชาย	60	75.00	58	74.36	1.000 ¹
หญิง	20	25.00	20	25.64	
อายุ ± SD (ปี)	56.58 ± 7.02		57.69 ± 8.31		0.362 ²
30 – 39	0	0.00	1	1.28	
40 – 49	17	21.25	14	17.95	
50 – 59	36	45.00	34	43.59	
60 – 69	24	30.00	24	30.77	
70 – 79	3	3.75	4	5.13	
≥80	0	0.00	1	1.28	
ระดับการศึกษา					0.122 ¹
ไม่ได้เรียนหนังสือ	12	15.00	4	5.13	
ประถมศึกษา	60	75.00	67	85.90	
มัธยมศึกษา/ปวช.	7	8.75	7	8.97	
ปริญญาตรีหรือสูงกว่า	1	1.25	0	0.00	
โรคประจำตัวร่วม					
ความดันโลหิตสูง	39	48.75	47	60.26	0.155 ¹
หัวใจขาดเลือด	2	2.50	2	2.56	1.000 ¹
ไขมันในเลือดสูง	52	65.00	43	55.13	0.256 ¹
เก๊าท์	1	1.25	1	1.28	1.000 ¹
ปอดอุดกั้นเรื้อรัง	0	0.00	1	1.28	0.494 ¹
โรคหลอดเลือดหัวใจ	2	2.50	0	0.00	0.497 ¹
ไตวายเรื้อรัง	63	78.75	60	76.92	0.849 ¹
ประวัติการสูบบุหรี่					1.000 ¹
สูบบุหรี่	5	6.25	4	5.13	
ไม่สูบบุหรี่	75	93.75	74	94.87	
ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์					0.521 ¹
ดื่มสุรา	15	18.75	11	14.10	
ไม่ดื่มสุรา	65	81.25	67	85.90	
ดัชนีมวลกาย ± SD (กก./ม ²)	23.67 ± 2.88		23.52 ± 3.38		0.766 ²
ระยะเวลาที่เป็นเบาหวาน ± SD (ปี)	10.04 ± 4.29		9.42 ± 4.02		0.388 ³
FBG ± SD (มก./ดล.)	151.36 ± 32.18		149.50 ± 31.56		0.714 ²
HbA1C ± SD (%)	8.20 ± 0.71		8.13 ± 0.76		0.591 ²
ขนาดยา metformin ± SD (มก./วัน)	2075.00 ± 478.00		2076.92 ± 470.40		0.980 ²
ได้รับยา glipizide (ร้อยละ)	72	90	74	94.87	0.369 ¹
ขนาดยา glipizide ± SD (มก./วัน)	12.03 ± 6.84		11.44 ± 6.97		0.593 ²

1: Fisher's exact test 2: Independent t-test 3: Mann-Whitney U test

ตารางที่ 2. คะแนนเฉลี่ยพฤติกรรมกรรมการรับประทานอาหาร การออกกำลังกาย และการรับประทานยา

เดือนที่	กลุ่มทดลอง		กลุ่มควบคุม		P ¹
	จำนวน (คน)	คะแนนเฉลี่ย±SD	จำนวน (คน)	คะแนนเฉลี่ย±SD	
พฤติกรรมกรรมการรับประทานอาหาร					
0	80	13.99 ± 3.50	78	13.82 ± 3.82	0.775
3	66	13.32 ± 3.33	65	12.63 ± 3.55	0.255
พฤติกรรมกรรมการออกกำลังกาย					
0	80	15.80 ± 7.27	78	14.33 ± 6.72	0.190
3	66	14.23 ± 6.32	65	12.22 ± 6.63	0.078
พฤติกรรมกรรมการรับประทานยา					
0	80	94.00 ± 2.92	78	93.47 ± 3.30	0.287
3	66	92.57 ± 2.71	65	92.47 ± 2.84	0.848

