

ความสัมพันธ์ของภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในโรงพยาบาลกับผลการรักษาทางคลินิก และอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรค COVID 19: โรงพยาบาลนครพิงค์

พญ.ณัฏฐินี เทพสุวรรณ
โรงพยาบาลนครพิงค์

ส่งบทความ : 30 พ.ย. 2565
แก้ไขบทความ : 26 ธ.ค. 2565
ตีพิมพ์บทความ : 30 ธ.ค. 2565

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในโรงพยาบาลในผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรง และอาการวิกฤติ กับผลการรักษาทางคลินิกและอัตราการเสียชีวิต

ระเบียบวิธีวิจัย: การศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2565 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน 2565 ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคโควิด 19 ที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรงและอาการวิกฤติ จำแนกผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยเบาหวาน คือ มีค่าระดับน้ำตาลมากกว่าหรือเท่ากับ 140 mg/dL และค่าน้ำตาลเฉลี่ยสะสม (HbA1c) ≥ 6.5 กลุ่มผู้ป่วยที่มีน้ำตาลในเลือดสูงในโรงพยาบาลโดยที่ไม่มีประวัติเป็นโรคเบาหวานมาก่อน คือ มีค่าระดับน้ำตาลที่มากกว่าหรือเท่ากับ 140 mg/dL จำนวน 2 ครั้งขึ้นไปที่ได้รับการตรวจในช่วง 24 ชั่วโมงแรกหลังเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และค่าน้ำตาลเฉลี่ยสะสม (HbA1c) < 6.5 หรือไม่ได้รับการตรวจ และกลุ่มผู้ป่วยที่มีน้ำตาลในเลือดปกติ ศึกษาข้อมูลทางคลินิก ระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาล ผลการรักษาและอัตราการเสียชีวิต วิเคราะห์ข้อมูล และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย Fisher's exact test และ Kruskal-Wallis test ตามความเหมาะสม

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยทั้งหมด 357 ราย พบเพศชาย 212 ราย (59.4%) กลุ่มผู้ป่วยเบาหวาน 123 ราย กลุ่มผู้ป่วยที่มีน้ำตาลในเลือดสูงในโรงพยาบาลโดยที่ไม่มีประวัติเป็นโรคเบาหวานมาก่อน 91 ราย และกลุ่มผู้ป่วยที่มีน้ำตาลในเลือดปกติ 143 ราย ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่มีน้ำตาลในเลือดสูงในโรงพยาบาลโดยที่ไม่มีประวัติเป็นโรคเบาหวานมาก่อนพบภาวะวิกฤติทางระบบหายใจ (acute respiratory distress syndrome; ARDS) สูงกว่ากลุ่มน้ำตาลในเลือดปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR 2.21, 95% CI 1.01-4.82, $p = 0.047$) เมื่อเปรียบเทียบทั้ง 3 กลุ่ม พบว่า สัดส่วนการได้รับการรักษาด้วยเครื่องช่วยหายใจแบบลูกกลิ้ง (70.33%, 56.10%, 43.36%, $p < 0.001$) อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล (51.65%, 44.72%, 30.47%, $p = 0.004$) และระยะเวลาการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (10, 8, 7 days, $p = 0.012$) แตกต่างกันทางสถิติตามลำดับดังนี้ กลุ่มผู้ป่วยที่มีน้ำตาลในเลือดสูงในโรงพยาบาลโดยที่ไม่มีประวัติเป็นโรคเบาหวานมาก่อน กลุ่มผู้ป่วยเบาหวาน และกลุ่มผู้ป่วยที่มีน้ำตาลในเลือดปกติ

สรุปผลการศึกษา: ผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในโรงพยาบาลโดยที่ไม่มีประวัติเป็นโรคเบาหวานมาก่อน มีอัตราการเกิดภาวะ ARDS สูงกว่า มีแนวโน้มพบอัตราเสียชีวิตในโรงพยาบาลสูงกว่าผู้ป่วยที่มีน้ำตาลในเลือดปกติ

คำสำคัญ: โรคโควิด 19, โรคเบาหวาน, ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง, ผลการรักษาทางคลินิก, อัตราการเสียชีวิต

ติดต่อบทความ

พญ.ณัฏฐินี เทพสุวรรณ พ.บ., วว. อาจารย์, กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลนครพิงค์
E-mail: puinatthinee@yahoo.com

The association of hyperglycemia at hospital admission, clinical outcome and mortality in patients hospitalized for COVID 19 infection: Nakornping Hospital

Natthinee Tepsuwan, M.D.

Nakornping Hospital

Submitted: 30 Nov 2022

Revised: 26 Dec 2022

Published: 30 Dec 2022

Objective: To evaluate the association between admission hyperglycemic patients hospitalized for moderate, severe and critical conditions of COVID 19 infection and clinical outcomes and mortality.

Methods: Patients hospitalized for COVID 19 infection from January 1, 2022 to June 30, 2022 were retrospectively reviewed and subdivided in three groups based on the admission glycemic status. Diabetes mellitus was defined as HbA1c $\geq$ 6.5 %. Hyperglycemia without known diabetes was defined as blood glucose $\geq$ 140 mg/dL for at least 2 separate measurements within any 24-hour period after admission while HbA1c $<$ 6.5 %. Normoglycemia was defined as blood glucose $<$ 140 mg/dL and was considered as a control group. Clinical data including laboratory investigation, radiographic findings and clinical outcomes were compared. Fisher's exact test and Kruskal-Wallis test were used.

Results: 357 COVID 19 patients were included. Two hundred and twelve patients (59.4%) were male. There were 123, 91, and 143 patients in diabetes, hyperglycemia without known diabetes and normoglycemia groups, respectively. When compared to normoglycemia group, hyperglycemia without known diabetes group had significantly higher number of patients who developed acute respiratory distress syndrome (ARDS) (adjusted OR 2.21, 95% CI 1.01-4.82, $p = 0.047$). To compare outcomes between 3 groups, mechanical ventilator needed was 70.33%, 56.10%, 43.36% ($p \leq 0.001$), hospital mortality rate was 51.65%, 44.72%, 30.47% ($p = 0.004$) and duration of hospitalization was 10, 8, 7 days ($p = 0.012$), in diabetes, hyperglycemia without known diabetes and normoglycemia groups respectively.

Conclusion: Hyperglycemia without known diabetes has worse clinical outcomes during COVID 19 hospitalization. It is associated with higher rate of ARDS and the trend towards higher mortality.

