

2019

ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรมของยีนโอซีทีวันกับ
ภาวะข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มมินของผู้ป่วยโรค
เบาหวานชาวไทย

อียุช อียาสิต
คณะแพทยศาสตร์

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/chulaetd>



Part of the [Medical Sciences Commons](#)

Recommended Citation

อียาสิต, อียุช, "ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรมของยีนโอซีทีวันกับภาวะข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มมินของผู้ป่วยโรคเบาหวานชาวไทย" (2019). *Chulalongkorn University Theses and Dissertations (Chula ETD)*. 9864.
<https://digital.car.chula.ac.th/chulaetd/9864>

This Thesis is brought to you for free and open access by Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn University Theses and Dissertations (Chula ETD) by an authorized administrator of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรมของยีนโอซีทีวันกับภาวะข้างเคียง
ของระบบทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มมินของผู้ป่วยโรคเบาหวานชาวไทย



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2562
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ASSOCIATION BETWEEN ORGANIC CATION TRANSPORTER 1 (OCT1) GENE
POLYMORPHISMS AND GASTROINTESTINAL INTOLERANCE TO METFORMIN AMONG
THAI DIABETIC PATIENTS



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

FACULTY OF MEDICINE

Chulalongkorn University

Academic Year 2019

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรมของยีนโอซีทีวันกับภาวะข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มมินของผู้ป่วยโรคเบาหวานชาวไทย

โดย

น.ส.ปิยนุช ปิยสาธิต

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์จิตติ สนับบุญ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร.ธนิษฐ์ อัครวิเชียรจินดา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์จิตติ สนับบุญ)

..... กรรมการ
(นายแพทย์วรฤทธิ์ เลิศสุวรรณเสรี)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ ดร.นครินทร์ ศันสนยุทธ์)

ปิยณัฐ ปิยสาธิต : ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรมของยีนโอซีทีทีวันกับภาวะข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มินของผู้ป่วยโรคเบาหวานชาวไทย. (ASSOCIATION BETWEEN ORGANIC CATION TRANSPORTER 1 (OCT1) GENE POLYMORPHISMS AND GASTROINTESTINAL INTOLERANCE TO METFORMIN AMONG THAI DIABETIC PATIENTS) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ผศ. นพ.ธิตี สันบุญญ

ที่มา ยาเมทฟอร์มินนิยมใช้เป็นยารักษาโรคเบาหวานในปัจจุบัน แต่มีผู้ป่วยบางส่วนที่รับประทานยาเมทฟอร์มินแล้วเกิดผลข้างเคียงของระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว ปวดท้อง ท้องอืด เป็นต้น ทำให้เกิดภาวะข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารขึ้นจนไม่สามารถรับประทานยาเมทฟอร์มินได้ตามเป้าหมาย หรือเรียกว่า metformin intolerance ซึ่งกลไกหลักเชื่อว่าเกิดจากความเข้มข้นของยาเมทฟอร์มินในทางเดินอาหารสูงขึ้น โดย organic cation transporter 1 (OCT1) เป็นโปรตีนขนส่งหลักในการนำยาเมทฟอร์มินเข้าสู่เซลล์ผนังลำไส้ ดังนั้นหากมีความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 ที่ทำให้ OCT1 ทำงานลดลงจะทำให้ยาเมทฟอร์มินคั่งในทางเดินอาหารและเกิดผลข้างเคียงระบบทางเดินอาหาร

วัตถุประสงค์ ศึกษาความสัมพันธ์ของความหลากหลายทางพันธุกรรมของโอซีทีทีวันที่ตำแหน่ง rs628031 รวมถึงตำแหน่งอื่นๆ ได้แก่ rs12208357, rs72552763 และ rs1867351 กับภาวะข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน

วิธีดำเนินการวิจัย การศึกษานี้มีผู้ป่วยทั้งหมด 107 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่ม metformin tolerance 64 คน และ metformin intolerance 43 คน เก็บตัวอย่างเลือดและทำการตรวจหาความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนโอซีทีทีวันด้วยวิธี Direct DNA sequencing (Sanger sequencing)

ผลการวิจัย ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนโอซีทีทีวันที่ตำแหน่ง rs628031 (c.1222A>G; p.Met408Val) มีความสัมพันธ์กับผลข้างเคียงทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value=0.005) โดยพบว่าจีโนไทป์ GG มีโอกาสเกิด metformin intolerance มากกว่าจีโนไทป์ AG และ AA เท่ากับ 5.4 และ 1.7 เท่าตามลำดับ และพบว่าอัลลีล G เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด metformin intolerance มากกว่าอัลลีล A เท่ากับ 2.65 เท่า (95%CI=1.39-5.15, P-value=0.001) ส่วนความหลากหลายทางพันธุกรรมของโอซีทีทีวันที่ตำแหน่ง rs12208357, rs72552763 และ rs1867351 ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับภาวะข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน

สรุปผล การมีความหลากหลายทางพันธุกรรมของโอซีทีทีวันที่ตำแหน่ง rs628031 โดยที่อัลลีล G หรือจีโนไทป์ GG สัมพันธ์กับการเกิดภาวะข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน (metformin intolerance) มากกว่าอัลลีล A หรือจีโนไทป์ AA/AG อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สาขาวิชา อายุรศาสตร์
ปีการศึกษา 2562

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6174059030 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: metformin, gastrointestinal intolerance, organic cation transporter1 (OCT1), polymorphisms
 Piyanch Piyasatit : ASSOCIATION BETWEEN ORGANIC CATION TRANSPORTER 1 (OCT1) GENE
 POLYMORPHISMS AND GASTROINTESTINAL INTOLERANCE TO METFORMIN AMONG THAI DIABETIC
 PATIENTS. Advisor: Asst. Prof. THITI SNABBOON

Background Metformin is widely used oral hypoglycemic drug; however, about one-third of metformin-treated patients develop gastrointestinal (GI) side effects, such as nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, bloating, called metformin intolerance. High intraluminal GI concentration is proposed as the mechanism of this side effect. Recently, several polymorphisms in the organic cation transporter (OCT) 1 gene have been described in association with the efficacy of the transport activity through the enterocytes.

Objectives To assess an association between OCT1 polymorphisms and metformin intolerance among diabetic mellitus (DM) Thai patients.

Methods A cross-sectional analytic study was performed in our DM patients who were categorized in metformin tolerance and intolerance group. One hundred seven patients, 64 patients in the metformin tolerance group, and 43 patients in the metformin intolerance group were recruited. Genomic study of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of OCT1 was performed by direct DNA sequencing (Sanger sequencing).

Results The OCT1 polymorphism, rs628031(c.1222A>G; p.Met408Val), associated with GI side effects from metformin statistically significant ($P=0.005$) in metformin intolerance. In individuals with GG genotype were more likely to develop metformin intolerance, compared with AG and AA genotype. Interestingly G allele, reduced-function allele, in rs628031 of OCT1 gene was associated with GI side effects statistically significant ($P=0.001$). For other SNPs, rs12208357, rs72552763, and rs1867351 are not associated with GI side effects metformin intolerance.

Conclusion Our study demonstrated the association between OCT1 gene polymorphism, rs628031, and metformin intolerance in DM Thai patients. This pharmacogenetic study may guide to achieve an individualized diabetic treatment.

Field of Study: Medicine
 Academic Year: 2019

Student's Signature
 Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย
ขอขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธิติ สนับบุญ และคณาจารย์ในหน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะ
บอลิสมทุกท่านที่ให้คำแนะนำและแนวทางในการวิจัย

ขอขอบคุณนางสาวณัฐนิชา ห่วงงาม สำหรับงานตรวจทางพันธุกรรม ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ห้อง
เวชระเบียนและเจ้าหน้าที่แผนกเทคโนโลยีสารสนเทศในการค้นเวชระเบียนผู้ป่วยนอก ขอขอบคุณ
เจ้าหน้าที่และทีมพยาบาลคลินิกเบาหวาน ไทรอยด์ และฮอร์โมน ที่อาคารภปร.ชั้น 3 และภปร.ชั้น 4
สำหรับการช่วยเจาะเลือดและเก็บตัวอย่างเลือดผู้ป่วย และขอขอบคุณปิตามารดาของข้าพเจ้าที่เป็น
กำลังใจในการทำวิจัยจนลุล่วงไปด้วยดี

ปิยนุช ปิยสาธิต



สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ง
กิตติกรรมประกาศ	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ช
สารบัญรูปภาพ.....	ซ
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ	2
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale).....	7
1.2 คำถามการวิจัย (Research Question).....	14
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)	17
ไม่มี.....	17
1.11 ข้อจำกัดของการวิจัย (Limitation).....	20
1.12 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย (Expected benefit and application).....	21
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	23
3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design).....	32
บรรณานุกรม.....	62
Thiazolidinediones.....	69
ประวัติผู้เขียน.....	80

สารบัญตาราง

หน้า

No table of figures entries found.



สารบัญรูปภาพ

หน้า

No table of figures entries found.



สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ง
กิตติกรรมประกาศ	จ
สารบัญ	1
สารบัญตาราง	3
สารบัญรูปภาพและแผนภูมิ	5
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	6
บทที่ 1 บทนำ	7
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)	7
1.2 คำถามการวิจัย (Research Question)	14
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)	14
1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)	15
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)	16
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)	17
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational definition)	17
1.8 รูปแบบการวิจัย (Research design)	18
1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ	18
1.10 ข้อพิจารณาทางด้านจริยธรรม (Ethical consideration)	19
1.11 ข้อจำกัดของการวิจัย (Limitation)	20
1.12 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected benefit and application)	21
1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems)	21

บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	23
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	32
3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)	32
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)	32
3.3 เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sampling technique)	34
3.4 การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)	34
3.5 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)	35
3.6 จำนวนหรือขนาดตัวอย่างที่ใช้ศึกษา (Sample size)	37
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)	38
บทที่ 4 ผลการศึกษา	40
4.1 รายละเอียดข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่เกิดผลข้างเคียงทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มิน (Metformin Intolerance) และผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่เกิดผลข้างเคียงทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มิน (Metformin tolerance)	40
4.2 ความสัมพันธ์ระหว่าง Single nucleotide polymorphisms (SNPs) กับผลข้างเคียงทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มิน (Metformin Intolerance)	44
4.3 ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์ Metformin Intolerance	49
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ	52
5.1 อภิปรายผล	52
5.2 สรุปผลการวิจัย	60
5.3 ข้อเสนอแนะ	60
รายการอ้างอิง	62
ภาคผนวก	
ภาคผนวก ก : แบบฟอร์มการบันทึกข้อมูลผู้ป่วยในงานวิจัย (Case record form)	67
ภาคผนวก ข : ข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย	71
ภาคผนวก ค : หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย	77
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	80

สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 1	แสดงการศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 ในแต่ละตำแหน่งและความถี่ของอัลลีลที่ผิดปกติ	25
ตารางที่ 2	แสดงรายละเอียดข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	42
ตารางที่ 3	แสดงผลข้างเคียงทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มินในกลุ่ม metformin intolerance	43
ตารางที่ 4	แสดงขนาดยาเมทฟอร์มินที่ใช้ในกลุ่ม metformin intolerance	44
ตารางที่ 5	แสดงตารางเปรียบเทียบความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 ที่ตำแหน่ง rs628031, rs1867351, rs12208357, และ rs72552763 ในผู้ป่วยกลุ่ม metformin intolerance กับผู้ป่วยกลุ่ม metformin tolerance	46
ตารางที่ 6	แสดงการเปรียบเทียบจีโนไทป์ที่ตำแหน่ง rs628031 ในรูปแบบ (model) ในลักษณะ co-dominant model, allele model, dominant model และ recessive model ในผู้ป่วยกลุ่ม metformin intolerance และกลุ่ม metformin tolerance	48
ตารางที่ 7	แสดงปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิด metformin intolerance วิเคราะห์แบบ univariate logistic regression	50
ตารางที่ 8	แสดงปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิด metformin intolerance วิเคราะห์แบบ multivariate logistic regression	50
ตารางที่ 9	แสดงลักษณะจีโนไทป์และอัลลีลกับขนาดยาเมทฟอร์มินตอนที่เกิดผลข้างเคียงของทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มิน หรือขณะที่วินิจฉัย metformin intolerance	51

ตารางที่ 10	แสดงการเปรียบเทียบงานวิจัยที่เกี่ยวกับความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 ที่ตำแหน่ง rs628031 กับผลข้างเคียงทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มิน	55
ตารางที่ 11	แสดงการเปรียบเทียบงานวิจัยที่เกี่ยวกับลักษณะจีโนไทป์ของ OCT1 ตำแหน่ง rs628031 ที่สัมพันธ์กับผลข้างเคียงทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มิน	56



สารบัญรูปภาพและแผนภูมิ

	หน้า
รูปที่ 1	แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยาเมทฟอร์มิน 8
รูปที่ 2	แสดงกลไกของการทำงานของยาเมทฟอร์มินและการเกิดภาวะ metformin intolerance 11
รูปที่ 3	แสดงโปรตีนขนส่งชนิด cation-selective ของยาเมทฟอร์มินที่เซลล์เยื่อบุลำไส้ 12
รูปที่ 4	แสดง OCT1 เป็นโปรตีนขนส่งหลักในการขนส่งยาเมทฟอร์มินจากด้าน luminal surface ออกไปทางด้าน basolateral surface และผลจากความผิดปกติทางความหลากหลายทางพันธุกรรม (single nucleotide polymorphism) ที่ทำให้ OCT1 ทำงานน้อยลง 15
รูปที่ 5	แสดงภาพจำลองโมเลกุลโปรตีนของ Organic cation transporter ในมนุษย์และความหลากหลายทางพันธุกรรมที่แตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ 23
รูปที่ 6	แสดงกลไกของ metformin intolerance หากใช้ยากลุ่ม cation transporter-inhibiting drugs ร่วมด้วย 31
รูปที่ 7	แผนภูมิแสดงจีโนไทป์และความถี่อัลลีลที่ตำแหน่ง rs628031 47
รูปที่ 8	แผนภูมิแสดงสัดส่วนของจีโนไทป์ AA AG และ GG ของความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 ที่ตำแหน่ง rs628031 ในผู้ป่วยกลุ่ม metformin intolerance และ metformin tolerance 47
รูปที่ 9	แผนภูมิแสดงเปรียบเทียบสัดส่วนของจีโนไทป์และอัลลีลของความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 ที่ตำแหน่ง rs628031 ในผู้ป่วยกลุ่ม case และ control ในการศึกษาของ Zhou และการศึกษานี้ 57

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

AMPK	AMP-activated protein kinase
CHT	Choline transporter
DPP4	Dipeptidyl peptidase-4
GI	Gastrointestinal
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
GoDARTS	Genetics of Diabetes and Audit Research Tayside Study
HbA1C	Glycosylated hemoglobin
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein
OCT	Organic cation transporter
OR	Odd ratio
PMAT	Plasma membrane monoamine transporter
SERT	Serotonin transporter
SNP	Single Nucleotide Polymorphism

บทที่ 1

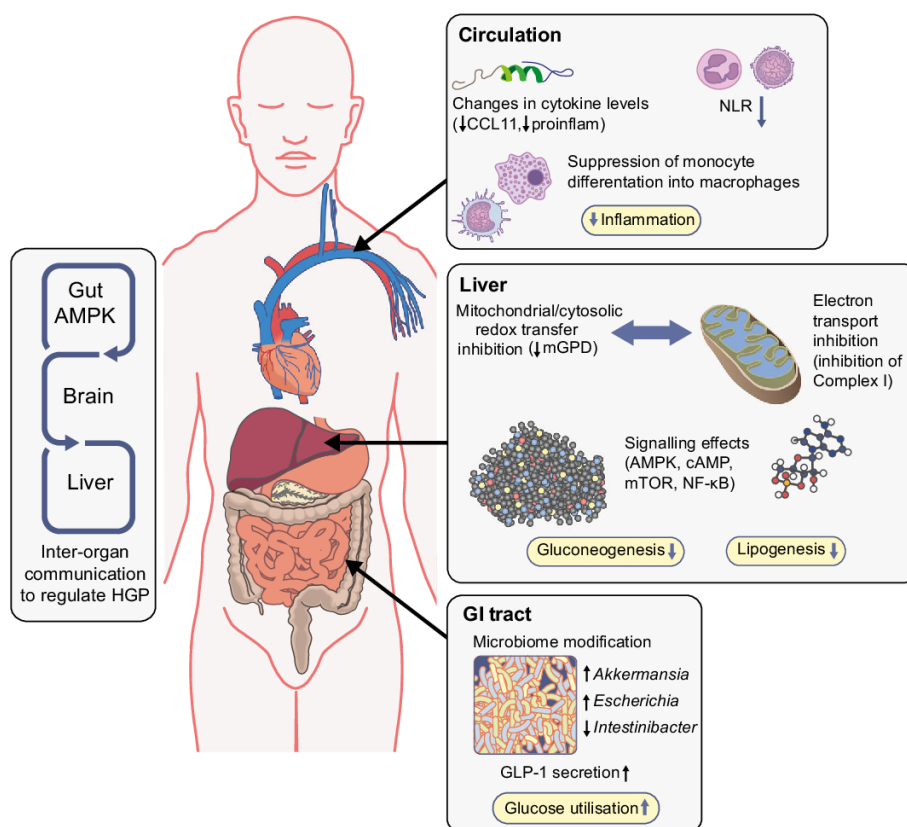
บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

ปัจจุบันยาเมทฟอร์มิน (metformin) ถือเป็นยาหลักสำหรับการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เนื่องจากสามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดโดยไม่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลต่ำ (hypoglycemia) กลไกการออกฤทธิ์ของยาเมทฟอร์มินประกอบด้วย (1, 2)