1: Independent t-test

สถิติในเรื่องเพศ อายุ ระดับการศึกษา โรคประจำตัวร่วม ประวัติการสูบบุหรี่ ประวัติการดื่มสุรา ดัชนีมวลกาย ระยะเวลาที่เป็นเบาหวาน FBG, HbA1C ขนาดยา metformin การได้รับยา glipizide และขนาดยา glipizide

การรับประทานอาหาร-ยา การออกกำลังกาย

ในเดือนที่ 0 คะแนนเฉลี่ยพฤติกรรมกรรมการรับประทานอาหาร การออกกำลังกาย และการรับประทานยาของกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.775, 0.190 และ 0.287 ตามลำดับ) (ตารางที่ 2) ในเดือนที่ 3 ก็ยังไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.255, 0.078, และ 0.848 ตามลำดับ)

ผลต่อระดับ HbA1C และ FBG

จากตารางที่ 3 ค่าเฉลี่ย HbA1C ของกลุ่มทดลองในเดือนที่ 3 ลดลง 0.229 ± 0.888% เมื่อเทียบกับเดือนที่ 0 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.005) ขณะที่ในกลุ่มควบคุมลดลง 0.109 ± 0.982% แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.329) ค่าเฉลี่ย HbA1C ของกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมในเดือนที่ 3 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.593)

ค่าเฉลี่ย FBG ของกลุ่มทดลองในเดือนที่ 3 ลดลง 1.50 ± 26.80 มก./ดล. เมื่อเทียบกับเดือนที่ 0 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.279) ส่วนค่าเฉลี่ย FBG ภายในกลุ่มควบคุมเพิ่มขึ้น 2.43 ± 50.05 มก./ดล. แต่ไม่มี

นัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (P=0.846) ค่าเฉลี่ย FBG ของกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมในเดือนที่ 3 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.170) (ตารางที่ 3)

การอภิปรายผล

การศึกษาผลของกรดโฟลิกขนาด 5 มก./วัน ต่อระดับ HbA1C ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ของผู้ป่วยนอกในคลินิกเบาหวานของโรงพยาบาลดอกคำใต้ จังหวัดพะเยา พบว่า เมื่อสิ้นสุดการศึกษาในเดือนที่ 3 ระดับ HbA1C ในกลุ่มทดลองมีแนวโน้มลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุมเท่ากับ 0.12 % แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.466) ส่วนระดับ FBG ของกลุ่มทดลองในเดือนที่ 3 เมื่อสิ้นสุดการศึกษา มีแนวโน้มลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุมเท่ากับ 3.93 มก./ดล. แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.575)

การศึกษานี้มีผลสอดคล้องกับงานวิจัยของ Mashavi และคณะ (17) ซึ่งเป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบปกปิดสองทางที่มีกลุ่มควบคุมซึ่งได้รับยาหลอก การศึกษาทำในผู้ป่วยเบาหวาน 60 คนได้รับ metformin อย่างน้อย 1500 มก./วัน กลุ่มทดลองได้รับกรดโฟลิก 1000 ไมโครกรัม วิตามินบี 12 400 ไมโครกรัม และวิตามิน บี 6 10 มิลลิกรัมเป็นเวลา 4 เดือน กลุ่มควบคุมได้รับยาหลอก ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มทดลองมีระดับ HbA1C ลดลงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.86) Mangoni และคณะ (18) ได้ทำการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มปกปิดสองทางที่มีกลุ่มควบคุม ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในกลุ่มทดลองได้รับกรดโฟลิก 5 มก./วัน เป็นระยะเวลา

4 สัปดาห์ กลุ่มควบคุมได้รับยาหลอก พบว่า กลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุมมีระดับ HbA1C ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.448)