Keywords: COVID 19 infection, diabetes mellitus, hyperglycemia, disease outcome, mortality

Contact:

Natthinee Tepsuwan, MD., Internal Medicine Department, Nakornping Hospital

E-mail: puinatthinee@yahoo.com

บทนำ

จากสถานการณ์การแพร่ระบาดของเชื้อจากสถานการณ์การแพร่ระบาดของเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 หรือโควิด 19 ที่พบครั้งแรกในเมืองอู่ฮั่น ประเทศจีน ตั้งแต่เดือนธันวาคม 2562 และได้แพร่กระจายต่อไปในวงกว้างทั่วโลก ข้อมูลจากกระทรวงสาธารณสุขในประเทศไทยเดือนสิงหาคม 2565 ยอดผู้ติดเชื้อสะสมตั้งแต่ปี พ.ศ. 2563 รวม 4,623,596 ราย และยังคงมีการระบาดอย่างต่อเนื่องจนปัจจุบัน

ผลการศึกษาจากการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) และการทบทวนเป็นระบบพบว่า โรคเบาหวานเป็นโรคพบร่วมที่สัมพันธ์กับความรุนแรงและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 โดยวิเคราะห์รวบรวมข้อมูลจากผลการศึกษาทางคลินิกผู้ป่วยโรคโควิด 19 จำนวน 6,452 ราย จาก 30 การศึกษาพบว่า ผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่มีโรคเบาหวานร่วมด้วยมีความรุนแรงของโรคมมากกว่าคนที่ไม่มีโรคเบาหวานร่วม (RR 2.38, 95%CI: 1.88-3.03, $p < 0.001$) และมีอัตราการเสียชีวิตมากกว่าคนที่ไม่มีโรคเบาหวานร่วม (RR 2.12, 95%CI: 1.44-3.11, $p < 0.001$)^[1] อีกผลการศึกษาวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) และการทบทวนเป็นระบบ พบว่าโรคเบาหวานเป็นโรคร่วมที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 โดยวิเคราะห์รวบรวมข้อมูลผลการศึกษาทางคลินิก ผู้ป่วยโรคโควิด 19 จำนวน 18,506 ราย จาก 14 การศึกษา พบว่า ผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่มีโรคเบาหวานร่วมด้วยเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคโควิด 19 มากกว่าคนปกติ (OR 1.65, 95%CI: 1.35-1.96; I^2 77.4%, $p < 0.001$)^[2] และมีผลการศึกษาวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) และการทบทวนเป็นระบบในประเทศจีน วิเคราะห์รวบรวมข้อมูล

การศึกษาทางคลินิกผู้ป่วยโรคโควิด 19 จำนวน 31,067 ราย จาก 76 การศึกษา พบว่าโรคเบาหวานเป็นโรคร่วมที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่รุนแรง (OR= 2.38, 95%CI: 2.05-2.78, $p < 0.001$) และเพิ่มการเสียชีวิตจากการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 มากกว่าคนปกติ (OR=2.21, 95%CI: 1.83-2.66, $p < 0.001$)^[3]

ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (stress hyperglycemia) และเบาหวานทำให้ระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง มีการจัดการ และควบคุมเชื้อโรคได้ไม่มีประสิทธิภาพ จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรีย ไวรัสและเชื้อรามากกว่าคนปกติ นอกจากนี้ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในโรงพยาบาลยังมีผลเพิ่มอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะวิกฤต^[4] และยังเป็นส่วนในการส่งเสริมกระบวนการอักเสบ เมื่อติดเชื้อโควิด 19 จะมีการสร้างและหลั่งสารไซโตไคน์ (cytokine) ได้แก่ IL-6, CRP และ ferritin เพิ่มขึ้นจนเกิดภาวะ “cytokine storm” ซึ่งสัมพันธ์กับภาวะช็อกและระบบการหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของโรคเบาหวานต่อโควิด 19 พบว่า อาจมีความสัมพันธ์กับการแสดงออกของ angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) ที่ต่ำลงซึ่งสามารถจับกับ spike protein ของเชื้อ SARS-CoV2 และรับเชื้อเข้ามาในเซลล์ ทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อเบต้าเซลล์ของตับอ่อน ทำให้น้ำตาลในเลือดสูงและควบคุมได้ยากและเกิดภาวะแทรกซ้อนตามมา^[5]

มีการศึกษาพบว่า ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในโรงพยาบาล และโรคเบาหวานเป็นตัวแปรที่มีผลต่อความรุนแรงของการพยากรณ์โรค และอัตราการตายในผู้ป่วยโรคโควิด 19 ในโรงพยาบาล โดยการศึกษาในอิตาลี ผู้ป่วยโรคโควิด 19 จำนวน 271 ราย แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่เป็นเบาหวานมาก่อน กลุ่มที่มี

น้ำตาลในเลือดสูงระหว่างนอนโรงพยาบาล และกลุ่มที่น้ำตาลปกติ พบว่า กลุ่มที่น้ำตาลในเลือดสูง และมีโรคเบาหวานมาก่อนมีค่า $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ น้อยกว่ากลุ่มที่น้ำตาลปกติ ($p < 0.05$) มีค่า CRP สูงกว่ากลุ่มที่น้ำตาลปกติ ($p < 0.001$) เกิดภาวะ ARDS มากกว่ากลุ่มที่น้ำตาลปกติ ($p < 0.05$) และพบอัตราการตายสูงกว่ากลุ่มที่น้ำตาลปกติ ($p = 0.002$)^[6] และอีกการศึกษาที่ทำในสหรัฐอเมริกา ศึกษาผู้ป่วยโรคโควิด 19 จำนวน 1,122 ราย แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่เป็นเบาหวานมาก่อนหรือมีน้ำตาลในเลือดสูงระหว่างนอนโรงพยาบาล และกลุ่มที่น้ำตาลปกติ พบว่า กลุ่มที่มีน้ำตาลในเลือดสูงและมีโรคเบาหวานมาก่อนมีอัตราการตายสูงกว่ากลุ่มที่น้ำตาลปกติ ($p < 0.001$) พบระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล (Length of stay, LOS) นานกว่ากลุ่มที่น้ำตาลปกติ ($p < 0.001$)^[7] และอีกการศึกษาที่ทำในซาอุดีอาระเบีย ศึกษาผู้ป่วยโรคโควิด 19 จำนวน 414 ราย แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม คือกลุ่มที่เป็นเบาหวานมาก่อน กลุ่มที่มีน้ำตาลในเลือดสูงระหว่างนอนโรงพยาบาลโดยไม่ได้เป็นเบาหวาน และกลุ่มที่น้ำตาลปกติ พบว่า กลุ่มที่มีโรคเบาหวานมาก่อนมีความรุนแรงของโรค (OR 4.32) การเข้ารับการรักษาใน ICU (OR 2.0) และอัตราการตายสูงกว่ากลุ่มที่น้ำตาลปกติ (OR 2.0) และพบว่ากลุ่มที่มีน้ำตาลในเลือดสูงระหว่างนอนโรงพยาบาลโดยไม่ได้เป็นเบาหวานมาก่อนมีระยะเวลาในการนอนในโรงพยาบาลนานกว่า ($p = 0.004$) มีการเข้ารับการรักษาใน ICU การต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ และอัตราการตายสูงกว่ากลุ่มที่น้ำตาลปกติ ($p < 0.001$)^[8]

เนื่องจากโรงพยาบาลนครพิงค์เป็นโรงพยาบาลศูนย์ที่รับดูแลผู้ป่วยโรคโควิด 19 ระดับปานกลางถึงรุนแรงและระดับวิกฤติ จากข้อมูลเดือน พฤษภาคม 2565 พบผู้ป่วยยืนยันสะสมรวม 33,760 ราย มีการเสียชีวิตสะสม 267 ราย อัตราป่วยตาย 0.08% เนื่องจากภาวะ

