

Prevalence and Risk Factors of Liver Fibrosis in Type 2 Diabetic Patients

Laddawan Chaichachok^{1*}, Thaval Rerksngarm², Kanyanath Piumngam³
and Pilaiwan Siripurkpong³

¹Graduate Program in Medical Technology, Department of Medical Technology, Faculty of Allied Health Sciences, Thammasat University, Rangsit Campus, Pathum Thani Province, Thailand

²Division of Medical Technology, Faculty of Allied Health Sciences, Pathum Thani University, Pathum Thani Province, Thailand

³Department of Medical Technology, Faculty of Allied Health Sciences, Thammasat University, Rangsit Campus, Pathum Thani Province, Thailand

Abstract

Diabetes, a chronic non-communicable disease (NCD), can lead to complicated diseases if there is poor glycemic control. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is usually related to obesity, dyslipidemia, and metabolic syndrome. These conditions may eventually lead to fatty liver, liver fibrosis, cirrhosis, and cancer. The aim of this study was to determine the prevalence and risk factors associated with liver fibrosis in 380 volunteer T2DM patients aged 35 to 65 years. The fibrosis 4 score (FIB-4 score), according to the criteria of WHO, was used to determine the estimated liver fibrosis. The results showed that the prevalence of liver fibrosis was 1.8% for high-risk, 15.3% for intermediate-risk, and 82.9% for low-risk groups. It was also found that age, diabetes duration, blood creatinine, AST, ALT, and urine protein were significantly higher in T2DM patients with FIB-4 score ≥ 1.45 than in T2DM with FIB-4 score < 1.45 ($p < 0.05$). In contrast, eGFR and platelet counts were significantly lower in T2DM patients with FIB-4 score ≥ 1.45 than in T2DM patients with FIB-4 score < 1.45 ($p < 0.05$). The risk factors for liver fibrosis were statistically analyzed by univariate and multivariate analysis. The results showed that increasing age, AST and urine protein resulted in increased risks of liver fibrosis by 7.3-, 25.1-, and 2.4-fold, respectively ($p < 0.05$). In conclusion, the FIB-4 scores are noninvasive markers that can be used to evaluate liver fibrosis in patients with T2DM. Risk factors such as age, AST, and urine protein could be monitored to prevent the severity of liver fibrosis.

Keywords: Liver fibrosis, Fatty liver, Fibrosis 4 scores, Type 2 diabetes mellitus

*Corresponding author E-mail address: pumpuiladda@gmail.com

Received: 23 December 2022

Revised: 18 January 2023

Accepted: 9 April 2023

ความชุกและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะพังผืดในตับ ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2

ถัดดาวัลย์ ไชยโชค^{1*} ถวัลย์ ฤกษ์งาม² กัญญาณัฐ เปี่ยมงาม³
และ พิไลวรรณ ศิริพฤกษ์พงษ์³

¹บัณฑิตศึกษาสาขาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต จังหวัดปทุมธานี

²สาขาวิชาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยปทุมธานี จังหวัดปทุมธานี

³ภาควิชาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต จังหวัดปทุมธานี

บทคัดย่อ

โรคเบาหวานจัดเป็นโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ตามมา โดยมีสาเหตุสำคัญจากการไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ โรคเบาหวานชนิดที่ 2 มักจะมีความเกี่ยวข้องกับโรคอ้วน โรคระดับไขมันในเลือดผิดปกติ รวมถึงภาวะเมแทบอลิกซินโดรม ซึ่งกลุ่มโรคเหล่านี้สามารถที่จะส่งผลทำให้เกิดภาวะไขมันพอกตับและพัฒนาไปสู่ภาวะพังผืดในตับ ดัชนีแข็งและมะเร็งตับได้ ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงได้ทำการศึกษาการเกิดภาวะพังผืดในตับในอาสาสมัครที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อายุระหว่าง 35-65 ปี ที่เข้ารับการรักษาที่คลินิกโรคเบาหวาน โรงพยาบาลพนมสารคาม จำนวน 380 ราย โดยใช้ค่า fibrosis 4 score (FIB-4 score) ตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลกในการประเมินการเกิดพังผืดในตับเพื่อหาความชุกและปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับ ผลการศึกษาพบว่าความชุกของการเกิดภาวะพังผืดในตับระดับ high risk เท่ากับร้อยละ 1.8 ระดับ intermediate risk เท่ากับร้อยละ 15.3 และระดับ low risk เท่ากับร้อยละ 82.9 และพบว่าอายุ ระยะเวลาการเกิดโรคเบาหวาน ระดับครีเอตินิน ระดับเอเอสที ระดับเแอลทีในเลือด และระดับโปรตีนในปัสสาวะในกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีค่า FIB-4 score ≥ 1.45 มีค่ามัธยฐานสูงกว่าในกลุ่ม FIB-4 score < 1.45 ส่วนค่าอัตราการกรองของไตและระดับเกล็ดเลือดในกลุ่ม FIB-4 score ≥ 1.45 มีค่าต่ำกว่ากลุ่ม FIB-4 score < 1.45 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) สำหรับการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพังผืดในตับโดยใช้สถิติถดถอยลอจิสติกพบว่าอายุที่มากขึ้น ระดับเอเอสทีที่สูงขึ้นและระดับโปรตีนในปัสสาวะที่ผิดปกติมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับเพิ่มขึ้น 7.3, 25.1 และ 2.4 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ตามลำดับ การศึกษาในครั้งนี้สรุปได้ว่า FIB-4 scores เป็น non-invasive marker ที่สามารถใช้ในการประเมินภาวะพังผืดในตับในกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้และปัจจัยเสี่ยงได้แก่ อายุ ระดับเอเอสที รวมทั้งระดับโปรตีนในปัสสาวะสามารถนำมาใช้ประโยชน์ในการติดตามและป้องกันการเกิดภาวะพังผืดในตับที่รุนแรงตามมาได้

คำสำคัญ: ภาวะพังผืดในตับ ภาวะไขมันพอกตับ Fibrosis 4 score โรคเบาหวานชนิดที่ 2

*ผู้รับผิดชอบบทความ E-mail address: pumpuiladda@gmail.com

รับบทความ: 23 ธันวาคม 2565

แก้ไขบทความ: 18 มกราคม 2566

รับตีพิมพ์บทความ: 9 เมษายน 2566

บทนำ

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีความเกี่ยวข้องกับโรคอ้วน โรคความดันโลหิตสูง โรคระดับไขมันในเลือดสูงและภาวะเมแทบอลิกซินโดรม⁽¹⁾ ซึ่งส่งผลทำให้เกิดภาวะไขมันพอกตับชนิดที่ไม่ได้เกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์ (non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) งานวิจัยที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีภาวะไขมันพอกตับชนิด NAFLD มากถึงร้อยละ 36-56⁽²⁾ ภาวะไขมันพอกตับชนิด NAFLD สามารถพัฒนาจากภาวะไขมันพอกตับธรรมดา (simple steatosis) ที่มีการสะสมไขมันไปสู่การเกิดการอักเสบของตับ (non-alcoholic steatohepatitis : NASH) ทำให้เซลล์ตับเกิดความเสียหายและสร้างพังผืดขึ้นตามมา (Hepatic fibrosis) และมีความรุนแรงขึ้นจนกลายเป็นโรคตับแข็ง (cirrhosis) และมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma; HCC)⁽³⁾ ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนของไขมันพอกตับในขั้นสุดท้าย (end stage of liver disease)

ภาวะพังผืดในตับ (liver fibrosis) เป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญนำไปสู่การเสียชีวิตได้ อันเนื่องมาจากการเกิดโรคตับแข็งและโรคมะเร็งตับ โดยพบอุบัติการณ์ในประเทศทางตะวันตกสูงกว่าในประเทศทางตะวันออก ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับที่ 9 คิดเป็นร้อยละ 2.7 ของจำนวนผู้เสียชีวิตทั้งหมด ซึ่งมีอุบัติการณ์การเกิด 15.6 คนต่อจำนวนประชากร 1 แสนคน⁽⁴⁾ ส่วนในเอเชียแปซิฟิกพบเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับที่ 13 คิดเป็นร้อยละ 2.0 ของจำนวนผู้เสียชีวิตทั้งหมดและมีอุบัติการณ์การเกิด 14.4 คนต่อจำนวนประชากร 1 แสนคน⁽⁴⁾ การเกิดพังผืดขึ้นในตับนั้นเป็นการตอบสนองจากการบาดเจ็บที่ตับชนิดเรื้อรังเนื่องจากปัจจัยต่างๆ เช่น การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซี การดื่มแอลกอฮอล์ ภาวะไขมันพอกตับชนิดไม่ดื่มแอลกอฮอล์ และ autoimmune hepatitis เป็นต้น⁽⁵⁾

