

การเปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างค่า HbA1c ในช่วงไตรมาสที่ 2 และไตรมาสที่ 3 กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนของมารดาและทารก ในกลุ่มมารดาที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์และกลุ่มมารดาที่ไม่มีภาวะเบาหวานขณะตั้งครรภ์

The association between HbA1c level in the 2nd and 3rd trimesters and the development of maternal and neonatal complications in women with gestational diabetes compared to non-gestational diabetes

กल्याณี เต็งรัตนประเสริฐ*

Kanlayanee Tengrattanaprasert*

(Received: January 21, 2025; Revised: March 21, 2025; Accepted: March 31, 2025)

*Corresponding author: kantapoopae@gmail.com

บทคัดย่อ

โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (Gestational diabetes mellitus; GDM) เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนในมารดาและทารก ค่า HbA1c ในไตรมาสที่ 2 และ 3 เป็นตัวชี้วัดภาวะแทรกซ้อนได้ การศึกษาแบบ cohort เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างค่า HbA1c ในไตรมาสที่ 2 และ 3 กับผลลัพธ์ของมารดาและทารก ใน GDM และ Non-GDM ศึกษาในมารดา 94 ราย (GDM 47 ราย และ Non-GDM 47 ราย) ณ โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชเดชอุดม วัดค่า HbA1c ในไตรมาสที่ 2 (20–28 สัปดาห์) และไตรมาสที่ 3 (34–38 สัปดาห์) โดยเปรียบเทียบผลลัพธ์มารดาและทารก log binomial regression พร้อมวิเคราะห์ค่าจุดตัดของ HbA1c ด้วย ROC ผลการศึกษาพบว่าค่า HbA1c ในไตรมาสที่ 2 ของกลุ่ม GDM สูงกว่ากลุ่ม Non-GDM อย่างมีนัยสำคัญ (5.13 ± 1.16 เทียบกับ 4.71 ± 0.43 ; $p = 0.02$) ส่วนไตรมาสที่ 3 มีแนวโน้มสูงกว่า โดยแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (5.24 ± 0.61 เทียบกับ 5.00 ± 0.59 ; $p = 0.05$) ทารกในกลุ่ม GDM พบภาวะ Hypoglycemia สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (34.04% เทียบกับ 4.26%; adj. RR = 6.73, 95% CI: 1.50–30.02) และพบภาวะ Hyperbilirubinemia มากกว่า (44.68% เทียบกับ 21.28%; adj. RR = 1.96, 95% CI: 0.87–4.42) แต่ไม่มีนัยสำคัญ จุดตัด HbA1c ในไตรมาสที่ 2 ที่ 4.85 ให้ค่า sensitivity 53% specificity 51% (ROC 0.52) และในไตรมาสที่ 3 ที่ 5.35 ให้ค่า sensitivity 47% specificity 75% (ROC 0.61) สรุปได้ว่าค่า HbA1c ในไตรมาสที่ 2 กลุ่ม GDM สูงกว่ากลุ่ม Non-GDM อย่างมีนัยสำคัญ และทารกในกลุ่ม GDM มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะ Hypoglycemia อย่างไรก็ดีตาม ค่า ROC ที่ต่ำกว่า 0.7 ในทั้งสองไตรมาสแสดงถึงข้อจำกัดในการพยากรณ์โดยใช้ HbA1c เพียงอย่างเดียว จำเป็นต้องพิจารณาปัจจัยเสี่ยงอื่นร่วมด้วยเพื่อเพิ่มความแม่นยำในการพยากรณ์ภาวะแทรกซ้อน

คำสำคัญ: โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ HbA1c ภาวะแทรกซ้อนในมารดา ผลลัพธ์ในทารก



Abstract

Gestational diabetes mellitus (GDM) increases the risk of maternal and neonatal complications. HbA1c levels in the second and third trimesters serve as indicators of these complications. This cohort study aims to determine the relationship between HbA1c levels in the second and third trimesters and maternal and neonatal outcomes in both GDM and non-GDM pregnant women. The study involved 94 mothers (47 with GDM and 47 without GDM) at Detudom Crown Prince Hospital. HbA1c levels were measured in the second trimester (20–28 weeks) and the third trimester (34–38 weeks), and maternal and neonatal outcomes were compared using log-binomial regression. Additionally, the HbA1c cutoff values were analyzed using ROC curves. Results showed significantly higher second-trimester HbA1c levels in the GDM group compared to the non-GDM group (5.13 ± 1.16 vs. 4.71 ± 0.43 ; $p = 0.02$). Third-trimester HbA1c levels also trended higher (5.24 ± 0.61 vs. 5.00 ± 0.59 ; $p = 0.05$) but were not statistically significant. Neonates in the GDM group had a significantly higher risk of hypoglycemia (34.04% vs. 4.26%; adj. RR = 6.73, 95% CI: 1.50–30.02) and a higher incidence of hyperbilirubinemia (44.68% vs. 21.28%; adj. RR = 1.96, 95% CI: 0.87–4.42), though the latter was not significant. Optimal HbA1c cut-offs were 4.85 in the second trimester (sensitivity 53%, specificity 51%, ROC 0.52) and 5.35 in the third trimester (sensitivity 47%, specificity 75%, ROC 0.61). In conclusion, second-trimester HbA1c levels were significantly higher in the GDM group, and neonates of GDM mothers were at higher risk of hypoglycemia. However, low ROC values (<0.7) highlight the limitations of using HbA1c alone for predicting complications. Additional risk factors should be considered to improve predictive accuracy.