การศึกษาครั้งนี้มีการใช้สถิติ multilevel mixed-effects linear regression เพื่อควบคุมปัจจัยที่มีผลต่อระดับ HbA1C คือ อายุ เพศ ระยะเวลาในการเป็นโรคเบาหวาน ดัชนีมวลกาย โรคประจำตัวผู้ป่วย พฤติกรรมการควบคุมอาหาร การออกกำลังกาย และความร่วมมือในการใช้ยา อย่างไรก็ตาม นอกจากปัจจัยดังกล่าวข้างต้นแล้ว Ramachandran และคณะ (8) Abdella และคณะ (9) พบว่า โหมดชีวิตในเลือดมีความสัมพันธ์ต่อการเพิ่มระดับ HbA1C ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.003 และ P<0.05 ตามลำดับ) ปัจจัยที่ทำให้ โหมดชีวิตในเลือดสูงคือ การได้รับ metformin>1500 มก./วัน เป็นระยะเวลามากกว่า 6 เดือน (19) เพศชาย ระยะเวลาในการเป็นเบาหวาน (20) ดัชนีมวลกาย (21) โรคไตเรื้อรัง (9) ส่วนปัจจัยที่ลดโหมดชีวิตในเลือดคือ กรดโฟลิกและวิตามินบี 12 การวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Trialists' Collaboration พบว่า การใช้กรดโฟลิกและวิตามินบี 12 ช่วยลดระดับโหมดชีวิตในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.001) โดยสัดส่วนในการลดระดับโหมดชีวิตในเลือดของกรดโฟลิกขึ้นอยู่กับระดับของโหมดชีวิตในเลือด (P< 0.001) และระดับของกรดโฟลิกในเลือดก่อนการศึกษา (P<0.001) (22)

การศึกษาครั้งนี้คัดเลือกผู้ป่วยจากปัจจัยที่อาจทำให้มีโหมดชีวิตในเลือดสูงคือ การได้รับ metformin>1500 มก./วัน เป็นเวลามากกว่า 6 เดือน ระยะเวลาในการเป็นเบาหวาน (นานกว่า 5 ปี) โดยไม่ได้ตรวจระดับโหมดชีวิตในเลือด กรดโฟลิก และวิตามิน บี 12 เนื่องจากมีค่าตรวจวิเคราะห์สูง แม้การศึกษาจะใช้วิธีการสุ่มแยกผู้ป่วยอย่างเป็นระบบให้อยู่ในกลุ่มทดลองหรือกลุ่มควบคุม แต่ก็ไม่อาจมั่นใจได้ว่า ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมมีระดับโหมดชีวิตในเลือดเท่ากัน ระดับโหมดชีวิตในเลือดที่แตกต่างกันอาจเป็นปัจจัยที่ส่งผลให้ไม่พบความแตกต่างของระดับ HbA1C ระหว่างกลุ่มที่ได้รับกรดโฟลิกและยาหลอก ทำให้ผลลัพธ์ที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้แตกต่างกับการศึกษาของ Gargari และคณะ(10) ที่มีเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยคือ เพศชาย อ้วน (BMI ≥25 กก./ม²) ได้รับ metformin > 1500 มก./วัน เป็นระยะเวลามากกว่า 6 เดือน ประกอบกับการตรวจวัดระดับโหมดชีวิตในเลือด กรดโฟลิก และวิตามิน บี 12 ก่อนทำการศึกษาไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม เมื่อสิ้นสุดการศึกษาในสัปดาห์ที่ 8 กลุ่มทดลองมีระดับ HbA1C ลดลงจาก 7.5 ± 1.5% เป็น 6.9 ± 0.9% แต่กลุ่มควบคุมมีระดับ HbA1C เพิ่มขึ้นจาก 7.7 ± 1.6% เป็น 7.9 ± 1.6% ทำให้ผู้วิจัยสรุปว่า กรดโฟลิกลด HbA1C ได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.014)

ตารางที่ 3. ระดับ HbA1C และ FBG ในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม

	กลุ่มทดลอง		กลุ่มควบคุม		ความแตกต่าง (95% CI)	P
	จำนวน (คน)	คะแนนเฉลี่ย±SD	จำนวน (คน)	คะแนนเฉลี่ย±SD		
HbA1C (%)						
0	80	8.20 ± 0.71	78	8.13 ± 0.76	- 0.063 (-0.294, 0.168)	0.593 ¹
3	66	7.85 ± 0.82	65	8.00 ± 1.07	0.148 (-0.181, 0.478)	
P		0.005 ²		0.329 ²		
FBG (มก./ดล.)						
0	80	151.36 ± 32.18	78	149.50 ± 31.56	-1.86 (-11.881, 8.156)	0.170 ¹
3	66	143.85 ± 26.06	65	149.82 ± 43.52	5.967 (-6.410, 18.344)	
P		0.279 ²		0.846 ²		

1: multilevel mixed-effects linear regression เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมที่เดือนที่ 3 โดยควบคุม FBG ณ เดือนที่ 0 HbA1C ณ เดือนที่ 0 อายุ เพศ ระยะเวลาในการเป็นโรคเบาหวาน ดัชนีมวลกาย โรคประจำตัวผู้ป่วย พฤติกรรมการควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย และความร่วมมือในการใช้ยา

2: multilevel mixed-effects linear regression เปรียบเทียบความแตกต่างภายในกลุ่มทดลอง/กลุ่มควบคุมในเดือนที่ 0 และ 3

นอกจากนี้ ยังมีอีกหลายปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับ HbA1C เช่น ภาวะโลหิตจางเนื่องจากการแตกตัวของเม็ดเลือด (homolytic anemia) มีผลลดระดับ HbA1C ส่วนภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กมีผลเพิ่มระดับ HbA1C และภาวะเครียด (23) ถึงแม้การศึกษาครั้งนี้ได้ตัดผู้ป่วยที่มีประวัติโลหิตจางก่อนเข้าร่วมการศึกษา แต่ไม่ได้มีการตรวจยืนยันผู้ป่วยก่อนเข้าร่วมการศึกษา (เนื่องจากปัจจัยด้านค่าใช้จ่าย) การศึกษาของรีนจิต เพชรชิต ที่โรงพยาบาลเคียนซา จังหวัดสุราษฎร์ธานี พบว่าความสามารถในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดมีความสัมพันธ์กับพฤติกรรมการดูแลตัวเองรวมถึงการจัดการความเครียด (24) สุวรรณีย์ สร้อยสงค์และคณะพบว่าพฤติกรรมที่ทำให้ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้คือ ความเครียด โดยความเครียดจากการเจ็บป่วยด้วยโรคเบาหวาน และความกลัวความรุนแรงของโรค(25) ภาวะเครียดกระตุ้นการทำงานของฮอร์โมน เช่น catecholamines (adrenaline, noreadrenaline), glucagon growth hormone หรือ cortisol เป็นต้น ทำให้เกิดการสร้างกลูโคสมากขึ้นส่งผลให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงได้อย่างต่อเนื่อง (26)

ปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดเห็นได้จากการศึกษาต่อไปนี้ การศึกษาของทรรศนีย์ สิริวิวัฒน์พรกัล และคณะที่โรงพยาบาลแก้วเสี้ยว จังหวัดนครสวรรค์ พบว่า แรงสนับสนุนของครอบครัวมีความสัมพันธ์ทางบวกกับความสามารถในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.05$) (27) การศึกษาของธิดิษฐ์ บัวชม ที่โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลหนองผักหนาม พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 คือ รายได้ของครอบครัว ประวัติญาติสายตรงเป็นเบาหวาน การมีโรคประจำตัว ระดับคะแนนการปฏิบัติตัว และการมีผู้ดูแลเมื่อมีการเจ็บป่วย (28) นอกจากนี้ การศึกษาของชลวิภา สุลักษณ์านุรักษ์ และคณะที่คลินิกเบาหวาน โรงพยาบาลน้ำพอง จังหวัดขอนแก่นพบว่า ภาวะซีมีตรามีความสัมพันธ์กับระดับน้ำตาลสะสมในเลือดสูง ($P<0.05$) (29) จะเห็นได้ว่าถึงแม้การศึกษานี้ได้พยายามควบคุมปัจจัยกวนที่อาจส่งผลต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในระดับหนึ่งแล้ว แต่ก็ยังมีอีกหลายปัจจัยที่การศึกษานี้ไม่สามารถควบคุมได้ ดังนั้นอาจต้องมีการควบคุมปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับระดับน้ำตาลในเลือดที่ยังไม่มีในการศึกษานี้เพิ่มเติมคือ ภาวะโลหิตจาง ภาวะเครียด ภาวะซีมีตรา