ข้อมูลการศึกษาจากต่างประเทศในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่อายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป พบร้อยละของการเกิดภาวะพังผืดในตับในจำนวนที่น้อยกว่า (ร้อยละ 6.7) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีอายุมากขึ้น (ร้อยละ 12.8)^(6, 7) ในการตรวจวินิจฉัยเพื่อประเมินภาวะพังผืดในตับนั้น การตรวจทางพยาธิวิทยาด้วยการตัดชิ้นเนื้อตับ (liver biopsy) เป็นเทคนิคมาตรฐาน (gold standard) โดยพิจารณาจากค่าการประเมินพังผืด (fibrosis score) ที่สูงขึ้น อย่างไรก็ตามการตัดชิ้นเนื้อตับนั้นมีข้อจำกัดคือเป็นเทคนิคที่มีการรุกรานเข้าสู่ร่างกายของผู้ป่วยทำให้เกิดความรู้สึกเจ็บปวด⁽⁸⁾ เกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ตามมาได้ และต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญทางด้าน histological ในการอ่านและแปลผลการตรวจชิ้นเนื้ออีกด้วย⁽⁹⁾ ในปัจจุบันนอกจากวิธี liver biopsy ยังมีวิธี non-invasive method ที่ถูกนำมาใช้เพื่อประเมินภาวะพังผืดในตับในเบื้องต้น โดยสามารถประเมินได้จากกระดาษชีวโมเลกุลต่างๆ ในกระแสเลือดหรือการทำ elastography⁽¹⁰⁾ ในการศึกษาครั้งนี้ผู้วิจัยได้เลือกใช้ fibrosis 4 score (FIB-4) ซึ่งเป็นวิธีที่ไม่รุกราน (Non-invasive method) และเป็นดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ (biomarker) ที่ WHO แนะนำให้ใช้ในการประเมินการเกิดภาวะพังผืดในตับเบื้องต้นและในระยะ significant fibrosis (METAVIR stage $\geq$ F2)⁽¹¹⁾ จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการใช้ค่า FIB-4 cut off > 3.25 มีความจำเพาะร้อยละ 97 และให้ค่าทำนายผลบวก (positive predictive value) ร้อยละ 65⁽¹²⁾ ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะนำ FIB-4 scores (cut off > 3.25) มาใช้เป็นเครื่องมือประเมินการเกิดภาวะพังผืดในตับในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มารับการรักษาที่คลินิกโรคเบาหวาน โรงพยาบาลพนมสารคาม จังหวัดฉะเชิงเทรา เพื่อจะศึกษาความชุกของการเกิดภาวะพังผืดในตับ (estimated liver fibrosis) และวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยง

ต่าง ๆ ที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะพังผืดในตับ ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน เพื่อเป็นข้อมูลเบื้องต้นที่นำไปใช้ประโยชน์ในการป้องกันและหาแนวทางการดูแลผู้ป่วยแบบองค์รวมเพื่อลดการเกิดภาวะพังผืดในตับได้ในอนาคต

วิธีการศึกษา

กลุ่มประชากรที่ศึกษา

การศึกษาวินิจฉัยนี้เป็นแบบภาคตัดขวาง โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์ที่คลินิกโรคเบาหวาน โรงพยาบาลพนมสารคาม จังหวัดฉะเชิงเทรา ทั้งเพศชายและเพศหญิง โดยมีอายุระหว่าง 35-65 ปี จำนวนทั้งสิ้น 380 ราย ดำเนินการเก็บข้อมูลระหว่างเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2564 ถึงกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2565 และมีเกณฑ์การคัดออก คือ 1) ผู้ป่วยที่มีประวัติโรคตับทุกชนิดที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ก่อนเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2, 2) ผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะผิดปกติของเกล็ดเลือด ได้แก่ โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว ภาวะเลือดแข็งตัวในหลอดเลือดแบบแพร่กระจาย (DIC) ภาวะเม็ดเลือดทุกชนิดต่ำ ภาวะเกล็ดเลือดสูง โรคแพ้ภูมิตัวเอง (SLE) และโรคพิษสุราเรื้อรัง, 3) ผู้ป่วยที่มีประวัติการได้รับยาในกลุ่ม corticosteroids, amiodarone, methotrexate, valproic acid และ highly active antiretroviral therapy (HAART), 4) ตัวอย่างเลือดมีปริมาตรไม่เพียงพอสำหรับการตรวจวิเคราะห์เพิ่มเติม

การศึกษาวินิจฉัยนี้ได้ดำเนินการตามหลักจริยธรรมซึ่งได้รับการพิจารณารับรองจริยธรรมในมนุษย์จาก คณะอนุกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ชุดที่ 3 สาขาวิทยาศาสตร์ (COA No. 102/2564) และผ่านการอนุมัติการเก็บข้อมูลจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลพนมสารคาม

วิธีดำเนินการวิจัย

1. การเก็บรวบรวมข้อมูลทั่วไปจากอาสาสมัคร ได้แก่ เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย ความดันโลหิต เส้นรอบเอว ระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวาน ประวัติการสูบบุหรี่ และการดื่มสุรา

2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการตามโปรแกรมมาตรฐานการตรวจติดตามการรักษาโรคเบาหวานของโรงพยาบาลพนมสารคาม ได้แก่ การตรวจวิเคราะห์ระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหาร ระดับครีเอตินินในเลือด การคำนวณค่าอัตราการกรองของไต (eGFR) โดยใช้สูตร CKD-EPI ระดับไขมันในเลือดชนิดแอลดีแอลคอเลสเตอรอล ระดับฮีโมโกลบินเอวันซี และค่าโปรตีนในปัสสาวะ โดยโครงการวิจัยนี้ได้ใช้ตัวอย่างเลือดที่เหลือจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการมาใช้วิเคราะห์บางการทดสอบเพิ่มเติม ได้แก่ ระดับคอเลสเตอรอล ระดับไตรกลีเซอไรด์ ระดับเฮดอีแอลคอเลสเตอรอล ระดับเอเอสที ระดับเอแอลที และระดับเกล็ดเลือด โดยการตรวจวิเคราะห์ระดับน้ำตาล ระดับครีเอตินิน ระดับไขมัน (lipid profile) ระดับเอเอสที และระดับเอแอลทีในเลือดด้วยเครื่องอัตโนมัติ Mindray รุ่น BS-800M (Inter corporation Co., Ltd.) การตรวจวิเคราะห์ระดับฮีโมโกลบินเอวันซีด้วยเครื่องอัตโนมัติ Abbott Alinity c (Abbott Diagnostics, USA) การตรวจวิเคราะห์ค่าเกล็ดเลือดด้วยเครื่องอัตโนมัติ SYSMEX รุ่น XS-1000i (Sysmex corporation, Japan) และตรวจวิเคราะห์ค่าโปรตีนในปัสสาวะด้วยเครื่อง URISCAN PRO (YD diagnostics Co., Ltd.)

3. การคำนวณค่า fibrosis 4 score (FIB-4) สำหรับประเมินการเกิดภาวะพังผืดในตับ โดยใช้ตัวแปร ได้แก่ อายุ ระดับเอเอสที ระดับเอแอลทีและจำนวนเกล็ดเลือด

$$\text{สูตรคำนวณ FIB-4} = (\text{Age (years)} \times \text{AST (U/L)}) / (\text{Platelet count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}})$$

การแปลผล fibrosis 4 score⁽¹²⁾

- FIB-4 < 1.45 มีความเสี่ยงระดับต่ำต่อการเกิดพังผืดในตับ (Low risk) แสดงค่า negative predictive value 90%
- FIB-4 1.45-3.25 มีความเสี่ยงระดับปานกลางต่อการเกิดพังผืดในตับ (Intermediate risk)
- FIB-4 > 3.25 มีความเสี่ยงระดับสูงต่อการเกิดพังผืดในตับ (High risk) แสดงค่า positive predictive value 65% specificity 97%

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การศึกษาทำการเก็บรวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์ผลการตรวจโดยใช้โปรแกรม SPSS 20 for Windows แสดงค่าจำนวนและร้อยละของความชุกของการเกิดภาวะพังผืดในตับ ค่ามัธยฐานและพิสัยของข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย เส้นรอบเอว ระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวาน และผลการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ แล้ววิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม low risk group (FIB-4 < 1.45) และ intermediate-high risk group (FIB-4 ≥ 1.45) ของตัวแปรต่างๆ กับการเกิดภาวะพังผืดในตับ ซึ่งในการทดสอบทางสถิติของข้อมูลพบว่าข้อมูลมีการแจกแจงแบบไม่ปกติ (non-normal distribution) จึงใช้ Mann Whitney U test ในการเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของข้อมูลทั้ง 2 กลุ่ม และใช้ chi-square test ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของตัวแปรต่างๆ กับการเกิดภาวะพังผืดในตับ การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างค่า FIB-4 score กับปัจจัยการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับ โดยการหาค่า correlation coefficient จากสถิติ Spearman's rank test การวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่ส่งผลทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับ โดยใช้ logistic regression (univariate/multivariate) และ multiple regression analysis และกำหนดค่า p-value ที่ < 0.05 ถือว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการวิจัย

ข้อมูลของประชากรที่ศึกษา

จากข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่ศึกษาแสดงใน (Table 1) อาสาสมัครที่เป็นผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 380 ราย มีอายุระหว่าง 35-65 ปี พบเป็นเพศชาย 141 ราย และเป็นเพศหญิง 239 ราย โดยทำการแบ่งอาสาสมัครเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับโดยมีระดับ FIB-4 score < 1.45 และกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับในระดับปานกลางถึงสูงโดยมีระดับ FIB-4 score ≥ 1.45 เนื่องจากการศึกษาในครั้งนี้จำนวนของอาสาสมัครกลุ่ม FIB-4 score > 3.25 มีจำนวนน้อย (7 ราย) จึงใช้เกณฑ์ระดับ FIB-4 score ≥ 1.45 ในการจัดกลุ่มเพื่อทดสอบหาความสัมพันธ์ทางสถิติ ซึ่งกลุ่มนี้จะเป็นตัวแทนกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับในระดับปานกลางถึงสูง โดยพบว่ากลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับโดยมีระดับ FIB-4 score < 1.45 มีจำนวน 315 ราย เป็นเพศชายร้อยละ 36.2 เพศหญิงร้อยละ 63.8 และกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับในระดับปานกลางถึงสูง โดยมีระดับ FIB-4 score ≥ 1.45 จำนวน 65 ราย เป็นเพศชายร้อยละ 41.5 เพศหญิงร้อยละ 58.5 การวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มพบว่าอายุ ระยะเวลาการเกิดโรคเบาหวาน

ระดับครีเอตินีน ระดับเอเอสที ระดับเอแอลที สัดส่วนของเอเอสที/เอแอลทีและโปรตีนในปัสสาวะในกลุ่มที่มีระดับ FIB-4 score ≥ 1.45 มีค่าสูงกว่าในกลุ่มที่มีระดับ FIB-4 score < 1.45 ในขณะที่ค่าอัตราการกรองของไตและระดับเกล็ดเลือดในกลุ่มที่มีระดับ FIB-4 score ≥ 1.45 มีค่าที่ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่ม FIB-4 score < 1.45 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ (Table 1)

ความชุกของการเกิดพังผืดในตับในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2

ความชุกของการเกิดภาวะพังผืดในตับจากการใช้ค่า FIB-4 score > 3.25 ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 พบ FIB-4 score > 3.25 จำนวน 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 1.80 FIB-4 score 1.45-3.25 มีจำนวน 58 ราย คิดเป็นร้อยละ 15.30 และ FIB-4 score < 1.45 จำนวน 315 ราย คิดเป็นร้อยละ 82.90 (Fig. 1)

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ FIB-4 scores กับปัจจัยการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับ

การศึกษาค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์แบบสเปียร์แมน (Spearman's rank correlation coefficient) ระหว่างระดับ FIB-4 score กับพารามิเตอร์ต่างๆ พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างค่า FIB-4 score กับอายุ ($r = 0.463$) ความดันโลหิต ($r = 0.120$) ระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวาน ($r = 0.184$) ระดับครีเอตินีน ($r = 0.173$) ระดับเอเอสที ($r = 0.610$) ระดับเอแอลที ($r = 0.191$) และระดับโปรตีนในปัสสาวะ ($r = 0.188$) มีความสัมพันธ์เชิงบวกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) (Fig. 2, Table 2) ส่วนความสัมพันธ์กับระดับน้ำตาลในเลือด ($r = -0.128$) ค่าอัตราการกรองของไต ($r = -0.282$) ระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอล ($r = -0.122$)

ระดับฮิโมโกลบินเอวันซี ($r = -0.195$) และจำนวนเกล็ดเลือด ($r = -0.714$) แสดงค่าความสัมพันธ์เชิงลบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) (Fig. 3, Table 2)

วิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับด้วย logistic regression analysis

การวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติถดถอยลอจิสติกตัวแปรเดียว (univariate logistic regression) เพื่อคัดกรองปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับ (ระดับ FIB-4 score ≥ 1.45) พบว่าอายุ ระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวาน ระดับครีเอตินีน ระดับเอเอสที ระดับเอแอลที ระดับฮิโมโกลบินเอวันซี จำนวนเกล็ดเลือดและระดับโปรตีนในปัสสาวะเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) เมื่อวิเคราะห์ต่อด้วยสถิติถดถอยลอจิสติกพหุตัวแปร (multivariate logistic regression) พบว่าอายุที่มากกว่า 56 ปี ระดับเอเอสทีที่มากกว่า 40 U/L และระดับโปรตีนในปัสสาวะที่ผิดปกติเป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับ 7.3 เท่า (95% CI 1.8-30.3), 25.1 เท่า (95% CI 6.9-90.6) และ 2.4 เท่า (95% CI 1.2-4.7) ตามลำดับ (Table 3)

การวิเคราะห์ความเสี่ยงและปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับด้วย multiple linear regression analysis

การวิเคราะห์ความเสี่ยงและปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับ โดยใช้สถิติการถดถอยเชิงเส้นพหุคูณ (multiple regression analysis) แบบวิธี stepwise ได้โมเดล ดังนี้

โมเดลที่ 1 ตัวแปรระดับเอเอสที พบให้ความสัมพันธ์แบบพหุคูณกับการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับ

Table 1 Characteristics of study populations.

Characteristics	Unit	Low risk group with FIB-4 < 1.45 (n = 315)	Intermediate and high risk group with FIB-4 ≥ 1.45 (n = 65)	p-value
Male/ Female	%	36.2/63.8	41.5/58.5	0.416 ^a
Age	Years	56.0 (35.0-65.0)	61.0 (39.0-65.0)	< 0.001 ^{b*}
Body mass index (BMI)	kg/m ²	27.8 (14.9-51.1)	27.3 (15.8-45.7)	0.520 ^b
Systolic blood pressure (SBP)	mmHg	138.0 (94.0-189.0)	138.0 (106.0-172.0)	0.508 ^b
Diastolic blood pressure (DBP)	mmHg	75.0 (52.0-99.0)	75.0 (57.0-101.0)	0.324 ^b
Waist circumference (WC)	cm.	89.0 (62.0-127.0)	90.0 (71.0-127.0)	0.526 ^b
Duration of DM	Years	7.0 (1 months-26.0)	9.0 (8 months-30.0)	0.002 ^{b*}
Fasting plasma glucose (FPG)	mg/dL	162.0 (46.0-542.0)	159.0 (74.0-360.0)	0.393 ^b
Creatinine	mg/dL	0.8 (0.3-4.4)	0.9 (0.4-6.5)	0.020 ^{b*}
Estimate glomerular filtration rate (eGFR)	mL/min/1.73 ²	98.4 (11.1-133.4)	90.0 (6.7-129.7)	0.001 ^{b*}
Cholesterol (Chol)	mg/dL	176.0 (111.0-378.0)	167.0 (92.0-366.0)	0.099 ^b
Triglyceride (TG)	mg/dL	133.0 (38.0-715.0)	143.0 (50.0-765.0)	0.401 ^b
High density lipoprotein cholesterol (HDL-C)	mg/dL	42.0 (19.0-80.0)	40.0 (24.0-81.0)	0.280 ^b
Low density lipoprotein cholesterol (LDL-C)	mg/dL	95.0 (33.0-261.0)	88.0 (24.0-279.0)	0.054 ^b
Aspartate amino transferase (AST)	U/L	21.0 (8.0-140.0)	35.0 (15.0-145.0)	< 0.001 ^{b*}
Alanine amino transferase (ALT)	U/L	23.0 (6.0-146.0)	31.0 (7.0-206.0)	0.001 ^{b*}
AST/ALT Ratio		0.9 (0.4-3.0)	1.2 (0.7-3.7)	< 0.001 ^{b*}
Glycated Hemoglobin (HbA1c)	%	8.4 (4.9-19.3)	7.9 (4.9-13.6)	0.050 ^b
Platelet count	x10 ⁹ /L	292.0 (181.0-575.0)	212.0 (104-328.0)	< 0.001 ^{b*}
Urine protein: Negative		228 (88.0)	31 (12.3)	
Positive		87 (27.5)	34 (27.5)	< 0.001 ^{a*}

Note: *p-value < 0.05 a: Chi-square, b: Mann-Whitney U test.