- ลดขบวนการสร้างน้ำตาลที่ตับ (hepatic gluconeogenesis) โดยออกฤทธิ์กระตุ้น AMP-activated protein kinase
- เพิ่มการใช้น้ำตาลกลูโคสภายในทางเดินอาหาร (glucose utilization) โดยกระตุ้นการหลั่ง glucagon-like peptide-1 (GLP-1) และเปลี่ยนแปลงชนิดของจุลินทรีย์ภายในลำไส้ (microbiome modification)
- ลดกระบวนการอักเสบของเนื้อเยื่อ ได้แก่ เนื้อเยื่อไขมัน หลอดเลือด และเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ โดยลดการสร้างไซโตไคน์ (cytokine)

ด้วยกลไกดังกล่าวข้างต้นดังแสดงรูปที่ 1 และรูปที่ 2 ทำให้ยาเมทฟอร์มินสามารถลดระดับน้ำตาลสะสม (HbA1C) ได้ประมาณ 1-2% และมีผลดีต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งยังช่วยลดความผิดปกติอื่นซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะดื้อต่ออินซูลินด้วย เช่น ช่วยลดระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ และทำให้น้ำหนักตัวลดลง



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาเมทฟอร์มิน โดยลดขบวนการสร้างน้ำตาลที่ตับ (hepatic gluconeogenesis) และลดการสร้างไขมันที่ตับ (hepatic lipogenesis) ซึ่งออกฤทธิ์ผ่านการกระตุ้น AMP-activated protein kinase ที่ลำไส้มีการเพิ่มการใช้น้ำตาลกลูโคสภายในทางเดินอาหาร (glucose utilization) โดยกระตุ้นการหลั่ง glucagon-like peptide-1 (GLP-1) และเปลี่ยนแปลงชนิดของจุลินทรีย์ภายในลำไส้ (microbiome modification) และยาเมทฟอร์มินยังสามารถลดกระบวนการอักเสบของเนื้อเยื่อโดยลดการสร้างไซโตไคน์ (cytokine) ที่เนื้อเยื่อไขมัน หลอดเลือด และเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (รูปจาก Diabetologia (2017) 60:1577–1585 (2)) ; HGP, hepatic glucose production; mTOR, mammalian target of rapamycin; AMPK, AMP activated-protein kinase; CCL11, C-C motif chemokine 11 หรือ eotaxin-1; NLR, neutrophil to lymphocyte ratio

การศึกษาระดับ meta-analysis เกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาเมทฟอร์มินในการลดระดับน้ำตาลสะสมในเลือด (HbA1C) ทั้งในรูปแบบตัวเดียว (monotherapy) และร่วมกับยาอื่น (3, 4) ขนาดของยาเมทฟอร์มินที่ใช้ 500-3,000 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าประสิทธิภาพของการลดระดับ HbA1C แปรตามขนาดของยาที่ใช้ กลุ่มที่ใช้ขนาดยาเมทฟอร์มินมากกว่าหรือเท่ากับ 2,000 มิลลิกรัมต่อวันสามารถลด HbA1C ต่ำกว่ากลุ่มที่ใช้ขนาดยา 1,000-1,500 มิลลิกรัมต่อวัน คำแนะนำของสมาคมโรคเบาหวานของสหรัฐอเมริกา (American Diabetes Association; ADA) ปี ค.ศ.2018 ให้ใช้ยาเมทฟอร์มินชนิด intermediate release ขนาดไม่เกิน 2,000-2,550 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนสมาคมศึกษาโรคเบาหวานของทวีปยุโรป (European Association for the Study of Diabetes; EASD) แนะนำให้ใช้ได้ถึง 3,000 มิลลิกรัมต่อวัน แม้ว่าขนาดยาที่เกิน 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน อาจเพิ่มผลข้างเคียงเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร (5)

ยาเมทฟอร์มินเมื่อเข้าสู่ทางเดินอาหารประมาณร้อยละ 20 ถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็กส่วนดูโอดินัม และร้อยละ 60 ที่ส่วนเจจูนัมและไอลีเยม ส่วนที่เหลือดูดซึมที่ลำไส้ใหญ่ โดยถูกดูดซึมผ่านทาง apical แบบสองทิศทาง (bidirectional transporter) และถูกขับออกทางด้าน basolateral ของเซลล์เยื่อบุลำไส้ มีบางส่วนเคลื่อนที่ผ่านช่องทางระหว่างเซลล์ (paracellular route) ดังแสดงในรูปที่ 3

โปรตีนขนส่ง (transporter) ที่นำยาเมทฟอร์มินเข้าสู่เซลล์ผนังลำไส้ ประกอบด้วย organic cation transporter (OCT) 1–3, plasma membrane monoamine transporter (PMAT), multidrug and toxin extrusion protein (MATE) 1–2, serotonin transporter (SERT) และ high-affinity choline transporter (CHT) เป็นต้น โดยคิดเป็นสัดส่วน ดังนี้ ร้อยละ 25, 20, 20, และ 15 ตามลำดับ (6) ดังแสดงในรูปที่ 3

โปรตีนขนส่งหลักของยาเมทฟอร์มิน คือ OCT1 เป็นโปรตีนกลุ่ม solute carrier family 22 (SLC22) ยีนที่สร้างโปรตีน OCT1 คือ ยีน *SLC22A1* อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 6 (chromosome 6q26) (7) ดังนั้นหากมีความผิดปกติของยีนที่ทำให้ OCT1 ทำงานลดลงจะทำให้ยาเมทฟอร์มินคั่งในเซลล์เยื่อบุลำไส้และทางเดินอาหาร (4) ดังแสดงในรูปที่ 4

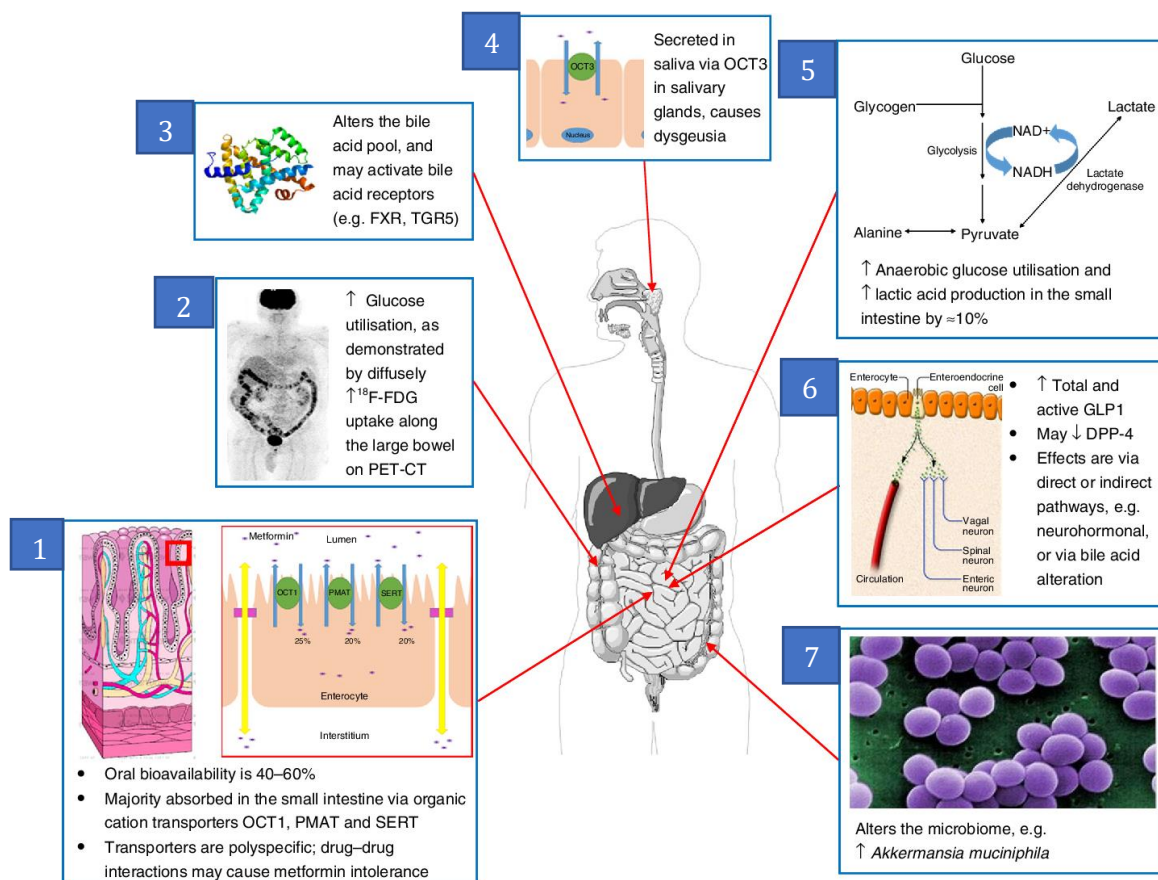
ภาวะข้างเคียงที่สำคัญของยาเมทฟอร์มิน คือ ภาวะเลือดเป็นกรดจากกรดแลคติก (lactic acidosis) ซึ่งพบในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง เนื่องจากยานี้สามารถขับถ่ายทางไตเพียงอย่างเดียว ยาเมทฟอร์มินที่คั่งภายในเซลล์เยื่อบุลำไส้ ทำให้เพิ่มขบวนการเมตะบอลิซึมของกลูโคส

แบบไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobic glucose metabolism) เกิดการสร้างกรดแลคติกมากขึ้น (2) จึงไม่น่าให้ใช้ยานี้ในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวานของสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2560 สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย และ Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) แนะนำในแนวทางเดียวกันว่าสามารถใช้ยาเมทฟอร์มินเมื่อระดับ eGFR มากกว่าหรือเท่ากับ 45 mL/min/1.73m² ควรทบทวนหรือระงับการใช้ยาหรือพิจารณาลดขนาดยาลงเมื่อระดับ eGFR น้อยกว่า 45 mL/min/1.73m² และควรหยุดการใช้ยาเมื่อระดับ eGFR น้อยกว่า 30 mL/min/1.73m²

อาการของระบบทางเดินอาหารที่เป็นผลข้างเคียงจากยาเมทฟอร์มิน ประกอบด้วย เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว อึดแน่นท้อง ปวดเกร็งท้อง รู้สึกไม่สบายท้อง เป็นต้น โดยความรุนแรงของอาการดังกล่าวขึ้นกับขนาดยาที่ใช้ (dose-dependence) จะดีขึ้นเมื่อลดขนาดยา หรือใช้ยาเมทฟอร์มินชนิดปลดปล่อยแบบชะลอ (slow-release formulation)

อาการของระบบทางเดินอาหารที่เป็นผลข้างเคียงจากยาเมทฟอร์มิน พบได้ประมาณร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วยที่รับประทานยาเมทฟอร์มิน โดยมีประมาณร้อยละ 5-10 ที่มีอาการรุนแรงจนต้องหยุดใช้ยา (8, 9) เรียกว่า metformin intolerance ดังแสดงในรูปที่ 2 ซึ่งกลไกการเกิดภาวะ metformin intolerance ประกอบด้วย (9-11)

1. ความเข้มข้นของยาภายในทางเดินอาหารสูงขึ้น เชื่อว่ากลไกหลักเกิดจากความผิดปกติของโปรตีนขนส่งบริเวณผนังลำไส้
2. การกระตุ้น enterochromaffin cells ให้หลั่งสารซีโรโทนิน (serotonin) หรือมีการลดลงของโปรตีนขนส่งซีโรโทนินผ่านทาง serotonin transporter (SERT) ทำให้สารซีโรโทนินสะสมในทางเดินอาหาร
3. การเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้ (intestinal microbiome)
4. ลดการดูดซึมกรดน้ำดี (bile acid) กลับที่ลำไส้ส่วนไอเลียม (ileum)

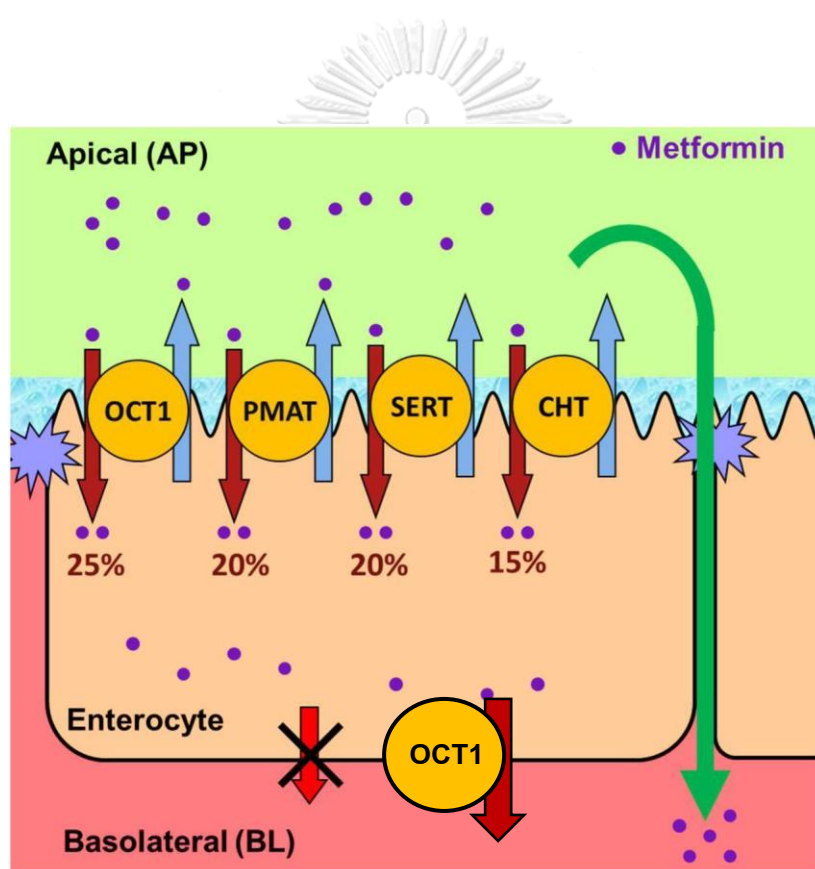


รูปที่ 2 กลไกการทำงานของยาเมทฟอร์มินและการเกิดภาวะ metformin intolerance

รูปที่ 1) ยาเมทฟอร์มินดูดซึมที่ผนังลำไส้และขนส่งผ่านทาง transporter ต่างๆ; รูปที่ 2) จากการทำ Positron Emission Tomography (PET) พบว่าที่ลำไส้มีการดูดกลับของ fluorodeoxyglucose (FDG) แสดงให้เห็นว่ายาส่วนใหญ่ออกทางลำไส้ ความเข้มข้นของยาเมทฟอร์มินในทางเดินอาหารสูงขึ้นเกิดจากความผิดปกติของโปรตีนขนส่งบริเวณผนังลำไส้ ซึ่งเชื่อว่าเป็นกลไกหลักของ metformin intolerance; รูปที่ 3) ยาเมทฟอร์มินกระตุ้นตัวรับกรดน้ำดี (bile acid) ผ่านทาง Farnesoid X receptor (FXR) มีผลทำให้เพิ่ม bile acid pool; รูปที่ 4) การรับรสเปลี่ยนแปลงไป (dysgeusia) เกิดจากที่ต่อมน้ำลายมี OCT3 ซึ่งเป็นโปรตีนขนส่งของยาเมทฟอร์มินออกมาทางน้ำลาย; รูปที่ 5) ยาเมทฟอร์มินเพิ่มขบวนการเมแทบอลิซึมของกลูโคสแบบไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobic glucose metabolism) เกิดการสร้างกรดแลคติกมากขึ้น; รูปที่ 6) ยาเมทฟอร์มินเพิ่มการหลั่ง glucagon-like peptide-1 (GLP-1) และอาจจะช่วยลดการทำงานของเอนไซม์ dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4); รูปที่ 7) มีการศึกษาพบว่าหนูที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มิน จะมีการ

เพิ่มขึ้นของแบคทีเรียในลำไส้ คือ *Akkermansia muciniphila* และมีการเพิ่มของ mucin-producing goblet cells ซึ่งช่วยเรื่องความสมดุลของกลูโคส (glucose homeostasis) และการเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้ (intestinal microbiome) เชื่อว่าเป็นกลไกหนึ่งของการเกิด metformin intolerance ; DPP4, dipeptidyl peptidase-4; FXR, farnesoid X receptor; FDG, fluorodeoxyglucose; GLP-1, glucagon-like peptide-1; OCT, organic cation transporter; PMAT, plasma membrane monoamine transporter; SERT, serotonin transporter

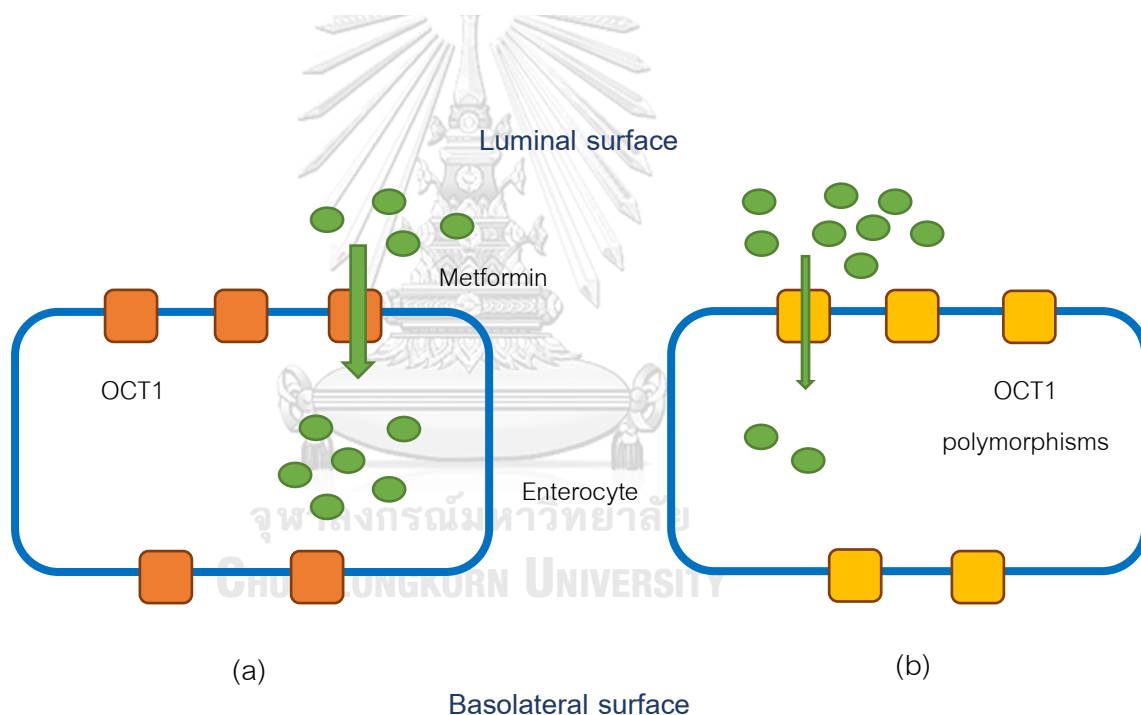
(ดัดแปลงจาก Diabetologia 2016; 59:426–435) (12)