Keywords: Gestational diabetes mellitus, HbA1c, Maternal complications, Neonatal outcomes



1. บทนำ

โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (Gestational Diabetes Mellitus: GDM) เป็นภาวะที่วินิจฉัยครั้งแรกขณะตั้งครรภ์ โดยมีกลไกไปหลังคลอด เกิดจากความผิดปกติของการสร้างหรือการทำงานของอินซูลิน อันเนื่องมาจากภาวะ Carbohydrate intolerance ส่งผลให้เบต้าเซลล์ (beta-cells) ของตับอ่อนทำงานผิดปกติ ก่อให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินและนำไปสู่การพัฒนาของ GDM⁽¹⁻²⁾ ความชุกของ GDM แตกต่างกันไปตามตั้งแต่ร้อยละ 1-20⁽³⁾ อันเนื่องจากเกณฑ์การวินิจฉัยที่ต่างกัน Saeedi และคณะ (2021) รายงานว่าความชุกของ GDM ทั่วโลกอยู่ที่ร้อยละ 14.7 โดยอิงตามเกณฑ์ของ the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)⁽⁴⁾

GDM ส่งผลกระทบทั้งในมารดาและทารก เช่น ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ภาวะ Macrosomia (ทารกตัวโต) และความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์ รวมถึงเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะครรภ์เป็นพิษ (Pre-eclampsia) การคลอดก่อนกำหนด และการผ่าตัดคลอด ทารกที่เกิดจากการตั้งครรภ์เป็น GDM อาจเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (Hypoglycemia) ภาวะตัวเหลือง (Hyperbilirubinemia) และความต้องการดูแลในหอผู้ป่วยหนักทารกแรกเกิด (NICU admission) นอกจากนี้ มารดาและทารกยังคงมีความเสี่ยงต่อการพัฒนาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในอนาคต^(5, 6-7)

การวินิจฉัย GDM แตกต่างกันไปในแต่ละประเทศ โดยส่วนใหญ่ใช้แนวปฏิบัติที่เป็นที่ยอมรับในระดับสากล เช่น หลักเกณฑ์ ของ IADPSG, ADIPS, ADA, NICE, Carpenter และ Coustan และ หลักเกณฑ์ ของ WHO อย่างไรก็ตามมีหลักเกณฑ์ใหม่จาก IADPSG ได้รับการเผยแพร่ในปี 2015 ซึ่งเกณฑ์การวินิจฉัยของ IADPSG ได้เพิ่มความชุกของ GDM อย่างมีนัยสำคัญ⁽⁸⁾ ซึ่งเกณฑ์การวินิจฉัย โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชเดชอุดมใช้เกณฑ์ ของ The National Diabetes Data Group คือ ระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหาร ≥ 105 mg/dL ระดับน้ำตาลหลังดื่มกลูโคส 1 ชั่วโมง ≥ 190 mg/dL ระดับน้ำตาลหลังดื่มกลูโคส 2 ชั่วโมง ≥ 165 mg/dL และระดับน้ำตาลหลังดื่มกลูโคส 3 ชั่วโมง ≥ 145 mg/dL หากพบว่ามีค่าน้ำตาล

สูงกว่าเกณฑ์ตั้งแต่ 2 ค่า ขึ้นไป ถือว่าวินิจฉัยเป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์⁽⁹⁾

Glycated hemoglobin A1c (HbA1c) เป็น การตรวจคัดกรองและวินิจฉัยโรคเบาหวานที่ HbA1c สะท้อนถึงระดับน้ำตาลในเลือดโดยเฉลี่ยในช่วงสองถึงสามเดือนที่ผ่านมา ระดับ HbA1c ต่ำกว่า 5.7 % ถือว่าเป็นเรื่องปกติ ช่วงระหว่าง 5.7% ถึง 6.5% ถือเป็นภาวะก่อนเบาหวาน และระดับที่สูงกว่า 6.5 % บ่งชี้ว่ามีโรคเบาหวานอย่างชัดเจนในระหว่างตั้งครรภ์⁽¹⁰⁾ อย่างไรก็ตาม HbA1c มีความไวสูงและมีความจำเพาะค่อนข้างต่ำในการวินิจฉัย GDM ในหญิงตั้งครรภ์⁽¹⁰⁾ นอกจากนี้มีรายงานว่าผลลัพธ์ที่ไม่พึงประสงค์ในการตั้งครรภ์ระยะแรกสามารถคาดการณ์ได้จาก HbA1c⁽¹¹⁾ อีกทั้งการศึกษาที่ผ่านมามีการใช้จุดตัด HbA1c ที่แตกต่างกันเพื่อทำนายผลลัพธ์ที่ไม่พึงประสงค์ในการตั้งครรภ์ GDM ระดับ HbA1c ≥ 5.0 % ใช้ในการทำนายภาวะแทรกซ้อนของทารกแรกเกิดและ $\geq 6.2\%$ เพื่อทำนายโรคเบาหวานหลังคลอด⁽¹²⁻¹³⁾ คู่มือแนวเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวานปี 2566 แนะนำให้ตรวจวัดระดับ HbA1c ทุกเดือนจนคลอด โดยระดับ HbA1c ในไตรมาสแรกบ่งบอกถึงการควบคุมระดับน้ำตาลในช่วงสร้างอวัยวะของทารก ซึ่งอาจพยากรณ์ความผิดปกติของทารกได้ และหลังจากนั้นสามารถใช้ยืนยันการควบคุมระดับน้ำตาลระหว่างตั้งครรภ์ ซึ่งระดับ HbA1c ที่เหมาะสมคือน้อยกว่า 6.0% ในไตรมาสแรก และน้อยกว่า 6.5% ในไตรมาสที่ 2 และ 3⁽¹⁴⁾ การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า หญิงตั้งครรภ์ที่เป็น GDM อาจมีภาวะน้ำตาลในเลือดที่ผิดปกติตั้งแต่ก่อนตั้งครรภ์ และค่า HbA1c ที่เพิ่มขึ้นในไตรมาสแรกสามารถช่วยระบุหญิงตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูงตั้งแต่นั้นๆ ได้⁽¹⁵⁾