เบาหวานและน้ำตาลในเลือดสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงและมีผลต่อความรุนแรงของโรคโควิด 19 เช่น ปอดอักเสบติดเชื้อรุนแรง อาการหายใจลำบากเฉียบพลัน และเพิ่มอัตราการเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยที่น้ำตาลในเลือดปกติ จากข้อมูลเบื้องต้นที่กล่าวมา ทางผู้วิจัยจึงต้องการที่จะศึกษาภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในโรงพยาบาลว่ามีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของการพยากรณ์โรค ผลการรักษาและอัตราการตายในโรค COVID 19 ในโรงพยาบาลนครพิงค์หรือไม่ เพื่อนำผลที่ได้ไปปรับใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง และมีเบาหวานเป็นโรคร่วม โดยเน้นการตรวจวินิจฉัยภาวะน้ำตาลในเลือดสูงทุกรายในผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรงหรือภาวะวิกฤติ ดูแลรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติด้วยการใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดอย่างเหมาะสม เพื่อลดความรุนแรงของโรค ลดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ และลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในโรงพยาบาลในผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรง และอาการวิกฤติ กับผลการรักษาทางคลินิกและอัตราการเสียชีวิต

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังเชิงวิเคราะห์ (Retrospective cohort study) โดยศึกษาผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติโรคติดเชื้อ โรงพยาบาลนครพิงค์ที่อายุ ≥ 16 ปี ได้รับการยืนยันการวินิจฉัยโรคโควิด 19 จากการเก็บสิ่งส่งตรวจอย่างน้อย 2 ตัวอย่างของ SARS-CoV-2 genes ด้วยวิธี Real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) หรือ sequencing หรือเพาะเชื้อโดยการเก็บตัวอย่างด้วยวิธี

nasopharyngeal swab/nasal swab/throat swab บริเวณลำคอ หลังโพรงจมูกหรือน้ำลาย เพื่อหาสารพันธุกรรมของเชื้อไวรัส SARS-CoV-2

ประชากรและกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

ผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่เข้ารับการรักษา ในหอผู้ป่วยโรคติดเชื้อวิกฤติ โรงพยาบาล นครพิงค์ ที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรงและ วิกฤติ ในช่วงเวลาตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2565 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2565 โดยเก็บรวบรวมข้อมูลพื้นฐานทางคลินิก การรักษา ระยะเวลาการรักษา ผลการรักษา และการเสียชีวิต การคำนวณขนาดของกลุ่มตัวอย่าง จากการศึกษานักวิจัยของ Coppelli A, et al^[6] เมื่อใช้อัตราการเสียชีวิตในกลุ่มน้ำตาลใน เลือดปกติ (16.8%) เป็นกลุ่มอ้างอิง เปรียบเทียบ กับการเสียชีวิตของกลุ่มที่มีน้ำตาลในเลือดสูงใน โรงพยาบาลโดยที่ไม่มีโรคเบาหวานมาก่อน คือ 39.4% และกลุ่มที่เป็นเบาหวาน 28.6% โดย กำหนดให้สัดส่วนสองกลุ่มเป็น 1:1 และเป็น อิสระต่อกัน คำนวณโดยการกำหนดระดับ นัยสำคัญ (α) เท่ากับ 0.05, กำลังการทดสอบ ($1-\beta$) เท่ากับร้อยละ 80 จะพบว่าขนาดตัวอย่าง ที่ต้องการต่อกลุ่มคือ กลุ่มน้ำตาลในเลือดสูงใน โรงพยาบาลโดยที่ไม่มีโรคเบาหวานมาก่อนได้ 61 ราย และกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานและกลุ่มผู้ป่วย น้ำตาลในเลือดปกติได้กลุ่มละ 197 ราย

เกณฑ์การคัดเข้าร่วมการศึกษา

1. ผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่มีอาการ ปานกลางถึงรุนแรง และวิกฤติ แบ่งระดับความ รุนแรงตาม NIH Treatment Guideline^[9] ดังนี้ ระดับปานกลาง (moderate) มีไข้ และอาการของระบบทางเดินหายใจที่ผิดปกติ เช่น ไอ หอบเหนื่อย และมีความผิดปกติของ ภาพถ่ายรังสีทรวงอก (pneumonia)

ระดับรุนแรง (severe) มีภาวะพร่อง ออกซิเจนในเลือด และอาการหายใจลำบาก ได้แก่ อัตราการหายใจ (RR) > 30 ครั้ง/นาที

ความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด ($O_2\text{sat}$) ≤ 94 % สัดส่วนของออกซิเจนในเลือดแดงเทียบกับ ความเข้มข้นของออกซิเจนในแก๊สที่หายใจ ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 300 มม.ปรอท

ระดับวิกฤติ (critical) มีภาวะหายใจ ล้มเหลว ช็อก หรืออวัยวะในร่างกายล้มเหลว หลายระบบ

2. ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงใน โรงพยาบาลตามนิยามของ American Diabetes Association (ADA)^[10] 2022 เกี่ยวกับการดูแลผู้ป่วยเบาหวานขณะนอน โรงพยาบาล คือ ตรวจพบค่าระดับน้ำตาลที่ มากกว่าหรือเท่ากับ 140 mg/dL จำนวน 2 ครั้ง ขึ้นไปที่ได้รับการตรวจในช่วง 24 ชั่วโมงแรก หลังเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล โดยที่ไม่มี ประวัติเป็นโรคเบาหวานมาก่อน และค่าน้ำตาล เฉลี่ยสะสม (HbA1c) < 6.5 หรือไม่ได้รับการ ตรวจสำหรับกลุ่มที่เป็นเบาหวานมาก่อน คือ มีประวัติการวินิจฉัยและการรักษาเบาหวานอยู่ เดิมและมีค่าระดับน้ำตาลมากกว่าหรือเท่ากับ 140 mg/dL และค่าน้ำตาลเฉลี่ยสะสม (HbA1c) ≥ 6.5

3. อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 16 ปี

เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา

1. ผู้ป่วยตั้งครรภ์
2. มีโรคประจำตัวเป็นโรคเรื้อรังที่ต่างๆ

ตัวชี้วัดหลัก

อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล

ตัวชี้วัดรอง

1. จำนวนวันที่ได้รับการรักษาใน โรงพยาบาล (LOS)
2. จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย เครื่องช่วยหายใจแบบลูกกล้ำ (invasive mechanical ventilator)
3. การเกิดภาวะวิกฤติทางระบบการ หายใจ (ARDS)

4. ความต้องการใช้ยาบีบหลอดเลือด (vasopressor) หรือยากระตุ้นหัวใจ (inotropic) เพื่อเพิ่มความดันโลหิต

5. การรักษาด้วย Hemoperfusion

6. การติดเชื้อภายในโรงพยาบาล (Nosocomial infection)