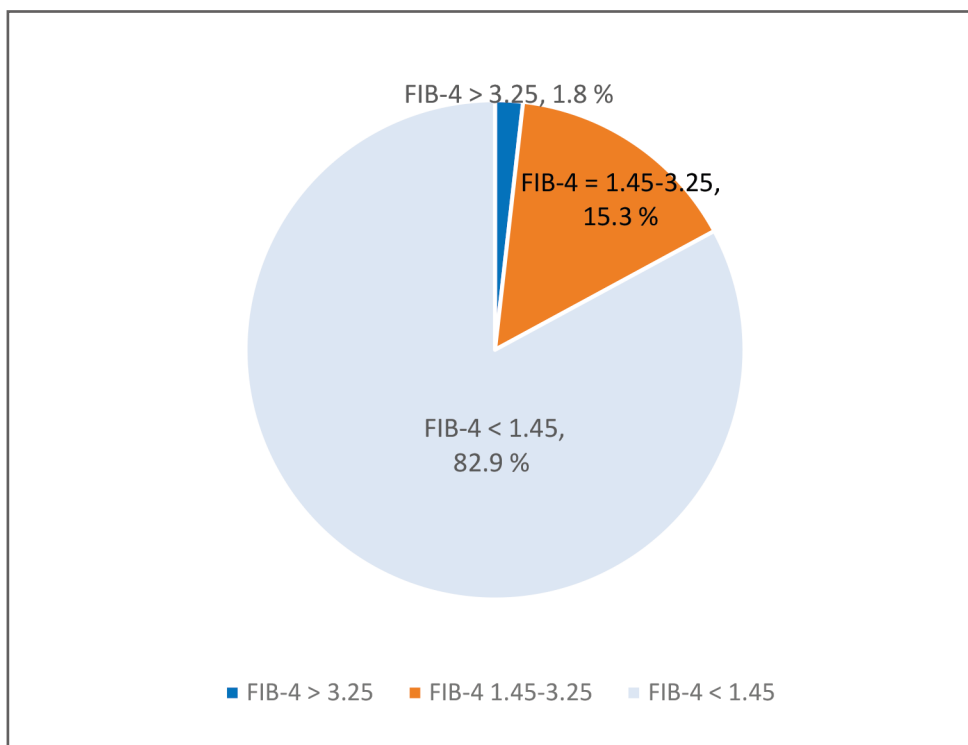


Fig. 1 Prevalence of estimated liver fibrosis in type 2 diabetic patients using FIB4-scores as a non-invasive marker.

Table 2 Correlations of FIB-4 scores with other variable factors.

Parameters	Correlation coefficient (r)	p-value
Age (Years)	0.463**	< 0.001
BMI (Kg/m ²)	-0.080	0.117
Systolic blood pressure (mmHg)	0.120*	0.019
Diastolic blood pressure (mmHg)	-0.086	0.093
Waist circumference (cm.)	0.015	0.769
Duration of DM (Years)	0.184**	< 0.001
Drinking (day/week)	0.066	0.200
Smoking (roll/week)	0.030	0.557
FPG (mg/dL)	-0.128*	0.012
Creatinine (mg/dL)	0.173	0.001
eGFR (mL/min/1.73 ²)	-0.282**	< 0.001
Chol (mg/dL)	-0.098	0.056
TG (mg/dL)	-0.015	0.771
HDL-C (mg/dL)	-0.025	0.625
LDL-C (mg/dL)	-0.122*	0.017
AST (U/L)	0.610**	< 0.001
ALT (U/L)	0.191**	< 0.001
HbA1c (%)	-0.195**	< 0.001
Platelet (x10 ⁹ /L)	-0.714**	< 0.001
Urine protein	0.188**	< 0.001

Note: Spearman's rank correlation, *p-value < 0.05, ** p-value < 0.001

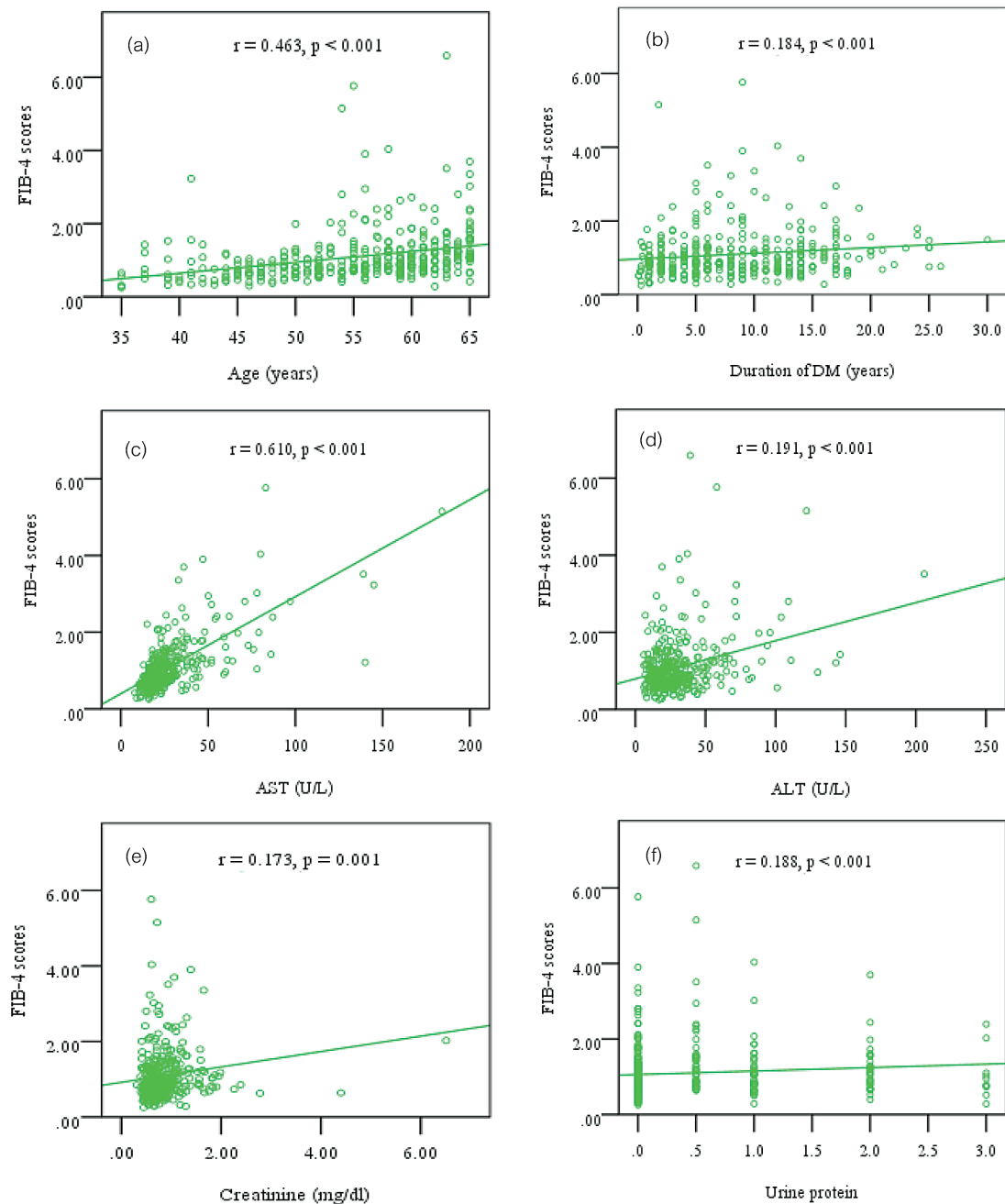


Fig. 2 Positive correlations between FIB-4 score and age (a), duration of DM (b), AST (c), ALT (d), creatinine (e), and urine protein (f).

