

# โรคเบาหวานและโรคหลอดเลือดสมอง

ศก.อุว.สมศักดิ์ เกียมเก่า

สาขาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

กลุ่มวิจัยโรคหลอดเลือดสมองภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

## บทนำ<sup>1</sup>

โรคเบาหวานเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) และโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ผู้ป่วยโรคเบาหวานส่วนใหญ่มักมีโรคที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองร่วมด้วย ได้แก่ โรคอ้วน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดผิดปกติ ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดสมองมากยิ่งขึ้น การดูแลรักษาโรคเบาหวานอย่างไม่เหมาะสมส่งผลให้อัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิต จากโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้นทั้งในระยะสั้นและระยะยาว รวมทั้งเพิ่มความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมอง (recurrent stroke) และการควบคุมระดับน้ำตาลให้ได้ตามเป้าหมายร่วมกับการป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ จากเบาหวานจะทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองลดลง รวมทั้งช่วยลดความ

รุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองได้อีกด้วย

## ระบาดวิทยาของโรคเบาหวานร่วมกับโรคหลอดเลือดสมอง<sup>1</sup>

จากข้อมูลทางระบาดวิทยาพบอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดสมองทั่วโลกลดลงอย่างมาก แต่ยังคงพบอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองและผลกระทบที่เกิดจากโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องในช่วงที่ผ่านมา โดยพบว่าโรคเบาหวานและปัจจัยเสี่ยงทางหัวใจและเมแทบอลิค (cardiometabolic risk factors) เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่ส่งผลให้อัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่เกิดโรคหลอดเลือดสมองยังเพิ่มอัตราการเจ็บป่วยต่าง ๆ ตามมาอีกด้วย สำหรับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองจากโรคเบาหวาน ดังแสดงในตารางที่ 1<sup>2-4</sup>

**ตารางที่ 1** แสดงความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยโรคเบาหวาน

การศึกษา	ความเสี่ยงสัมพัทธ์ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95)		
	Ischemic stroke	Intracerebral hematoma	All strokes
O'Donnell และคณะ	1.60 (1.29-1.99)	0.87 (0.60-1.24)	1.36 (1.10-1.68)
The Emerging Risk Factors Collaboration	2.27 (1.95-2.65)	1.56 (1.19-2.05)	
Szlachetka และคณะ			ชาย: 1.40 หญิง: 1.72
Khoury และคณะ	ผิวดำ: 3.2 (2.4-3.9)		
	ผิวขาว: 3.8 (3.3-4.3)		
Cui และคณะ	ชาย: 2.22 (1.58-3.11)	ชาย: 0.75 (3.35-1.6)	ชาย: 1.64 (1.21-2.23)
	หญิง: 3.63 (2.41-5.48)	หญิง: 0.58 (0.18-1.86)	หญิง: 2.19 (1.53-3.12)
Iso และคณะ	ชาย: 1.8 (1.0-3.2)		
	หญิง: 2.2 (1.2-4.0)		
Manolio และคณะ			2.47 (1.74-3.50)
Karapanayiotides และคณะ	1.34 (1.11-1.62)	0.63 (0.45-0.90)	
Janghorbani และคณะ	Type 1 DM: 6.3 (4.0-9.8)	Type 1 DM: 3.8 (1.2-11.8)	Type 1 DM: 4.7 (3.3-6.6)
	Type 2 DM: 2.3 (2.0-2.6)	Type 2 DM: 1.0 (0.7-1.4)	Type 2 DM: 1.8 (1.7-2.0)

สำหรับการศึกษาในประเทศไทยโดยกรรณิการ์ คงบุญเกียรติและคณะ<sup>5</sup> พบโรคเบาหวานร่วมกับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมองชนิดเลือดออกในเนื้อสมอง และโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack) ร้อยละ 22.9, 12.0, 20.4 ตามลำดับ

### ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีโรคเบาหวานร่วม<sup>1</sup>

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบความแตกต่างระหว่างชนิดของโรคหลอดเลือดสมองในกลุ่มผู้ป่วยที่มีและไม่มีโรคเบาหวานร่วม โดยพบว่าในผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานร่วมพบสัดส่วนของโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือด (ischemic stroke) มากกว่ากลุ่มโรคหลอดเลือดสมองชนิดเลือดออกในสมอง (hemorrhagic stroke) โดยพบโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดขนาดเล็ก (lacunar infarcts) มากที่สุด ซึ่งอาจเกิดจากใน

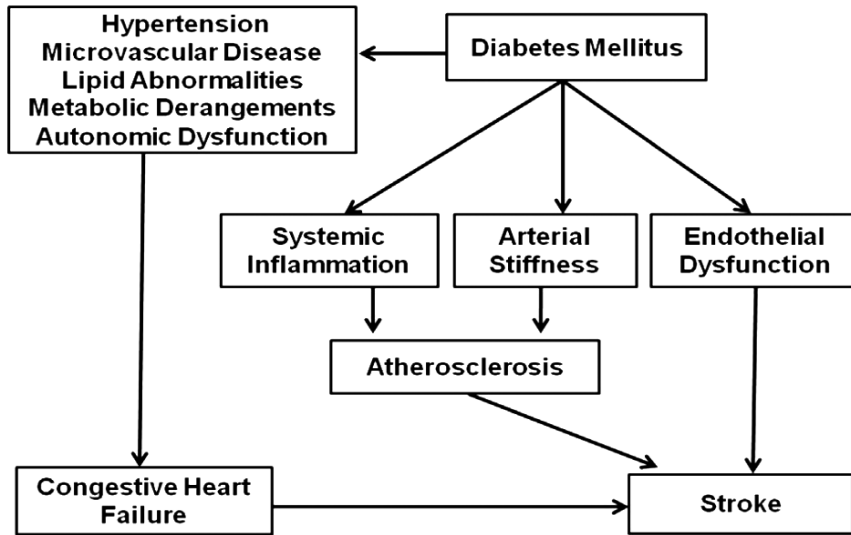
กลุ่มประชากรที่ศึกษามีความชุกของโรคของหลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular disease) สูงร่วมกับมีโรคความดันโลหิตสูงร่วมด้วย นอกจากนี้ยังพบว่าในผู้ป่วยเบาหวานที่เกิดโรคหลอดเลือดสมองจะพบความพิการที่มากกว่าใช้ระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาลนานกว่า มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำ และอัตราตายเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยเบาหวานจะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคสมองเสื่อมตามหลังโรคหลอดเลือดสมอง (stroke-related dementia) อีกด้วย