อย่างไรก็ตาม การดูแลมารดาตั้งครรภ์ที่มีภาวะเบาหวานขณะตั้งครรภ์ยังคงมีแนวทางที่แตกต่างกันในแต่ละโรงพยาบาล โดยทั่วไปจะใช้การติดตามระดับน้ำตาลในเลือดก่อนมื้ออาหารและหลังมื้ออาหาร 1 หรือ 2 ชั่วโมงตามแนวปฏิบัติของสถานพยาบาลนั้นๆ อย่างไรก็ตาม ค่าระดับน้ำตาลดังกล่าวอาจไม่สามารถสะท้อนถึงการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดตลอดช่วงเดือนหรือตลอดการตั้งครรภ์ได้อย่างครบถ้วน ดังนั้น หากสามารถพัฒนาวิธีการ

ที่สามารถประเมินและติดตามระดับน้ำตาลในเลือดอย่างครอบคลุมมากขึ้น ก็อาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการดูแลมารดาที่มีภาวะเบาหวานขณะตั้งครรภ์และลดความเสี่ยงของภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้ โดยการศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างค่า HbA1c ในช่วงไตรมาสที่ 2 และไตรมาสที่ 3 กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนของมารดาและทารก ในกลุ่มมารดาที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์และกลุ่มมารดาที่ไม่มีภาวะเบาหวานขณะตั้งครรภ์และหาจุดตัดที่เหมาะสมของ ค่า HbA1c ในการทำนายการเกิดภาวะแทรกซ้อนทั้งมารดาและทารกในครรภ์ในกลุ่มมารดาที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์

2. วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษานี้ครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า (cohort study) ประชากรที่ศึกษาในครั้งนี้ เป็นมารดา 2 กลุ่ม กลุ่มที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์และกลุ่มที่ไม่มีเบาหวานขณะตั้งครรภ์ กลุ่มตัวอย่างคำนวณแบบ cohort study จากการศึกษาที่ผ่านมาของ Preksha Jain⁽¹⁶⁾ ที่ได้ทำการศึกษา Neonatal Outcome and Its Correlation with Hemoglobin A1c in Gestational Diabetes Mellitus พบว่า กลุ่ม GDM เกิด Respiratory distress 38% และกลุ่ม non GDM เกิด Respiratory distress 11.1% คำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตร cohort study กำหนดค่า $\alpha = 0.05$, $Z(0.975) = 1.95$ $\beta = 0.20$, $Z(0.800) = 0.84$ Exposures = 39, Unexposures = 39 เพื่อค่าการสูญเสีย 20% ดังนั้นจึงเก็บขนาดตัวอย่าง กลุ่ม GDM = 47 รายและ non GDM = 47 ราย รวมทั้งสิ้น 94 ราย

เกณฑ์การคัดเลือก (Inclusion criteria)

กลุ่มกรณีศึกษา (Case): สตรีตั้งครรภ์อายุ 20-45 ปี วินิจฉัยว่าเป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ชนิด A1 หรือ A2 โดยใช้วิธีการทดสอบความทนทานต่อน้ำตาลแบบสองขั้นตอน (2-Step Glucose Challenge Test) และยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

กลุ่มควบคุม (Control): สตรีตั้งครรภ์อายุ 20-45

ปี ไม่มีภาวะเบาหวานขณะตั้งครรภ์ และยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria): สตรีตั้งครรภ์ที่มีภาวะจิตเภทหรือพิการทางสมองที่ไม่สามารถดูแลตนเองได้ มีภาวะแทรกซ้อนทางอายุรกรรมที่ต้องย้ายการดูแลไปโรงพยาบาลอื่น ทารกเสียชีวิตในครรภ์ ทารกในครรภ์มีความผิดปกติหรือพิการแต่กำเนิด และการตั้งครรภ์แฝด

2.1 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้โปรแกรม STATA version 10.1 สำหรับประมวลผลและวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติพรรณนาข้อมูล กรณีที่ข้อมูลมีการแจกแจงปกติ นำเสนอค่าเฉลี่ยส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และในกรณีข้อมูลแจกแจงไม่ปกติ นำเสนอค่ามัธยฐาน ค่าสูงสุด และค่าต่ำสุด

ใช้สถิติอนุมาน chi-square test หรือ fisher exact ในตัวแปร categorical data และสถิติ independent t-test และ Mann-Whitney-U test ตัวแปรเชิงปริมาณที่มีการกระจายตัวปกติและไม่เป็นปกติ ตามลำดับ การวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อหาปัจจัยที่มีนัยสำคัญ และควบคุมตัวแปรกวน ด้วย Relative risk estimation โดย log-binomial regression นำเสนอเป็นค่า relative risk โดยแสดงช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 กำหนดนัยสำคัญทางสถิติ ใช้ p-value น้อยกว่า 0.05

ส่วนการเปรียบเทียบ HbA1c ใช้ diagnostic test ใช้ จุดตัดด้วย Youden index แสดงค่าความไว ความจำเพาะ และ area under the receiver operating characteristic curve (AUROC)

2.2 ข้อพิจารณาทางจริยธรรมการวิจัย

ในการศึกษานี้ผ่านคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยสาธารณสุขจังหวัดอุบลราชธานี เลขที่ SSJ.UB 2567-80 ลงวันที่ 9 เมษายน 2567