รูปที่ 3 โปรตีนขนส่งชนิด cation-selective ของยาเมทฟอร์มินที่เซลล์เยื่อบุลำไส้ (ดัดแปลงจาก The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2015; 352:519–528) (6)

ค่านิยมของภาวะ metformin intolerance ยังไม่มีคำกำหนดชัดเจน ที่นิยามคือ คือ การเกิดภาวะข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารทำให้ต้องหยุดยาเมทฟอร์มินหรือไม่สามารถรับประทานได้ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน เช่นเดียวกับค่านิยมของภาวะ metformin tolerance คือ สามารถรับประทานยาได้ถึงขนาดที่มากกว่าหรือเท่ากับ 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน โดยที่ไม่มีอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร (13)

ส่วนปัจจัยอื่นๆ ที่อาจจะเป็นปัจจัยกวนเรื่องอาการผิดปกติของทางเดินอาหารในการศึกษานี้ได้แก่ ประวัติการใช้ยาเบาหวานกลุ่ม alpha-glucosidase inhibitors เช่น Acarbose และยากลุ่ม glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists หรือ GLP-1 analogues เช่น Liraglutide, Dulaglutide, Semaglutide หรือ Lixisenatide เป็นต้น เนื่องจากเป็นยากลุ่มที่ทำให้เกิดผลข้างเคียงของทางเดินอาหารได้เช่นกัน แต่ผ่านกลไกอื่นที่ไม่เกี่ยวกับโปรตีนขนส่ง OCT1



รูปที่ 4 (a) OCT1 เป็นโปรตีนขนส่งหลักในการขนส่งยาเมทฟอร์มินจากด้าน luminal surface ออกไปทางด้าน basolateral surface (b) หากมีความหลากหลายทางพันธุกรรม (single nucleotide polymorphism) ที่ทำให้ OCT1 ทำงานน้อยลง ยาเมทฟอร์มินจะถูกขนส่งออกไปจากทางเดินอาหารน้อยลง ทำให้เหลือความเข้มข้นของยาภายในทางเดินอาหารมากขึ้น (ดัดแปลงจาก Diabetologia 2016; 59: 426-435) (14)

เนื่องจากโปรตีนขนส่งยาเมทฟอร์มินหลัก คือ OCT1 ดังนั้นหากมีความหลากหลายทางพันธุกรรม (single nucleotide polymorphisms; SNPs) ที่ทำให้โปรตีน OCT1 ทำงานลดลง จะทำให้ระดับยาในทางเดินอาหารสูงขึ้น เกิดผลข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารตามมา หรือ metformin intolerance โดยตำแหน่ง ของตำแหน่งความหลากหลายทางพันธุกรรมที่พบบ่อยที่สุด คือ rs628031 ซึ่งทำให้กรดอะมิโนเปลี่ยนจากเมไธโอนีน (methionine) เป็น วาลีน (valine) หากมีความหลากหลายของพันธุกรรมเกิดขึ้นบนตำแหน่งนี้พบว่ามีความสัมพันธ์กับภาวะข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มินและอาจจะสัมพันธ์กับการดูดซึมยา การออกฤทธิ์ และประสิทธิภาพการรักษาของยาเมทฟอร์มิน แต่ทั้งนี้ความหลากหลายทางพันธุกรรมมีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติด้วย ส่วนความหลากหลายทางพันธุกรรมในตำแหน่งอื่นๆ ที่เคยศึกษาในชาวเอเชีย ได้แก่ ตำแหน่ง rs12208357, rs72552763 และ rs1867351

1.2 คำถามการวิจัย (Research Question)

คำถามหลัก (Primary Research Question)

ความหลากหลายของรูปแบบทางพันธุกรรมของโอสซีทีวันตำแหน่ง rs628031 สัมพันธ์กับภาวะข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารของยาเมทฟอร์มินหรือไม่ ในผู้ป่วยเบาหวานที่มาเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

คำถามรอง (Secondary Research Question)

ความหลากหลายของรูปแบบทางพันธุกรรมของโอสซีทีวันตำแหน่งอื่นได้แก่ rs12208357, rs72552763 และ rs1867351 สัมพันธ์กับภาวะข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารของยาเมทฟอร์มินหรือไม่ ในผู้ป่วยเบาหวานที่มาเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของความหลากหลายทางพันธุกรรมของโอสซีทีวันตำแหน่ง rs628031 รวมถึงตำแหน่งอื่นๆ ได้แก่ rs12208357, rs72552763 และ rs1867351 กับภาวะข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารจากการใช้ยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วยเบาหวาน

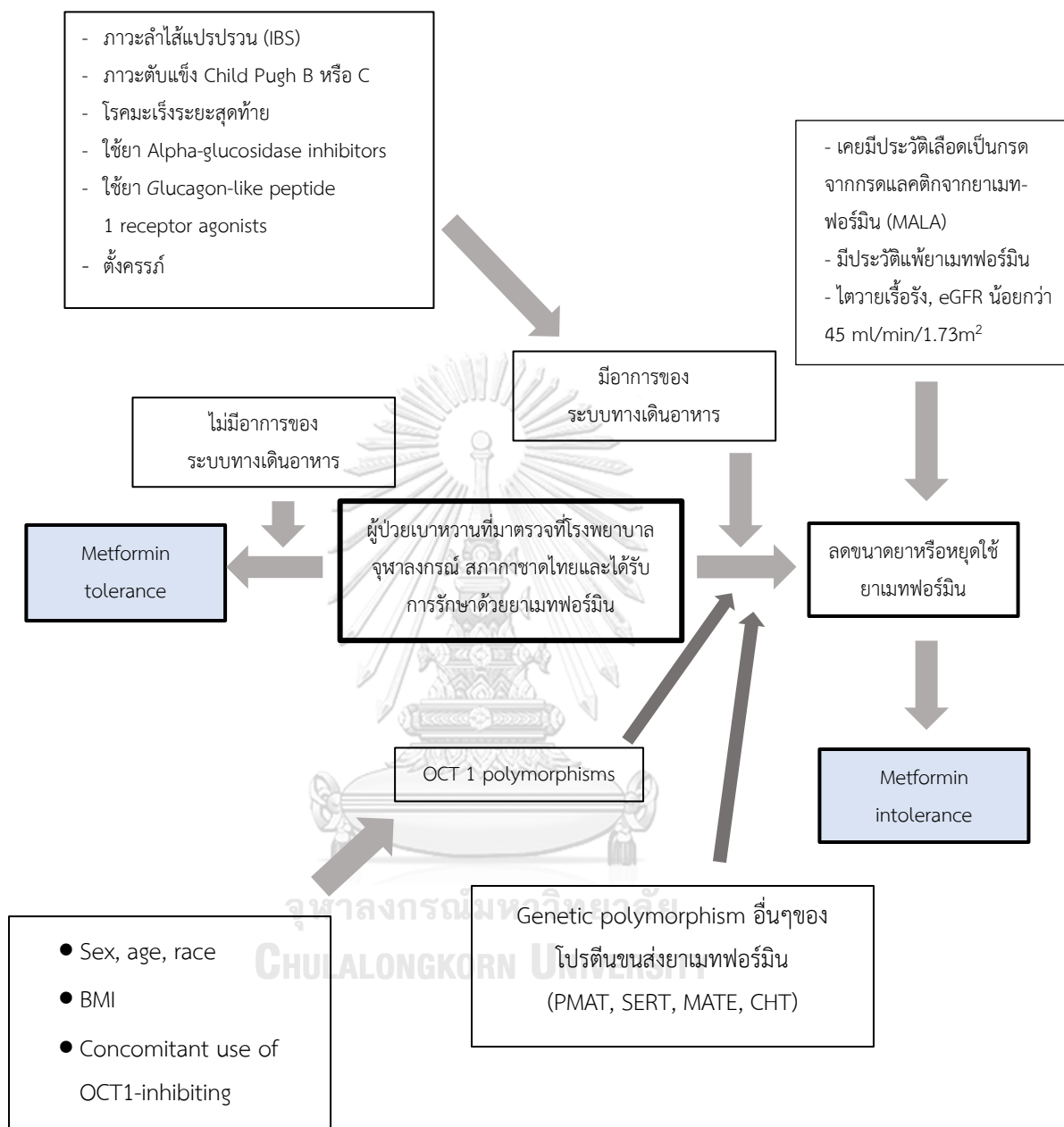
1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)

Null hypothesis : การมีความหลากหลายของรูปแบบทางพันธุกรรมของโอซีทีวันตำแหน่ง rs628031 ไม่ได้สัมพันธ์กับภาวะข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วยเบาหวาน

Alternative hypothesis : การมีความหลากหลายของรูปแบบทางพันธุกรรมของโอซีทีวันตำแหน่ง rs628031 สัมพันธ์กับภาวะข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารจากการใช้ยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วยเบาหวาน



1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



หมายเหตุ OCT=organic cation transporter; PMAT=plasma membrane monoamine transporter; SERT=serotonin transporter; MATE=multidrug and toxin extrusion protein; CHT=high-affinity choline transporter, MALA=metformin-associated lactic acidosis, IBS=irritable bowel syndrome

1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

ไม่มี

1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational definition)

- การวินิจฉัยเบาหวาน

ใช้ตามเกณฑ์ของ ADA 2018 และแนวทางเวชปฏิบัติโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2560 ได้แก่ ข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

1) การตรวจวัดระดับพลาสมากลูโคสขณะอดอาหาร (fasting plasma glucose, FPG, venous blood) มากกว่าหรือเท่ากับ 126 มก./ดล. โดยอดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมง

2) การตรวจความทนต่อกลูโคส (75 g Oral Glucose Tolerance Test, OGTT) ถ้าพบระดับพลาสมากลูโคส 2 ชั่วโมงหลังดื่มน้ำตาลมากกว่าหรือเท่ากับ 200 mg/dL ให้การวินิจฉัยเบาหวาน

3) ผู้ที่มีอาการของโรคเบาหวานชัดเจนคือ หิวน้ำบ่อย ปัสสาวะบ่อยและมาก น้ำหนักตัวลดลงโดยที่ไม่มีสาเหตุ สามารถตรวจระดับพลาสมากลูโคสเวลาใดก็ได้ ไม่จำเป็นต้องอดอาหาร ถ้ามีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 200 มก./ดล. ให้วินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน

4) ระดับน้ำตาลสะสมในเลือด (A1C) สามารถวินิจฉัยเบาหวานได้แต่ควรเป็นห้องปฏิบัติการที่ได้มาตรฐาน และได้รับการรับรองโดย NGSP (www.ngsp.org) และเทียบมาตรฐานอ้างอิงกับวิธีวัดของ DCCT (Diabetes Control and Complications Trial reference assay) โดยวินิจฉัยเมื่อระดับ HbA1C มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 6.5

- การวินิจฉัย metformin intolerance และ metformin tolerance

อ้างอิงตามการศึกษาของ GoDARTS study (13) วินิจฉัย metformin intolerance ตามเวชระเบียนที่มีการระบุว่าการหยุดการให้ยาเมทฟอร์มิน หรือมีการลดขนาดยาเมทฟอร์มินเนื่องจากเกิดผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารจนทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ขนาดยาเมทฟอร์มินได้มากกว่าหรือเท่ากับ 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน โดยผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้

อาเจียน เบื่ออาหาร ท้องเสียถ่ายเหลว ปวดท้อง แน่นท้อง หรือท้องอืด โดยมีอาการใดอาการหนึ่ง หรือมีมากกว่าหนึ่งอาการก็ได้ ส่วน metformin tolerance วินิจฉัยเมื่อผู้ป่วยเบาหวานสามารถใช้ยา เมทฟอร์มินในขนาดที่มากกว่าหรือเท่ากับ 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน โดยไม่ได้เกิดผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารดังกล่าว

- การวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงและโรคไขมันในเลือดสูง

โรคความดันโลหิตสูง คือ ภาวะที่ความดันช่วงบนมีค่าตั้งแต่ 140 มิลลิเมตรปรอทขึ้นไป และ/หรือความดันช่วงล่างมีค่าตั้งแต่ 90 มิลลิเมตรปรอทขึ้นไป หรือได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตสูงอยู่

โรคไขมันในเลือดสูง คือ ภาวะที่มีระดับคอเลสเตอรอลรวม (Total Cholesterol) สูงมากกว่า 200 มก./ดล. หรือมีระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอล (Low Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C) สูงมากกว่า 130 มก./ดล. และ/หรือมีระดับเอชดีแอล คอเลสเตอรอล (High Density Lipoprotein, HDL-C) ต่ำกว่า 40 มก./ดล.ในผู้ชาย หรือต่ำกว่า 50 มก./ดล.ในผู้หญิง และ/หรือมีระดับไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride, TG) สูงมากกว่า 150 มก./ดล. หรือได้รับการรักษาด้วยยาลดไขมันในเลือดอยู่

1.8 รูปแบบการวิจัย (Research design)

Cross-sectional analytic study

1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

1) คัดเลือกผู้ป่วยโรคเบาหวาน ที่มีประวัติได้รับยาเมทฟอร์มิน หรือเคยได้รับยาเมทฟอร์มิน และปัจจุบันเป็นผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย โดยเก็บจากทั้งสองกลุ่มตามเกณฑ์การคัดเข้าโครงการวิจัย

- กลุ่มแรกเป็นผู้ป่วย metformin tolerance
- กลุ่มที่สองเป็นผู้ป่วย metformin intolerance

โดยขออนุญาตผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ค้นหาเวชระเบียนผู้ป่วยผู้ป่วย เพื่อหาผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์คัดเข้าการวิจัย และข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับเกณฑ์การคัดออก (โครงการวิจัยเรื่อง “ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรมของยีนโอซีทีวันกับภาวะข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มินของผู้ป่วยโรคเบาหวานชาวไทย” IRB No.079/62)

2) ผู้ทำการวิจัยให้รายละเอียดกับผู้ป่วยเกี่ยวกับรายละเอียดและวิธีการทำวิจัย และให้ผู้เข้ารับการรักษาลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

3) ชักประวัติ ทบทวนเวชระเบียน บันทึกข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละรายลงในแบบเก็บข้อมูล

4) วิธีการตรวจทางพันธุกรรมใช้วิธี Direct DNA sequencing (Sanger sequencing)

5) วิเคราะห์ข้อมูลและแปลผลโดยนักวิทยาศาสตร์การแพทย์ของศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ด้านเบาหวาน ฮอริโมน และเมตาบอลิซึม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

1.10 ข้อพิจารณาทางด้านจริยธรรม (Ethical consideration)

- หลักการเคารพในบุคคล (Respect for person)

มีการให้ข้อมูลอย่างครบถ้วนและตอบคำถามข้อสงสัยจนผู้ที่ได้รับเชิญให้เข้าร่วมในการวิจัย เข้าใจเป็นอย่างดีและตัดสินใจอย่างอิสระในการให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย ผู้วิจัยจะเคารพ ความเป็นส่วนตัวและการเก็บรักษาความลับของผู้วิจัย

มีการขอความยินยอมโดยให้อิสระในการตัดสินใจ (Respect for free and informed consent) กระบวนการขอความยินยอมต้องปราศจากการบังคับขู่เข็ญ หรือ เข้าเป็นอาสาสมัครโดย ความเกรงใจ ให้ความและโอกาสในการไตร่ตรองก่อนอาสาเข้าร่วมการวิจัย ไม่ให้เงินหรือของกำนัลแก่ บุคคลจนบุคคลนั้นอาสาเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยไม่คำนึงถึงความปลอดภัยของตน ข้อมูลที่ให้กับ ผู้เข้าร่วมงานวิจัย มีความครบถ้วนตามแนวปฏิบัติสากลและใช้ภาษาที่เข้าใจได้

มีการลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร ทั้งนี้ ในใบยินยอมต้องไม่มี ข้อความที่อ้างให้ผู้วิจัยหรือสังกัดพันผิดหากเกิดอันตรายกับอาสาสมัคร และต้องไม่มีข้อความที่ให้ อาสาสมัครยกสิทธิของตนให้กับผู้วิจัย เคารพความเป็นส่วนตัว (Respect for privacy) เช่น ไม่รบกวน ร่างกาย หรือไม่ถามเรื่องส่วนตัวโดยไม่จำเป็นต่อการวิจัย เก็บรักษาความลับของอาสาสมัคร

(Respect for confidentiality) โดยการแสดงวิธีการเก็บรักษาเอกสารหรือข้อมูลของอาสาสมัคร มาตรการเก็บรักษาเอกสารหรือข้อมูลเกี่ยวกับผู้ป่วยจากบุคคลที่ไม่เกี่ยวข้อง มาตรการทำลายเอกสาร หรือข้อมูลหลังเสร็จสิ้นการวิจัย ไม่มีส่วนลบหลู่ความเชื่อ ศาสนา ประเพณีและวัฒนธรรมใด ๆ ใน โครงการวิจัยหลักการและเหตุผลที่ต้องทำวิจัย