การได้รับการสนับสนุนจากครอบครัว รายได้จากครอบครัว เป็นต้น

การวิเคราะห์หือภิมานพบว่า เมื่อมีการใช้ยารักษาเบาหวานชนิดรับประทานแบบเดี่ยวเป็นระยะเวลา 6 เดือน ระดับ HbA1C จะลดลงประมาณ 1%-1.25% ขึ้นอยู่กับระดับ HbA1C เริ่มต้น (23) แต่การศึกษานี้มีระยะเวลาในการให้กรดโฟลิก 3 เดือน อาจเป็นไปได้ว่า ระยะเวลาของการศึกษาที่ 3 เดือนอาจสั้นเกินไป จนไม่เห็นการเปลี่ยนแปลงของระดับ HbA1C ที่ชัดเจน นอกจากนี้ กรณีที่ผู้ป่วยได้รับการปรับขนาดและ/หรือชนิดยารักษาที่ใช้รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ผู้ป่วยจะถูกตัดออกจากการศึกษา ทำให้ในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมเหลือตัวอย่างเฉพาะที่มีระดับน้ำตาลเปลี่ยนแปลงไปไม่มาก ทำให้ระดับน้ำตาลระหว่างกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อสิ้นสุดการศึกษา

ในเรื่องการประเมินพฤติกรรมมารับประทานอาหาร Gargari และคณะ(10) ประเมินพฤติกรรมนี้แบบ 24 ชั่วโมงตั้งแต่ตอนเริ่มต้นจนถึงการสิ้นสุดการศึกษา แต่การศึกษานี้ประเมินพฤติกรรมมารับประทานอาหารและการออกกำลังกายจากการสัมภาษณ์พฤติกรรมเดือนละ 1 ครั้ง จึงอาจมีอคติจากความทรงจำ (recall bias) ได้

นอกจากนี้การที่กลุ่มควบคุมมีระดับ HbA1C ลดลงเท่ากับ $0.109 \pm 0.982\%$ ซึ่งอาจบ่งชี้ว่า กระบวนการวิจัย เช่น การสัมภาษณ์ การนับเม็ดยา การตรวจวัด การนัดที่ถี่กว่าปกติ ประกอบกับการให้คำแนะนำการดูแลด้านการจัดการความเครียด การคัดกรองภาวะซีมีตราในผู้ป่วยโรคเรื้อรังของพยาบาล มีผลทำให้ผู้ป่วยเกิดการตื่นตัว และเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพ จึงสามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ดี แม้ว่าวิธีการประเมินความร่วมมือในการใช้ยาโดยการนับเม็ดยาที่เหลือจะเป็นวิธีที่ง่ายและสามารถทำได้ในทางปฏิบัติ แต่อาจมีข้อจำกัดสำหรับผู้ป่วยบางกลุ่ม ในการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นกลุ่มผู้สูงอายุ มีผู้ป่วยบางรายที่ไม่ได้นำยาที่เหลือมาด้วยในวันที่มาพบแพทย์ ในช่วงการนัดครั้งแรก ทำให้ไม่สามารถประเมินความร่วมมือในการใช้ยาได้ ผู้วิจัยต้องประสานงานกับ รพสต. ให้ นับเม็ดยาที่เหลือ ดังนั้น นอกเหนือจากการนับเม็ดยาที่เหลือ อาจต้องใช้วิธีการประเมินความร่วมมือในการใช้ยาหลายวิธีร่วมกัน เช่น การจดบันทึกการรับประทานยาโดยผู้ป่วยหรือผู้ดูแลหรือการสอบถามข้อมูลการใช้ยาเพิ่มเติมจากผู้ดูแล เป็นต้น