การศึกษาของมหาวิทยาลัยขอนแก่นร่วมกับมหาวิทยาลัย Aberdeen ประเทศอังกฤษพบว่าโรคเบาหวานส่งผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการนอนรักษาในโรงพยาบาล ได้แก่ ภาวะไตวาย ภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต ปอดอักเสบ กล้ามเนื้อหัวใจตาย และเสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่มีโรคเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญทั้งในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดและเลือดออกในเนื้อสมอง<sup>4</sup> นอกจากนี้ยังพบโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีโรคเบาหวาน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Roquer และคณะ<sup>5</sup> ที่พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงทั้งในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานหรือไม่เป็นเบาหวาน หรือในผู้ที่มีระดับ HbA1c สูงมากกว่าร้อยละ 7 จะมีอัตราตายสูงกว่ากลุ่มที่มีระดับน้ำตาลในเลือดปกติ

## พยาธิสรีรวิทยา<sup>1</sup>

### ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (Hyperglycemia)

ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงเพิ่มภาวะ oxidative stress ทำให้เกิดกระบวนการทางพยาธิวิทยาซึ่งมีส่วนเกี่ยวข้องกับภาวะแทรกซ้อนที่หลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular complications) ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน โดยภาวะน้ำตาลในเลือดสูงจะกระตุ้นให้เกิด reactive oxygen species (ROS) เพิ่มมากขึ้น ส่งผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GADPH) ซึ่งมีความสำคัญในกระบวนการไกลโคไลซิส (glycolysis) การเกิดอนุมูลอิสระดังกล่าวจะเหนี่ยวนำให้เกิดการขาดของสายดีเอ็นเอ (DNA strand break) โดย ROS จะกระตุ้นเอนไซม์ Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) ซึ่งทำหน้าที่ในการซ่อมแซมดีเอ็นเอ เอนไซม์ PARP จะเปลี่ยนแปลงและยับยั้งการทำงานของ GADPH ทำให้เกิดการสะสมของ glycolytic intermediates ส่งผลให้เกิดภาวะเซลล์บุผิวหลอดเลือดทำงานผิดปกติ (endothelial dysfunction) ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวานตามมา นอกจากนี้ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงเรื้อรัง (chronic hyperglycemia) ยังทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดทำงานผิดปกติ (vasculopathy) และเกิดการทำลายเยื่อภายในหลอดเลือด (endothelial damage) ส่งผลให้เกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็งตัว (atherosclerosis) เร็วขึ้นสำหรับพยาธิสรีรวิทยาการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยโรคเบาหวาน แสดงดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงกลไกการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยโรคเบาหวาน<sup>3</sup>

การศึกษาโดย Ashburner และคณะ<sup>7</sup> พบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานมานานมากกว่า 3 ปีขึ้นไปร่วมกับมีภาวะ atrial fibrillation (AF) ถ้าควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ดี และมีระดับ HbA1c สูงมากกว่าร้อยละ 7 มีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองสูงกว่ากลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาล HbA1c ต่ำกว่าร้อยละ 7 และเป็นโรคเบาหวานมานานน้อยกว่า 3 ปี นอกจากนี้ Fatemi และคณะ<sup>8</sup> พบว่าถ้าผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะ AF มีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะ AF และพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวแม้ไม่มีภาวะ AF แต่ถ้ามีโรคเบาหวานร่วมด้วยจะมีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองและอัตราการตายสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีโรคเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกับการศึกษาโดย Mapoure และคณะ<sup>9</sup> ที่พบว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัย

ว่าเป็นโรคเบาหวานพร้อมกับเป็นโรคหลอดเลือดสมองจะมีผลการรักษาที่ไม่ดีเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานมาก่อน ซึ่งน่าจะเกิดจากภาวะดื้อต่ออินซูลินและพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีระดับน้ำตาลในเลือดลดลงมาตัวเองในภายหลัง<sup>10</sup>

### ผลของโรคเบาหวานต่อโรคหลอดเลือดสมอง<sup>11</sup>

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ตรวจพบว่ามีระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงกว่าปกติ หรือผู้ป่วยโรคเบาหวานที่เกิดโรคหลอดเลือดสมองพบว่าผลการรักษาไม่ดี และมักพบความผิดปกติทางระบบประสาทที่รุนแรงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูง ซึ่งเกิดจากสาเหตุหลายประการดังนี้

1. ระดับน้ำตาลในเลือดสูงส่งผลต่อขนาดของเนื้อสมองขาดเลือดเป็นบริเวณกว้างเนื่องจากมีภาวะ metabolic acidosis จาก anaerobic

metabolism

2. ระดับน้ำตาลในเลือดสูงส่งผลให้การทำหน้าที่ของ endothelium เสียไป เกิดภาวะอักเสบและเกิดขบวนการ thrombosis มากขึ้น ส่งผลให้เนื้อสมองส่วน penumbra เกิดภาวะขาดเลือดมากขึ้น

3. ภาวะขาดอินซูลินทำให้ free fatty acids (FFA) เพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิดภาวะ thrombosis มากขึ้น

4. ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงส่งผลเสียต่อ blood brain barrier ก่อให้เกิดภาวะสมองบวมมากขึ้น รวมทั้งส่งผลต่อการเกิดภาวะ hemorrhagic transformation มากขึ้น

5. ผู้ป่วยกลุ่มที่เป็นโรคเบาหวานมีโอกาสเกิดภาวะติดเชื้อและภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ได้บ่อยกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงหรือเป็นโรคเบาหวาน

สำหรับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) ที่ได้รับการผ่าตัด bypass แล้ว ถ้าเป็นโรคเบาหวานร่วมด้วยจะมีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองมากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน และในกรณีที่เป็นโรคเบาหวานมานานจะเพิ่มโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองสูงขึ้นตามระยะเวลาที่เป็นโรค<sup>12</sup>

## Metabolic memory<sup>1</sup>

ภาวะ metabolic memory มาจากการศึกษาของ The Diabetes Control and Complications Trial/ the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications

(DCCT/EDIC study) ซึ่งอธิบายถึงข้อดีของการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดตั้งแต่แรกเริ่ม วิจารณ์ว่าเป็นเบาหวาน เนื่องจากภาวะน้ำตาลในเลือดสูงจะเหนี่ยวนำการสร้าง ROS กระตุ้นการเปลี่ยนแปลงปริมาณของดีเอ็นเอใน nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) ภายในเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด (endothelial cells) อย่างต่อเนื่อง ถึงแม้ระดับน้ำตาลในเลือดจะเข้าสู่ภาวะปกติ NF- $\kappa$ B จะยังกระตุ้นการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองการอักเสบ (inflammatory genes) การเปลี่ยนแปลงปริมาณของดีเอ็นเอ (epigenetic changes) เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของโครมาติน (chromatin remodeling) และการแสดงออกของยีน (gene expression) ดังนั้น ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงที่เกิดขึ้นเป็นพัก ๆ (hyperglycemic spike) จึงเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดการทำลายเยื่อภายในหลอดเลือดโดยไม่เกี่ยวข้องกับการควบคุมระดับน้ำตาลในระยะยาว (long-term glycemic control) ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับว่าการหยุดภาวะ metabolic memory ถือเป็นวิธีการสำคัญในการป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนของระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular complication)

## ภาวะดื้อต่ออินซูลิน (Insulin resistance)<sup>1</sup>

ภาวะดื้อต่ออินซูลินมีบทบาททางพยาธิวิทยาที่สำคัญของโรคหัวใจและหลอดเลือด ปริมาณไขมันที่เพิ่มมากขึ้น อินซูลินไม่สามารถยับยั้งการสลายตัวของไขมัน (lipolysis activity) ส่งผลให้ FFA เข้ากระแสเลือด และการเข้าเซลล์

ของ FFA ทำให้เกิดการกระตุ้น ROS ในไมโทคอนเดรียมากขึ้น ส่งผลกระตุ้นกระบวนการทางพยาธิวิทยาคล้ายกับภาวะน้ำตาลในเลือดสูง นอกจากนี้ FFA ที่เพิ่มขึ้นจะส่งผลให้ระดับ triglyceride สูง HDL-cholesterol ลดลง และ LDL-cholesterol สูงขึ้น ซึ่งเกิดการสะสมภายในผนังหลอดเลือด ภาวะดื้อต่ออินซูลินนอกจากทำให้ FFA มีปริมาณมากขึ้นแล้ว ยังส่งผลให้เกิดการลือสัญญาณถึงตัวรับอินซูลินบนเซลล์ macrophage ผิดปกติ ทำให้เกิด macrophage apoptosis และการกำจัด LDL-cholesterol โดยกระบวนการ phagocytosis ลดลง ส่งผลให้เกิดหลอดเลือดแดงแข็งตัวเพิ่มมากขึ้น

### การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (Glycemic management during the acute phase of stroke)<sup>1</sup>

ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงพบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลัน (acute ischemic stroke) ส่งผลให้ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนและเสียชีวิตเพิ่มสูงขึ้น โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักจะได้รับการวินิจฉัยโรคเบาหวานเมื่อมีอาการของโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน โดยเฉพาะผู้สูงอายุจากการศึกษาโดยวิธีการสังเกต (observational studies) พบว่าภาวะน้ำตาลในเลือดสูงช่วงที่เกิดโรคหลอดเลือดสมองสัมพันธ์กับขนาดสมองขาดเลือดที่มากขึ้น ระยะเวลาในการรักษาตัวที่โรงพยาบาลนานขึ้น การฟื้นตัวที่ไม่ดี และเพิ่ม

อัตราตายภายใน 30 วัน

ปัจจุบันยังไม่พบหลักฐานที่ชัดเจนว่าการฉีดอินซูลินเพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือดอย่างรวดเร็วจะสามารถช่วยให้ผลในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองดีขึ้น จากการศึกษาของ The United Kingdom Glucose Insulin in Stroke Trial ไม่พบความแตกต่างของอัตราตายและการฟื้นตัวของโรคในผู้ป่วยที่น้ำตาลในเลือดสูงระดับสูงน้อยถึงสูงระดับปานกลาง (ค่ามัธยฐาน 140 มก./ดล.) แต่พบอัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia) สูงถึงร้อยละ 41 ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยอินซูลิน ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้การรักษาด้วยการฉีดอินซูลินในผู้ป่วยที่น้ำตาลในเลือดสูงระดับน้อยถึงสูงระดับปานกลาง สำหรับการควบคุมน้ำตาลในเลือดหลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ยังไม่มีหลักฐานว่าการใช้อินซูลินเพื่อรักษาระดับน้ำตาลที่สูงระหว่างวันจะได้ประโยชน์ทางคลินิก ดังนั้น การใช้อินซูลินเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดจึงต้องพิจารณาระหว่างอาการทางคลินิกและความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ อย่างไรก็ตามแนวทางการรักษาในปัจจุบันแนะนำให้ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในช่วง 100-150 มก./ดล.<sup>14</sup> ซึ่งสอดคล้องกับแนวทางปฏิบัติของ American Heart Association และ American Stroke Association ที่แนะนำให้ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ในช่วง 140-180 มก./ดล.<sup>15</sup>

โรคเบาหวานและภาวะน้ำตาลในเลือดสูงยังส่งผลต่อการฟื้นตัวของผู้ป่วยในการทำกายภาพบำบัด<sup>16</sup> รวมทั้งส่งผลต่อการรักษาด้วยยาละลาย

ลิมเลือด (thrombolytic agent) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลันอีกด้วย โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาล HbA1c สูงกว่าร้อยละ 5.6 เมื่อให้การรักษาด้วยยาละลายลิมเลือดจะได้ผลไม่ดีเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลปกติ<sup>17,18</sup> รวมทั้งการทำ mechanical thrombectomy ก็ได้ผลการรักษาที่ไม่ดีถ้าระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าปกติเช่นกัน<sup>19</sup> โดยพบว่าระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงกว่า 223 มก./ดล. ส่งผลเสียต่อผลการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองในระยะเฉียบพลัน<sup>20</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าการควบคุมระดับน้ำตาลที่ดีจะส่งผลให้การรักษาผู้ป่วย minor stroke และผู้ป่วย transient ischemic attack ได้ผลดีต่อการรักษาด้วยยา aspirin ร่วมกับยา clopidogrel และลดโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำได้<sup>21,22</sup>

### การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดระยะยาว (Long-term glyceic control)<sup>1</sup>

จากหลักฐานการศึกษาที่ผ่านมา แนะนำให้ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอย่างเคร่งครัด (intensive glyceic control) โดยมีผลลดภาวะแทรกซ้อนจากโรคของหลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular complication) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และ 2 ได้จากผลของ metabolic memory อย่างไรก็ตามยังไม่พบประโยชน์ที่ชัดเจนในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดระยะยาว (long-term glyceic control) ถึงผลดีต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงโรคหลอดเลือดสมอง

จากผลการศึกษา DCCT/EDIC พบว่าการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอย่างเคร่งครัดสามารถลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ได้ โดยในผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ได้รับการรักษาโดยการควบคุมน้ำตาลในเลือดอย่างเคร่งครัด เมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 17 ปี พบว่าสามารถลดโอกาสเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่รุนแรงได้ร้อยละ 57

จากการศึกษาและติดตามผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นระยะเวลา 10 ปี พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอย่างเคร่งครัดสามารถลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular complications) ได้ร้อยละ 15 ลดกล้ามเนื้อหัวใจตายร้อยละ 15 และอัตราตายจากทุกสาเหตุได้ร้อยละ 13 ซึ่งมีนัยสำคัญ แต่ไม่ลดอุบัติการณ์โรคหลอดเลือดสมอง

การศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) โดยรวบรวมข้อมูลจาก UKPDS, ACCORD, ADVANCE และ VADT พบว่าการควบคุมระดับน้ำตาลอย่างเคร่งครัดลดโอกาสเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่รุนแรงได้เล็กน้อย (HR = 0.91, 95% CI: 0.84-0.99) แต่ไม่พบความแตกต่างในการลดโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) (HR 1.10, 95% CI: 0.84-1.42) หรืออัตราตายจากทุกสาเหตุ (HR = 1.04, 95% CI: 0.90-1.20) และพบว่า การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอย่างเคร่งครัดมีโอกาสดังกล่าวเกิดขึ้นอันตรายและเพิ่มอัตราตายในผู้ป่วยเบาหวานชนิด

ที่ 2 ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วย

การควบคุมน้ำตาลในเลือดอย่างเคร่งครัดเพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอในผู้ป่วยเบาหวาน ทั้งนี้ต้องควบคุมปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่ส่งผลต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วย จากการศึกษาค้นคว้า The Steno-2 Study พบว่าเมื่อติดตามผู้ป่วยโรคเบาหวานเป็นระยะเวลานาน (เฉลี่ย 7.8 ปี) ในกลุ่มที่ควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ได้แก่ ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ความดันโลหิตและไขมันในเลือด รวมทั้งลดดัชนีมวลกายให้ต่ำกว่า 25 กก./ตรม. และงดสูบบุหรี่ สามารถลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญ

มีการศึกษาพบว่ายารักษาโรคเบาหวานบางชนิดนอกจากช่วยควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้แล้ว ยังส่งผลดีต่อการรักษา การป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง และลดโอกาสการเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองได้ ได้แก่ ยา pioglitazone<sup>23,24</sup> เช่นเดียวกับผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยาในกลุ่ม sulfonylurea ที่ได้รับยาก่อนที่จะเป็นโรคหลอดเลือดสมอง จะลดความรุนแรงของความผิดปกติทางระบบประสาทและสามารถป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้<sup>25,26</sup> แต่ไม่มีผลต่อผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเฉียบพลัน ที่ให้การรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด<sup>27</sup> นอกจากนี้

ยา semaglutide มีฤทธิ์ในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง<sup>28</sup> อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะไตวายเรื้อรังและได้รับการรักษาด้วยการทำ hemodialysis ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่ม sulfonylurea เนื่องจากทำให้โอกาสเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้น<sup>29</sup>

โดยสรุปจากหลายการศึกษาค้นคว้าพบว่าการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดช่วยลดภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวานได้ แต่ยังไม่มีความชัดเจนของระดับน้ำตาลที่เหมาะสม การควบคุมระดับน้ำตาลอย่างเคร่งครัดไม่มีประโยชน์ในผู้ป่วยโรคเบาหวานเรื้อรังและมีโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วยการลดระดับ HbA1c ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ไม่ช่วยลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งระดับ HbA1c ที่เหมาะสมควรอยู่ที่ประมาณร้อยละ 7 และการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอย่างเคร่งครัดต้องนึกถึงประโยชน์และความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อน สำหรับการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้พิจารณาจากปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละรายตามคำแนะนำทางปฏิบัติของ American Diabetic Association (ADA) ดังแสดงในตารางที่ 2



## ตารางที่ 2 เป้าหมายในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด

### เป้าหมายระดับน้ำตาลในเลือดผู้ป่วยโรคเบาหวานในผู้ใหญ่ที่ไม่ได้ตั้งครรภ์\*

More stringent target (HbA1c < 6.5%)

Short diabetes duration

Long life expectancy

T2DM treated with lifestyle or metformin only

No significant CVD/vascular complications

Less stringent target (<8.0%)

Severe hypoglycaemia history

Limited life expectancy

Advanced microvascular or macrovascular complications

Extensive comorbidities

Long-term diabetes in whom general HbA1c targets are difficult to attain

Targets may be individualized based on:

Age/life expectancy

Comorbid conditions

Diabetes duration

Hypoglycaemia status

Individual patient considerations

\*More or less stringent targets may be appropriate for individual patients if achieved without significant hypoglycaemia. CVD: Cardiovascular disease; T2DM: Type 2 diabetes mellitus; HbA1c: Glycated hemoglobin

ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีภาวะ AF และหัวใจล้มเหลวร่วมด้วย พบว่าระยะเวลาที่เป็นโรคเบาหวานที่นานขึ้น จะมีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (cardiogenic cerebral embolism) เพิ่มขึ้น ดังนั้นในผู้ป่วยเหล่านี้จึงจำเป็นต้องได้รับยาละลายลิ่มเลือด (oral anticoagulant) เพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ซึ่งพบว่าผู้ที่ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานไม่ได้เพิ่มโอกาสเกิดภาวะเลือดออกแตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน<sup>30</sup>