- หลักการให้คุณประโยชน์และโทษ (Beneficence/Non-maleficence)

ได้แก่ การออกแบบวิจัยให้ได้มาซึ่งคำตอบต่อคำถามการวิจัยได้อย่างถูกต้อง (Scientific merit)

- หลักของความยุติธรรม (Justice)

ต้องไม่แบ่งแยกกลุ่มตัวอย่างตามเพศ ฐานะ เชื้อชาติ สีผิว เพื่อให้การกระจายประโยชน์และความเสี่ยงเป็นไปอย่างเที่ยงธรรม มีเกณฑ์การคัดเข้าและการคัดออกในการศึกษาอย่างชัดเจน

ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการชี้แจงเกี่ยวกับงานวิจัยโดยละเอียด ในเอกสารคำอธิบายประกอบ หนังสือยินยอม เพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจในการเข้าร่วมการศึกษาวินิจฉัยและเซ็นชื่อยินยอมใน เอกสารยินยอมรับการรักษาและเข้าร่วมโครงการวิจัย การปกปิดความลับของผู้ป่วย ทำโดยเก็บ เอกสารงานวิจัยไว้ในตู้เอกสารที่ผู้เปิดได้มีเพียงผู้ทำวิจัยและอาจารย์ที่ปรึกษางานวิจัยเท่านั้น

1.11 ข้อจำกัดของการวิจัย (Limitation)

- นิยามของ metformin-induced gastrointestinal intolerance ไม่ได้เป็นที่ยอมรับทั่วไป เนื่องจากไม่ได้มีนิยามระดับสากล การศึกษานี้อ้างอิงนิยามมาจากการศึกษาก่อนหน้านี้ (9, 13)
- การนำเวชระเบียนมาหาข้อมูลย้อนหลัง อาจได้ข้อมูลในจุดที่เกิดปัญหาจากยาเมทฟอร์มินไม่ชัดเจน เช่น แพทย์ผู้รักษาระบุรายละเอียดไว้ไม่ครบถ้วน หรือผู้ป่วยจำรายละเอียดไม่ได้ในช่วงที่ วินิจฉัย metformin intolerance (recall bias)

1.12 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected benefit and application)

- ผู้ป่วยที่เข้าร่วมจะได้รับความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับข้อดีและความสำคัญของยาเมทฟอร์มิน โดยสาเหตุหนึ่งของ metformin intolerance อาจเกี่ยวข้องกับความหลากหลายทางพันธุกรรมของโอซีทีวันในตำแหน่ง rs628031
- ถ้าพบความสัมพันธ์กันระหว่างการตรวจพบความหลากหลายทางพันธุกรรมของโอซีทีวันในตำแหน่ง rs628031 หรือตำแหน่งอื่นๆ ในอนาคตอาจนำมาใช้ในการตรวจเพิ่มเติมของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เพื่อประโยชน์ในการเฝ้าระวังผลข้างเคียงทางทางเดินอาหารจาก metformin intolerance
- หากไม่ใช้การตรวจยีนโดยตรงดังที่กล่าวไปแล้ว อาจสรุปได้ว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความหลากหลายทางพันธุกรรมของโอซีทีวันในตำแหน่ง rs628031 มีลักษณะทางคลินิกได้บ้างร่วมกัน และอาจจะนำลักษณะดังกล่าวมาเป็นตัวชี้วัดทำนายว่าบุคคลกลุ่มใดต้องเฝ้าระวังเป็นพิเศษในเรื่องผลข้างเคียงทางทางเดินอาหารจาก metformin intolerance

1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems)

- เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีนิยามของ metformin intolerance ที่ชัดเจน และยังไม่ได้มีมาตรฐานสากลว่ากำหนดปริมาณยาเท่าไรถึงเรียกว่าเป็น metformin intolerance งานวิจัยนี้ใช้นิยามตามการศึกษาของ GoDARTS study เป็นหลัก ดังที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น แก้ไขโดย นำมาปรับเพิ่มเติมให้รัดกุมขึ้น เพื่อให้แยกกลุ่มผู้ป่วย metformin intolerance และ metformin tolerance ให้ได้ชัดเจน
- เนื่องจากการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังร่วมด้วย ข้อมูลที่ได้บางส่วนอาจจะมีอคติ (information bias) เช่น แพทย์ที่ตรวจรักษาผู้ป่วยอาจจะลงรายละเอียดต่างๆ ในบริบทขณะที่วินิจฉัย metformin intolerance ไม่ครบ แก้ไขโดยซักประวัติใหม่ทุกรายร่วมกับทบทวนเวชระเบียนและฐานข้อมูลทางคอมพิวเตอร์ ในขั้นตอนบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละรายลงในแบบเก็บข้อมูล (case record form) อาจจะมีข้อมูลเดิมบางส่วนที่ผู้ป่วยจำไม่ได้ และอาจจะมียาอื่นๆ ที่รับประทานเองนอกเหนือจากการรับยาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่ไม่ได้อยู่ในฐานข้อมูลเป็นตัว

แปรกวณในการศึกษานี้ อย่างไรก็ตามข้อมูลส่วนนี้มีผลต่อการวิเคราะห์น้อยมากเนื่องจากข้อมูลส่วนใหญ่ครบถ้วน ส่วนผู้ป่วยที่มีรายละเอียดไม่ชัดเจน หรือข้อมูลกำกวม ผู้วิจัยไม่ได้นำเข้ามาในการศึกษานี้ด้วย

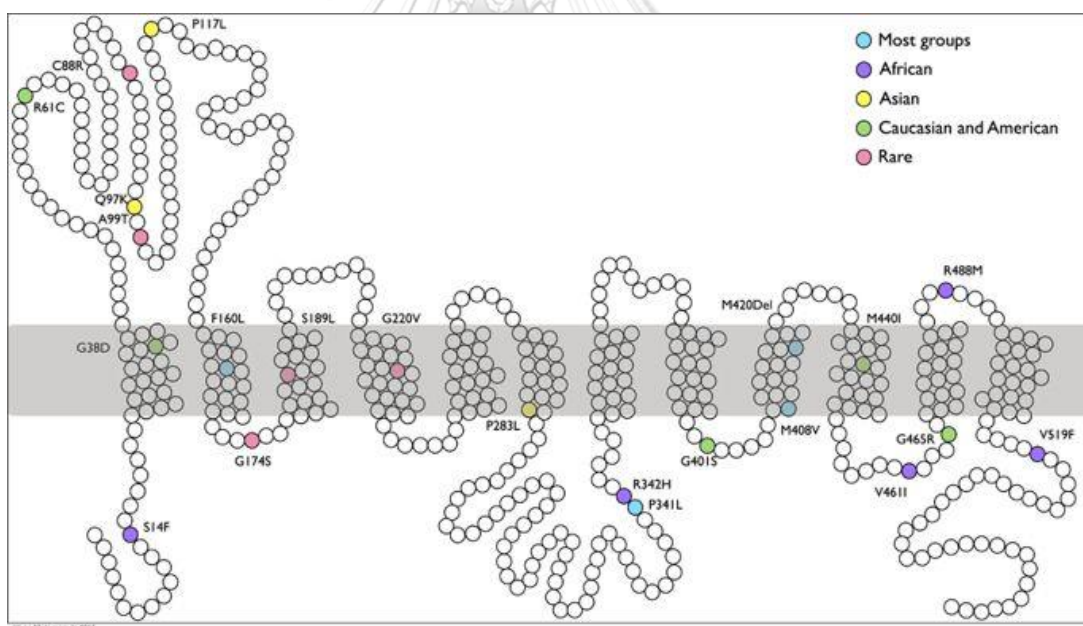


บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ยีนที่สร้าง Organic cation transporter 1 (OCT1) คือยีน *SLC22A1* ประกอบด้วย 11 exon อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 6 โดย *SLC22* family ประกอบด้วย transmembrane helices 12 segments ดังแสดงรูปที่ 5 โดยความหลากหลายทางพันธุกรรม หรือ Single Nucleotide Polymorphism (SNP) ของ OCT1 มักจะแตกต่างกันออกไปในแต่ละเชื้อชาติ



รูปที่ 5 แสดงภาพจำลองโมเลกุลโปรตีนของ Organic cation transporter ในมนุษย์และความหลากหลายทางพันธุกรรมที่แตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ โดย OCT1 ถูกสร้างมาจากยีน *SLC22A1* ในรูปนี้แสดงให้เห็นว่ามีการเปลี่ยนแปลงของโมเลกุลโปรตีนที่ 22 ตำแหน่งที่สัมพันธ์กับผลการรักษา โดยถ้ามีการเปลี่ยนกรดอะมิโน (amino-acid substitution) หรือมีการดอะมิโนที่ขาด

หาย (amino-acid deletion) มีผลทำให้โปรตีน OCT1ทำงานเปลี่ยนแปลงไป ดังนี้ 1) ตำแหน่งสัฟฟา คือ ตำแหน่งส่วนใหญ่ที่พบความผิดปกติ ได้แก่ F160L, M420del , M408V และ P341L 2) ตำแหน่งสีม่วง คือ ตำแหน่งที่พบในชาวแอฟริกา ได้แก่ S14F, R342H, V461I, R488M และ V519F 3) ตำแหน่งสีเหลือง คือ ตำแหน่งที่พบในชาวเอเชีย ได้แก่ Q97K, P117L และ P238L 4) ตำแหน่งสีเขียว คือ ตำแหน่งที่พบในชาวคอเคเซียนและอเมริกา ได้แก่ G38D, R61C, G401S, M440I และ G465R 5) ตำแหน่งสีชมพู คือ ตำแหน่งที่พบได้ไม่บ่อย ได้แก่ C88R, A99T, G174S, S189L และ G220V (ที่มา : The Pharmacogenomics Journal 2015; 15:473-87) (15)

จากการศึกษาวิจัยของ Mofo Mato EP และคณะ (16) รวบรวมการศึกษาแบบ systematic review จากเอเชียและยุโรป พบว่า organic cation transporter 1 (OCT1) หากมีการเปลี่ยนแปลงระดับพันธุกรรมที่ทำให้ OCT1 ทำงานได้ลดลงจะมีผลทำให้ระดับความเข้มข้นของยาเมทฟอร์มินในลำไส้สูงขึ้น ซึ่งพบ OCT1 polymorphisms ทั้งหมด 34 ตำแหน่ง อันเป็นสาเหตุของภาวะ metformin intolerance (12, 16-19)

การศึกษาของ T. Dujic และคณะ (20) พบว่า SNP ของ OCT1 ที่ทำงานลดลงจะเพิ่มอัตราเสี่ยงของการเกิดผลข้างเคียงทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มินประมาณ 2 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (odds ratio = 2.31, 95% confidence interval = 1.07–5.01, P = 0.034) อย่างไรก็ตาม การศึกษาส่วนใหญ่มีจุดประสงค์ดูผลของความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 ต่อการลดระดับน้ำตาลและระดับน้ำตาลสะสม (fasting plasma glucose และ HbA1C) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงการศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 ในแต่ละตำแหน่งและความถี่ของอัลลีลที่ผิดปกติ

อ้างอิงจาก	รูปแบบงานวิจัย	เชื้อชาติ (จำนวน)	ตำแหน่ง SNP	ผลการศึกษา (outcome), P-value
Population-based studies				
Dujic <i>et al.</i> (13)	Cohort study (GoDARTs)	Scotland, United Kingdom N= 2216 (Case=251, Control=1,915)	rs12208357 rs72552763	มีความสัมพันธ์กันระหว่างผลข้างเคียงทางเดิน อาหารจากยาเมทฟอร์มินและอัลลีลที่ทำงานลดลง 2 อัลลีล OR=2.41 (95%CI=1.48–3.93) P<0.001
Tarasova <i>et al.</i> (21)	Case control study	Latvian N= 246 (Case=53, Control=193)	rs628031	มีความสัมพันธ์กับผลข้างเคียงทางเดินอาหารจาก ยาเมทฟอร์มิน OR=0.38, (95%CI 0.18-0.81) P=0.012
Shikata <i>et al.</i> (22)	Cross-sectional study	Japanese N= 33 (Case=9, Control=24)	rs628031 rs1867351	rs628031 ใช้เป็น predictor ของประสิทธิภาพ ของยาเมทฟอร์มิน
Shokri <i>et al.</i> (23)	Cross-sectional study	Iranian N= 140 (Case=77, Control=63)	rs628031	ไม่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาเมทฟอร์มิน P=0.45
Becker <i>et al.</i> (24)	Cross-sectional study	Caucasian N= 102	rs628031	ไม่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาเมทฟอร์มิน P=0.47
Mahroz <i>et al.</i> (25)	Cross-sectional study	Not specify N= 108 (Case=59, Control=49)	rs72552763	มีประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลแต่ไม่ได้มี ความสามารถในการลดระดับน้ำตาลสะสม P=0.088
Hospital-based studies				
Zhou <i>et al.</i> (19)	Cohort study	Han Chinese N= 277 (Case=153,	rs628031	- rs628031 (c.1222A>G; p.Met408Val) จีโนไทป์ GG สัมพันธ์กับการลดระดับน้ำตาล

		Control=124)	rs1867351	fasting plasma glucose ได้มากกว่า ($P<0.01$) ในขณะที่จีโนไทป์ AA สัมพันธ์กับการลดระดับน้ำตาลสะสมมากกว่า ($P<0.02$) - rs1867351 (c.156T>C; p.Ser52Ser) จีโนไทป์ TT สัมพันธ์กับการลดระดับน้ำตาลสะสมมากกว่า ($P=0.02$)
Dujic <i>et al.</i> (20)	Prospective observational study	United Kingdom N= 2216 (Case=43, Control=49)	rs12208357 rs72552763	มีความสัมพันธ์กันระหว่างผลข้างเคียงทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มินและอัลลีลที่ทำงานลดลง 2 อัลลีล OR=2.31 (95%CI=1.07–5.01) P=0.034
Chen <i>et al.</i> (17)	Cross-sectional study	Japanese N= 66	rs628031	ไม่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาเมทฟอร์มิน
D Sur <i>et al.</i> (26)	Cross-sectional study	Indian N= 201	rs628031 rs1867351	rs628031 ไม่ได้เปลี่ยนแปลงการทำงานของ OCT1
Koshy <i>et al.</i> (27)	Cross-sectional study	South Indian N= 60	rs12208357	อัลลีล C สัมพันธ์กับการควบคุมเบาหวานที่แย่ลง โดยมีระดับน้ำตาลขณะอดอาหารสูงขึ้น, ระดับฮอร์โมนอินซูลินสูงขึ้น และระดับยาเมทฟอร์มินในเลือดสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ P<0.05

รายละเอียดของการศึกษาที่แสดงผลของ SNPs ในแต่ละตำแหน่งบนยีน OCT1

1) rs628031 (c. 1222A>G; p.Met408Val)

ความหลากหลายทางพันธุกรรมของตำแหน่ง rs628031 เป็นจีโนไทป์ (genotype) ที่พบได้บ่อยที่สุด พบได้ถึงร้อยละ 15-80 (ค่ามัธยฐานร้อยละ 36) โดยพบมากในชาวญี่ปุ่นและอินเดียถึงร้อยละ 80 รองลงมาเป็นชาวผิวขาว (caucasian) ซึ่งพบร้อยละ 40 จีโนไทป์นี้ทำให้เกิด missense mutation บน exon 7 ซึ่งทำให้กรดอะมิโนเปลี่ยนจากเมไทโอนีน (methionine) เป็นวาลีน (valine) หากมีความหลากหลายของพันธุกรรมเกิดขึ้นบนตำแหน่งนี้พบว่ามีความสัมพันธ์กับภาวะข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มิน

การศึกษาในประชากรจีนชาวจีนฮั่น ผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินและมีจีโนไทป์ AA จะมีค่าระดับน้ำตาลสะสมต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์ AG และจีโนไทป์ GG ตามลำดับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.02$) (19) ดังนั้นการมีความหลากหลายทางพันธุกรรมที่ตำแหน่ง rs628031 อาจจะสัมพันธ์กับการดูดซึมยาและการออกฤทธิ์ของยาเมทฟอร์มิน

การศึกษาของทางยุโรปในชาวลัตเวีย จากการศึกษาของ Tarasova และคณะ (21) ทำการศึกษา เพื่อดูความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน *SLC22A1*, *SLC22A2*, และ *SLC47A1* ซึ่งเป็นยีนที่สร้างโปรตีนขนส่งชนิด OCT1, OCT2, และ MATE1 ตามลำดับ เพื่อดูความหลากหลายทางพันธุกรรมของโปรตีนที่ขนส่งยาเมทฟอร์มินบริเวณลำไส้สัมพันธ์กับประสิทธิภาพของยาเมทฟอร์มินหรือไม่ แต่ในการศึกษานี้มีการวิเคราะห์จีโนไทป์กับผลข้างเคียงของทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มินด้วยเช่นกัน ซึ่งมีการวิเคราะห์ SNP ตำแหน่ง rs628031 ด้วย ร่วมกับตำแหน่งอื่นๆ ได้แก่ rs12208357, rs72552763, rs34059508, rs36056065, rs316019, และ rs2289669 โดยผลการศึกษาพบว่า SNP ตำแหน่ง rs628031 และ rs36056065 สัมพันธ์กับผลข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มิน ดังนั้นความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 ในลักษณะที่ทำให้โปรตีน OCT1 ทำงานได้น้อยลง ทำให้การขนส่งยาเมทฟอร์มินผิดปกติ และเกิดผลข้างเคียงระบบทางเดินอาหารในที่สุด

การศึกษาของ Shikata และคณะ (22) ศึกษาในชาวญี่ปุ่น เพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 กับการตอบสนอง (responder) และไม่ตอบสนอง