3. ผลการวิจัย

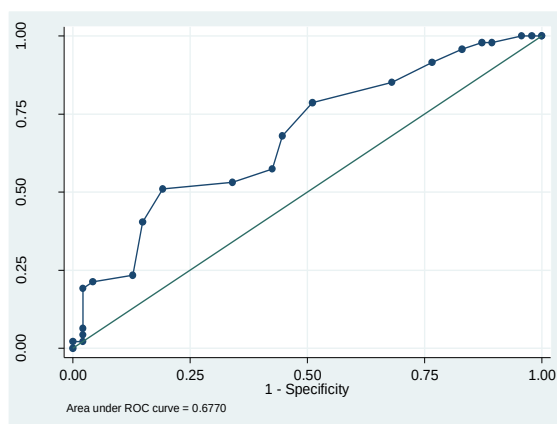
ข้อมูลทั่วไประหว่างกลุ่มมารดาที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์และกลุ่มมารดาที่ไม่มีภาวะเบาหวานขณะตั้งครรภ์ พบว่ากลุ่ม GDM และ Non-GDM มีอายุเฉลี่ยของมารดา 30 และ 29 ปี ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ยในกลุ่ม GDM (24.39

$\pm 5.95 \text{ kg/m}^2$) มีแนวโน้มสูงกว่ากลุ่ม Non-GDM ($22.40 \pm 4.63 \text{ kg/m}^2$) ทั้งสองตัวแปรไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.30$, $p = 0.07$) น้ำหนักที่เพิ่มขึ้นเฉลี่ยในกลุ่ม Non-GDM ($13.25 \pm 5.56 \text{ kg}$) สูงกว่ากลุ่ม GDM ($9.10 \pm 4.10 \text{ kg}$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) กลุ่ม GDM มีสัดส่วนของมารดาที่มีประวัติครอบครัวเป็นเบาหวานสูงถึงร้อยละ 72.34 เมื่อเทียบกับกลุ่ม Non-GDM ซึ่งมีเพียงร้อยละ 42.55 โดยพบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) ค่าเฉลี่ย HbA1c ในไตรมาสที่ 2 และ 3 ของกลุ่ม GDM (5.13 ± 1.16 และ 5.24 ± 0.61) สูงกว่ากลุ่ม Non-GDM (4.71 ± 0.43 และ 5.00 ± 0.59) อย่างมีนัยสำคัญในไตรมาสที่ 2 ($p = 0.02$) และมีแนวโน้มสูงกว่าในไตรมาสที่ 3 ($p = 0.05$) ดังตารางที่ 1 การหาจุดตัดที่เหมาะสมของ HbA1c ไตรมาส 2 และ 3 ในการพยากรณ์กลุ่มมารดาที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ พบว่าจุดตัด HbA1c ไตรมาส 2 ที่ 5.05 มีค่าความไว 51% และความจำเพาะ 81% พื้นที่ใต้ส่วนโค้ง 0.66 จุดตัด HbA1c ไตรมาส 3 ที่ 5.14 มีค่าความไว 51% และความจำเพาะ 66% พื้นที่ใต้ส่วนโค้ง 0.59 ดังรูปที่ 1-2

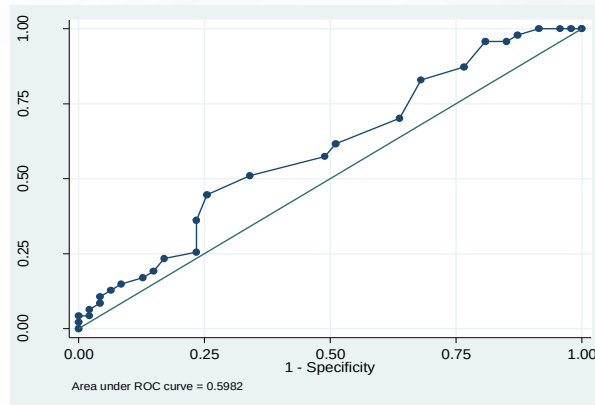
เมื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ระหว่างกลุ่มมารดาที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์และกลุ่มมารดาที่ไม่มีภาวะเบาหวานขณะตั้งครรภ์พบภาวะ Hypoglycemia ในทารกแรกเกิดของกลุ่ม GDM มากถึงร้อยละ 34.04 เทียบกับร้อยละ 4.26 ในกลุ่ม Non-GDM อย่างไรก็ตามเมื่อควบคุมตัวแปรกวน (Confounding Variables) เช่น อายุของมารดา (Maternal Age) BMI น้ำหนักที่เพิ่มขึ้นระหว่าง

ตั้งครรภ์ การฝากครรภ์ครั้งแรก และโรคประจำตัวระหว่างตั้งครรภ์ HbA1c ไตรมาส 2 และ HbA1c ไตรมาส 3 พบว่ากลุ่ม GDM มีความเสี่ยงต่อภาวะ Hypoglycemia มากกว่ากลุ่ม Non-GDM ถึง 6.73 เท่า ($RR = 6.73$) ($95\%CI = 1.50 - 30.02$) พบความแตกต่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) และพบภาวะ Hyperbilirubinemia ในกลุ่ม GDM ที่ร้อยละ 44.68 เทียบกับร้อยละ 21.28 ในกลุ่ม Non-GDM แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อควบคุมตัวแปรกวน (Confounding Variables) พบว่ากลุ่ม GDM มีความเสี่ยงต่อการเกิด Hyperbilirubinemia สูงกว่ากลุ่ม Non-GDM ประมาณ 1.96 เท่า ($RR = 1.96$) โดยช่วงความเชื่อมั่นอยู่ที่ 0.87–4.42 ซึ่งแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 2-3