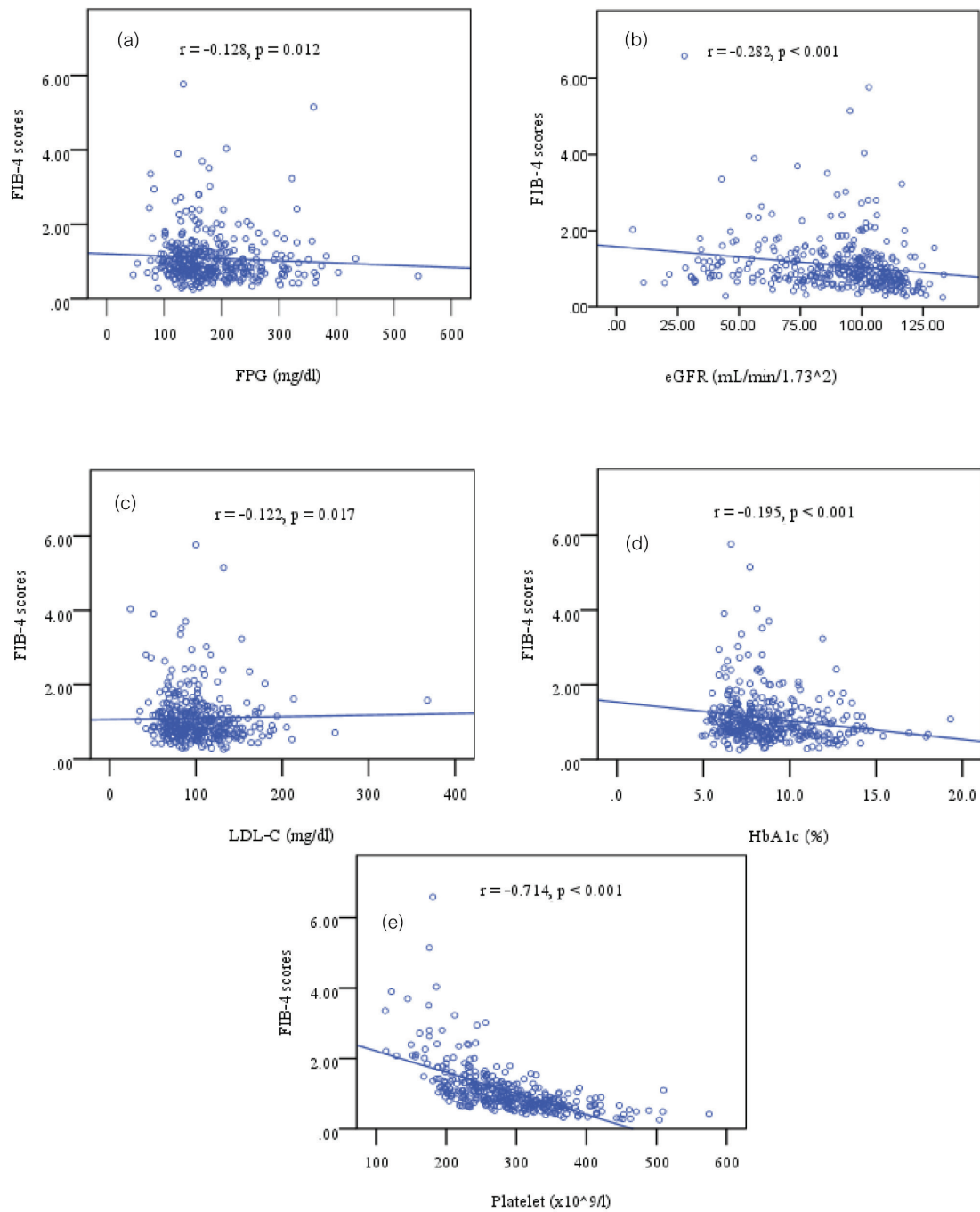


Fig. 3 Negative correlations between FIB-4 score and FPG (a), eGFR (b), LDL-c (c), HbA1c (d), and Platelet (e).

Table 3 Univariate and multivariate analysis of risk factors for liver fibrosis (FIB-4 score; cut off ≥ 1.45).

Characteristics	Crude OR (95% CI)	p-value	Adjusted OR (95% CI)	p-value
Age (Years)				
≤ 45	1		1	
46-55	1.266 (0.28-4.890)	0.732	1.558 (0.346-7.019)	0.563
≥ 56	5.079 (1.517-17.007)	0.008*	7.331 (1.775-30.283)	0.006*
Duration of DM (Years)				
< 1	1		1	
1-5	6.737 (0.864-52.529)	0.069	4.481 (0.545-36.865)	0.163
6-10	10.37 (1.346-79.877)	0.025*	5.105 (0.629-41.436)	0.127
> 10	10.90 (1.434-83.015)	0.021*	4.343 (0.536-35.156)	0.169
Creatinine (mg/dL)				
M ≤ 0.9, F ≤ 0.7	1		1	
M > 0.9, F > 0.7	1.901 (1.106-3.267)	0.020*	1.327 (0.556-3.163)	0.524
AST (U/L)				
≤ 40	1		1	
> 40	8.464 (4.405-16.262)	0.000*	25.068 (6.939-90.564)	0.000*
ALT (U/L)				
≤ 40	1		1	
> 40	2.471 (1.356-4.502)	0.003*	0.393 (0.114-1.355)	0.139
HbA1c (%)				
≤ 7.0	1		1	
> 7.0	0.512 (0.294-0.890)	0.018*	0.508 (0.255-1.010)	0.053
Platelet ($\times 10^9/L$)				
≥ 150	1		1	
< 150	3.102 (1.086-8.862)	0.035*	2.639 (0.806-8.646)	0.109
Urine protein				
Normal	1		1	
Abnormal	2.703 (1.566-4.663)	0.000*	2.412 (1.243-4.678)	0.009*

Note: *p-value < 0.05

ซึ่งมีค่าสัมประสิทธิ์พหุคูณ (R) เท่ากับ 0.673 สามารถพยากรณ์การเกิดโรค (R^2) ได้ร้อยละ 45.3 มีค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานในการพยากรณ์ (SE_{est}) เท่ากับ ± 0.298

โมเดลที่ 2 เพิ่มตัวแปร คือ ระดับเอแอลที พบว่าให้ค่า R เท่ากับ 0.830 ค่า R^2 เท่ากับร้อยละ 68.8 และค่า SE_{est} เท่ากับ ± 0.225

โมเดลที่ 3 เพิ่มตัวแปร คือ ระดับเอแอลที และระดับเกล็ดเลือดพบมีค่า R เท่ากับ 0.932 ให้ค่า R^2 เท่ากับร้อยละ 86.8 และค่า SE_{est} เท่ากับ ± 0.147

โมเดลที่ 4 เพิ่มตัวแปร คือ ระดับเอแอลที ระดับเกล็ดเลือดและอายุพบมีค่า R มากขึ้นเท่ากับ 0.971 ให้ค่า R^2 เท่ากับร้อยละ 94.3 และค่า SE_{est} เท่ากับ ± 0.097

โมเดลที่ 5 เพิ่มตัวแปรคือ ระดับเอแอลที ระดับเกล็ดเลือด อายุและสัดส่วนระหว่างเอเอสที/เอแอลที พบมีค่า R มากขึ้นเท่ากับ 0.980 ให้ค่า R^2 เท่ากับร้อยละ 96.1 และค่า SE_{est} เท่ากับ ± 0.080

โมเดลที่ 6 เพิ่มตัวแปร คือ ระดับเอแอลที ระดับเกล็ดเลือด อายุ สัดส่วนระหว่างเอเอสที/เอแอลที และไตรกลีเซอไรด์พบว่ามีค่า R มากขึ้นเท่ากับ

0.981 ให้ค่า R^2 เท่ากับร้อยละ 96.2 และค่า SE_{est} เท่ากับ ± 0.079

โมเดลที่ 7 เมื่อเพิ่มตัวแปร คือ ระดับเอแอลที ระดับเกล็ดเลือด อายุ สัดส่วนระหว่างเอเอสที/เอแอลที ไตรกลีเซอไรด์และเส้นรอบเอวพบว่ามีค่า R มากขึ้นเท่ากับ 0.981 ให้ค่า R^2 เท่ากับร้อยละ 96.3 และค่า SE_{est} เท่ากับ ± 0.078 (Table 4)

จากการวิเคราะห์ความเสี่ยงและปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อภาวะแทรกซ้อนที่ตับโดยใช้สถิติการถดถอยเชิงเส้นพหุคูณจากทั้ง 7 โมเดลพบว่าโมเดลที่ 7 มีค่าสัมประสิทธิ์พหุคูณหรือค่าที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปร X (ระดับเอเอสที ระดับเอแอลที ระดับเกล็ดเลือด อายุ สัดส่วนระหว่างเอเอสที/เอแอลที ไตรกลีเซอไรด์และเส้นรอบเอว) และตัวแปร Y (FIB-4 score) ได้ดีกว่าและมีค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานในการพยากรณ์ของโอกาสการเกิดโรคที่น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับโมเดลอื่นๆ ดังนั้นโมเดลที่ 7 จึงมีตัวแปรที่สามารถร่วมกันพยากรณ์การเกิดโรคได้ดีกว่าโมเดลอื่นๆ และมีความเหมาะสมที่จะเลือกนำมาเขียนเป็นสมการพยากรณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับ โดยเขียนความสัมพันธ์ในรูปแบบของสมการได้ดังนี้⁽¹³⁾

$$\text{ตามสมการพยากรณ์ } \hat{y} = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_k x_k$$