(non-responder) ต่อยาเมทฟอร์มิน ซึ่งกลุ่มที่ตอบสนองต่อยามี 24 คน และกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อยามี 9 คน ในกลุ่มที่ตอบสนองต่อยาเมทฟอร์มินพบอัลลีล A ร้อยละ 0.19 (95%CI=0.08–0.30) และอัลลีล G ร้อยละ 0.81 (95%CI=0.70–0.92) ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อยาเมทฟอร์มินพบอัลลีล A ร้อยละ 0.28 (95%CI=0.07–0.49) และอัลลีล G ร้อยละ 0.72 (95%CI=0.52–0.93) แม้จะไม่พบความแตกต่าง ก็ไม่สามารถสรุปผลได้เนื่องจากข้อจำกัด เช่น จำนวนผู้ป่วยกลุ่ม non-responder มีน้อยเกินไปและนิยามที่ใช้แยกความแตกต่างของสองกลุ่มยังไม่ชัดเจน

การศึกษาในชาวอิหร่านโดย Shokri และคณะ (23) เพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 กับกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มิน (responder) 63 คน และกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (non-responder) 77 คน โดยนิยามของกลุ่มที่ตอบสนอง คือ ระดับน้ำตาลสะสมลดลงอย่างน้อยร้อยละ 1 จากค่าตั้งต้นก่อนการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มิน แต่ละกลุ่มได้ยาเมทฟอร์มินในขนาดยาอย่างน้อย 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน ผลการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 และการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มิน โดยมี OR = 0.45, (95% CI 0.64–1.76), P= 0.45 สอดคล้องกับการศึกษาของ Becker และคณะ (24) ซึ่งทำการศึกษาในชาวเนเธอร์แลนด์

แม้ว่าผลการศึกษาแต่ละเชื้อชาติมีความขัดแย้งกัน แต่เนื่องจากตำแหน่ง rs628031 พบบ่อยในชาวเอเชีย และยังไม่เคยมีการศึกษาในคนไทยมาก่อน ประกอบกับพันธุกรรมทางโรคเมตาบอลิกของคนไทยใกล้เคียงกับชาวจีนอื่น (28) จึงเป็นที่มาของการศึกษาวิจัยฉบับนี้ที่ต้องการศึกษาดูยืนยันตำแหน่ง rs628031 เป็นหลัก

2) rs12208357(c.181C>T; p.Arg61Cys) และ rs72552763(c.1260_1262delGAT; p.Met420del)

rs12208357 (181C>T) พบประมาณร้อยละ 67-89 อยู่บน exon 1 และ rs72552763 (1258_1260 del GAT) พบประมาณร้อยละ 18-28 โดยอยู่บน exon 7

การศึกษาใน GoDARTS (13) จำนวนผู้ป่วย 2,216 คน พบว่าหากได้รับยาในกลุ่ม OCT1 inhibitors ร่วมด้วยจะยิ่งเพิ่มความเสี่ยงของผลข้างเคียงทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มินจาก 2 เท่า

เป็น 4 เท่า (OR=4.13, 95% CI=2.09–8.16, $P < 0.001$) โดยยาที่เป็น OCT1-inhibiting drugs ได้แก่ tricyclic antidepressants (TCAs), proton pump inhibitors (PPIs), alpha-adrenoreceptor antagonists, calcium-channel blockers (verapamil และ diltiazem), repaglinide, ketoconazole, morphine, antipsychotic agents, tyrosine kinase inhibitors, clopidogrel, rosiglitazone เป็นต้น งานวิจัยนี้สนับสนุนกลไกทางพยาธิวิทยาของ OCT1 และการออกฤทธิ์ของยาเมทฟอร์มิน แสดงในรูปแบบที่ 6 การศึกษานี้กลุ่มที่เป็น metformin intolerance มีประวัติการใช้ยา OCT1 inhibiting drugs ร้อยละ 47.8 และกลุ่มที่เป็น metformin tolerance มีประวัติการใช้ยา OCT1 inhibiting drugs ร้อยละ 32.7 โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) เมื่อนำมาดูในลักษณะรูปแบบของอัลลีล พบว่าจีโนไทป์ AA, AG, GG พบในกลุ่ม metformin intolerance ร้อยละ 51.7, 35.1, 13.3 ตามลำดับ ส่วน metformin tolerance พบร้อยละ 51.0, 42.5, 6.6 ตามลำดับ ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) ในรูปแบบ recessive model และเมื่อทำการวิเคราะห์แบบ logistic regression โดยมีกลุ่ม metformin intolerance 205 คนและ metformin tolerance 1,650 คน สำหรับปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับ metformin intolerance ได้แก่

- อายุที่เยอะขึ้น (OR=1.10, 95%CI=1.08–1.12, $P < 0.001$)
- เพศหญิง (OR=1.85, 95%CI=1.33–2.57, $P < 0.001$)
- การใช้ยา OCT1 inhibiting drugs (OR=1.64, 95%CI=1.20–2.25, $P = 0.002$)
- อัลลีลที่ทำงานลดลง 2 อัลลีล (OR=2.41, 95%CI=1.48–3.93, $P < 0.001$)

ส่วนปัจจัยที่ไม่สัมพันธ์กับ metformin intolerance คือ น้ำหนัก (OR=0.99, 95%CI=0.98–1.00, $P = 0.064$)

จากการศึกษาของ T. Dujic และคณะ (20) พบว่าถ้าอัลลีลทั้งสองอันของ OCT1 ทำงานลดลงจะเพิ่มโอกาสเกิดผลข้างเคียงทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มิน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีผลข้างเคียงทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มิน โดยใช้นิยามของ metformin intolerance อ้างอิงตามการศึกษาของ GoDARTS ในการศึกษาพบว่าพบจีโนไทป์ AA, AG, GG ในกลุ่มที่ไม่มีอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร ($n=49$) มีจำนวน 30, 17, 2 คน ตามลำดับ คิดเป็นร้อยละ 61.2,

34.7, 4.1ตามลำดับ ในขณะที่กลุ่มที่มีอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร (n=43) มีจำนวน 18, 20, 5 คน ตามลำดับ คิดเป็นร้อยละ 41.9, 46.5, 11.6 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.048) ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจากการศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้ OCT1 inhibiting drugs พอๆกัน คือ ร้อยละ 14 ในกลุ่มที่ไม่มีอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร และร้อยละ 16.3 ในกลุ่มที่มีอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร เมื่อวิเคราะห์ด้วย logistic regression มีเฉพาะปัจจัยเรื่องอัลลีลที่ทำงานลดลง 2 อัลลีล (จีโนไทป์ GG) ที่เพิ่มความเสี่ยงการเกิดอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร 2.31 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR= 2.31, 95%CI 1.07–5.01, P= 0.034) ส่วนปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ อายุ, เพศหญิง, และน้ำหนักพบว่าไม่สัมพันธ์กับการเกิดอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร

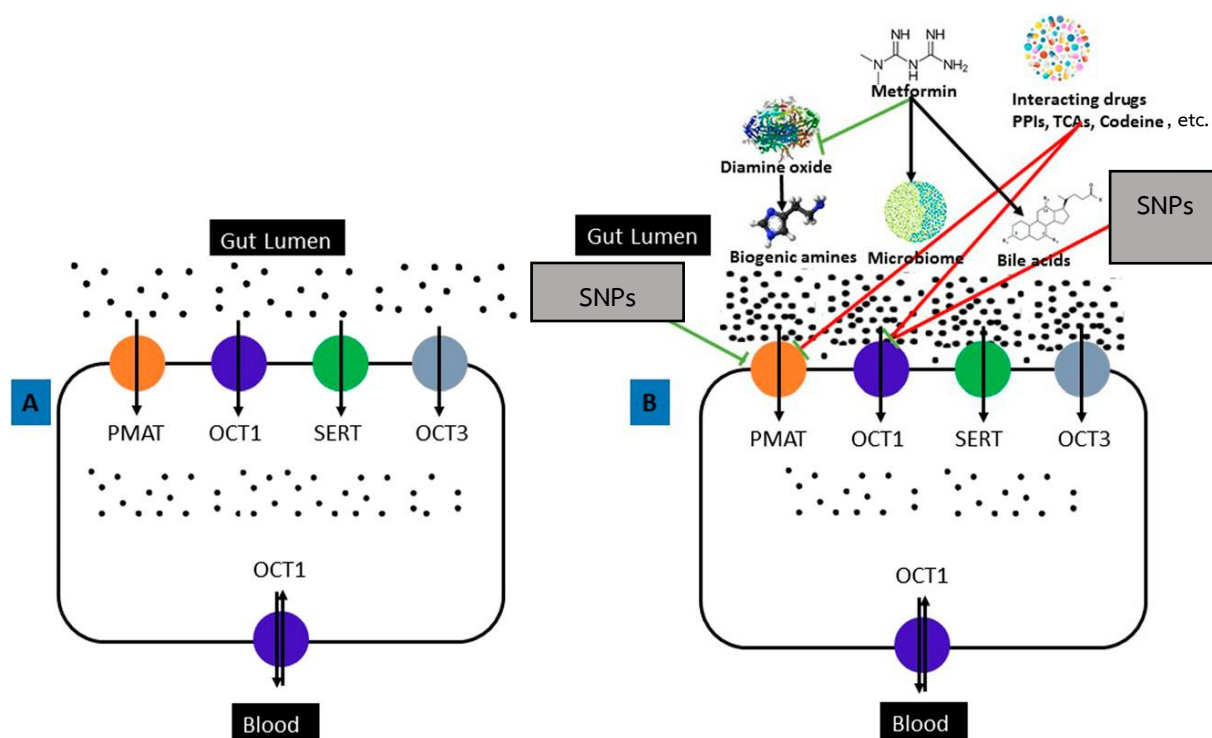
เนื่องจากการศึกษา GoDARTS เป็นการศึกษาที่น่าสนใจ ใช้ตัวอย่างผู้ป่วยจำนวนมาก นิยามชัดเจน และไม่เคยมีการศึกษาผลของ OCT1 inhibiting drugs กับความหลากหลายทางพันธุกรรมในคนไทยมาก่อน จึงนำมาเป็นแนวทางในการศึกษานี้

3) rs1867351(c.156T>C; p.Ser52Ser)

rs1867351 อยู่บน exon 1 มีผลกับกรดอะมิโนซีรีน (serine) และมีผลต่อการควบคุมระดับน้ำตาลของยาเมทฟอร์มิน โดยมีการศึกษาในประชากรชาวจีนฮั่นและชาวอินเดีย พบประมาณร้อยละ 50 และร้อยละ 27 ตามลำดับ จากการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชาวฮั่น พบว่าจีโนไทป์ T/T สัมพันธ์กับการลดระดับน้ำตาลหลังมื้ออาหารและระดับน้ำตาลสะสมมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.02) (19)

การศึกษาของ Shikata และคณะ (22) พบว่ากลุ่มที่ตอบสนองต่อยาเมทฟอร์มินมีอัลลีล T ร้อยละ 0.58 (95%CI=0.44–0.72) และมีอัลลีล C ร้อยละ 0.42 (95%CI=0.28–0.56) ขณะที่กลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อยาเมทฟอร์มินมีอัลลีล T ร้อยละ 0.44 (95%CI=0.21–0.67) และมีอัลลีล C ร้อยละ 0.56 (95%CI=0.33–0.79)

จากการศึกษาข้างต้นพบว่า ในคนไทยพบความหลากหลายทางพันธุกรรมในตำแหน่ง rs1867351 จึงนำมาเป็นแนวทางในการศึกษานี้



รูปที่ 6 กลไกของ metformin intolerance รูป A) ยาเมทฟอร์มินถูกดูดซึมที่บริเวณลำไส้โดยผ่าน cation transporters เช่น OCT1, PMAT, SERT และ OCT3; รูป B) ระดับยาเมทฟอร์มินในทางเดินอาหารเพิ่มมากขึ้นหากใช้ยากลุ่ม cation transporter-inhibiting drugs ร่วมด้วย เช่น proton pump inhibitor (PPI), Tricyclic antidepressant (TCA) และ codeine (ดัดแปลงจาก Diabetes Care 2019; 42: 1027-1033) (9)

การศึกษาหาความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 ยังไม่มีรายงานในประเทศไทยมาก่อนหน้านี้ การศึกษานี้ถือเป็นการศึกษาแรกและผลการศึกษาที่ได้จากงานวิจัยนี้อาจนำไปประยุกต์ใช้ทางคลินิกของผู้ป่วยเบาหวานเพื่อเป็นข้อมูลทำนายเบื้องต้นได้ว่าผู้ป่วยกลุ่มใดมีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มิน หรือ gastrointestinal intolerance to metformin ในอนาคตได้

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

เป็นการวิจัยแบบ Cross-sectional analytic study

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

ประชากรศึกษา(population) และตัวอย่าง (sample)

ประชากร (Population) ผู้ป่วยเบาหวานทุกชนิด

ประชากรเป้าหมาย (Target population) ผู้ป่วยเบาหวานทุกชนิด สัญชาติไทย และได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มิน

ประชากรตัวอย่าง (Sample population) ผู้ป่วยเบาหวานทุกชนิด สัญชาติไทย และได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินที่มาเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกประชากรและตัวอย่าง

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

1. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน
2. อายุมากกว่า 30 ปี ทั้งเพศหญิงและชาย
3. ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มิน (เคยได้รับประทานหรือกำลังรับประทานอยู่)

3.1) Metformin tolerance เข้าเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่ง (9, 13) ดังต่อไปนี้

- สามารถรับประทานยาเมทฟอร์มินได้ในขนาดที่มากกว่าหรือเท่ากับ 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน โดยที่ไม่มีภาวะข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร

- ผู้ป่วยเบาหวานที่มีประวัติได้ยาเมทฟอร์มินด้วยขนาดใดก็ตามแล้วเกิดภาวะข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารจนหยุดยาหรือลดขนาดยา แล้วภายหลังสามารถรับประทานได้ในขนาดที่มากกว่าหรือเท่ากับ 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน โดยที่ไม่มีภาวะข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร

3.2) Metformin intolerance เข้าเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

- เคยได้ยาเมทฟอร์มินไม่ว่าขนาดใดก็ตาม แล้วต้องหยุดการให้ยาเนื่องจากเกิดภาวะข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารจนไม่สามารถทนได้ภายใน 6 เดือนแรกหลังได้รับยาเมทฟอร์มิน โดยมีอาการดังต่อไปนี้อย่างน้อย 1 อาการ ได้แก่

- คลื่นไส้ และ/หรือ อาเจียน
- เบื่ออาหาร
- ท้องเสียถ่ายเหลว
- ปวดท้อง
- แน่นท้อง
- ท้องอืด

- มีประวัติได้ยาเมทฟอร์มินในขนาดยาที่มากกว่าหรือเท่ากับ 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน แล้วเกิดภาวะข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร มีอาการ จนต้องลดขนาดยา โดยหลังจากลดขนาดยาแล้วอาการทางระบบอาหารดังกล่าวดีขึ้น

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกรับจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยหยุดยาหรือถูกปรับลดขนาดยาเมทฟอร์มินเนื่องจากเหตุผลอื่นที่ไม่ใช่ผลข้างเคียงทางเดินอาหาร หรือมีข้อห้ามในการใช้ยาเมทฟอร์มิน เช่น มีประวัติภาวะกรดแลคติกคั่ง, ภาวะขาดวิตามินบี 12 หรือค่าการทำงานของไตบกพร่องโดยระดับ eGFR น้อยกว่า 45

ml/min/1.73m² โดยวิธีคำนวณแบบ Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (29) เป็นต้น

2. ผู้ป่วยที่ต้อกระจก
3. ผู้ป่วยที่มีโรคเมร็งระยะสุดท้าย
4. ผู้ป่วยที่มีโรคลำไส้แปรปรวน (irritable bowel syndrome)
5. ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ Child Pugh classification B และ C
6. ผู้ป่วยไม่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา
7. ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง (Acquired Immune Deficiency Syndrome)

3.3 เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sampling technique)

Consecutive technique คือ เลือกผู้ป่วยทุกรายที่เข้าเกณฑ์การศึกษา

3.4 การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

เก็บข้อมูลของผู้ร่วมวิจัยโดยใช้แบบบันทึก (Record form) ซึ่งประกอบด้วย

1. ข้อมูลทั่วไปทางคลินิกของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย (body mass index : BMI หน่วยเป็นกิโลกรัม/เมตร²) ยาเบาหวานที่ใช้ ทั้งยาแบบรับประทานและยาฉีดอินซูลิน ประวัติโรคประจำตัวต่างๆ ประวัติการใช้ยากกลุ่ม OCT1-inhibiting drugs รายละเอียดของการใช้ยาเมทฟอร์มิน และผลข้างเคียงของระบบทางเดินอาหาร
2. ข้อมูลเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับผลทางห้องปฏิบัติการชีวภาพ ได้แก่ Fasting plasma glucose (mg/dL), HbA1C (%), Lipid profile (Total cholesterol, LDL, HDL, Triglyceride) ในหน่วย mg/dL, Creatinine (mg/dL), Creatinine clearance; GFR (CKD-EPI formula) ในหน่วย ml/min/1.73m²

3.5 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

1) คัดเลือกผู้ป่วยโรคเบาหวาน ที่ได้รับยาเมทฟอร์มินและปัจจุบันเป็นผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย โดยเก็บจากทั้งสองกลุ่มตามเกณฑ์การคัดเลือกโครงการวิจัย

- กลุ่มแรกเป็นผู้ป่วย metformin tolerance
- กลุ่มที่สองเป็นผู้ป่วย metformin intolerance

โดยขออนุญาตผู้อำนวยการโรงพยาบาลค้นหาเวชระเบียนผู้ป่วยผู้ป่วยเพื่อหาผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์คัดเลือกการวิจัย และข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับเกณฑ์การคัดออก

2) ผู้ทำการวิจัยให้รายละเอียดกับผู้ป่วยเกี่ยวกับรายละเอียดและวิธีการทำวิจัย และให้ผู้เข้ารับการรักษาลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย (informed consent)

3) ชักประวัติ ทบทวนเวชระเบียน บันทึกข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละรายลงในแบบเก็บข้อมูล (case record form)