สำหรับภาวะแทรกซ้อนในมารดาพบว่าในไตรมาสที่ 2 จุดตัดของ HbA1c อยู่ที่ 4.85 ซึ่งมีค่าความไว (sensitivity) ที่ 53% และความจำเพาะ (specificity) ที่ 51% โดยมีพื้นที่ใต้โค้ง ROC เท่ากับ 0.52 อย่างไรก็ตามในไตรมาสที่ 3 เมื่อจุดตัด HbA1c เพิ่มขึ้นเป็น 5.35 พบว่าค่าความไว 47% แต่ความจำเพาะเพิ่มขึ้นเป็น 75% และค่า ROC เพิ่มขึ้นเป็น 0.61 ในกลุ่มภาวะแทรกซ้อนในทารกพบว่าในไตรมาสที่ 2 จุดตัด HbA1c อยู่ที่ 5.05 มีค่าความไว 39% และความจำเพาะ 77% โดยมีค่า ROC เท่ากับ 0.58 ในขณะที่ไตรมาสที่ 3 จุดตัดของ HbA1c ที่ 5.25 มีค่าความไว 36% และความจำเพาะ 68% โดยมีค่า ROC เท่ากับ 0.52 ดังตารางที่ 4



รูปที่ 1 ค่า HbA1c ในไตรมาสที่ 2



รูปที่ 2 ค่า HbA1c ในไตรมาสที่ 3

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไประหว่างกลุ่มมารดาที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์และกลุ่มมารดาที่ไม่มีภาวะเบาหวานขณะตั้งครรภ์

Data	Non GDM (n=47)	GDM (n=47)	p-value
Maternal age (years), median (IQR)	29 (25-34)	30 (26-34)	0.30
BMI (kg/m ²), mean $\pm$ sd	22.40 $\pm$ 4.63	24.39 $\pm$ 5.95	0.07
Weight gain (kg)	13.25 $\pm$ 5.56	9.10 $\pm$ 4.10	<0.01*
Pre-gestational conditions	4 (8.51)	1 (2.13)	0.16
First ANC visit after 12 weeks	6 (12.77)	8 (17.02)	0.56
Multiparity	30 (63.83)	32 (68.09)	0.66
Family history of diabetes	20 (42.55)	34 (72.34)	<0.01*
Previous preterm birth	5 (10.64)	3 (6.38)	0.46
History of cervical surgery	1 (2.13)	0 (0)	0.31
Diabetes data			
Gestational age at diagnosis		17 (11-25)	
Type of diabetes			
GDM A1		38 (80.85)	
GDM A2		9 (19.15)	
HbA1c 2 nd trimester (%)	4.71 $\pm$ 0.43	5.13 $\pm$ 1.16	0.02*
HbA1c 3 rd trimester (%)	5.00 $\pm$ 0.59	5.24 $\pm$ 0.61	0.05

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบผลลัพธ์ระหว่างกลุ่มมารดาที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์และกลุ่มมารดาที่ไม่มีภาวะเบาหวานขณะตั้งครรภ์

Factor	Non GDM (n=47)	GDM (n=47)	p-value
Maternal Data			
Antepartum hemorrhage	1 (2.13)	0 (0)	0.31
PPROM	6 (12.77)	7 (14.89)	0.76
Urinary tract infection	2 (4.26)	2 (4.26)	1.0

Factor	Non GDM (n=47)	GDM (n=47)	p-value
Postpartum hemorrhage	1 (2.13)	0 (0)	0.31
Pre-eclampsia	0 (0)	2 (4.26)	0.15
Preterm birth	1 (2.13)	1 (2.13)	1.0
Neonatal Data			
Mode of delivery			0.09
Cesarean section	28 (59.57)	20 (42.55)	
Vaginal delivery	19 (40.43)	27 (57.45)	
Female	26 (55.32)	20 (42.55)	0.21
Macrosomia	0 (0)	1 (2.13)	0.31
NICU Admission	12 (25.53)	14 (29.79)	0.64
IUGR	1 (2.13)	4 (8.51)	0.16
Sepsis	7 (14.89)	8 (17.02)	0.77
Birth Injury	1 (2.13)	0 (0)	0.31
Polycythemia	0 (0)	1 (2.13)	0.31
RDS	11 (23.40)	15 (31.91)	0.35
Hypoglycemia	2 (4.26)	16 (34.04)	<0.01*
Hyperbilirubinemia	10 (21.28)	21 (44.68)	0.01*

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบผลลัพธ์ระหว่างกลุ่มมารดาที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (GDM) และกลุ่มมารดาที่ไม่มีภาวะเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (Non-GDM) ด้วยวิธี Relative Risk (RR)

Factor	Adjust Relative Risk (RR)	95%CI	p-value
Hypoglycemia	6.73	1.50-30.02	0.013*
Hyperbilirubinemia	1.96	0.87-4.42	0.10

Confounding variables were controlled, including maternal age, body mass index (BMI), gestational weight gain, first ANC visit, pre-gestational conditions, as well as HbA1c levels in the second and third trimesters

ตารางที่ 4 การหาจุดตัดที่เหมาะสมของ HbA1c ไตรมาสสองและไตรมาสสามในการหาภาวะแทรกซ้อนของมารดาและทารก

Factor	Cut-off Value	Sensitivity	Specificity	AUC-ROC
2nd Trimester				
Maternal complications	4.85	0.53	0.51	0.52
Neonatal complications	5.05	0.39	0.77	0.58
3rd Trimester				
Maternal complications	5.35	0.47	0.75	0.61
Neonatal complications	5.25	0.36	0.68	0.52