สัญลักษณ์ที่ใช้มีความหมายดังนี้

X_i คือ ค่าของตัวแปรอิสระแต่ละตัว (จะใช้สัญลักษณ์ x_i สำหรับค่าที่ได้จากตัวอย่างและสำหรับค่าประมาณหรือตัวทำนาย)

Y คือ ค่าของตัวแปรตาม (จะใช้สัญลักษณ์ y สำหรับค่าที่ได้จากตัวอย่างและใช้ค่า $\hat{y}$ สำหรับค่าประมาณหรือตัวทำนาย)

k คือ จำนวนตัวแปรอิสระในสมการถดถอย

β_0 คือ ค่าคงที่ (constant) ของสมการถดถอย (จะใช้สัญลักษณ์ b_0 สำหรับค่าที่ได้จาก ตัวอย่าง และ สำหรับค่าประมาณหรือตัวทำนาย) โดยที่ β_0 หรือ b_0 จะเป็นจุดตัด (intercept) แกน y ของสมการ

β_i คือ ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอย (regression coefficient) ของตัวแปรอิสระ X_i แต่ละตัว (จะใช้สัญลักษณ์ b_i สำหรับค่าที่ได้จากตัวอย่างและสำหรับค่าประมาณหรือตัวทำนาย)

โดยที่ค่า β_i หรือ b_i จะแสดงอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า x_i ต่อค่า y ดังนี้ คือ ถ้าค่า x_i เปลี่ยนไป 1 หน่วยจะทำให้ค่า y เปลี่ยนไป b_i หน่วย

ดังนั้น สูตรโอกาสการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับเท่ากับ $0.118 + 0.214 \text{ AST/ALT ratio} + 0.030 \text{ AST} + 0.016 \text{ Age} - 0.010 \text{ ALT} - 0.003 \text{ Platelet} + 0.001 \text{ Waist circumference} + 0.000 \text{ Triglyceride}$

Table 4 Multiple linear regression of liver fibrosis (FIB-4 score; cut off ≥ 1.45).

Variable	b	Standard error of the estimated (SE_b)	Beta	t	p-value
AST (U/L)	0.030	0.001	0.976	35.286	0.000
ALT (U/L)	-0.010	0.001	-0.507	-16.243	0.000
Platelet ($\times 10^9/L$)	-0.003	0.000	-0.461	-41.406	0.000
Age (Years)	0.016	0.001	0.295	26.840	0.000
AST/ALT ratio	0.214	0.017	0.215	12.997	0.000
TG (mg/dL)	0.000	0.000	0.032	2.944	0.003
WC (cm)	0.001	0.000	0.030	2.816	0.005
Constant 0.118, $SE_{est} = \pm 0.078$, $R = 0.981$, $R^2 = 0.963$, $F = 1238.134$, $p\text{-value} = 0.000$					

วิจารณ์

จากผลการศึกษาครั้งนี้พบภาวะพังผืดในตับ ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ตามเกณฑ์ของ WHO ในการประเมินการเกิดภาวะพังผืดในตับโดยใช้ FIB-4 score > 3.25 ซึ่งเป็นเกณฑ์สำหรับการพิจารณาการเกิด advanced liver fibrosis⁽¹¹⁻¹²⁾ พบความชุกของการเกิดภาวะพังผืดในตับซึ่งเป็น estimated liver fibrosis คิดเป็นร้อยละ 1.80 การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าภาวะพังผืดในตับเป็นภาวะที่สามารถเกิดขึ้นได้ในโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่อายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป⁽⁶⁾ และพบความชุกของการเกิด advanced liver fibrosis ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงระดับสูงต่อการเกิดภาวะพังผืดในตับ (FIB-4 score > 3.25) เท่ากับร้อยละ 6.7 และเมื่อพิจารณาค่า fatty liver index (FLI) ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 60 ($FLI \geq 60$) ร่วมในการคัดเลือกร่วมประชากรที่ศึกษาพบว่าการเกิดภาวะพังผืดในตับ (FIB-4 score > 3.25) มีค่าเป็นร้อยละ 3.5 ซึ่งต่างจากการศึกษาของสิรินา เอกปัญญพงษ์ ที่ได้ศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีระดับเอนแอลที (ALT < 40 UI/L) ในเลือดเป็นปกติพบ

ความชุกของการเกิดภาวะพังผืดในตับคิดเป็นร้อยละ 0.6⁽¹⁴⁾ ดังนั้นการพบจำนวนร้อยละความชุกของการเกิดภาวะพังผืดในตับมีจำนวนมากน้อยแตกต่างกัน อาจเป็นไปได้ว่าน่าจะเกิดจากวิธีการศึกษา จำนวนผู้ป่วยที่นำมาใช้ในการศึกษา กลุ่มของผู้ป่วย และการกระจายของข้อมูลที่มีความแตกต่าง

เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของตัวแปรต่างๆ ระหว่างกลุ่มที่มีระดับ FIB-4 score ≥ 1.45 และกลุ่มที่มีระดับ FIB-4 score < 1.45 พบว่าอายุ ระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวาน และผลการตรวจจากห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ระดับครีเอตินีน ค่าอัตราการกรองของไต ระดับเอนแอลที ระดับเอนแอลที สัดส่วนเอนแอลที/เอนแอลที จำนวนเกล็ดเลือด และระดับโปรตีนในปัสสาวะมีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม โดยกลุ่มที่มีค่า FIB-4 score ≥ 1.45 มีค่าสูงกว่ากลุ่ม FIB-4 score < 1.45 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) จากการศึกษานี้ของ Da Hea Seo และคณะ ซึ่งพบการเกิด advanced liver fibrosis มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรัง (CKD) 1.75 เท่า (95% CI 1.25-2.66),

$p = 0.009$ สอดคล้องกับการศึกษานี้ที่พบว่าความผิดปกติของระดับครีเอตินีน ค่าอัตราการกรองของไตและการพบโปรตีนในปัสสาวะมากขึ้นในคนที่มีค่า FIB-4 scores สูง ดังนั้นการที่มีความผิดปกติเกิดขึ้นที่ตับก็อาจจะพบความผิดปกติของการทำงานของไตได้ด้วยเช่นกัน⁽¹⁵⁾ เมื่อตับเกิดการบาดเจ็บหรือได้รับความเสียหายขึ้นจะสามารถตรวจพบความผิดปกติจากเอนไซม์และสารชีวโมเลกุลที่ถูกสังเคราะห์ในตับได้⁽¹⁶⁾ ดังนั้นระดับเอนเอสที ระดับเแอลที สัดส่วนของค่าเอนเอสที/เแอลทีจึงพบมีค่าสูงขึ้นซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Chia Yen Dai และคณะ ที่พบระดับเอนเอสทีและระดับเแอลทีในกลุ่ม advanced liver fibrosis และ non advanced liver fibrosis มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$ ⁽¹⁷⁾ ส่วนจำนวนเกล็ดเลือดมีค่าลดลงในกลุ่ม FIB-4 score ≥ 1.45 เมื่อเทียบกับกลุ่ม FIB-4 score < 1.45 เช่นเดียวกับการศึกษาจาก Chi-Ho Lee และคณะ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะพังผืดในตับ (ประเมินด้วย Fibro scan) มีจำนวนเกล็ดเลือด ($242.0 \pm 63.5 \times 10^9/L$) ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะพังผืดในตับ ($266.0 \pm 65.9 \times 10^9/L$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.001$)⁽¹⁸⁾

ผลการศึกษาค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (correlation coefficient) ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับค่า FIB-4 score ที่มีผลทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับพบว่าอายุ ความดันโลหิต ระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวาน ระดับครีเอตินีน ระดับเอนเอสที ระดับเแอลที และระดับโปรตีนในปัสสาวะเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์เชิงบวกและปัจจัยที่แสดงความสัมพันธ์ในเชิงลบ ได้แก่ ระดับน้ำตาลในเลือด ค่าอัตราการกรองของไต ระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอล ระดับฮีโมโกลบินเอวันซี และจำนวนเกล็ดเลือดสอดคล้องกับการศึกษาของ Muhammad Shah Alam และคณะ ที่ทำการวัดพังผืดของตับในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2