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติใช้โปรแกรม STATA version 15.1 วิเคราะห์ข้อมูลลักษณะทั่วไปโดยใช้สถิติเชิงพรรณนากรณีข้อมูลเป็นค่าต่อเนื่อง และมีการกระจายเป็นปกตินำเสนอค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มโดยใช้สถิติ ANOVA ส่วนข้อมูลที่มีการกระจายตัวไม่ปกตินำเสนอค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile rang, IQR) ทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มโดยใช้สถิติ Kruskal-wallis test ส่วนข้อมูลที่เป็นจำนวนแ่งนับนำเสนอเป็นจำนวนร้อยละ วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มโดยใช้สถิติ exact probability test วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของภาวะน้ำตาลในเลือดสูงที่มีผลกับผลการรักษาทางคลินิกและอัตราการเสียชีวิตด้วยสถิติ ordinal logistic regression โดยขั้นตอนแรกใช้ univariable logistic regression เลือกตัวแปรที่ significant ทางสถิติ และ significant ทาง clinic เข้าสู่ขั้นตอนการทำ multivariable ordinal logistic regression นำเสนอค่า Odd ratio 95% CI กำหนดค่า $p < 0.05$ มีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยโควิด 19 ที่เข้าเกณฑ์การศึกษาทั้งหมด 357 ราย เป็นผู้ป่วยเบาหวาน 123 ราย (ร้อยละ 34.4)

ผู้ป่วยที่มีน้ำตาลในเลือดสูงในโรงพยาบาลโดยที่ไม่มีประวัติเป็นโรคเบาหวานมาก่อน 91 ราย (ร้อยละ 25.5) ผู้ป่วยที่มีน้ำตาลในเลือดปกติ 143 ราย (ร้อยละ 40.0) ลักษณะพื้นฐานของทั้งสามกลุ่มไม่มีความแตกต่างยกเว้นลักษณะดังต่อไปนี้ ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย โรคประจำตัวความดันโลหิตสูง อาการแรกรับการได้รับยา favipiravir และยา remdesivir การได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ และยาป้องกัน การเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ส่วนประวัติการได้รับวัคซีนโควิด 19 ไม่มีความแตกต่างกัน

ตารางที่ 2 แสดงผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าผู้ป่วยที่มีน้ำตาลในเลือดสูงในโรงพยาบาลโดยที่ไม่มีประวัติเป็นโรคเบาหวานมาก่อนและผู้ป่วยเบาหวาน มีค่าเม็ดเลือดขาวสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยน้ำตาลในเลือดปกติ (9.7, 9.5 และ $8.7 \times 10^3/\text{mm}^3$ ตามลำดับ, $p < 0.001$) มีค่าบ่งชี้การอักเสบในเลือด CRP สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยน้ำตาลในเลือดปกติ (40.6, 60.5 และ 35.0 mg/dL ตามลำดับ, $p < 0.006$) พบค่า LDH สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยน้ำตาลในเลือดปกติ (431, 421 และ 325 IU/L ตามลำดับ, $p < 0.001$) และพบค่า lactic acid สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยน้ำตาลในเลือดปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (2.3 mg/dL [1.5,3.8], 2.4 mg/dL [1.6,4.1] และ 1.7 mg/dL [1.1,2.6] ตามลำดับ, $p < 0.003$) ซึ่งบ่งถึงการพบสถานะที่เซลล์ขาดออกซิเจนมากกว่า และผู้ป่วยที่มีน้ำตาลในเลือดสูงในโรงพยาบาลโดยที่ไม่มีประวัติเป็นโรคเบาหวานมาก่อน มีแนวโน้มพบค่า PO_2/FiO_2 ต่ำกว่า (207 [97,301]; $p < 0.511$) ซึ่งบ่งถึงการเกิดภาวะวิกฤติทางระบบการหายใจ (ARDS) มากกว่า

The association of hyperglycemia at hospital admission, clinical outcome and mortality in patients hospitalized for COVID 19 infection: Nakornping Hospital

ตาราง 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโควิด 19 ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

ลักษณะ	กลุ่มเบาหวาน (จำนวน = 123) จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มน้ำตาลในเลือดสูงที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน (จำนวน = 91) จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มน้ำตาลปกติ (จำนวน=143) จำนวน (ร้อยละ)	p-value
เพศชาย	75 (60.98)	48 (52.75)	89 (62.24)	0.331
อายุ*	67.48 ± 13.04	69.92 ±17.03	64.52 ±17.67	0.039
ดัชนีมวลกาย*	24.66 ±6.73	21.74 ±4.48	22.98 ±6.39	0.002
โรคร่วม				
โรคความดันโลหิตสูง	88 (71.54)	54 (59.34)	75 (52.45)	0.006
โรคไตวายเรื้อรัง	53 (43.09)	42 (46.15)	60 (42.96)	0.809
โรคหัวใจล้มเหลว	31 (25.20)	23 (25.27)	29 (20.28)	0.558
โรคหลอดเลือดสมอง	16 (13.01)	11 (12.09)	12 (8.39)	0.419
โรคตับแข็ง	1 (0.81)	1 (1.10)	2 (1.40)	1.000
โรคถุงลมโป่งพอง	7 (5.69)	6 (6.59)	10 (6.99)	0.927
โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง	3 (2.44)	0 (0.00)	7 (4.90)	0.073
โรคอ้วนรุนแรง, ดัชนีมวลกาย ≥35	12 (9.76)	3 (3.30)	11 (7.69)	0.180
ประวัติการได้รับวัคซีนโควิด	39 (31.71)	33 (36.26)	57 (39.86)	0.385
อาการแสดง				
ไข้	55 (44.72)	48 (52.75)	61 (42.66)	0.301
ไอ	86 (69.92)	72 (79.12)	94 (65.73)	0.083
หายใจเหนื่อยหอบ	101 (82.11)	80 (87.91)	105 (73.43)	0.020
เจ็บคอ	6 (4.88)	6 (6.59)	21 (14.69)	0.017
อ่อนเพลีย	33 (26.83)	22 (24.18)	44 (30.77)	0.542
ถ่ายเหลว	5 (4.07)	4 (4.40)	11 (7.69)	0.429
ปวดศีรษะ	4 (3.25)	0 (0.00)	5 (3.55)	0.214
ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ	1 (0.81)	7 (7.69)	2 (1.40)	0.009
ระดับความรุนแรงของโรคโควิด				
ปานกลาง	33 (26.83)	17 (18.68)	55 (38.46)	0.006
รุนแรง	24 (19.51)	12 (13.19)	24 (16.78)	
วิกฤติ	66 (53.66)	62 (68.13)	64 (44.76)	
ภาพถ่ายรังสีทรวงอก				
Bilateral interstitial infiltration	17 (13.82)	8 (8.79)	25 (17.48)	0.352
Bilateral alveolar infiltration	104 (84.55)	82 (90.11)	117 (81.82)	
Mixed infiltration	2 (1.63)	1 (1.10)	1 (0.70)	
การรักษา				
Favipiravir	9 (7.32)	5 (5.49)	22 (15.38)	0.029
Remdesivir	103 (83.74)	83 (91.21)	113 (79.02)	0.043
Tocilizumab	5 (4.07)	5 (5.49)	1 (0.70)	0.060
Baricitinib	12 (9.76)	9 (9.89)	9 (6.29)	0.467
Corticosteroid	112 (91.13)	87 (95.64)	122 (85.33)	0.036
LMWH	57 (46.34)	44 (48.35)	44 (30.77)	0.008
Antibiotic	108 (87.80)	82 (90.11)	116 (81.12)	0.130
HFNC	28 (22.76)	18 (19.78)	22 (15.38)	0.303

* ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน LMWH = low molecular weight heparin, HFNC = high flow nasal cannula

ความสัมพันธ์ของภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในโรงพยาบาลกับผลการรักษาทางคลินิกและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรค COVID 19: โรงพยาบาลนครพิงค์

ตารางที่ 2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการแรกรับในโรงพยาบาล

ลักษณะ	กลุ่มเบาหวาน (จำนวน = 123) median (IQR)	กลุ่มน้ำตาลในเลือดสูง ที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน (จำนวน = 91) median (IQR)	กลุ่มน้ำตาลปกติ (จำนวน=143) median (IQR)	p-value
Hb, g/dL*	11.8 ± 2.4	11.0 ± 2.7	11.2 ± 2.7	0.492
WBC, ×10 ³ /mm ³	9.5 (8.2,16.6)	9.7 (7.9,17.5)	8.7 (6.6,11.5)	≤0.001
Platelets, ×10 ³ /mm ³	209 (134,298)	217 (91,301)	209 (125,295)	0.766
Lymphocyte, ×10 ³ /mm ³	0.8 (0.5,1.0)	0.8 (0.5,0.9)	0.9 (0.6,2.1)	≤0.001
PT, min	13.8 (12.8,19.7)	14.6 (13,18.4)	14 (12.8,16.5)	0.477
INR	1.1 (1,1.5)	1.2 (1.02,1.5)	1.1 (1,1.3)	0.196
PTT, min	30.5 (24.9,37.3)	30.9 (25.3,41.1)	30.0 (25.0,37.0)	0.701
BUN, mg/dL	53.4 (29.1,83.5)	57.2 (22.7,93.5)	35.6 (20.4,86.0)	0.811
Creatinine, mg/dL	1.6 (0.9,2.9)	1.6 (0.9,4.2)	1.4 (0.8,4.8)	0.873
BS on admission, mg/dL	225 (170,310)	190 (158,231)	108 (98,128)	≤0.001
FBS, mg/dL*	297.6 ± 155.9	137.1 ± 49.9	103.8 ± 36.1	≤0.001
HbA1C, %	7.8 (4.9,15.0)	5.7 (4.3,6.4)	5.7 (4.7,6.3)	≤0.001
AST, IU/L	70 (42,94)	68 (44,92)	69 (38,109)	0.596
ALT, IU/L	37 (24,66)	44 (26,70)	39 (21,65)	0.420
Lactic acid, mg/dL	2.4 (1.6,4.1)	2.3 (1.5,3.8)	1.7 (1.1,2.6)	0.003
ESR, mm/hr	39.5 (25.0,74.0)	53.0 (24.0,80.0)	36.0 (18.0,66.0)	0.087
CRP, mg/dL	60.5 (22.8,86.4)	40.6 (9.5,69.7)	35.0 (8.5,68.5)	0.006
LDH, IU/L	421 (297,622)	431 (312,678)	325 (227,442)	≤0.001
Ferritin, mg/L	1078 (772,1827)	841 (353,1821)	1467 (488,1962)	0.377
IL-6, pg/mL	41.1 (18.7,1332.5)	30.1 (16.1,100.0)	97.7 (9.9,1180.0)	0.773
PO ₂ , mmHg	103 (38,372)	99 (53,417)	103 (43,510)	0.691
PO ₂ /FiO ₂	224 (133,327)	207 (97,301)	242 (155,345)	0.511
Pulse oximeter oxygen saturation, %*	95.0 ± 5.3	95.6 ± 5.3	95.8 ± 4.6	0.203

*ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

Hb = hemoglobin, WBC = white blood cell, PT = prothrombin time, INR = international normalized ratio, PTT = partial thromboplastin time, BUN = blood urea antigen, BS = blood sugar, FBS = fasting blood sugar, AST = aspartate transaminase, ALT = alanine transaminase, ESR = erythrocyte sedimentation rate, CRP = C-reactive protein, LDH = lactate dehydrogenase, IL-6 = interleukin-6

ผลลัพธ์ทางคลินิกตามตัวชี้วัดของการศึกษาแสดงดังตารางที่ 3 พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มน้ำตาลในเลือดสูงในโรงพยาบาลโดยที่ไม่มีประวัติเป็นโรคเบาหวานมาก่อนเกิดภาวะวิกฤติทางระบบการหายใจ (ARDS) มากกว่ากลุ่มเบาหวานและกลุ่มน้ำตาลปกติ (25.27%, 13.82% และ 11.19% ตามลำดับ, p = 0.017)

มีจำนวนการได้รับการรักษาด้วยเครื่องช่วยหายใจแบบลูกกล้ำมากกว่า (70.33%, 56.10% และ 43.36% ตามลำดับ, p ≤0.001) พบจำนวนวันในการนอนโรงพยาบาลนานกว่ากลุ่มน้ำตาลปกติ (10 [6,15], 8 [5,11] และ 7 [5,11] ตามลำดับ, p = 0.012) ได้รับการรักษาด้วย Hemoperfusion มากกว่ากลุ่มน้ำตาลปกติ

(8.79%, 4.07% และ 4.90% ตามลำดับ, $p = 0.034$) มีแนวโน้มการได้รับยาบีบหลอดเลือด (vasopressor) หรือยากระตุ้นหัวใจ (inotropic) เพื่อเพิ่มความดันโลหิตมากกว่ากลุ่มน้ำตาลปกติ (37.36%, 33.52% และ 30.77% ตามลำดับ, $p = 0.205$) และพบอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่มีน้ำตาลในเลือดสูงในโรงพยาบาลโดยที่ไม่มีประวัติเป็นโรคเบาหวานมาก่อนและกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานสูงกว่ากลุ่มน้ำตาลปกติ (51.65%, 44.72% และ 30.77% ตามลำดับ, $p = 0.004$) จากข้อมูลที่รวบรวมและนำมาวิเคราะห์ logistic regression analysis เมื่อควบคุมตัวแปรอื่น ๆ แสดงผลใน

ตารางที่ 3 ผลลัพธ์ทางคลินิก

ผลลัพธ์ทางคลินิก	กลุ่มเบาหวาน (จำนวน = 123) n (%)	กลุ่มน้ำตาลในเลือดสูงที่ไม่มีโรคเบาหวาน (จำนวน = 91) n (%)	กลุ่มน้ำตาลปกติ (จำนวน=143) n (%)	p-value
ARDS	17 (13.82)	23 (25.27)	16 (11.19)	0.017
Need for mechanical ventilator	69 (56.10)	64 (70.33)	62 (43.36)	≤ 0.001
Duration of hospitalization, median (IQR)	8 (5,11)	10 (6,15)	7 (5,11)	0.012
Need for hemoperfusion	5 (4.07)	8 (8.79)	7 (4.90)	0.034
Need for vasopressor	40 (32.52)	34 (37.36)	38 (31.37)	0.205
Secondary infection	57 (46.34)	42 (46.15)	53 (37.06)	0.420
Death in hospital	55 (44.72)	47 (51.65)	44 (30.77)	0.004