เนื่องจากโรคเบาหวานไม่ได้เป็นสาเหตุเดียวที่ส่งผลให้เกิดโรคหลอดเลือดสมอง ยังมีสาเหตุหรือปัจจัยอื่นๆ ร่วมด้วย<sup>31</sup> ได้แก่ ระยะเวลาที่เป็นโรคเบาหวาน โรคไตจากโรคเบาหวาน (diabetic nephropathy) ความดันโลหิตสูง ภาวะดื้ออินซูลิน การสูบบุหรี่ ซึ่งปัจจัยเหล่านี้เพิ่มโอกาสในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือดและโรคหลอดเลือดสมองชนิดเลือดออกในเนื้อสมอง จึงจำเป็นต้องให้การป้องกันและรักษาควบคู่ไปกับการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานร่วมด้วย

## การดูแลรักษาโรคร่วมในผู้ป่วยโรค หลอดเลือดสมองและโรคเบาหวาน<sup>1</sup> ความดันโลหิตสูง

โรคความดันโลหิตสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและกลุ่ม

อาการ metabolic syndrome ได้แก่ ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติและภาวะดื้อต่ออินซูลิน โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานร่วมด้วยจะพบความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองสูงขึ้นถึง 4-5 เท่า ดังตารางที่ 3

**ตารางที่ 3** ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองของผู้ป่วยโรคเบาหวานกับโรคความดันโลหิตสูง

ปัจจัย	ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95)
ความดันโลหิตสูงอย่างเดียว (ความดัน 140-159/90-94 มม.ปรอท)	1.29 (1.13 - 1.46)
ความดันโลหิตสูงอย่างเดียว (ความดัน $\geq$ 160/95 มม.ปรอท)	1.93 (1.48 - 4.16)
เบาหวานอย่างเดียว	2.48 (1.48 - 4.16)
เบาหวานและความดันโลหิตสูง (ความดัน 140-159/90-94 มม.ปรอท)	4.26 (2.90 - 6.25)
เบาหวานและความดันโลหิตสูง (ความดัน $\geq$ 160/95 มม.ปรอท)	4.90 (3.87- 6.21)

ในกรณีที่ผู้ป่วยเบาหวานมีโรคความดันโลหิตสูงร่วมด้วย จากการศึกษาโดย Alloubani และคณะ<sup>2</sup> พบว่าโรคเบาหวานส่งผลต่อการเกิดโรค

หลอดเลือดสมองทั้งชนิดสมองขาดเลือดและเลือดออกในเนื้อสมอง ดังตารางที่ 4

**ตารางที่ 4** ลักษณะของโรคหลอดเลือดสมองชนิดต่าง ๆ ในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีโรคความดันโลหิตสูง

ชนิดของโรคหลอดเลือดสมอง	ผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน	ผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน
Hemorrhagic หรือ ischemic stroke	ร้อยละ 20 ของผู้ป่วยมีชีวิตรอด	ร้อยละ 40 ของผู้ป่วยมีชีวิตรอด
Lacunar stroke	พบบ่อย	พบไม่บ่อย
Infratentorial stroke	พบบ่อย	พบไม่บ่อย
Risk for stroke (อายุ >55 ปี)	เพิ่มขึ้น	ลดลง
เพศ	พบบ่อยในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย	พบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง

การศึกษาส่วนใหญ่พบว่า การควบคุมความดันโลหิตให้ต่ำกว่า 140/90 มม.ปรอท สามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้มากถึงร้อยละ 40 เมื่อเทียบกับผู้ที่มีความดันโลหิตสูง แต่จากการศึกษา ACCORD BP trial กลับพบว่า การลดความดันโลหิตจนถึงค่าปกติ (systolic BP < 120 มม.ปรอท) สัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มมากขึ้น ดังนั้น ปัจจุบันแนวทางเวชปฏิบัติจึงแนะนำให้ควบคุมความดันโลหิต < 140/90 มม.ปรอท และ < 130/80 มม.ปรอท ในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่อายุน้อยกว่า 60 ปี ที่มีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (microalbumin)

ในการเลือกใช้ยาลดความดันโลหิต สามารถเลือกใช้ได้หลายกลุ่มแล้วแต่ผู้ป่วยแต่ละราย โดยกลุ่มยาที่มีหลักฐานว่ามีประโยชน์ในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (proteinuria หรือ microalbuminuria) ได้แก่ angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-I) และ angiotensin receptor blockers (ARBs) แต่หากความดันโลหิตตั้งต้น  $\geq 160/100$  มม.ปรอท แนะนำให้ใช้ยาลดความดันโลหิต 2 กลุ่มร่วมกัน (dual therapy) เช่น ACE-I หรือ ARBs ร่วมกับ calcium channel blockers (CCBs) หรือ diuretic หรือ thiazide เป็นต้น และไม่แนะนำให้ใช้ ACE-I ร่วมกับ ARBs

## ภาวะน้ำหนักรวมเกินและโรคอ้วน<sup>1</sup>

ปัจจุบันพบความชุกของโรคอ้วนสูงขึ้นทั้งในเพศชายและหญิง และถือเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ

ทั้งต่อโรคเบาหวาน โรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดสมอง รวมถึงกลุ่มอาการ metabolic syndrome ซึ่งส่วนใหญ่มีสาเหตุจากการทานอาหารไม่ถูกสุขภาวะ และขาดการออกกำลังกาย