ด้วยเทคนิค Transient Elastography (TE) เพื่อหาความสัมพันธ์กับตัวแปรต่างๆ พบว่าอายุ ($r = 0.165$) ระดับเอนเอสที ($r = 0.383$) และระดับเแอลที ($r = 0.311$) มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับภาวะแทรกซ้อนที่ตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$ ⁽¹⁹⁾ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Sairam Kumar และคณะ ที่วัดความยืดหยุ่นของตับด้วยเครื่อง Fibroscan® และหาความสัมพันธ์กับตัวแปรต่าง ๆ พบว่าระดับน้ำตาลในเลือด ($r = 0.568$) ระดับเอนเอสที ($r = 0.276$) และระดับเแอลที ($r = 0.282$) มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับภาวะแทรกซ้อนที่ตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽²⁰⁾ ส่วนผลกระทบที่มีต่อการทำงานของไตอาจจะเกิดขึ้นจากภาวะต่อต่ออินซูลินหรือมีการสะสมไขมันที่ตับส่งผลต่อระบบ renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) ซึ่งจะนำไปสู่การเกิดพยาธิสภาพที่หลอดเลือดได้ โดยเฉพาะหลอดเลือดบริเวณไตส่งผลให้อัตราการกรองของไตลดลงซึ่งแสดงความสัมพันธ์เชิงลบกับค่าความยืดหยุ่นของตับและส่งผลให้ระดับครีเอตินีนในเลือดมีค่าสูงขึ้นซึ่งแสดงความสัมพันธ์เชิงบวกกับความยืดหยุ่นของตับได้ สำหรับระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวานที่แสดงความสัมพันธ์เชิงบวกจากการศึกษานี้ ($r = 0.184$, $p < 0.001$) มีความสอดคล้องกับการศึกษาของ Ajoy Tewari และคณะ ที่ศึกษาคัดกรองภาวะไขมันพอกตับชนิดที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ (NAFLD) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และหาความสัมพันธ์ของปัจจัยกับการเกิด advanced liver fibrosis โดยพบว่าอายุ ($r = 0.562$) ดัชนีมวลกาย ($r = 0.375$) ระยะเวลาของโรคเบาหวาน ($r = 0.596$) เป็นปัจจัยที่แสดงความสัมพันธ์เชิงบวกกับการเกิด advanced liver fibrosis อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.001$ ⁽²¹⁾ ในการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับจากพยาธิสภาพของการเกิดมักเป็นชนิดเรื้อรังมีการดำเนินโรคอย่างค่อยเป็นค่อยไปอาศัยระยะเวลา ซึ่งจากการเก็บรวบรวมข้อมูลในการศึกษาครั้งนี้ยังพบ

ได้ว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวานนานตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไปจึงจะสามารถประเมินพบภาวะแทรกซ้อนที่ตับ ด้วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 นั้นมักเกิดจากการมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) ร่วมกับความบกพร่องในการผลิตอินซูลินจึงเป็นผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น การมีระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งต่อการเกิดโรคไขมันพอกตับที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ เมื่อมีการสะสมไขมันมากขึ้นไปเรื่อยๆ จะส่งผลทำให้พยาธิสภาพที่ตับสามารถพัฒนาทำให้การดำเนินโรครุนแรงมากขึ้น จากการเกิดไขมันสะสมที่ตับกลายเป็นตับอักเสบ เมื่อตับเกิดการอักเสบมากขึ้นเซลล์ตับที่เกิดความเสียหายจะนำไปสู่การซ่อมแซมโดยการสร้างเส้นใย (fibrous) ที่ผิดปกติกลายเป็นพังผืดและตับแข็ง หรือร้ายแรงขึ้นจนสามารถพัฒนาเป็นมะเร็งตับตามมา ส่วนความสัมพันธ์ของระดับค่าน้ำตาลในเลือด ระดับฮีโมโกลบินเอวันซี และระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอล ที่ได้จากการศึกษาในครั้งนี้พบค่าความสัมพันธ์เป็นเชิงลบกับการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับ เนื่องจากผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ศึกษานี้ เมื่อติดตามประวัติการรับยาของผู้ป่วยพบว่าได้รับยาในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดทุกรายและยาที่ได้รับมีหลายชนิด ได้แก่ Metformin, Glipizide และ insulin เป็นต้น นอกจากนี้แล้วในบางรายยังได้รับยาลดระดับไขมันร่วมด้วย ซึ่งจากข้อมูลในส่วนนี้อาจมีความเป็นไปได้ว่าการพบความสัมพันธ์ในเชิงลบระหว่างค่าการประเมินพังผืดในตับด้วย FIB-4 scores กับระดับน้ำตาลในเลือด ระดับฮีโมโกลบินเอวันซี และระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอล เป็นผลอันเนื่องมาจากการได้รับยาของผู้ป่วยเข้ามาเกี่ยวข้อง

การวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้นพหุคูณ (multiple regression analysis) จากการศึกษาพบว่า การเพิ่มตัวแปรเข้าสมการในแต่ละโมเดลจาก

โมเดลที่ 1 ถึงโมเดลที่ 7 พบว่าความสามารถในการพยากรณ์การเกิดโรค (R^2) มีมากขึ้น ในขณะที่ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานในการพยากรณ์ (SE_{est}) จะค่อยๆ ลดลง ดังนั้นในโมเดลที่มีหลายตัวแปรร่วมกันจะให้ค่าความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับสูงขึ้นและให้ค่าการพยากรณ์การเกิดโรคได้ดีมากกว่าเมื่อใช้เพียงตัวแปรเดียวหรือตัวแปรร่วมที่น้อยกว่า แต่อย่างไรก็ตามในโมเดลที่ 7 มีทั้งหมด 7 ตัวแปร ได้แก่ ระดับเอเอสที ระดับเอแอลที จำนวนเกล็ดเลือด อายุ สัดส่วนระหว่างเอเอสที/เอแอลที ไตรกลีเซอไรด์ และเส้นรอบเอว ซึ่งสามารถรวมกันพยากรณ์การเกิดโรคได้ถึงร้อยละ 96.3 ดังนั้น การมีตัวแปรไตรกลีเซอไรด์และเส้นรอบเอวเพิ่มเข้ามาจากสูตรคำนวณ FIB-4 score เป็นการบ่งบอกการเกิดภาวะพังผืดในตับได้ดียิ่งขึ้นซึ่งค่าทั้งสองมีความเกี่ยวข้องกับการมีไขมันสะสมบริเวณรอบเอวหรือช่องท้องเพิ่มขึ้นซึ่งเป็นการส่งเสริมทำให้เกิดภาวะไขมันพอกตับและการเกิดภาวะพังผืดขึ้นที่ตับได้

การวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้สถิติถดถอยลอจิสติก (univariate/multivariate logistic regression) เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับ จากการวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้สถิติถดถอยลอจิสติกตัวแปรเดียว (univariate) พบว่าอายุ ระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวาน ระดับครีเอตินิน ระดับเอเอสที ระดับเอแอลที ระดับเกล็ดเลือด ระดับฮีโมโกลบินเอวันซี และระดับโปรตีนในปัสสาวะเป็นปัจจัยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับหรือทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงระดับค่า FIB-4 scores สูงขึ้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) เมื่อวิเคราะห์สถิติถดถอยลอจิสติกพหุตัวแปร (multivariate) เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับพบว่าปัจจัยที่ยังส่งผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับเมื่อตัดตัวแปรรบกวน (confounding factor) ได้แก่ ระยะเวลาการเกิดโรคเบาหวาน ระดับครีเอตินิน

ระดับเอแอลที จำนวนเกล็ดเลือด และระดับฮีโมโกลบิน เอวันซี ที่เกี่ยวข้องออกพบว่าเพียงตัวแปรที่สำคัญ ได้แก่ อายุ ระดับเอเอสที และระดับโปรตีนในปัสสาวะ ที่เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน ที่ตับ

โดยพบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีอายุเพิ่มมากขึ้นจะมีความเสี่ยง 7.3 เท่า (95% CI 1.8-30.3) ระดับเอเอสทีที่สูงขึ้นมีความเสี่ยง 25.1 เท่า (95% CI 6.9-90.6) และค่าความผิดปกติของโปรตีนในปัสสาวะมีความเสี่ยง 2.4 เท่า (95% CI 1.2-4.7) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาของ Toshifumi Tada และคณะ เกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพังผืดในตับในคนญี่ปุ่นจำนวน 1,562 ราย โดยใช้ FIB-4 score > 2.67 เป็น cut off ในการประเมินภาวะพังผืดในตับพบว่าอายุเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงต่อการพัฒนาไปสู่ภาวะพังผืดในตับ โดยอายุที่มากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิดพังผืดในตับได้ 2.1 เท่า (95% CI 1.5-3.1), p -value < 0.001 เมื่อเทียบกับผู้ที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี⁽²²⁾ ซึ่งมีความสอดคล้องกับการศึกษาในครั้งนี้ นอกจากนี้ในการศึกษาของ Chia-Yen Dai และคณะ ในกลุ่มประชากรที่มีภาวะ NAFLD ร่วมกับโรคเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าอายุ ดัชนีมวลกาย ระดับเอเอสทีและการใช้ยา sulfonylurea เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดภาวะพังผืดในตับ (โดยใช้ Fibroscan®-aspartate aminotransferase (FAST) score)⁽¹⁷⁾ ซึ่งให้ผลที่สอดคล้องกันกับการศึกษาในครั้งนี้ที่พบอายุและระดับเอเอสทีเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดภาวะพังผืดในตับ ถึงแม้ว่าจะใช้วิธีการประเมินการเกิดพังผืดในตับแตกต่างกัน ส่วนระดับโปรตีนในปัสสาวะที่ผิดปกติพบว่ามีผลสอดคล้องกับการศึกษาของ Eugene Hun และคณะ⁽²³⁾ ในปี 2020 ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่พบโปรตีนในปัสสาวะมีความสูงของการเกิดพังผืดในตับได้สูง