4) วิธีการตรวจใช้ Direct DNA sequencing (Sanger sequencing) ปฏิบัติตามขั้นตอน ดังนี้

4.1 การเจาะเลือดใช้หลอด EDTA จำนวน 1 หลอด ปริมาณ 3 มิลลิลิตร โดยนำมาปั่นแยก plasma ด้วยเครื่องปั่นเหวี่ยง ที่ความเร็ว 3,000 รอบ/นาที เป็นเวลา 10 นาที เพื่อเก็บเม็ดเลือดขาว และเก็บที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส เพื่อรอตรวจ *SLC22A1* gene ตำแหน่ง rs628031 รวมไปถึงตำแหน่งอื่นๆ ได้แก่ rs1867351, rs12208357 และ rs72552763

4.2 ทำการตรวจ *SLC22A1* ตำแหน่ง rs628031 รวมไปถึงตำแหน่งอื่นๆ ได้แก่ rs1867351, rs12208357 และ rs72552763

4.3 สกัด DNA จากเม็ดเลือดขาวโดยใช้ชุดสกัดสำเร็จรูปของ QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN GmbH, Hilden, Germany)

4.4 วัดปริมาณ DNA ที่ได้ด้วยเครื่อง Nano drop ที่ความยาวคลื่น 260 นาโนเมตร

4.5 เพิ่มปริมาณ DNA ของยีน *SLC22A1* ตำแหน่ง rs628031 รวมไปถึงตำแหน่งอื่นๆ ได้แก่ rs1867351, rs12208357 และ rs72552763 โดยวิธี Polymerase Chain Reaction (PCR) จำนวน 40 รอบ ซึ่งมีขั้นตอนดังนี้

- Denaturation : ใช้อุณหภูมิ 94°C เป็นเวลา 5 นาที
 - Primer annealing : ใช้อุณหภูมิ 60°C เป็นเวลา 1 นาที โดยใช้สาย DNA ขนาดสั้น (primer) คือ
 - SLC22A1 เอกซอน 1 F: 5'CTTTTCAAAGATCTCTGAGG 3'
 - SLC22A1 เอกซอน 1 R: 5'ATAGTTCTGGGAGAAGCCAG 3'
 - SLC22A1 เอกซอน 7 F: 5'CCCTTCTAGGACACTCTTTC 3'
 - SLC22A1 เอกซอน 7 R: 5'ATGGGGTTTCACCATGTTGG 3'
 - Primer extension: ใช้อุณหภูมิ 72°C เป็นเวลา 1.30 นาที
- โดยใช้ Primer ยี่ห้อ Integrated DNA Technologies (IDT) สั่งนำเข้าจากประเทศ สิงคโปร์

4.6 ตรวจสอบผลผลิตจากการทำ PCR ด้วยวิธี Gel Electrophoresis โดยใช้ 1% agarose gel

โดยตั้งแต่ขั้นตอนสกัด DNA จากเลือดจนถึงขั้นตอน Gel Electrophoresis ดำเนินการที่ ห้องปฏิบัติการศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ด้านเบาหวาน ฮอร์โมนและเมตาบอลิซึม โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย (Excellence Center in Diabetes, Hormone and metabolism, King Chulalongkorn Memorial Hospital) โดยนักวิทยาศาสตร์การแพทย์

4.7 ตรวจหาลำดับเบส (Sequencing) ที่บริษัท First BASE Laboratories Sdn Bhd ประเทศมาเลเซีย

5) วิเคราะห์ข้อมูลและแปลผลโดยนักวิทยาศาสตร์การแพทย์ของศูนย์เบาหวานฯ

3.6 จำนวนหรือขนาดตัวอย่างที่ใช้ศึกษา (Sample size)

ลักษณะทางพันธุกรรมหรือความหลากหลายทางพันธุกรรมของภาวะเมตาบอลิก (metabolic syndrome) ของชาวไทยมีความใกล้เคียงกับประชากรชาวจีนฮั่นโดยเฉพาะในเรื่องของ โรคเบาหวาน

จากการศึกษาของ Chen Z และคณะ (30) และการศึกษาของ Zhang W และคณะ (31) พบว่าการแปรผันของลำดับดีเอ็นเอชนิดที่มีการเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์หนึ่งตัวในจีโนม (single

nucleotide polymorphism , SNP) ของยีนที่สร้าง Potassium voltage-gated channel (KCNQ1) พบว่าการมี SNP ของยีนตำแหน่ง rs2237892 สัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงของเบาหวานชนิดที่ 2 ในประชากรชาวจีนฮั่น ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Plengvidhya N และคณะ (28) ในประเทศไทยที่พบว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน KCNQ1 ตำแหน่ง rs2237892 สัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในประชากรไทยเช่นกัน

ดังนั้นจากการศึกษาข้างต้น สามารถสร้างสมมติฐานได้ว่าลักษณะทางพันธุกรรมหรือความหลากหลายทางพันธุกรรมของชาวไทยมีความใกล้เคียงกับประชากรชาวจีนฮั่นโดยเฉพาะในเรื่องของโรคเบาหวาน จึงนำมาใช้อ้างอิงหาขนาดตัวอย่างในการศึกษาวิจัยนี้ โดยจากการศึกษาของ Zhou Y และคณะ (19) ที่ศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน OCT1 ตำแหน่ง rs628031 ในชาวจีนฮั่นพบว่ามีความถี่ของจีโนไทป์ในกลุ่มที่เป็นเคสร้อยละ 43.1 และในกลุ่มควบคุมร้อยละ 8.1

a. การคำนวณขนาดตัวอย่างกลุ่มผู้ป่วย

$$n_1 = \frac{(z_{\alpha/2} \sqrt{\pi(1-\pi)(\lambda+1)\lambda} + z_{\beta} \sqrt{\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)/\lambda})^2}{(\pi_1 - \pi_2)^2}$$

$$\pi = (\pi_1 + \lambda\pi_2)/(1 + \lambda)$$

$$\lambda = n_2 / n_1$$

n_1 = ขนาดตัวอย่างของกลุ่ม 1 (metformin intolerance)

n_2 = ขนาดตัวอย่างของกลุ่ม 2 (metformin tolerance)

π_1 = อัตราการตรวจพบความหลากหลายทางพันธุกรรมในยีนในกลุ่มที่ 1 = 40%

π_2 = อัตราการตรวจพบความหลากหลายทางพันธุกรรมในยีนในกลุ่มที่ 2 = 10%

$$\pi = (\pi_1 + \pi_2)/2$$

$Z_{\alpha/2}$ = จุดตัดที่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ และเป็นการทดสอบแบบทิศทางเดียว = 1.96 (two tail)

Z_{β} = จุดตัดที่บอกความสามารถในการจำแนกความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ $\beta = 0.10$ (Power = ร้อยละ 90) = 1.28

λ = สัดส่วนขนาดตัวอย่างกลุ่มทดลองต่อกลุ่มควบคุม = 0.400 (ได้จาก $1/2.5$)

- α คือ Type I error = 5%
- β คือ Type II error
- Power คือ $1-\beta = 90\%$

จากการศึกษาของ Zhou Y และคณะ (19) ดังข้างต้น พบว่ามีความถี่ของจีโนไทป์ในกลุ่มที่เป็นเคสร้อยละ 43.1 และในกลุ่มควบคุมร้อยละ 8.1 จึงใช้แทนในค่า π_1 และ π_2 โดยประมาณที่ร้อยละ 40 และร้อยละ 10 ตามลำดับ

หลังจากแทนค่าในสูตรจะได้จำนวนตัวอย่าง $n/\text{group} = 42$ ดังนั้นจะต้องศึกษาในคนกลุ่มละประมาณ 42 คน (ทั้งหมด 84 คน)

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

ใช้สถิติวัดประเมินผลข้อมูลของกลุ่ม 2 กลุ่มที่มีความอิสระต่อกันในประชากรที่เป็นแบบ non-parametric ซึ่งกำหนดระดับนัยสำคัญที่ $P < 0.05$

- การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ และโรคประจำตัว โดยข้อมูลเชิงคุณภาพจะแสดงผลออกมาในลักษณะของจำนวนและร้อยละ ใช้เปรียบเทียบข้อมูลเชิงคุณภาพด้วย Chi-Square test และข้อมูลลำดับขั้นด้วย Wilcoxon Rank Sum Test (Mann-Whitney)
- การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ, ดัชนีมวลกาย, creatinine, fasting plasma glucose, HbA1C, Creatinine clearance; GFR (CKD-EPI formula) เปรียบเทียบข้อมูลเชิงคุณภาพด้วย Wilcoxon Rank Sum Test (Mann-Whitney)

- ข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงแบบปกติจะแสดงผลเป็นค่าเฉลี่ย (mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD)
- สำหรับข้อมูลต่อเนื่องที่ไม่ได้กระจายตัวแบบการแจกแจงปกติจะแสดงผลออกมาในลักษณะของค่ามัธยฐาน (median) และ ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range, IQR)
- ดูความสัมพันธ์ของ OCT1 ตำแหน่ง rs628031 กับภาวะข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วยเบาหวาน โดยใช้ Chi-square test ซึ่งกำหนดระดับนัยสำคัญที่ $P < 0.05$
- ดูพยากรณ์ความสัมพันธ์ของ OCT1 ตำแหน่งอื่นที่นอกเหนือจาก rs628031 และลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยเบาหวาน โดยใช้ Binary logistic regression ซึ่งกำหนดระดับนัยสำคัญที่ $P < 0.05$
- การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมด ทำโดยใช้โปรแกรม STATA version 15.1, College Station, TX: StataCorp LLC

บทที่ 4

ผลการศึกษา

4.1 รายละเอียดข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่เกิดผลข้างเคียงทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มิน (Metformin Intolerance) และผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่เกิดผลข้างเคียงทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มิน (Metformin tolerance)

จากข้อมูลพื้นฐานของประชากรทั้ง 2 กลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 2 จะเห็นว่า ผู้ป่วยทั้งหมด 107 คน เป็นกลุ่ม metformin intolerance 43 คน คิดเป็นร้อยละ 40.2 ของผู้ป่วยทั้งหมด และกลุ่ม metformin tolerance มี 64 คน คิดเป็นร้อยละ 59.8 ของผู้ป่วยทั้งหมด ข้อมูลพื้นฐานมีความใกล้เคียงกันในเรื่องอายุ อายุเฉลี่ย 64 ปี (P-value 0.96) ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง 83 คน คิดเป็นร้อยละ 77.6 (P-value=0.27) ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 25.4 กิโลกรัม/เมตร² (P-value=0.46) น้ำหนักเฉลี่ย 62 กิโลกรัม (P-value=0.57) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ค่าการทำงานของไตและค่าการทำงานของตับมีความใกล้เคียงกันในทั้งสองกลุ่ม มีเพียงปัจจัยเรื่องโรคความดันโลหิตสูงและโรคไขมันในเลือดสูงที่แตกต่างกันในสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value=0.04 และ 0.02 ตามลำดับ) โดยกลุ่ม metformin tolerance มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวสองโรคนี้มากกว่ากลุ่ม metformin intolerance โดยข้อมูลประชากรในสองกลุ่มมีการกระจายตัวไม่เป็นแบบปกติ (Non-normal distribution) ส่วนการใช้ยากกลุ่ม OCT1-inhibiting drugs ได้แก่ tricyclic antidepressants (TCAs), proton pump inhibitors (PPIs), alpha-adrenoreceptor antagonists, calcium-channel blockers (verapamil และ diltiazem), repaglinide, ketoconazole, morphine, antipsychotic agents, tyrosine kinase inhibitors และ clopidogrel ไม่พบการใช้ในทั้งสองกลุ่ม

สำหรับปัจจัยเรื่องยารักษาเบาหวานอื่นๆ ที่ทำให้เกิดผลข้างเคียงของระบบทางเดินอาหาร แต่ผ่านกลไกอื่นที่ไม่เกี่ยวกับโปรตีนขนส่ง OCT1 ได้แก่ ยากลุ่ม alpha-glucosidase inhibitors เช่น Acarbose ส่วน ยากลุ่ม glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists หรือ GLP-

1 analogues เช่น Liraglutide, Dulaglutide, และ Lixisenatide เป็นต้น ซึ่งพบว่าไม่ได้มีการใช้แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม โดยพบว่ายาในกลุ่ม alpha-glucosidase inhibitors มีผู้ป่วยใช้ร้อยละ 2.3 ในกลุ่ม metformin intolerance และร้อยละ 1.6 ในกลุ่ม metformin tolerance ($P=0.78$) ส่วนยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists มีผู้ป่วยใช้ร้อยละ 7 ในกลุ่ม metformin intolerance และร้อยละ 12.5 ในกลุ่ม metformin tolerance ($P=0.52$)

จำนวนผู้ป่วยที่ใช้อินซูลินในสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน มีผู้ป่วยใช้ร้อยละ 30.2 ในกลุ่ม metformin intolerance และร้อยละ 43.8 ในกลุ่ม metformin tolerance ($P=0.16$) แต่ทั้งนี้ทางผู้วิจัยไม่ได้เก็บข้อมูลเรื่องปริมาณอินซูลินที่ใช้และความสม่ำเสมอของการฉีดอินซูลิน จึงนำข้อมูลจำนวนผู้ป่วยที่ใช้อินซูลินนี้มาวิเคราะห์เรื่องประสิทธิภาพของยาเมทฟอร์มินได้ลำบาก

การไม่เห็นความแตกต่างของระดับน้ำตาลในเลือด และระดับน้ำตาลสะสมของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม เนื่องจากการรักษาผู้ป่วยทั้งกลุ่ม metformin tolerance และ metformin intolerance รักษาโดยการปรับยาต่างๆเพื่อให้ได้ระดับน้ำตาลตามเป้าหมาย และไม่ได้ใช้ยาเมทฟอร์มินเป็น monotherapy จึงนำมาประเมินประสิทธิภาพของยาเมทฟอร์มินแบบการศึกษาก่อนหน้านี้ไม่ได้ (19)

มีผู้ป่วยกลุ่ม metformin intolerance หนึ่งรายซึ่งมีจีโนไทป์ AG ที่ตำแหน่ง rs628031 รับประทานยาเมทฟอร์มินที่ออกฤทธิ์แบบทันที (immediate-release) 500 มิลลิกรัมต่อวัน แล้วมีอาการท้องเสีย ถ่ายเหลว จนต้องหยุดการใช้ยา จึงเปลี่ยนเป็น Metformin ER (extended-release) หรือรูปแบบยาปลดปล่อยแบบชะลอ ในขนาด 500 มิลลิกรัมต่อวัน โดยไม่เกิดอาการของระบบทางเดินอาหาร สามารถรับประทานได้จนถึงปัจจุบัน ซึ่งอธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของยาเมทฟอร์มินได้ว่า อาการท้องเสีย ถ่ายเหลว ดังกล่าวอาจจะเกิดจากความเข้มข้นของเมทฟอร์มินในทางเดินอาหารสูงขึ้น จากความผิดปกติของโปรตีนขนส่งบริเวณผนังลำไส้

ตารางที่ 2 แสดงรายละเอียดข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

	ทั้งหมด (N=107)	Metformin Intolerance (N=43)	Metformin Tolerance (N=64)	P-value
อายุ (ปี)	64 (52-71)	62 (50- 72)	64 (53-69)	0.96
เพศ, n(%)				0.27
ชาย	24 (22.4)	12 (27.9)	12 (18.8)	
หญิง	83 (77.6)	31 (72.1)	52 (81.3)	
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร ²)	25.4 (22.8-28.6)	25.2 (22.9-27.1)	25.4 (22.4-29.4)	0.46
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	62 (54-75)	60 (53.7-73.5)	63.9 (54.2-75)	0.57
โรคความดันโลหิตสูง, n(%)	74 (69.2)	25 (58.1)	49 (76.6)	0.04
โรคไขมันในเลือดสูง, n(%)	88 (82.2)	31 (72.1)	57 (89.1)	0.02
การใช้ยาในกลุ่ม OCT1- inhibiting medication	0	0	0	NA
มีประวัติใช้ยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists ร่วมด้วย	11 (10.3)	3 (7)	8 (12.5)	0.52
มีประวัติการใช้ยาในกลุ่ม Alpha-glucosidase inhibitors ร่วมด้วย	2 (1.9)	1 (2.3)	1 (1.6)	0.78
การใช้ยาอินซูลิน	41 (38.3)	13 (30.2)	28 (43.8)	0.16
ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ				
FPG; mg/dL	136 (113-159)	131 (105-163)	137 (118-159)	0.70
HbA1C; %	7.3 (6.5-8.4)	6.9 (6.3-8.1)	7.5 (6.6-8.4)	0.22
Creatinine; mg/dL	0.7 (0.6-0.9)	0.8 (0.6-1)	0.7 (0.6-0.9)	0.13
eGFR; mL/min/1.73 m ²	81 (70-95)	80 (69-93)	82 (70-96)	0.58
AST; U/L	20 (17-24)	20 (17-25)	20 (18-24)	0.79
ALT; U/L	23 (16-30)	22 (16-30)	23 (16-30)	0.92

หมายเหตุ ข้อมูลเพศ โรคประจำตัว และจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยาต่างๆ รายงานเป็น n (%) และเปรียบเทียบสองกลุ่มด้วยวิธี chi-square ส่วนข้อมูลอายุ ดัชนีมวลกาย น้ำหนัก และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ รายงานเป็น median (IQR) และเปรียบเทียบสองกลุ่มด้วยวิธี Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test ; eGFR, mL/min/1.73 m² คำนวณโดยวิธี CKD-EPI Creatinine Equation; GLP-1=Glucagon-like peptide-1, FPG= fasting plasma glucose, HbA1C= glycated hemoglobin, NA=not available