การลดน้ำหนักตัวลงมากกว่าร้อยละ 5 ในผู้ที่มีภาวะน้ำหนักเกิน สามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานและความดันโลหิตสูง รวมทั้งทำให้การควบคุมภาวะดังกล่าวในผู้ป่วยที่เป็นโรคมาก่อนดียิ่งขึ้น จากการศึกษา The Look AHEAD research group พบว่าการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม และการดำเนินชีวิตอย่างเคร่งครัด โดยการควบคุมชนิดและปริมาณอาหารให้ได้พลังงานประมาณ 1200-1800 kcal/วัน (พลังงานจากไขมันน้อยกว่าร้อยละ 30 และพลังงานจากโปรตีนมากกว่าร้อยละ 15) ร่วมกับการออกกำลังกายที่มีความหนักระดับปานกลางอย่างน้อย 175 นาที/สัปดาห์ สัมพันธ์ต่อการลดน้ำหนักอย่างยั่งยืน อย่างไรก็ตามจากการทบทวนวรรณกรรม (systematic review) และการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) โดย Zaccardi และคณะ<sup>32</sup> ในผู้ป่วยจำนวน 414,587 ราย พบว่าอัตราการตายของผู้ป่วยไม่ได้สัมพันธ์เป็นเส้นตรงกับค่าดัชนีมวลกายที่เพิ่มขึ้น และพบว่ากลุ่มที่มีดัชนีมวลกายต่ำกว่า 27 กก./ตรม. มีอัตราการตายสูงที่สุด

ในปี พ.ศ. 2562 American Association of Clinical Endocrinologist และ American College of Endocrinology (AAACE/ACE) ได้แนะนำแนวทางในการดูแลรักษาผู้ที่มีน้ำหนักเกินและโรคอ้วน เป็นขั้นตอน ดังนี้

**ขั้นตอนที่ 1 :** ประเมินโรคร่วม (comorbidity) และภาวะแทรกซ้อน (complication) โดยแบ่งระดับความรุนแรง(staging) ของโรคดังนี้

Stage 0 คือ ดัชนีมวลกายตั้งแต่ 25 กก./ตรม. ขึ้นไป แต่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน

Stage 1 คือ ดัชนีมวลกายตั้งแต่ 25 กก./ตรม. ขึ้นไป ร่วมกับมีภาวะแทรกซ้อน (เล็กน้อยหรือปานกลาง 1-2 โรค)

Stage 2 คือ ดัชนีมวลกายตั้งแต่ 25 กก./ตรม. ขึ้นไป ร่วมกับมีภาวะแทรกซ้อน (เล็กน้อยหรือปานกลาง มากกว่า 2 โรค หรือมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงอย่างน้อย 1 โรค)

**ขั้นตอนที่ 2 :** การตั้งเป้าหมายและเลือกการรักษา จะขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรคข้างต้น ดังนี้

สำหรับผู้ที่มดัชนีมวลกาย 27-34 กก./ตรม. ทำการรักษาโดยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและการดำเนินชีวิต (lifestyle modification) หากไม่ได้ผล ให้พิจารณาการรักษาโดยชื่อยา (medical therapy) โดยยงค์การอาหารและยาได้รับรองให้ชื่อยาเพื่อลดน้ำหนักได้ทั้งหมด 8 ชนิด แบ่งเป็นยา

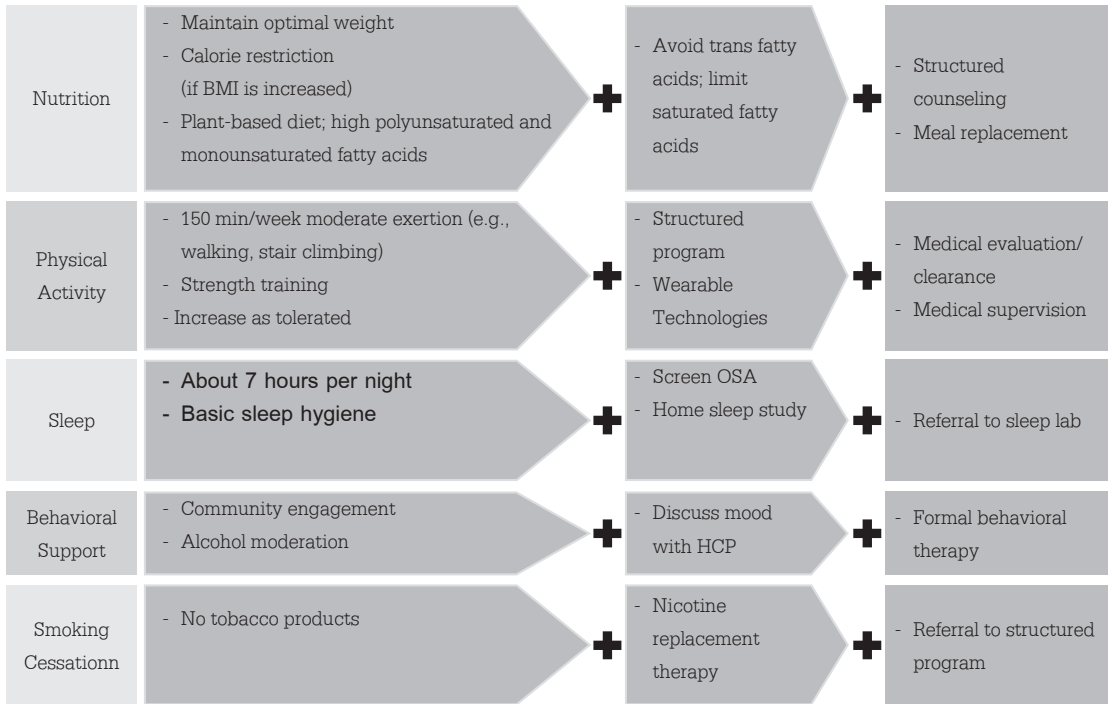
ที่ใช้ในระยะสั้นน้อยกว่า 3 เดือน ได้แก่ diethylpropion, phendimetrazine, phentermine และยาที่สามารถใช้ในระยะยาวได้ ได้แก่ orlistat, phentermine/topiramate extended release (ER), lorcaserin, naltrexone ER/bupropion ER, and liraglutide ขนาด 3 มก.