4. อภิปรายผล

ผลการศึกษาครั้งนี้ชี้ให้เห็นว่าค่า HbA1c ในกลุ่มมารดาที่มีภาวะเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (Gestational Diabetes Mellitus, GDM) สูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะเบาหวาน (Non-GDM) โดยค่า HbA1cเฉลี่ยในไตรมาสที่ 2 และไตรมาสที่ 3 ในกลุ่ม GDM มีค่าสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในไตรมาสที่ 2 ($p = 0.02$) และมีแนวโน้มสูงกว่าในไตรมาสที่ 3 ($p = 0.05$) ค่าเฉลี่ย HbA1c ในไตรมาสที่ 2 และ 3 ของกลุ่ม GDM (5.13 ± 1.16 และ 5.24 ± 0.61) สูงกว่ากลุ่ม Non-GDM (4.71 ± 0.43 และ 5.00 ± 0.59) อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ค่า HbA1c ต่ำกว่าของ Hughes et al. (2014)⁽¹⁷⁾ ที่ได้ศึกษากลุ่มสตรีตั้งครรภ์จำนวน 16,122 ราย ที่พบว่าค่า HbA1c $\geq 5.9\%$ (41 mmol/mol) อาจเนื่องจากประชากรในการศึกษานี้มีการควบคุมระดับน้ำตาลอย่างเข้มงวดตั้งแต่วัยเริ่มแรก และการดูแลรักษาอย่างใกล้ชิดจากระบบบริการสุขภาพของโรงพยาบาลที่ศึกษา ซึ่งแตกต่างจากประชากรในการศึกษาอื่น ๆ ที่อาจมีลักษณะพื้นฐานที่ต่างออกไปหรือมาตรฐานการดูแลสุขภาพที่แตกต่างกัน การศึกษาของ Rowan et al. (2016)⁽¹⁸⁾ พบว่าผู้หญิงที่มีค่า HbA1c ในช่วง 41–49 mmol/mol (5.9–6.6%) มีความเสี่ยงสูงต่อ GDM และอาจได้รับประโยชน์จากการแทรกแซงในช่วงตั้งครรภ์ตอนต้น (<24 สัปดาห์) เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่มี HbA1c ต่ำกว่า 41 mmol/mol การศึกษาของ Ho et al. (2017)⁽¹⁹⁾ ได้ค้นพบว่าค่า HbA1c ในช่วงกลางของการตั้งครรภ์ (23–32 สัปดาห์) มีจุดตัดที่เหมาะสมที่ 5.7% สำหรับการพยากรณ์ GDM โดยมีพื้นที่ใต้โค้ง ROC = 0.70 ซึ่งบ่งชี้ว่า HbA1c มีความสามารถในการวินิจฉัยที่ปานกลาง เป็นไปได้ว่าค่า HbA1c สะท้อนระดับน้ำตาลเฉลี่ยในช่วง 2-3 เดือนที่ผ่านมา ในไตรมาสที่ 2 การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอาจยังไม่ได้รับการปรับอย่างเหมาะสม เนื่องจากบางกรณีผู้ป่วยเพิ่งได้รับการวินิจฉัยและเริ่มการรักษา ทำให้ระดับ HbA1c ในไตรมาสที่ 2 มีแนวโน้มสูงกว่าค่า HbA1c ในไตรมาสที่ 3 เป็นผลจากการปรับการรักษาอย่างมีประสิทธิภาพ และยังสะท้อนถึงการควบคุมระดับน้ำตาลในช่วงใกล้คลอด การศึกษาชี้ให้เห็นว่า HbA1c ในไตรมาสที่ 3 มักสัมพันธ์กับผลลัพธ์ที่ดีขึ้นในมารดาและทารก⁽²⁰⁾ อีกทั้ง

ในไตรมาสที่ 2 มีการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาในร่างกายที่เกี่ยวข้องกับฮอร์โมนที่ต้านฤทธิ์อินซูลิน เช่น ฮอร์โมนแลคโตเจนจากรก (placental lactogen) ทำให้การดื้อต่ออินซูลินเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ระดับน้ำตาลในเลือดเฉลี่ยในช่วงนี้อาจสูงขึ้น⁽²¹⁾

สำหรับภาวะแทรกซ้อนในมารดาพบว่าในไตรมาสที่ 2 จุดตัดของ HbA1c อยู่ที่ 4.85 ค่าความไว (sensitivity) 53% และความจำเพาะ (specificity) 51% โดยมีพื้นที่ใต้โค้ง ROC เท่ากับ 0.52 อย่างไรก็ตาม ในไตรมาสที่ 3 เมื่อจุดตัด HbA1c เพิ่มขึ้นเป็น 5.35 พบว่าค่าความไว 47% ความจำเพาะ 75% และค่า ROC 0.61 ในกลุ่มภาวะแทรกซ้อนในทารกพบว่าในไตรมาสที่ 2 จุดตัด HbA1c อยู่ที่ 5.05 มีค่าความไว 39% และความจำเพาะ 77% โดยมีค่า ROC เท่ากับ 0.58 ในขณะที่ในไตรมาสที่ 3 จุดตัดของ HbA1c ที่ 5.25 มีค่าความไว 36% และความจำเพาะ 68% โดยมีค่า ROC เท่ากับ 0.52 ซึ่งสอดคล้องกับ Barquiel และคณะ (2016)⁽¹²⁾ ศึกษาในสตรีตั้งครรภ์ 2,037 ราย พบว่า HbA1c เฉลี่ยในไตรมาสที่ 3 ที่ $\geq 5.0\%$ เพิ่มความเสี่ยงต่อทารกที่มีภาวะตัวใหญ่เกินอายุครรภ์ (LGA) สูงถึง 7.3% เทียบกับ 3.8% ในกลุ่มที่มีค่า HbA1c $< 5.0\%$ ($p = 0.005$) สอดคล้องกับ Arumugam และ Abdul Majeed (2011)⁽²²⁾ รายงานว่า HbA1c ในไตรมาสที่ 3 ที่ $\geq 6.8\%$ มีความแม่นยำสูงในการทำนายภาวะน้ำตาลต่ำในทารกแรกเกิด โดยมีค่า ROC เท่ากับ 0.997 และค่าความไว (sensitivity) สูงถึง 95% งานวิจัยของ Muhuza และคณะ (2023)⁽²³⁾ พบว่ามารดาที่มี HbA1c $\geq 5.5\%$ มีความเสี่ยงต่อการเกิดครรภ์เป็นพิษสูงขึ้น 2.56 เท่า (aOR = 2.56, 95% CI: 1.57–4.19) เมื่อเทียบกับมารดาที่มี HbA1c ต่ำกว่า 5.0%