สรุปผล

การได้รับกรดโพลีกลูทามิกขนาด 5 มก./วัน เป็นระยะเวลา 3 เดือนในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยา metformin ไม่สามารถลดระดับ FBG และ HbA1C ได้

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากทุนอุดหนุนงานวิจัยจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลดอกคำใต้ที่อนุญาตให้ดำเนินการวิจัยในโรงพยาบาล ขอขอบคุณทีมดูแลผู้ป่วยคลินิกเบาหวานและความดันโลหิตสูงในโรงพยาบาลดอกคำใต้ เภสัชกรและเจ้าหน้าที่กลุ่มงานเภสัชกรรมของโรงพยาบาลดอกคำใต้ทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการเก็บข้อมูลและดำเนินการวิจัย

เอกสารอ้างอิง

- 1) International Diabetes Federation. Diabetes: facts and figures [online]. 2018 [cited Jan 10, 2018]. Available from: diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html.
- 2) Strategy and Planning Division. Statistics in Thailand [online]. 2018 [cited March 18, 2018]. Available from: bps.moph.go.th/.
- 3) Bureau of Non Communicable Diseases. Details on indicator of diabetes and hypertension [online]. 2016 [cited Mar 18, 2018]. Available from: www.thaincd.com/2016/news/hot-news-detail.php?id=12400&gid=18
- 4) Puttaruk U. Factors related to control blood sugar among diabetes mellitus type 2 patients, treated at Kang Pla subdistrict health promoting hospital, Loei province [master thesis]. Khon Kaen: Khon Kaen University; 2015.
- 5) Ovatakanont P. The outcome of diabetes care and factors associated with poor glycemic control among type 2 diabetic patients in Saimun hospital. Srinagarind Medical Journal 2011; 26: 339-49.
- 6) Sikaow O, Namjuntra R, Trakulsithichok S. Factors associated with glycemic control in type 2 diabetic

patients at Hua-Chiew hospital. Journal of The Royal Thai Army Nurses 2013;14:39-49.

- 7) Buraphunt R. Factors affecting uncontrolled type II diabetes mellitus of patients in Sangkhom hospital, Udonthani province. KRU Research Journal. 2013; 6: 02-9.
- 8) Ramachandran L, Negi NS, Gupta B. Prevalence of hyperhomocysteinaemia in type-2 diabetes mellitus and its correlation with its complications. JIACM. 2012; 13: 277-81.
- 9) Abdella NA, Mojiminiyi OA, Akanji AO, Moussa MA. Associations of plasma homocysteine concentration in subjects with type 2 diabetes mellitus. Acta Diabetologica 2002; 39: 183-90.
- 10) Gargari BP, Aghamohammadi V, Aliasgharzadeh A. Effect of folic acid supplementation on biochemical indices in overweight and obese men with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2011;94:33-8.
- 11) Pongchaidecha M, Srikusalanukul V, Chattananon A, Tanjariyaporn S. Effect of metformin on plasma homocysteine, vitamin B12 and folic acid: a cross-sectional study in patients with type 2 diabetes mellitus. J Med Assoc Thai 2004;87:780-7.
- 12) Sudchada P, Saokaew S, Sridetch S, Incampa S, Jaiyen S, Khaithong W. Effect of folic acid supplementation on plasma total homocysteine levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2012;98:151-8.
- 13) Wells BG, Dipiro JT, Schwinghammer TL, Dipiro CV. Diabetes mellitus. In: Wells BG, Dipiro JT, Schwinghammer TL, Dipiro CV, editors. Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach. 9th ed. New York, USA: McGraw-Hill ; 2014. p161-75.
- 14) Rehman A, Setter SM, Vue MH. Drug-induced glucose alterations part 2: drug-induced hyperglycemia. Diabetes Spectr 2011;24:234-8.
- 15) Thamlikitkul V. Clinical research: planning and applying effects. Siriraj Gazette 2006;58:1112-20.