สำหรับผู้ที่มดัชนีมวลกายตั้งแต่ 35 กก./ตรม. ขึ้นไปสามารถพิจารณาให้รักษาโดยการผ่าตัด (surgical therapy) เช่น การผ่าตัดรัดกระเพาะ (gastric banding) การผ่าตัดลดขนาดกระเพาะ (sleeve gastrectomy) หรือการผ่าตัดลดขนาดกระเพาะพร้อมทำบายพาส (bypass) เป็นต้น

**ขั้นตอนที่ 3 :** การติดตามการรักษาต่อเนื่องและควบคุมน้ำหนักในระยะยาว

การเลือกชื่อยาลดระดับน้ำตาลในเลือด ควรเลือกใช้ทั้งยาเม็ดหรือยาฉีดกลุ่มที่มีโอกาสเกิดภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดน้อยลงและไม่ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น

**INTENSITY STRATIFIED BY BURDEN OF OBESITY AND RELATED COMPLICATIONS**



รูปที่ 2 แสดงการปรับพฤติกรรมในผู้ป่วยเบาหวานที่พบบรรยากาศน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วน

**ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (Dyslipidemia)**

ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติเป็นภาวะที่ร่างกายมีระดับไขมันในเลือดต่างไปจากเกณฑ์ที่เหมาะสม ทำให้เสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) และเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดตามมา ที่พบบ่อยคือ โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง และโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย

การรักษาและเป้าหมายในการรักษาจะขึ้นอยู่กับผลการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยจะพิจารณาจาก เพศ อายุ ระดับไขมันในเลือด ระดับความดันโลหิต การสูบบุหรี่ และโรคร่วมอื่น ๆ โดยแบ่งได้เป็น 3 กลุ่มดังนี้

- กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีอายุน้อยกว่า 40 ปี และ/หรือไม่มีโรคร่วมและความเสี่ยงอื่นๆ ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ควรมีระดับ LDL-cholesterol <100 มก./ดล.

- กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงมาก ได้แก่ ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด เช่น โรคความดันโลหิตสูง มีบุคคลในครอบครัวเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด สูบบุหรี่ หรือเป็นไตวายระยะที่ 3 และ 4 ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ควรมีระดับ LDL-cholesterol <70 มก./ดล.

- กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงวิกฤต ได้แก่ ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วย ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ควรมีระดับ LDL-cholesterol <55 มก./ดล.

## ตารางที่ 5 เป้าหมายของระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยเบาหวาน

Risk category	Risk factor <sup>a</sup> /10-year risk <sup>b</sup>	Treatment goals		
		LDL-C (mg/dL)	Non-HDL-C (mg/dL)	Apo B (mg/dL)
Extreme risk	- Progressive ASCVD including unstable angina in patients after achieving an LDL-C < 70 mg/dL			
	- Established clinical cardiovascular disease in patients with premature ASCVD (<55 male, <65 female)	<55	<80	<70
Very high risk	- Established or recent hospitalization for ACS, coronary, carotid, or peripheral vascular disease	<70	<100	<80
	- Diabetes or CKD $\geq$ with one or more risk factor(s)			
	- HeFH			
High risk	$\geq$ 2 risk factors and 10 year risk > 10% or CHD risk equivalent <sup>c</sup> , including diabetes or CKD $\geq$ with no other risk factors	<100	<130	<90
Moderate risk	$\geq$ 2 risk factors and 10 year risk <10%	<130	<160	NR
Low risk	$\leq$ 1 risk factor	<160	<190	NR

Abbreviations: AACE = American Association of Clinical Endocrinologists; ACS = acute coronary syndrome; Apo = apolipoprotein; ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; CKD = chronic kidney disease; DM = diabetes mellitus; HeFH = heterozygous familial hypercholesterolemia; HDL-C = high-density-lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density-lipoprotein cholesterol; NR = not recommended; T2D = type 2 diabetes.

<sup>a</sup>Major independent risk factors are high LDL-C, polycystic ovary syndrome, cigarette smoking, hypertension (blood pressure  $\geq$ 140/90 mm Hg or on antihypertensive medication), low HDL-C, (<40 mg/dL), family history of coronary artery disease (in males, first-degree relative younger than 55 years; in females, first-degree relative younger than 65 years), chronic renal disease (CKD) stage 3/4, evidence of coronary artery calcification and age (males  $\geq$  45 years; females  $\geq$  55 years). Subtract one risk factor if the person has high HDL-C.

<sup>b</sup>Framingham risk scoring is applied to determine 10-year risk.

<sup>c</sup>Coronary artery disease risk equivalents include diabetes and clinical manifestations of noncoronary forms of atherosclerotic disease (peripheral arterial disease, abdominal aortic aneurysm, and carotid artery disease).

## แนวทางการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยโรคเบาหวาน

การรักษาโรคเบาหวานเพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง มีดังนี้<sup>33</sup>

1. ควบคุมความดันโลหิตให้ได้ต่ำกว่า 130/80 มม.ปรอท ด้วยยาลดความดันโลหิต ชนิด ACE-I หรือ ARBs
2. ควบคุมระดับไขมันในเลือดด้วยยา statin
3. หยุดบุหรี่ แอลกอฮอล์ ออกกำลังกาย ควบคุมน้ำหนัก
4. ทานยาต้านเกร็ดเลือด ยาละลายลิ่มเลือดในกรณีที่มีข้อบ่งชี้
5. รักษา carotid stenosis ตามข้อบ่งชี้

## สรุป

ผู้ป่วยโรคเบาหวานจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงตีบสูงกว่าในคนปกติ ส่งผลให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดสมองสูงขึ้น ผู้ป่วยเบาหวานที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงร่วมกับมีไขมันในเลือดสูงจะทำให้ผนังหลอดเลือดมีความผิดปกติมากยิ่งขึ้น รวมทั้งทำให้เลือดมีความหนืดและเกิดการอุดตันของหลอดเลือดได้ นอกจากนี้ในผู้ป่วยเบาหวานยังอาจพบปัจจัยอื่นที่ส่งเสริมให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้น เช่น โรคความดันโลหิตสูง การสูบบุหรี่ และโรคอ้วนหรือน้ำหนักเกิน เป็นต้น หลักการสำคัญในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานเพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ได้แก่ การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม ได้แก่ การควบคุมอาหารและออกกำลังกาย

การควบคุมน้ำหนักตัวให้อยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสม เลิกสูบบุหรี่ หลีกเลี่ยงภาวะที่ทำให้เกิดน้ำตาลในเลือดต่ำ สำหรับเป้าหมายในการรักษาในผู้ป่วยแต่ละรายขึ้นอยู่กับปัจจัยต่าง ๆ ของผู้ป่วย ได้แก่ ระดับ HbA1c เริ่มต้น ระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวาน ภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวาน รวมถึงโรคต่าง ๆ ที่เป็นร่วม โดยเลือกการรักษาที่ปฏิบัติได้ง่ายและยั่งยืน มีประโยชน์ต่อโรคร่วม และภาวะแทรกซ้อนในระบบต่าง ๆ อีกทั้งควรรักษาให้ได้เป้าหมายเร็วที่สุดและประเมินผลการรักษาเป็นระยะ