อย่างไรก็ตามผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าค่า ROC สำหรับ HbA1c ในการทำนายภาวะแทรกซ้อนทั้งในมารดาและทารกมีค่าน้อยกว่า 0.7 ซึ่งบ่งชี้ถึงความแม่นยำที่จำกัดของ HbA1c ในการเป็นตัวชี้วัดการเกิดภาวะแทรกซ้อนในกลุ่มตัวอย่าง โดยเฉพาะในมารดาที่มีภาวะเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (GDM) สาเหตุที่ค่า ROC ต่ำอาจมาจากการเกิดภาวะแทรกซ้อนในมารดาและทารกไม่ได้ขึ้นอยู่กับการวัด HbA1c เพียงอย่างเดียว แต่ยังมีปัจจัยอื่นที่มีผลต่อการเกิด

ภาวะแทรกซ้อน เช่น ดัชนีมวลกาย (BMI) ของมารดา อายุของมารดา การควบคุมระดับน้ำตาลในช่วงก่อนการตรวจความผิดปกติทางสุติกรรม ปัจจัยเหล่านี้ไม่ได้รับการควบคุมอย่างสมบูรณ์ในแบบจำลองการวิเคราะห์ ส่งผลให้ค่า ROC ต่ำ สอดคล้องกับงานวิจัยของ Barquiel และคณะ (2016)⁽¹²⁾ ที่พบว่า HbA1c ในช่วงไตรมาสที่ 3 อาจไม่สะท้อนถึงความเสี่ยงต่อ LGA ได้อย่างแม่นยำ อีกทั้ง HbA1c เป็นค่าที่สะท้อนระดับน้ำตาลเฉลี่ยในช่วง 2-3 เดือนที่ผ่านมา ซึ่งอาจไม่สามารถสะท้อนถึงความผันผวนของระดับน้ำตาลในเลือดที่เกิดขึ้นในระยะสั้น เช่น ระหว่างมื้ออาหาร หรือการเกิดภาวะน้ำตาลต่ำในมารดา GDM บางราย ซึ่ง Immanuel et al. (2020)⁽²⁴⁾ ศึกษาในสตรีตั้งครรภ์ที่มี BMI ≥ 29 kg/m² พบว่า HbA1c มีความแม่นยำต่ำ (ROC 0.54–0.55) ในการพยากรณ์ GDM และภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ โดย HbA1c $\geq 5.7\%$ แสดงค่าความไวเพียง 18.2% และความจำเพาะ 89.1% ก่อน 20 สัปดาห์⁽²⁴⁾ Kwon et al. (2015) รายงานว่า HbA1c มีค่าความไวสูงถึง 91.3% แต่มีค่าความจำเพาะต่ำเพียง 62% เมื่อใช้จุดตัดที่ 5.05% ในการวินิจฉัย GDM ซึ่งแสดงให้เห็นถึงข้อจำกัดในความแม่นยำในใช้ HbA1c เป็นเครื่องมือวินิจฉัยเพียงอย่างเดียว⁽¹⁰⁾

ดังนั้น ค่า ROC ที่ต่ำในงานวิจัยนี้อาจเป็นผลมาจากการใช้ HbA1c เพียงอย่างเดียว โดยไม่ได้คำนึงถึงปัจจัยอื่นๆ ที่อาจมีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนในมารดาและทารก นอกจากนี้ ค่า HbA1c ที่แตกต่างกันอาจขึ้นอยู่กับลักษณะเฉพาะของกลุ่มประชากรที่ศึกษา โดยที่ Laura และคณะ⁽²⁵⁾ ได้ชี้ให้เห็นว่าจุดตัดของค่า HbA1c อาจแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ ดังนั้น การนำ HbA1c มาใช้ควรมีการปรับปรุงจุดตัดให้เหมาะสมกับประชากรในแต่ละกลุ่ม พร้อมทั้งพิจารณาพร้อมกับปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ เพื่อเพิ่มความแม่นยำในการพยากรณ์ภาวะแทรกซ้อน อย่างไรก็ตาม การใช้ HbA1c เพื่อติดตามระดับน้ำตาลในกลุ่มผู้ป่วย GDM อาจมีข้อจำกัด จึงยังคงจำเป็นต้องใช้ร่วมกับการตรวจระดับน้ำตาลก่อนและหลังมื้ออาหาร เพื่อประเมินและวางแผนการดูแลมารดาที่มีภาวะ GDM ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Liu X⁽²⁶⁾

5. สรุปผลการศึกษา

HbA1c ในไตรมาสที่ 2 ในกลุ่ม GDM สูงกว่ากลุ่ม non-GDM อย่างมีนัยสำคัญ ทารกในกลุ่ม GDM มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ อย่างไรก็ตาม ค่า ROC ที่ต่ำกว่า 0.7 ในทั้งสองไตรมาส บ่งชี้ถึงข้อจำกัดของการใช้ค่า HbA1c เพียงอย่างเดียวในการพยากรณ์ อย่างไรก็ตาม จำเป็นต้องพิจารณาพร้อมกับปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เพื่อเพิ่มความแม่นยำสำหรับการพยากรณ์ภาวะแทรกซ้อน ดังนั้น การดูแลมารดาที่เป็น GDM ควรเน้นปรับปรุงการควบคุมระดับน้ำตาลร่วมกับการประเมิน HbA1c อย่างต่อเนื่องและวางแผนลดปัจจัยเสี่ยงอื่น เช่น BMI และน้ำหนักที่เพิ่มขึ้น และควรศึกษาร่วมกับปัจจัยอื่น เช่น การรับประทานอาหาร การออกกำลังกาย และระดับฮอร์โมน เพื่อเพิ่มความแม่นยำของการพยากรณ์ภาวะแทรกซ้อน