ARDS= acute respiratory distress syndrome

ตารางที่ 4 ผลลัพธ์ทางคลินิกเปรียบเทียบกลุ่มน้ำตาลในเลือดสูงที่ไม่มีโรคเบาหวานมาก่อนและกลุ่มเบาหวานกับกลุ่มน้ำตาลปกติ

ผลลัพธ์ทางคลินิก	กลุ่มเบาหวาน vs. กลุ่มน้ำตาลปกติ Crude OR (95%CI)	p-value	กลุ่มน้ำตาลในเลือดสูงที่ไม่มีโรคเบาหวาน vs. กลุ่มน้ำตาลปกติ Crude OR (95%CI)	p-value
ARDS	1.27 (0.61-2.64)	0.517	2.68 (1.33-5.42)	0.006
Need for mechanical ventilator	1.66 (1.02-2.71)	0.039	1.85 (1.04-3.29)	0.035
Duration of hospitalization	0.78 (-0.99-2.54)	0.388	2.09 (0.26-3.91)	0.025
Need for hemoperfusion	0.82 (0.25-2.66)	0.745	1.87 (0.65-5.35)	0.242
Need for vasopressor	1.33 (0.78-2.26)	0.289	1.64 (0.94-2.90)	0.082
Secondary infection	1.47 (0.90-2.40)	0.126	1.46 (0.85-2.48)	0.168
Death in hospital	1.82 (1.10-3.00)	0.020	2.40 (1.40-4.14)	0.002

ARDS= acute respiratory distress syndrome

ความสัมพันธ์ของภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในโรงพยาบาลกับผลการรักษาทางคลินิกและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรค COVID 19: โรงพยาบาลนครพิงค์

ตารางที่ 5 ผลลัพธ์ทางคลินิกเปรียบเทียบกลุ่มน้ำตาลในเลือดสูงที่ไม่มีโรคเบาหวานมาก่อนและกลุ่มเบาหวานกับกลุ่มน้ำตาลในเลือดปกติ

ผลลัพธ์ทางคลินิก	กลุ่มเบาหวาน vs. กลุ่มน้ำตาลปกติ	p-value	กลุ่มน้ำตาลในเลือดสูงที่ไม่มี โรคเบาหวาน vs. กลุ่มน้ำตาลปกติ	p-value
	Adjusted OR* (95%CI)		Adjusted OR* (95%CI)	
ARDS	0.68 (0.29-1.61)	0.386	2.21 (1.01-4.82)	0.047
Need for mechanical ventilator	1.65 (0.70-3.89)	0.251	1.24 (0.68-2.24)	0.477
Duration of hospitalization	0.95 (-0.78-3.56)	0.482	1.94 (0.37-3.98)	0.563
Need for hemoperfusion	0.47 (0.13-1.72)	0.251	1.43 (0.46-4.44)	0.534
Need for vasopressor	1.24 (0.68-2.25)	0.477	1.13 (0.61-2.08)	0.698
Secondary infection	1.36 (0.79-2.36)	0.266	1.04 (0.58-1.84)	0.906
Death in hospital	1.48 (0.79-2.79)	0.215	1.57 (0.82-3.01)	0.171

ARDS= acute respiratory distress syndrome *Adjusted for age BMI HT severity LDH CRP

วิจารณ์

จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับภาวะน้ำตาลในเลือดสูงและโรคเบาหวานกับโรคโควิด 19 พบว่า โรคเบาหวานเป็นโรคพบร่วมที่สัมพันธ์กับความรุนแรงและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 มีผลการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิวน (meta-analysis) และการทบทวนเป็นระบบในประเทศจีน วิเคราะห์รวบรวมข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของผู้ป่วยโรคโควิด 19 พบว่า โรคเบาหวานเป็นโรคร่วมที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่รุนแรงและเพิ่มการเสียชีวิตจากการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 มากกว่าคนปกติ^[3]

ผู้ป่วยโรคเบาหวานจะพบความไวต่อการเกิดกระบวนการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันของร่างกาย (hyperinflammation) ทำให้มีอาการแสดงของการอักเสบอย่างรุนแรงในร่างกายมากกว่าคนปกติ ซึ่งแสดงได้จากการตรวจพบค่าบ่งชี้การอักเสบ เช่น ค่า C-reactive protein (CRP) และ Interleukin-6 (IL-6) เป็นต้น นอกจากนี้ผู้ป่วยเบาหวานจะมีการสร้าง และหลั่งไซโตไคน์โดยเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันมากกว่าปกติ หรือที่เรียกว่าภาวะ “cytokine storm” ซึ่งสัมพันธ์กับภาวะช็อกและระบบการหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน^[5] มีการศึกษาในประเทศ

อิตาลี ศึกษาผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่มีน้ำตาลในเลือดสูงในโรงพยาบาล พบว่ามีค่า CRP สูงกว่ากลุ่มที่น้ำตาลปกติ^[6] ในการศึกษาที่ผู้วิจัยพบว่าผู้ป่วยที่มีน้ำตาลในเลือดสูงในโรงพยาบาลโดยที่ไม่มีประวัติเป็นโรคเบาหวานมาก่อน และผู้ป่วยเบาหวาน มีค่าบ่งชี้การอักเสบในเลือด (WBC, CRP, LDH และ ESR) สูงกว่ากลุ่มน้ำตาลปกติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรมีการตรวจติดตามค่าบ่งชี้การอักเสบอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะในช่วงสัปดาห์แรก ซึ่งการรักษาต้องควบคุมการอักเสบอย่างรุนแรงให้น้อยลง เพื่อลดโอกาสในการเกิดภาวะอวัยวะล้มเหลวหลายระบบ (multisystem dysfunction) และลดอัตราการเสียชีวิตโดยการใช้ยาลดการอักเสบ ได้แก่ ยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่มีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบ ยาด้านการทำงานของ IL-6 เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีการรักษาเพื่อลดการทำงานของไซโตไคน์ด้วยการฟอกเลือดเพื่อกำจัดไซโตไคน์ (Hemoperfusion) ซึ่งในการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มน้ำตาลในเลือดสูงในโรงพยาบาลโดยที่ไม่มีประวัติเป็นโรคเบาหวานมาก่อนมีการได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดเพื่อกำจัดไซโตไคน์มากกว่ากลุ่มน้ำตาลปกติ ซึ่งบ่งได้ว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความรุนแรงของโรคมากกว่า เกิดภาวะ Cytokine storm จนต้อง

ได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดเพื่อกำจัดไฮโดรเจนมากกว่า และมีแนวโน้มการได้รับยาบีบหลอดเลือด (vasopressor) หรือยากระตุ้นหัวใจ (inotropic) เพื่อเพิ่มความดันโลหิตมากกว่ากลุ่มน้ำตาลปกติด้วย

ผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่มีการรุนแรงหรือวิกฤติจะตรวจพบค่า PO_2/FIO_2 ที่ต่ำ ซึ่งบ่งบอกถึงการเกิดภาวะวิกฤติทางระบบการหายใจ (ARDS) และต้องการการรักษาด้วยออกซิเจนอัตราการใช้สูง (HFNC) หรือการรักษาด้วยเครื่องช่วยหายใจ (mechanical ventilator) ในรายที่อาการรุนแรง มีการศึกษาในอิตาลี^[6] พบว่า ผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่มีน้ำตาลในเลือดสูงและมีโรคเบาหวานมาก่อนมีค่า PaO_2/FIO_2 ต่ำกว่ากลุ่มที่น้ำตาลปกติ ซึ่งในการศึกษาที่ผู้วิจัยพบว่า ผู้ป่วยผู้ป่วยกลุ่มน้ำตาลในเลือดสูงในโรงพยาบาลโดยที่ไม่มีประวัติเป็นโรคเบาหวานมาก่อนเกิดภาวะวิกฤติทางระบบการหายใจ (ARDS) มากกว่ากลุ่มน้ำตาลปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.017$) มีแนวโน้มพบค่า PO_2/FIO_2 ต่ำกว่าแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.511$) นอกจากนี้ยังพบว่า มีจำนวนการได้รับการรักษาด้วยเครื่องช่วยหายใจแบบลูกกล้ำมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p \leq 0.001$) ซึ่งผลการศึกษานี้ไปในทิศทางเดียวกันกับการศึกษาที่ผ่านมา บ่งได้ว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสเกิดภาวะการหายใจล้มเหลวและวิกฤติมากกว่า การเกิดภาวะอวัยวะล้มเหลวหลายระบบและภาวะหายใจล้มเหลวจนต้องรักษาด้วยเครื่องช่วยหายใจแบบลูกกล้ำ (Invasive mechanical ventilator) นั้นทำให้จำนวนวันในการนอนโรงพยาบาลนานขึ้น ซึ่งมีการศึกษาที่ทำในประเทศซาอุดีอาระเบีย^[8] พบว่า กลุ่มที่มีน้ำตาลในเลือดสูงในโรงพยาบาลโดยไม่ได้เป็นเบาหวานมาก่อนมีระยะเวลาในการนอนในโรงพยาบาลนานกว่าผู้ป่วยที่มีน้ำตาลในเลือดปกติ ($p = 0.004$) ในการศึกษาที่ผู้วิจัย

พบว่า จำนวนวันในการนอนโรงพยาบาลในผู้ป่วยกลุ่มน้ำตาลในเลือดสูงในโรงพยาบาลนานกว่ากลุ่มน้ำตาลปกติ ($p = 0.012$) ซึ่งผลการศึกษานี้ไปในทิศทางเดียวกันกับการศึกษาที่ผ่านมา

การเกิดภาวะติดเชื้อในโรงพยาบาล (secondary infection) นั้นการศึกษานี้มีแนวโน้มพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มน้ำตาลในเลือดสูงในโรงพยาบาลโดยที่ไม่มีประวัติเป็นโรคเบาหวานมาก่อนและผู้ป่วยเบาหวานพบภาวะนี้มากกว่ากลุ่มน้ำตาลปกติ ($p = 0.420$) ซึ่งอาจอธิบายได้ว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีจำนวนวันนอนโรงพยาบาลนานกว่าทำให้มีโอกาสเกิดการติดเชื้อซ้ำซ้อนในโรงพยาบาลมากกว่า หรืออาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยสองกลุ่มนี้มีการได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์มากกว่ากลุ่มน้ำตาลปกติ ซึ่งมีโอกาสทำให้เกิดการติดเชื้อซ้ำซ้อนในโรงพยาบาลตามมา จุดนี้เองที่ผู้วิจัยมีความเห็นว่าหากมีโอกาสจะทำการศึกษาเพิ่มต่อไปถึงผลจากการได้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์รักษาโรคโควิด 19 มีผลทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงและนำไปสู่การเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในโรงพยาบาลได้หรือไม่

ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤตหรือภาวะเครียดจะมีการกระตุ้นการทำงานของฮอร์โมนที่ตอบสนองต่อภาวะเครียด (stress hormones) เช่น catecholamine, glucagon, cortisol และ growth hormone ซึ่งการหลั่งฮอร์โมนดังกล่าวมานั้นจะทำให้เกิดกระบวนการสร้างกลูโคส (gluconeogenesis) เพิ่มขึ้นจากตับ มีการสลาย glycogen ที่สะสมอยู่ในร่างกาย (glycogenolysis) เพิ่มขึ้น และมีการลดลงในประสิทธิภาพของการใช้น้ำตาลของเนื้อเยื่อต่างๆ ในร่างกาย จึงมีผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นอย่างเฉียบพลัน (stress induced hyperglycemia) ส่งผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนตามมา ความสัมพันธ์ของโรคเบาหวานต่อการติดเชื้อโควิด 19 พบว่า อาจมีความสัมพันธ์กับการแสดงออกของ angiotensin-converting

enzyme 2 (ACE2) ที่จับกับ spike protein ของเชื้อ SARS-CoV2 และรับเชื้อเข้ามาในเซลล์ ทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อเบต้าเซลล์ของตับอ่อนทำให้น้ำตาลในเลือดสูงและควบคุมได้ยากขึ้น ผลดังกล่าวส่งผลต่อความรุนแรงของโรคการเกิดภาวะแทรกซ้อน ทำให้เกิดอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น การศึกษานี้จากการคำนวณขนาดตัวอย่างแล้วทำการเก็บข้อมูลได้ไม่ถึงตามจำนวนที่คำนวณไว้ เนื่องจากเก็บตามระยะเวลาที่กำหนดทำให้ได้จำนวนผู้ป่วยเพียง 357 ราย อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมามีข้อพบว่า ผู้ป่วยน้ำตาลในเลือดสูงในโรงพยาบาลโดยที่ไม่มีโรคเบาหวานมาก่อนมีแนวโน้มพบการเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยน้ำตาลปกติ adjusted odds ratio 1.57 (95%CI 0.82-3.01, $p = 0.171$) และผู้ป่วยเบาหวานมีแนวโน้มพบการเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยน้ำตาลปกติเช่นกัน adjusted odds ratio 1.48 (95% CI 0.79-2.79, $p = 0.215$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ทำในสหรัฐอเมริกา^[7] พบว่า กลุ่มที่มีน้ำตาลในเลือดสูงและมีโรคเบาหวานมาก่อนมีอัตราเสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มที่น้ำตาลปกติ ($p < 0.001$) และสอดคล้องกับอีกการศึกษาที่ทำในประเทศซาอุดีอาระเบีย^[8] พบว่า กลุ่มที่มีโรคเบาหวานมาก่อนมีอัตราเสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มที่น้ำตาลปกติ (OR 2.0) ผลการศึกษานี้จาก odds ratio ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติอาจเนื่องจากมีตัวแปรกวนหลายอย่างส่งผลต่อผลการวิจัย หลังจากทำ Logistic regression analysis ควบคุมตัวแปรกวนคือ อายุ ดัชนีมวลกาย โรคประจำตัวความดันโลหิตสูง ความรุนแรงของโรคโควิด ค่า CRP และ LDH แล้ววิเคราะห์หาค่า adjusted odds ratio พบว่า ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