สำหรับกลุ่ม metformin intolerance อาการผลข้างเคียงทางเดินอาหารส่วนใหญ่จะมีอาการท้องเสีย ถ่ายเหลว ร้อยละ 62.8 รองลงมาจะมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนและท้องอืด ซึ่งมีร้อยละ 39.5, 18.6, และ 4.7 ตามลำดับ ดังแสดงตารางที่ 3 ผู้ป่วยแต่ละคนอาจจะมีอาการดังกล่าวมากกว่าหนึ่งอาการก็ได้ โดยขนาดยาเมทฟอร์มินที่ใช้แล้วส่งผลให้เกิดอาการข้างเคียงโดยเฉลี่ยจะอยู่ที่ขนาด 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน (500-2,000 มิลลิกรัมต่อวัน) คนไข้บางส่วนจำเป็นต้องหยุดการใช้ยาเนื่องจาก

ทนผลข้างเคียงไม่ไหว แต่ในผู้ป่วยบางส่วนยังสามารถใช้ยาต่อได้แต่ต้องลดขนาดยาลง ส่วนใหญ่ใช้ยาเมทฟอร์มินได้ที่ขนาดยาเฉลี่ย 850 มิลลิกรัมต่อวัน ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 3 แสดงผลข้างเคียงทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มินในกลุ่ม Metformin Intolerance (N=43)

ผลข้างเคียงทางเดินอาหาร	จำนวนผู้ป่วย, N (%)
คลื่นไส้	17 (39.5)
อาเจียน	8 (18.6)
ท้องเสีย ถ่ายเหลว	27 (62.8)
ท้องอืด	2 (4.7)

หมายเหตุ ผู้ป่วยรายนั้นๆอาจจะมีมากกว่าหรือเท่ากับ 1 อาการ

ตารางที่ 4 แสดงขนาดยาเมทฟอร์มินที่ใช้ในกลุ่ม Metformin Intolerance (N=43)

ขนาดยาเมทฟอร์มิน	N=43
ขนาดยาเมทฟอร์มินที่ใช้แล้วเกิดผลข้างเคียง (มิลลิกรัมต่อวัน)	
Mean (SD)	1,259.3 (604.3)
Median (IQR)	1,000 (500-2,000)
Min, max	500, 2,000
ขนาดยาเมทฟอร์มินที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน (มิลลิกรัมต่อวัน)	
Mean (SD)	610.5 (477.8)
Median (IQR)	850 (0-1,000)
Min, max	0, 1,500

4.2 ความสัมพันธ์ระหว่าง Single nucleotide polymorphisms (SNPs) กับผลข้างเคียงทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มิน (Metformin Intolerance)

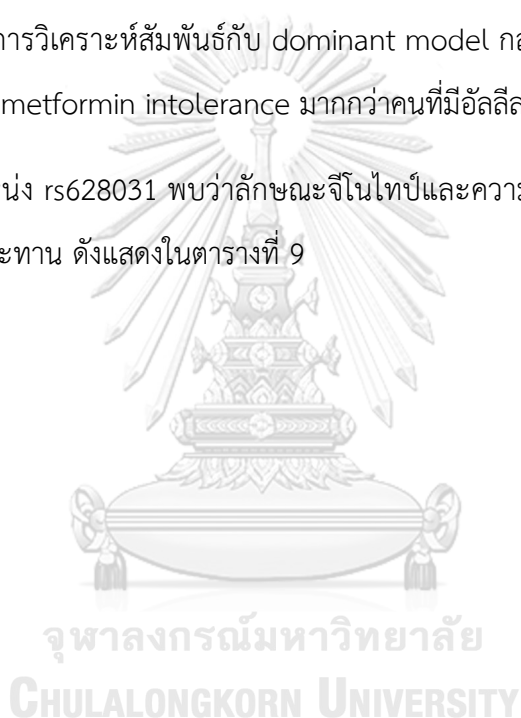
เมื่อวิเคราะห์ความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 ที่ตำแหน่ง rs628031, rs1867351, rs12208357, และ rs72552763 ของผู้ป่วยกลุ่ม metformin intolerance และกลุ่ม metformin tolerance พบว่าตำแหน่ง rs628031 มีความสัมพันธ์ต่อการเกิด metformin intolerance อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 5

การวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่าง Single nucleotide polymorphism (SNP) ตำแหน่ง rs628031 (c.1222A>G; p.Met408Val) กับผลข้างเคียงทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มิน พบว่าตำแหน่งนี้มีอัลลีล G เป็น minor allele โดยศึกษาแบบ co-dominant (addictive) model , dominant model และ recessive model ดังแสดงในตารางที่ 6 โดยใช้วิธีคิดแบบ logistic regression โดยตั้งค่าดังนี้ AA =0, AG=1, GG=2 จากผลการศึกษาในรูปแบบ co-dominant model จะได้ว่าจีโนไทป์ GG มีโอกาสเกิด metformin intolerance มากกว่าจีโนไทป์ AG และ จีโนไทป์ AA เท่ากับ 5.4 และ 1.7 เท่าตามลำดับ พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value 0.005) เมื่อทำการวิเคราะห์แบบ dominant model กล่าวคือ GG เทียบกับ AA/AG จะได้ว่าจีโนไทป์ AA และ AG มีโอกาสเกิด metformin intolerance น้อยกว่าจีโนไทป์ GG เท่ากับ

0.27 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P\text{-value} = 0.002$) ส่วนใน recessive model กล่าวคือจีโนไทป์ AA เปรียบเทียบกับจีโนไทป์ AG/GG จะได้ว่าจีโนไทป์ AG และ GG มีโอกาสเกิด metformin intolerance มากกว่าจีโนไทป์ AA เท่ากับ 3 เท่า แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อพิจารณาแต่ละอัลลีล พบว่าอัลลีล A พบร้อยละ 23.3 ในกลุ่ม metformin intolerance และร้อยละ 44.5 ในกลุ่ม metformin tolerance ส่วนอัลลีล G พบร้อยละ 76.7 ในกลุ่ม metformin intolerance และร้อยละ 55.5 ในกลุ่ม metformin tolerance โดยอัลลีล G เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด metformin intolerance มากกว่าอัลลีล A 2.65 เท่า ($95\% \text{ CI} = 1.39\text{--}5.15$, $P\text{-value} = 0.001$) ผลการวิเคราะห์สัมพันธ์กับ dominant model กล่าวคือ การมีอัลลีล G หรือจีโนไทป์ GG มีโอกาสเกิด metformin intolerance มากกว่าคนที่มียัลลีล A หรือจีโนไทป์ AA/AG

สำหรับตำแหน่ง rs628031 พบว่าลักษณะจีโนไทป์และความถี่อัลลีลไม่ได้เป็นไปตามขนาดยาเมทฟอร์มินที่รับประทาน ดังแสดงในตารางที่ 9

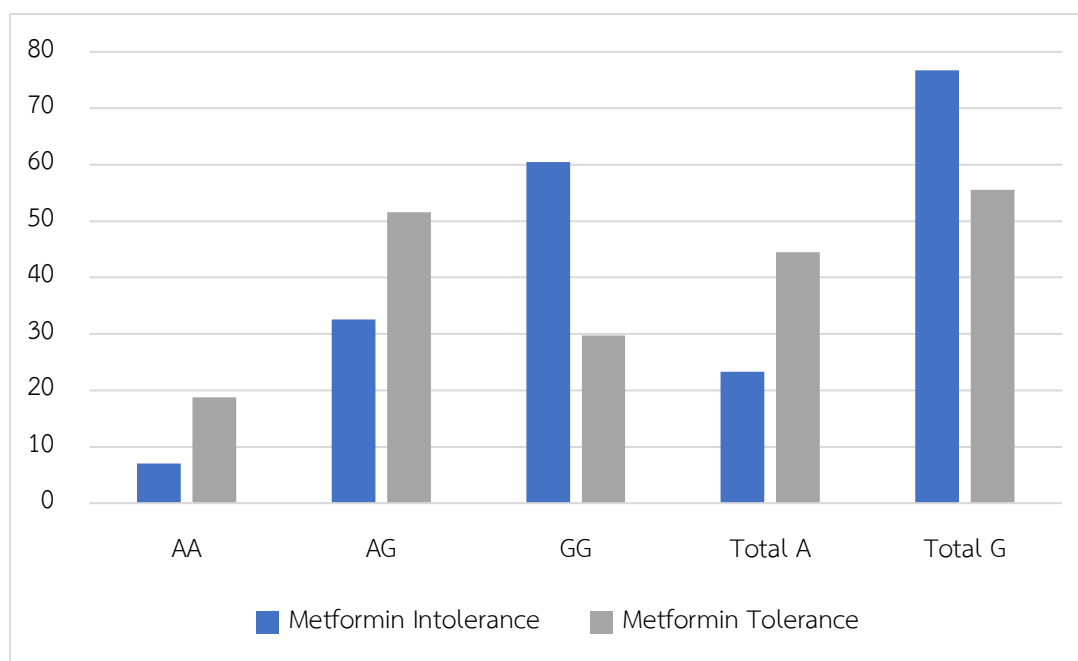


ตารางที่ 5 แสดงตารางเปรียบเทียบความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 ที่ตำแหน่ง rs628031, rs1867351, rs12208357, และ rs72552763 ในผู้ป่วยกลุ่ม metformin intolerance (N=43) กับผู้ป่วยกลุ่ม metformin tolerance (N=64)

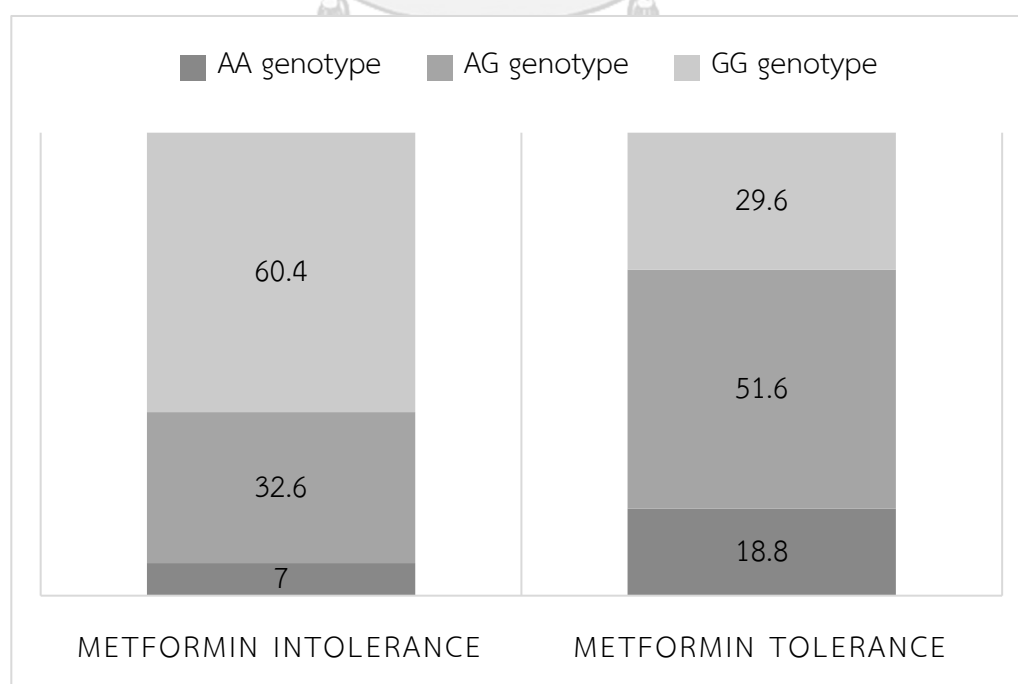
จีโนไทป์และความถี่อัลลีล	ทั้งหมด N (%)	Metformin Intolerance N (%)	Metformin Tolerance N (%)	OR	P-value
rs628031					0.005
AA	15 (14.0)	3 (7.0)	12 (18.8)	Ref	
AG	47 (43.9)	14 (32.6)	33 (51.5)	1.70 (0.41-6.96)	
GG	45 (42.1)	26 (60.4)	19 (29.7)	5.47 (1.35-22.12)	
Total A	77 (36.0)	20 (23.3)	57 (44.5)	Ref	0.001
Total G	137 (64.0)	66 (76.7)	71 (55.5)	2.65 (1.39-5.15)	
rs1867351					0.09
TT	51 (47.7)	15 (34.9)	36 (56.3)	Ref	
TC	50 (46.7)	25 (58.1)	25 (39.0)	2.4 (1.06-5.44)	
CC	6 (5.6)	3 (7.0)	3 (4.7)	2.4 (0.43-13.27)	
Total T	152 (71.0)	55 (64.0)	97 (75.8)	Ref	0.06
Total C	62 (29.0)	31 (36.0)	31 (24.2)	1.76 (0.93-3.35)	
rs12208357					0.03
CC	99 (92.5)	42 (97.7)	57 (89.1)	NA	
CT	7 (6.5)	0 (0)	7 (10.9)		
TT	1 (0.9)	1 (2.3)	0 (0)		
Total C	205 (95.8)	84 (97.7)	121 (94.5)	Ref	0.32
Total T	9 (4.2)	2 (2.3)	7 (5.5)	0.41 (0.04-2.40)	
rs72552763					0.81
normal GAT	104 (97.2)	42 (97.7)	62 (96.9)	Ref	
del GAT	3 (2.8)	1 (2.3)	2 (3.1)	0.74 (0.06-8.40)	

หมายเหตุ ข้อมูลรายงานเป็น N (%) ; P-value ประเมินโดยใช้ Fisher's exact test ; P-value ประเมินด้วย Chi-square test หรือ Fisher's exact test ขึ้นกับขนาดตัวอย่าง (ถ้าข้อมูลที่ expected frequencies น้อยกว่า 5 ใช้วิธี Fisher's exact test) ; OR = Odds ratio, NA = Not available, Ref=Reference

รูปที่ 7 แผนภูมิแสดงจีโนไทป์และความถี่อัลลีลที่ตำแหน่ง rs628031



รูปที่ 8 แผนภูมิแสดงสัดส่วนของจีโนไทป์ AA AG และ GG ของความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 ที่ตำแหน่ง rs628031 ในผู้ป่วยกลุ่ม metformin intolerance และ metformin tolerance



ตารางที่ 6 แสดงการเปรียบเทียบจีโนไทป์ที่ตำแหน่ง rs628031 ในรูปแบบ (model) ในลักษณะ co-dominant model, allele model, dominant model และ recessive model ในผู้ป่วยกลุ่ม metformin intolerance และกลุ่ม metformin tolerance

Model	Genotype	Metformin Intolerance N (%)	Metformin Tolerance N (%)	OR (95%CI)	P-value
Co-dominant	AA	3 (7.0)	12 (18.8)	Ref	0.005
	AG	14 (32.6)	33 (51.5)	1.70 (0.41-6.96)	0.46
	GG	26 (60.4)	19 (29.7)	5.47 (1.35-22.12)	0.02
Allele	A	20 (23.3)	57 (44.5)	Ref	
	G	66 (76.7)	71 (55.5)	2.65 (1.39-5.15)	0.001
Dominant	GG	26 (60.4)	19 (29.6)	Ref	
	AA+AG	17 (39.6)	45 (70.4)	0.27 (0.12-0.62)	0.002
Recessive	AA	3 (7.0)	12 (18.8)	Ref	
	GG+AG	40 (93.0)	52 (81.2)	3.08 (0.81-11.64)	0.10

หมายเหตุ OR คำนวณโดยวิธี logistic regression ; OR = Odds ratio, Ref = Reference

4.3 ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์การเกิด Metformin Intolerance

เมื่อนำปัจจัยที่อาจจะมีผลต่อ metformin intolerance มาวิเคราะห์ด้วย univariate logistic regression ตามลำดับ ดังแสดงตารางที่ 7 พบว่าการมีความหลากหลายของพันธุกรรมของ OCT1 ตำแหน่ง rs628031 ในลักษณะจีโนไทป์ AG และ GG ที่สัมพันธ์กับการเกิด metformin intolerance เพิ่มขึ้น 1.7 และ 5.47 เท่า ตามลำดับ เมื่อเทียบกับจีโนไทป์ AA แต่พบว่าเฉพาะจีโนไทป์ GG ที่สัมพันธ์กับการเกิด metformin intolerance อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR5.47, 95%CI =1.35-22.12, P=0.02) และเมื่อนำมาวิเคราะห์ด้วย multivariate logistic regression ดังแสดงตารางที่ 8 พบว่าจีโนไทป์ GG เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด metformin intolerance 4.97 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR=4.97, 95%CI=1.19-20.76, P=0.03)

สำหรับปัจจัยเรื่องโรคความดันโลหิตสูงและไขมันในเลือดสูง เมื่อวิเคราะห์ด้วย univariate logistic regression พบว่าการไม่มีโรคความดันโลหิตสูงและไขมันในเลือดสูงเป็นโรคร่วม เพิ่มปัจจัยเสี่ยงของ metformin intolerance 2.29 และ 3.39 เท่าตามลำดับ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อนำมาวิเคราะห์ด้วย multivariate logistic regression พบว่าไม่ได้มีนัยสำคัญทางสถิติ

สำหรับปัจจัยด้านอายุ เพศ และน้ำหนัก พบว่าไม่สัมพันธ์กับการเกิด metformin intolerance

ตารางที่ 7 แสดงปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิด metformin intolerance วิเคราะห์แบบ univariate logistic regression

ปัจจัย	Univariate	
	OR (95%CI)	P-value
อายุ (ปี)	1.00 (0.97-1.02)	0.77
เพศหญิง (เปรียบเทียบกับชาย)	0.89 (0.31-2.52)	0.83
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	0.98 (0.95-1.02)	0.35
โรคความดันโลหิตสูง: ไม่มี เปรียบเทียบกับ มี	2.29 (0.93-5.60)	0.07
โรคไขมันในเลือดสูง: ไม่มี เปรียบเทียบกับ มี	3.39 (1.16-9.96)	0.03
ความหลากหลายของพันธุกรรมของ OCT1 ที่ตำแหน่ง rs628031 จีโนไทป์ AG (เปรียบเทียบกับจีโนไทป์ AA)	1.70 (0.41-6.96)	0.46
ความหลากหลายของพันธุกรรมของ OCT1 ที่ตำแหน่ง rs628031 จีโนไทป์ GG (เปรียบเทียบกับจีโนไทป์ AA)	5.47 (1.35-22.12)	0.02