กว่ากลุ่มที่ไม่มีโปรตีนในปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวโดยสรุปความสัมพันธ์ระหว่าง อายุ ระดับเอเอสที และโปรตีนที่พบในปัสสาวะต่อการเกิดภาวะพังผืดในตับมีความเป็นไปได้คือ เนื่องจากตับเป็นอวัยวะที่สามารถเปลี่ยนแปลงไปตามภาวะของโรคแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดขึ้นหรืออายุที่มากขึ้นได้ โดยอายุที่มากขึ้นหรือความชราภาพจะสามารถทำให้เกิดการเผาผลาญที่ลดลง ส่งเสริมให้เกิดการสะสมไขมันในตับรวมถึงอวัยวะส่วนอื่นๆ ของร่างกายได้ ด้วยกิจกรรมทางกายที่มีลดลง ภาวะดื้อต่ออินซูลิน ภาวะอินซูลินในเลือดที่สูงขึ้นยังสามารถนำไปสู่โรคอ้วนและทำให้เกิดพังผืดในตับได้ ซึ่งเมื่อตับเกิดการบาดเจ็บหรือเกิดความเสียหายขึ้นจะเกิดการสร้างและปล่อยเอนไซม์ออกมาในกระแสเลือดทำให้สามารถตรวจพบได้ เช่น เอนไซม์เอเอสที เอแอลที นอกจากนี้ความผิดปกติที่เกิดขึ้นที่ตับยังส่งผลร่วมกับระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดที่สูงขึ้นในการทำให้เกิดความเสียหายต่อหลอดเลือดและการทำหน้าที่ของไต ทำให้สามารถตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะได้ ผลการศึกษาทั้งหมดนี้แสดงให้เห็นได้ว่าอายุที่มากขึ้นในทุกๆ ปี จะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับได้ ดังนั้นผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 กลุ่มที่มีอายุมากขึ้นควรเพิ่มการทดสอบเพื่อคำนวณค่า FIB-4 score ในการประเมินความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับหรือการเกิดภาวะพังผืดในตับ

แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังคงพบมีข้อจำกัด เนื่องจากการศึกษานี้พบกลุ่มตัวอย่างที่มีค่า FIB-4 score > 3.25 จำนวนน้อย ซึ่งอาจมีผลต่อการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติในเชิงเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มได้ ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้จึงเลือก FIB-4 score ที่ cut off เท่ากับ 1.45 ในการแบ่งกลุ่มตัวอย่างเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ (FIB-4 score < 1.45) และกลุ่มที่มีความเสี่ยงปานกลางถึงสูง (FIB-4 score $\geq$ 1.45) แทนและเนื่องจากการประเมินการเกิดพังผืด

ที่ต่ำในการศึกษาด้วยค่า FIB-4 score ยังขาดการตรวจยืนยันด้วยวิธีมาตรฐาน (liver biopsy) ดังนั้นผู้แต่งจึงเลือกใช้คำว่า estimated liver fibrosis หรือค่าประมาณการของการเกิดภาวะพังผืดที่ต่ำในบทความ

สรุป

การประเมินภาวะพังผืดในตับด้วยเทคนิค non-invasive method โดยเฉพาะการใช้ค่า FIB-4 scores ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 สามารถตรวจพบภาวะแทรกซ้อนที่ตับหรือการเกิดพังผืดได้ร้อยละ 1.80 โดยพบว่าอายุที่มากขึ้น ระดับเอเอสที และระดับโปรตีนในปัสสาวะที่ผิดปกติมีความสัมพันธ์และเป็นปัจจัยที่มีนัยสำคัญต่อการติดตามการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับ ดังนั้น การนำ FIB-4 scores มาร่วมใช้ในการพยากรณ์หรือคาดการณ์การเกิดภาวะพังผืดในตับในผู้ป่วยโรคเบาหวานโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 55 ปี จึงเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการประเมินและติดตามผลการรักษา รวมทั้งป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับที่ร้ายแรงตามมาได้

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ อาสาสมัครทุกท่าน รวมถึงเจ้าหน้าที่คลินิกพิเศษแผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลพนมสารคาม ที่ให้ความช่วยเหลือในการเก็บข้อมูลและสิ่งส่งตรวจ และผู้แทนบริษัท เอส เมดิคอล แคร่ จำกัด ที่ให้ความช่วยเหลือสนับสนุนน้ำยาในการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการในงานวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* (Baltimore, Md) 2010; 51: 679-89.
2. Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximov M, *et al.* high prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2231-8.
3. Bhatt HB, Smith RJ. Fatty liver disease in diabetes mellitus. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2015; 4: 101-8.
4. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* 2019; 70: 151-71.
5. Sun M, Kisseleva T. Reversibility of liver fibrosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: 60-3.
6. Ciardullo S, Muraca E, Perra S, *et al.* Screening for non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes using non-invasive scores and association with diabetic complications. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2020; 8: e000904.
7. Arab JP, Barrera F, Gallego C, *et al.* High prevalence of undiagnosed liver cirrhosis and advanced fibrosis in type 2 diabetic patients. *Ann Hepatol* 2016; 15: 721-8.
8. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection 2014; 51-6.

9. Neuberger J, Patel J, Caldwell H, *et al.* Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. *Gut* 2020; 69: 1382-403.
10. European Association for Study of Liver. EASL-ALEH Clinical Practice guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63: 237-64.
11. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C virus infection 2018; 33-5.
12. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, *et al.* Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2006; 43: 1317-25.
13. Chanaboon S. Statistics and data analysis in preliminary research. [Internet]. 2017 [Cited 2023 Mar 1]. Available from: <https://library.md.chula.ac.th/guide/vancouver2011.pdf>
14. Ekpanyapong S, Bunchorntayakul C, Techasirioangkun T, Napartiyamnuay N. Prevalence and risk factors of non-alcohol fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus patients with normal serum aminotransferase level. *J Med Assoc Thai* 2018; 101: 93.
15. Seo DH, Suh YJ, Cho Y, *et al.* Advanced liver fibrosis is associated with chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab J* 2022; 46: 630-9.
16. Chin JL, Pavlides M, Moolla A, Ryan JD. Non-invasive markers of liver fibrosis: adjuncts or alternatives to liver biopsy. *Front Pharmacol* 2016; 7: 159.
17. Dai CY, Fang TJ, Hung WW, Tsai HJ, Tsai YC. The determinants of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Biomedicines* 2022; 10: 1487.
18. Lee CH, Seto WK, Jeong K, *et al.* Development of a non-invasive liver fibrosis score based on transient elastography for risk stratification in patients with type 2 diabetes. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*. 2021; 36: 134-45.
19. Alam MS, Kamrul-Hasan ABM, Kalam ST, *et al.* Liver stiffness measurement by using transient elastography in bangladeshi patients with type 2 diabetes mellitus and ultrasonography-diagnosed nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2021; 14: 3089-96.
20. Kumar S. Assessment of liver involvement in type 2 diabetes mellitus using fibroscan® and correlation with risk factors. *Int J Adv Med* 2019; 6: 594-8.

21. Tewari A, Tewari V, Tewari J. Screening for non-alcoholic liver disease in type 2 diabetic patients and its association with age, BMI and duration of diabetes mellitus-a cross-sectional study. *J Clin Diagn Res* 2021; 15: 27-30.
22. Tada T, Toyoda H, Sone Y, *et al.* Type 2 diabetes mellitus: A risk factor for progression of liver fibrosis in middle-aged patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 2011-8.
23. Han E, Cho Y, Kim KW, *et al.* Hepatic fibrosis is associated with total proteinuria in Korean patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e21038.