## เอกสารอ้างอิง

1. Tun NN, Arunagirinathan G, Munshi SK, Pappachan JM. Diabetes mellitus and stroke: a clinical update. *World J Diabetes* 2017;8:235-48.
2. Alloubani A, Saleh A, Abdelhafiz I. Hypertension and diabetes mellitus as a predictive risk factors for stroke. *Diabetes Metab Syndr* 2018;12:577-84.
3. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and stroke: epidemiology, pathophysiology, pharmaceuticals and outcomes. *Am J Med Sci* 2016;351:380-6.
4. Szlachetka WA, Pana TA, Tiamkao S, et al. Impact of diabetes on complications, mortality and recurrence in 608,890 hospitalised patients with stroke. (Submitting process)

5. Kongbunkiat K, Kasemsap N, Thepsut-hammarat K, Tiamkao S, Sawan-yawisuth K. National data on stroke outcomes in Thailand. *Journal of Clinical Neuroscience* 2015;22:493-7.
6. Roquer J, Giralt-Steinhauer E, Cerdá G, et al. Glycated hemoglobin value combined with initial glucose levels for evaluating mortality risk in patients with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2015;40:244-50.
7. Ashburner JM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of diabetes and glycemic control on ischemic stroke risk in AF patients. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:239-47.
8. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, et al. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol* 2014;114:1217-22.
9. Mapoure YN, Ba H, Ayeah CM, Kenmegne C, Luma HN, Njamnshi AK. Acute stroke patients with newly diagnosed diabetes mellitus have poorer outcomes than those with previously diagnosed diabetes mellitus. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27:2327-35.
10. Reshi R, Streib C, Ezzeddine M, et al. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: is it time to re-evaluate our understanding? *Medical Hypotheses* 2017;107:78-80.
11. Quinn TJ, Lees KR. Hyperglycaemia in acute stroke-to treat or not to treat. *Cerebrovasc Dis* 2009;27 Suppl 1:S148-55.
12. Nystrom T, Holzmann MJ, Sartipy U. Long-term risk of stroke in patients with type 1 and type 2 diabetes following coronary artery bypass grafting. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002411.
13. Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Sugaard P, Rasmussen LH, Lip GYH, Larsen TB. Diabetes mellitus and risk of ischemic stroke in patients with heart failure and no atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2016;209:1-6.
14. Savopoulos C, Kaiafa G, Kanellos I, Fountouki A, Theofanidis D, Hatzitolios AI. Is management of hyperglycaemia in acute phase stroke still a dilemma? *J Endocrinol Invest* 2017;40:457-62.
15. Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno MC, Hewitt J. Treatment of hyperglycemia in patients with acute stroke. *Rev Clin Esp* 2016;216:92-8.



16. Piernik-Yoder B, Ketchum N. Rehabilitation outcomes of stroke patients with and without diabetes. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:1508-12.
17. Osei1 E, Fonville S, Zandbergen AAM , Koudstaal PJ, Dippel DWJ, den Hertog HM. Impaired fasting glucose is associated with unfavorable outcome in ischemic stroke patients treated with intravenous alteplase. *J Neurol* 2018;265:1426-31.
18. Desilles JP, Meseguer E, Labreuche J, et al. Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis: a registry and systematic review. *Stroke* 2013;44:1915-23.
19. Lu GD, Ren ZQ, Zhang JX, Zu QQ, Shi HB. Effects of diabetes mellitus and admission glucose in patients receiving mechanical thrombectomy: a systematic review and meta-analysis. *Neurocrit Care* 2018;29:426-34.
20. Al-Weshahy A, El-Sherif R, Al-Wahhab Selim KA, Heikal A. Short term outcome of patients with hyperglycemia and acute stroke. *Egyptian J Crit Care Med* 2017;5:93-8.
21. Lin Y, Wang A, Li J, et al. Impact of glycemic control on efficacy of clopidogrel in transient ischemic attack or minor stroke patients with CYP2C19 genetic variants. *Stroke* 2017;48:998-1004.
22. Chen W, Pan Y, Jing J, et al. Recurrent stroke in minor ischemic stroke or transient ischemic attack with metabolic syndrome and/or diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005446.
23. Lee M, Saver JL, Liao HW, Lin CH, Ovbiagele B. Pioglitazone for secondary stroke prevention: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2017;48:388-93.
24. de Jong M, van der Worp HB, van der Graaf Y, Visseren FLJ, Westerink J. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:13.
25. Mima Y, Kuwashiro T, Yasaka M, et al. Impact of metformin on the severity and outcomes of acute ischemic stroke in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25:436-46.
26. Cheng YY, Leu HB, Chen TJ, et al. Metformin-inclusive therapy reduces the risk of stroke in patients with diabetes: a 4-year follow-up study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:99-105.

27. Tsivgoulis G, Goyal N, Iftikhar S, et al. Sulfonylurea pretreatment and in-hospital use does not impact Acute Ischemic Strokes (AIS) outcomes following intravenous thrombolysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26:795-800.
28. Castilla-Guerra L, del Carmen Fernandez-Moreno M, Leon-Jimenez D, Carmona-Nimo E. Antidiabetic drugs and stroke risk. Current evidence. *Eur J Int Med* 2018;48:1-5.
29. Chien LN, Chou CL, Chen HH, et al. Association between stroke risk and metformin use in hemodialysis patients with diabetes mellitus: A nested case-control study. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e007611.
30. Overvad TF, Skjøth F, Lip GYH, et al. Duration of diabetes mellitus and risk of thromboembolism and bleeding in atrial fibrillation nationwide cohort study. *Stroke* 2015;46:2168-74.
31. Hågg S, Thorn LM, Forsblom CM, et al. Different risk factor profiles for ischemic and hemorrhagic stroke in type 1 diabetes mellitus. *Stroke* 2014;45:2558-62.
32. Zaccardi F, Dhalwani NN, Papamargaritis D, et al. Nonlinear association of BMI with all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 414,587 participants in prospective studies. *Diabetologia* 2017;60:240-8.
33. Luitse MJA, Biessels GJ, Rutten GEHM, Kappelle LJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2012;11:261-71.