6. กิตติกรรมประกาศ

ในการวิจัยครั้งนี้ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชเดชอุดม จังหวัดอุบลราชธานีทุกท่าน ที่ให้ความร่วมมือและช่วยเหลือในการเก็บข้อมูลวิจัย ขอขอบคุณผู้ร่วมโครงการทุกท่านที่ให้การตอบรับ และให้ความร่วมมือเป็นอย่างดีตลอดการวิจัย

7. เอกสารอ้างอิง

1. Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. J Diabetes Res 2019;2019:5320156.
2. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci 2018;19(11):3342.
3. Bevier WC, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Pancreatic disorders of pregnancy. Diagnosis, management, and outcome of gestational diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am 1995;24(1):103–38.

4. Saeedi M, Cao Y, Fadl H, Gustafson H, Simmons D. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus when implementing the IADPSG criteria: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2021;172:108642.
5. Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8(11):639–49.
6. Tieu J, McPhee AJ, Crowther CA, Middleton P, Shepherd E. Screening for gestational diabetes mellitus based on different risk profiles and settings for improving maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet] 2017 (cited 2024 Mar 31);(8). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007222.pub4/full/th>
7. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *The BMJ* 2022;377:e067946.
8. Hunt KJ, Schuller KL. The Increasing Prevalence of Diabetes in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007;34(2):173–vii.
9. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Rev* 2022;43(5):763–93.
10. Kwon SS, Kwon JY, Park YW, Kim YH, Lim JB. HbA1c for diagnosis and prognosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;110(1):38–43.
11. Yu H, Wang J, Shrestha Y, Hu Y, Ma Y, Ren L, et al. Importance of early elevated maternal HbA1c levels in identifying adverse fetal and neonatal events. *Placenta* 2019;86:28–34.
12. Barquiel B, Herranz L, Hillman N, Burgos MÁ, Grande C, Tukia KM, et al. HbA1c and Gestational Weight Gain Are Factors that Influence Neonatal Outcome in Mothers with Gestational Diabetes. *J Womens Health* 2002 2016;25(6):579–85.
13. Coetzee A, Mason D, Hall DR, Hoffmann M, Conradie M. Evidence for the utility of antenatal HbA1c to predict early postpartum diabetes after gestational diabetes in South Africa. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;143:50–5.
14. Clinical Practice Guidelines for Diabetes 2023 [Internet]. (cited 2024 Mar 31). Available from: <https://www.dmthai.org/new/index.php/sara-khwam-ru/bukhlakr-thangkar-phaethy/cpg/naewthang-wech-ptibati-sahrab-rokh-bea-hwan-2567>
15. Hinkle SN, Tsai MY, Rawal S, Albert PS, Zhang C. HbA1c Measured in the First Trimester of Pregnancy and the Association with Gestational Diabetes. *Sci Rep* 2018;8(1):12249.
16. Preksha Jain. Neonatal Outcome and Its Correlation with Hemoglobin A1c in Gestational Diabetes Mellitus. *J South Asian Fed Obstet Gynaecol* 2017;9(3).
17. Hughes RCE, Moore MP, Gullam JE, Mohamed K, Rowan J. An early pregnancy HbA1c $\geq 5.9\%$ (41 mmol/mol) is optimal for detecting diabetes and identifies women at increased risk of adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2014;37(11):2953–9.
18. Rowan JA, Budden A, Ivanova V, Hughes RC, Sadler LC. Women with an HbA1c of 41–49 mmol/mol (5.9–6.6%): a higher risk subgroup that may benefit from early pregnancy intervention. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 2016;33(1):25–31.
19. Ho YR, Wang P, Lu MC, Tseng ST, Yang CP, Yan YH. Associations of mid-pregnancy HbA1c with

- gestational diabetes and risk of adverse pregnancy outcomes in high-risk Taiwanese women. PLoS ONE 2017;12(5):e0177563.
20. Fonseca L, Saraiva M, Amado A, Paredes S, Pichel F, Pinto C, et al. Third trimester HbA1c and the association with large-for-gestational-age neonates in women with gestational diabetes. Arch Endocrinol Metab 2021;65(3):328–35.
21. Lemaître M, Ternynck C, Bourry J, Baudoux F, Subtil D, Vambergue A. Association Between HbA1c Levels on Adverse Pregnancy Outcomes During Pregnancy in Patients With Type 1 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2022;107(3):e1117–25.
22. Arumugam K, Abdul Majeed N. Glycated haemoglobin is a good predictor of neonatal hypoglycaemia in pregnancies complicated by diabetes. Malays J Pathol 2011;33(1):21–4.
23. Muhuza MPU, Zhang L, Wu Q, Qi L, Chen D, Liang Z. The association between maternal HbA1c and adverse outcomes in gestational diabetes. Front Endocrinol 2023;14:1105899.
24. Immanuel J, Simmons D, Desoye G, Corcoy R, Adelantado JM, Devlieger R, et al. Performance of early pregnancy HbA1c for predicting gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes in obese European women. Diabetes Res Clin Pract 2020;168:108378.
25. Mañé L, Roux JAFL, Gómez N, Chillarón JJ, Llauradó G, Gortazar L, et al. Association of first-trimester HbA1c levels with adverse pregnancy outcomes in different ethnic groups. Diabetes Res Clin Pract 2019;150:202–10.
26. Liu X, Wu N, Al-Mureish A. A Review on Research Progress in the Application of Glycosylated Hemoglobin and Glycated Albumin in the Screening and Monitoring of Gestational Diabetes. Int J Gen Med 2021;14:1155–65.