จากผลที่กล่าวมาข้างต้นของการศึกษานี้บ่งได้ว่าระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงในโรงพยาบาลส่งผลต่อการดำเนินโรคโควิด 19

ดังนั้นผู้ป่วยเบาหวานและผู้ป่วยที่มีน้ำตาลในเลือดสูงในโรงพยาบาลควรได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดขณะนอนโรงพยาบาล มีการติดตามระดับน้ำตาลอย่างต่อเนื่อง สำหรับการรักษาด้วยยาลดระดับน้ำตาลที่แนะนำเมื่อน้ำตาลสูงขณะนอนโรงพยาบาล คือ ยาฉีดอินซูลิน ซึ่งในผู้ป่วยหนักวิกฤติแนะนำให้ใช้ยาแบบฉีดเข้าเส้นเลือดเพื่อง่ายต่อการดูดซึม การใช้ยาลดระดับน้ำตาลอย่างเหมาะสม สามารถลดภาวะแทรกซ้อน ลดจำนวนวันในการนอนโรงพยาบาล และลดอัตราการเสียชีวิตได้ ทั้งนี้ยังควรให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้ทราบถึงวิธีการดูแลตนเองอย่างเหมาะสม และเข้ารับการฉีดวัคซีนโควิด 19 เพื่อป้องกันการติดเชื้อจากโรคโควิด 19 นี้ด้วยต่อไป

ข้อจำกัด

การศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดบางประการ ประการแรก คือ การศึกษาแบบ retrospective cohort การเก็บข้อมูลต่างๆอาจทำได้ไม่ครบถ้วน ส่งผลต่อการวิเคราะห์ผลการศึกษได้ ประการที่สอง การเก็บข้อมูลกลุ่มผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลด้วยโรคโควิด 19 ที่มีน้ำตาลในเลือดสูงเกิน 140 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ยังไม่ได้มีการเจาะเลือดตรวจ FBS หรือ HbA1c ทุกราย ทำให้การวินิจฉัยภาวะเบาหวานมาก่อนอาจได้จำนวนไม่ครบถ้วน และในกลุ่มเบาหวานนั้นการใช้ยารักษาเพื่อลดระดับน้ำตาลต่างกันส่งผลต่อผลลัพธ์การรักษาได้ นอกจากนี้การได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในขนาดต่างกันอาจส่งผลต่อระดับน้ำตาลในเลือดในระดับต่างกันได้ ซึ่งในการวิจัยไม่ได้เก็บข้อมูลส่วนนี้ และประการสุดท้าย ข้อมูลวิจัยของโรงพยาบาลนครพิงค์ชุดนี้ไม่สามารถเป็นตัวแทนประชากรทั้งหมดได้

ข้อเสนอแนะ

จากงานวิจัยนี้สามารถนำมาประยุกต์ใช้เป็นแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยโควิด 19 ที่อาการรุนแรง และวิกฤติที่มีภาวะ

น้ำตาลในเลือดสูง และเบาหวานมาก่อน โดยจัดทำเป็นคำแนะนำให้ตรวจเลือด FBS หรือ HbA1c ทุกรายในกรณีที่น้ำตาลในเลือดสูงเกิน 140 มิลลิกรัม/เดซิลิตร เพื่อวินิจฉัยภาวะนี้ และตรวจติดตามระดับน้ำตาลอย่างต่อเนื่อง เพื่าระวังการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงร่วมกับเลือดเป็นกรด (DKA) จัดทำแนวทางการรักษา เบาหวานในช่วงที่นอนโรงพยาบาล โดยการรักษามีคำแนะนำว่าควรหยุดยา metformin และยากลุ่ม SGLT-2 inhibitor เนื่องจากมี

ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะขาดน้ำและอาจทำให้เกิด DKA ได้ ส่วนยากลุ่ม DPP-4 inhibitor สามารถใช้ได้อย่างปลอดภัย สำหรับในรายที่เป็นผู้ป่วยวิกฤติ แนะนำให้ใช้การรักษาด้วยยาอินซูลินทางเส้นเลือดแทน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ อ.ดร.ภญ.ชิดชนก เรือนก้อน ที่ให้คำแนะนำด้านการวิเคราะห์ข้อมูลวิจัย และเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลนครพิงค์ที่ช่วยสืบค้นข้อมูลผู้ป่วยจากฐานข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

1. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):395-403. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.018.
2. Palaiodimos L, Chamorro-Pareja N, Karamanis D, Li W, Zavras PD, Chang KM, Mathias P, et al. Diabetes is associated with increased risk for in-hospital mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis comprising 18,506 patients. *Hormones (Athens).* 2021;20(2):305-14. doi: 10.1007/s42000-020-00246-2.
3. Shang L, Shao M, Guo Q, Shi J, Zhao Y, Xiaokereti J, Tang B. Diabetes Mellitus is Associated with Severe Infection and Mortality in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Med Res.* 2020;51(7):700-9. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.07.005.
4. Cakir M, Altunbas H, Karayalcin U. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1402. doi: 10.1210/jc.2002-020995.
5. Kulcsar KA, Coleman CM, Beck SE, Frieman MB. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI Insight.* 2019;4(20):e131774. doi: 10.1172/jci.insight.131774.
6. Coppelli A, Giannarelli R, Aragona M, Penno G, Falcone M, Tiseo G, et al. Hyperglycemia at Hospital Admission Is Associated With Severity of the Prognosis in Patients Hospitalized for COVID-19: The Pisa COVID-19 Study. *Diabetes Care.* 2020;43(10):2345-8. doi: 10.2337/dc20-1380.
7. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the

- United States. J Diabetes Sci Technol. 2020;14(4):813-21. doi: 10.1177/1932296820924469.
8. Al Argan R, Alkhafaji D, Al Elq A, Albaker W, Alqatari S, Alzaki A, et al. The Impact of Diabetes Mellitus and Hyperglycemia on the Severity and Outcome of Patients with COVID-19 Disease: A Single-Center Experience. Int J Gen Med. 2021;14:9445-57. doi: 10.2147/IJGM.S338800.
 9. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. U.S.: NIH; c2022 [cite 2022 August 12]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
 10. American Diabetes Association Professional Practice Committee; American Diabetes Association Professional Practice Committee; Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, et al. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(Suppl 1):S244-53. doi: 10.2337/dc22-S016.
 11. Wang X, Liu Z, Li J, Zhang J, Tian S, Lu S, et al. Impacts of Type 2 Diabetes on Disease Severity, Therapeutic Effect, and Mortality of Patients With COVID-19. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(12):dgaa535. doi: 10.1210/clinem/dgaa535.