- 16) Saidaeng K. Behavior modification process on diabetic patients at health center of Mae-Lai community, Mueang district, Phrae province. [master thesis]. Chiang Mai: Chiang Mai University; 2011.
- 17) Mashavi M, Hanah R, Boaz M, Gavish D, Matas Z, Fux A, et al. Effect of homocysteine-lowering therapy on arterial elasticity and metabolic parameters in metformin-treated diabetic patients. *Atherosclerosis* 2008;199:362-7.
- 18) Mangoni AA, Sherwood RA, Asonganyi B, Swift CG, Thomas S, Jackson SH. Short-term oral folic acid supplementation enhances endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2005 ;18:220-6.
- 19) Prabhu M, Srinivasan N, Narmadha MP, Radha R. Investigation of the effect of metformin on the level of plasma homocysteine, vitamin b12 and folic acid in type ii diabetes mellitus patients. *J Pharm Res* 2014; 8:1398-1450.
- 20) Shaikh MK, Devrajani BR, Shaikh A, Shah SZA, Shaikh S, Singh D. Plasma homocysteine level in patients with diabetes mellitus. *World ApplSci J* 2012 ; 16: 1269-73.
- 21) Rekha S, Patel M, Pooja G, Pushpalata S, Natu S, Pradeep Y. Correlation of plasma homocysteine levels with BMI and insulin resistance, amongst obese, overweight and non obese infertile women. *Int J Sci Res Publ* 2012;2:1-6.
- 22) Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. *Am J Clin Nutr* 2005;82:806-12.
- 23) Kroon LA, Williams C. Diabetes mellitus. In: Alldredge BK, Corelli RL, Ernst ME, Guglielmo BJ, Jacobson PA, Kradjan, et al, editors. *Applied therapeutics: the clinical use of drug*. 10th ed. Philadelphia: Lippicott William & Wilkins; 2013. P 1223-99.
- 24) Pethchit R. Self-care behaviors and blood sugar control among patients with diabetes mellitus at Khiensa hospital, Suratthani province. *Southern College Network Journal of Nursing and Public Health* 2015;2:15-28.
- 25) Sroisong S, Rueankon A, Apichantramethakul K, Nunta N, Sukkaseam J. Perceived self-care behavior among patients with type 2 diabetes mellitus with poor glycemic control. *Journal of Phra pokklao Nursing College* 2017;28:93-103.
- 26) Chanapa P, Kijkuokool P. Stress and the Metabolic Syndrome. *Songklanakarind Medical Journal* 2013; 31: 253-60.
- 27) Siriwattanapornkul T, Oba N, Na Rachasima SI. Factors related to blood glucose level among patients with diabetes mellitus type II. *Journal of Nursing Science Naresuan University* 2007;1:57-67.
- 28) Buakham T. Factors related of blood sugar control in diabete patients in Nongpakam Health Promotion Hospital [online]. 2018 [cited Mar 18, 2018]. Available from: www.ldm.in.th/cases/300.
- 29) Sulukananuruk C, Jaisanook W, Muktabhant B. Association of depression and stress with HbA1c level of type 2 diabetic patients attending the diabetes clinic of Nampong hospital, Khon Kaen province. *Srinagarind Medical Journal* 2016;31: 34-46.