หมายเหตุ OR=Odds ratio, 95%CI=95% Confidence interval

ตารางที่ 8 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด metformin intolerance วิเคราะห์แบบ multivariate logistic regression

ปัจจัย	Multivariate	
	aOR (95%CI)	P-value
โรคความดันโลหิตสูง: ไม่มี เปรียบเทียบกับ มี	1.33 (0.49 - 3.60)	0.58
โรคไขมันในเลือดสูง: ไม่มี เปรียบเทียบกับ มี	2.39 (0.71 - 7.99)	0.16
ความหลากหลายของพันธุกรรมของ OCT1 ที่ตำแหน่ง rs628031 จีโนไทป์ AG (เปรียบเทียบกับจีโนไทป์ AA)	1.73 (0.41 - 7.31)	0.45
ความหลากหลายของพันธุกรรมของ OCT1 ที่ตำแหน่ง rs628031 จีโนไทป์ GG (เปรียบเทียบกับจีโนไทป์ AA)	4.97 (1.19 - 20.76)	0.03

หมายเหตุ aOR=Adjusted odds ratio, 95%CI=95% Confidence interval

ตารางที่ 9 แสดงลักษณะจีโนไทป์และอัลลีลกับขนาดยาเมทฟอร์มินตอนที่เกิดผลข้างเคียงของทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มิน หรือขณะที่วินิจฉัย metformin intolerance (N=43)

ขนาดยา จีโนไทป์ และอัลลีล	<500 มิลลิกรัม ต่อวัน (a) N=12 (%)	>500 และ <1,000 มิลลิกรัมต่อวัน (b) N=10 (%)	>1,000 และ <2,000 มิลลิกรัมต่อวัน (c) N=21 (%)	Overall P-value	P-value for pairwise
AA	1 (8.3)	0 (0)	2 (9.5)	0.75	a vs b, P=0.63
AG	5 (41.7)	4 (40.0)	5 (23.8)		a vs c, P=0.74
GG	6 (50.0)	6 (60.0)	14 (66.7)		b vs c, P=0.58
Total A	7 (29.2)	4 (20.0)	9 (21.4)	0.72	
Total G	17 (70.8)	16 (80.0)	33 (78.6)		

บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกในเรื่องความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของโปรตีนหลักในการขนส่งยาเมทฟอร์มินที่ลำไส้ หรือ Organic cation transporter 1 (OCT1) กับภาวะข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารในผู้ป่วยเบาหวาน โดยยีนที่สร้าง OCT1 คือยีน *SLC22A1* สำหรับในการศึกษานี้ดูเฉพาะ 4 ตำแหน่ง ได้แก่ rs628031, rs1867351, rs12208357 และ rs72552763

จากการศึกษาก่อนหน้านี้ (6, 7) สาเหตุของการเกิด metformin intolerance จากภาวะข้างเคียงของระบบทางเดินอาหาร ยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่ามีกลไกการเกิดพยาธิสภาพจากหลายสาเหตุใด สมมติฐานอย่างหนึ่งเชื่อว่าเกิดจากการมี *Single nucleotide polymorphism* (SNP) ในลักษณะ reduced function หรือ loss of function ของอัลลีลในตำแหน่งต่างๆของยีน *SLC22A1* ทำให้โปรตีนขนส่ง OCT1 ทำงานได้น้อยกว่าปกติ จึงทำให้ปริมาณยาเมทฟอร์มินสะสมในทางเดินอาหารมากขึ้น ก่อให้เกิดภาวะข้างเคียงของระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ท้องอืด เป็นต้น ซึ่งการมีความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 ดังกล่าวทำให้ผู้ป่วยรายนั้นไม่สามารถทนต่ออาการข้างเคียง จนต้องลดขนาดยาเมทฟอร์มิน หรืออาจจะต้องหยุดการให้ยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วยบางราย ซึ่งส่งผลต่อการรักษาควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยเบาหวานและส่งผลเสียต่อคุณภาพชีวิตผู้ป่วย

จากผลการศึกษาความสัมพันธ์ของความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 ที่ตำแหน่ง rs628031 (c.1222A>G; p.Met408Val) กับภาวะข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารจากการใช้ยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วยเบาหวานชาวไทย ในเรื่องของข้อมูลพื้นฐานพบว่าไม่มีความแตกต่างเรื่องข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ยกเว้นการมีโรคประจำตัวความดันโลหิตสูงและโรคไขมันในเลือดสูงที่แตกต่างกัน ในสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มผู้ป่วย metformin tolerance มีจำนวนผู้ป่วยโรค

ดังกล่าวมากกว่ากลุ่มผู้ป่วย metformin intolerance ส่วนจำนวนผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่มครบตามการคำนวณขนาดตัวอย่าง ที่ต้องใช้กลุ่มละ 42 คน โดยในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ 107 คน แบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วย metformin intolerance จำนวน 43 คน และกลุ่ม metformin tolerance จำนวน 64 คน

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาหาระดับความเข้มข้นของยาเมทฟอร์มินในอุจจาระ ในอนาคตอาจจะพิจารณาส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม ควบคู่ไปกับการส่งตรวจความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 ในผู้ป่วยกลุ่ม metformin intolerance เพื่อพิสูจน์หาหลักฐานสนับสนุนความผิดปกติจากความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 ที่ทำให้เกิดผลข้างเคียงระบบทางเดินอาหาร

เหตุผลที่เลือกศึกษา OCT1 ที่ตำแหน่ง rs628031 เป็นตำแหน่งแรก เนื่องจากเป็นตำแหน่งที่พบได้บ่อยในหลายเชื้อชาติโดยเฉพาะอย่างยิ่งในชาวเอเชีย มีการศึกษาในชาวเอเชียในเชื้อชาติญี่ปุ่นและชาวฮั่นในจีน แต่ยังไม่มีการศึกษาในไทยมาก่อน ความแตกต่างของการศึกษานี้กับการศึกษาก่อนหน้านี้ คือ การศึกษาก่อนหน้านี้ส่วนใหญ่ดูตำแหน่ง rs628031 กับผลในแง่ประสิทธิภาพของยาเมทฟอร์มินและการตอบสนองต่อยาเมทฟอร์มิน ดังแสดงตารางที่ 1 แต่ไม่ค่อยมีการศึกษาในแง่ความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 กับ metformin intolerance จากภาวะข้างเคียงของระบบทางเดินอาหาร มีเพียงการศึกษาของ GoDARTS study (20) และการศึกษาของ T. Dujic และคณะ (20) ซึ่งศึกษาสอดคล้องกับ GoDARTS study ซึ่งทำการศึกษาเหมือนกันในเรื่องชนชาติยุโรป และศึกษาในตำแหน่งเดียวกัน คือ rs12208357 และ rs72552763 ผลการศึกษาพบว่าถ้าผู้ป่วยมีความหลากหลายทางพันธุกรรมในตำแหน่งดังกล่าว จะเพิ่มความเสี่ยงการเกิด metformin intolerance และหากใช้ยาที่เป็นกลุ่ม OCT1-inhibiting drugs จะยิ่งเพิ่มความเสี่ยงการเกิด metformin intolerance มากขึ้น แต่ในการศึกษานี้พบว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมในตำแหน่ง rs12208357 และ rs72552763 ไม่ได้สัมพันธ์กับการเกิด metformin intolerance โดยในการศึกษานี้ผู้ป่วยทั้งหมดไม่ได้มีประวัติใช้ OCT1-inhibiting drugs ขณะที่เกิดผลข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารหรือขณะที่วินิจฉัย metformin intolerance จึงไม่ได้ให้ผลการศึกษาที่สอดคล้องกัน

จากการศึกษาของ L.Tarasova และคณะ (21) ทำการศึกษาในชาวลัตเวีย ดูความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน *SLC22A1*, *SLC22A2*, และ *SLC47A1* ซึ่งเป็นยีนที่สร้างโปรตีนขนส่งชนิด OCT1, OCT2, และ MATE1 ตามลำดับ แม้ว่าวัตถุประสงค์หลักของการศึกษาเพื่อดูความหลากหลายทางพันธุกรรมของโปรตีนที่ขนส่งยาเมทฟอร์มินสัมพันธ์กับประสิทธิภาพของยาเมทฟอร์มิน-

มินหรือไม่ นั่น แต่ในการศึกษานี้ก็แสดงให้เห็นจีโนไทป์กับผลข้างเคียงของทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มินด้วยเช่นกัน จากการวิเคราะห์ความหลากหลายทางพันธุกรรมที่ตำแหน่ง rs628031 ด้วย โดยผลการศึกษาพบว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมที่ตำแหน่ง rs628031 สัมพันธ์กับผลข้างเคียงของยาเมทฟอร์มิน จึงมีความเป็นไปได้ว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 เกี่ยวข้องกับโครงสร้างของโปรตีนในลักษณะทำงานได้น้อยลง ทำให้การขนส่งยาเมทฟอร์มินผิดปกติจนเกิดผลข้างเคียงระบบทางเดินอาหาร ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาในงานวิจัยนี้และลักษณะความผิดปกติเป็นแบบ additive model และ dominant model อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังเช่นในการศึกษานี้ อย่างไรก็ตามการศึกษาของ L.Tarasova และคณะ ไม่ได้ดูความถี่ของอัลลีล A กับ G ตารางเปรียบเทียบดังแสดงตารางที่ 10

จากการศึกษาของ Zhou และคณะ (19) วัตถุประสงค์ของการศึกษา คือ เพื่อศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 กับประสิทธิภาพของยาเมทฟอร์มินในชาวฮั่น ซึ่งพันธุกรรมทางเมตาบอลิซึมชาวฮั่นมักจะคล้ายคลึงคนไทยในระดับยีน (28) โดยเฉพาะในเรื่องความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนต่างๆ ผลลัพธ์จากการศึกษาของ Zhou และคณะ พบว่าตำแหน่ง rs628031 (c.1222A>G; p.Met408Val) คนที่มีจีโนไทป์ AA สัมพันธ์กับการลดระดับน้ำตาลสะสมได้มากกว่าคนที่จีโนไทป์ GG อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.02$) กล่าวคือ คนที่มีจีโนไทป์ AA ควบคุมระดับน้ำตาลได้ดีกว่าคนที่จีโนไทป์ AG และ GG อธิบายได้ว่าการมีความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 ที่ตำแหน่งดังกล่าวเกี่ยวข้องกับการทำงานของ OCT1 ส่งผลต่อการขนส่งยาเมทฟอร์มินซึ่งมีผลต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวาน อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Zhou และคณะ ไม่ได้แสดงลักษณะของ additive, dominant, หรือ recessive model จำนวนผู้ป่วยในแต่ละจีโนไทป์และอัลลีลดังแสดงตารางที่ 11 และรูปที่ 9

ตารางที่ 10 แสดงการเปรียบเทียบงานวิจัยที่เกี่ยวกับความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 ที่ตำแหน่ง rs628031 กับผลข้างเคียงทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มิน

	การศึกษาของ L.Tarasova และคณะ (21)	การศึกษานี้ Piyasatit P. <i>et al.</i>
ชนิดงานวิจัย	Prospective study, Hospital-based	Cross-sectional analytic study, Hospital-based
เชื้อชาติ	ลัตเวีย	ไทย
จำนวน (คน)	ทั้งหมด = 246 Case = 53 Control = 193	ทั้งหมด = 107 Case = 43 Control = 64
นิยามการเกิด metformin intolerance	ผู้ป่วยทุกรายที่รับประทานยาเมทฟอร์มิน ไม่ได้ระบุขนาดยา แล้วมีอาการข้างเคียงระบบทางเดินอาหารอย่างน้อย 1 อาการ ได้แก่ ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน ท้องอืด ปวดท้อง ไม่มีแรง (asthenia) ภายใน 1 ปี หลังเริ่มการรักษา	ผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานยาเมทฟอร์มินขนาด $\geq 2,000$ มก./วัน เนื่องจากมีอาการข้างเคียงระบบทางเดินอาหารอย่างน้อย 1 อาการ เกิดในช่วง 6 เดือนหลังเริ่มการรักษา
นิยามการเกิด metformin tolerance	ผู้ป่วยทุกรายที่รับประทานยาเมทฟอร์มิน ขนาดยา ≥ 500 มก./วัน และไม่มีผลข้างเคียงของระบบทางเดินอาหาร	ผู้ป่วยที่สามารถรับประทานยาเมทฟอร์มินขนาด $\geq 2,000$ มก./วัน โดยที่ไม่มีอาการข้างเคียงระบบทางเดินอาหารในช่วง 6 เดือนหลังเริ่มการรักษา
เพศหญิง (%)	75.5	72.1
อายุ, (ปี)	63.8 ± 8.2^a	$62 (50- 72)^b$
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร ²)	34.8 ± 7.2^a	$25.2 (22.9-27.1)^b$
โรคความดันโลหิตสูง (%)	75.5	58.1
การใช้ยากลุ่ม OCT1-inhibiting drugs ร่วมด้วย	ไม่มี	ไม่มี

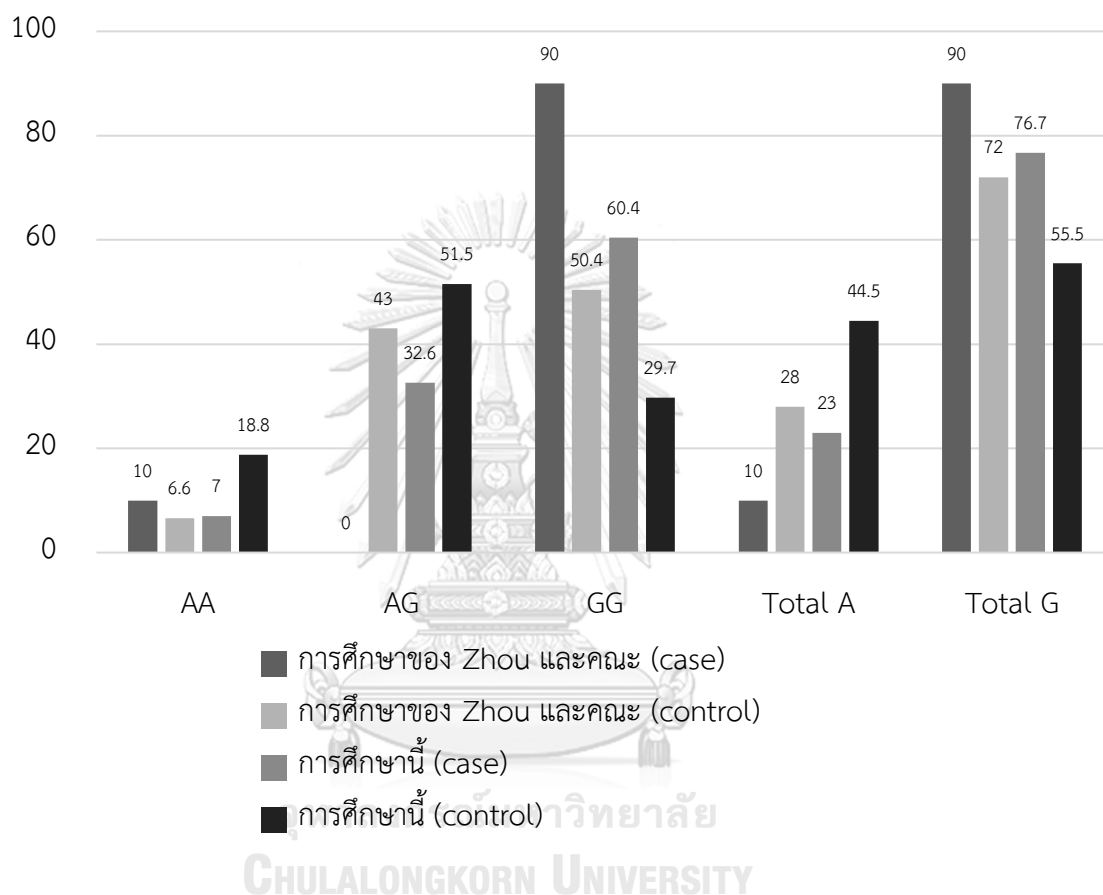
ขนาดยาเมทฟอร์มิน (มิลลิกรัมต่อวัน)	1759.8±605.6 ^a	1259.3±604.3 ^a
ตำแหน่ง rs628031		
Additive model (AA/AG/GG)	OR=0.47 (95%CI=0.26-0.82) P=0.009	OR=5.47 (95%CI=1.35-22.12) P=0.02
Dominant model (GG/AA+AG)	OR=0.39 (95%CI=0.19-0.82) P=0.012	OR=0.27 (95%CI=0.12-0.62) P=0.002
Recessive model (AA/GG+AG)	OR=0.32 (95%CI=0.09-1.18) P=0.088	OR=3.08 (95%CI=0.81-11.64) P=0.10
ผลการศึกษา	ความหลากหลายทางพันธุกรรมที่ตำแหน่ง rs628031 สัมพันธ์กับผลข้างเคียงระบบทางเดินอาหารจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน	ความหลากหลายทางพันธุกรรมที่ตำแหน่ง rs628031 สัมพันธ์กับผลข้างเคียงระบบทางเดินอาหารจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน

หมายเหตุ a=mean±SD, b=median (IQR); OR=Odds ratio, 95%CI=95% Confidence Interval

ตารางที่ 11 แสดงการเปรียบเทียบงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับลักษณะจีโนไทป์ของ OCT1 ตำแหน่ง rs628031 ที่สัมพันธ์กับผลข้างเคียงทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มิน

จีโนไทป์/อัลลีล	การศึกษาของ Zhou และคณะ (19) Case/control (%)	การศึกษานี้ Piyasatit P. <i>et al.</i> Case/control (%)
AA	10.0/6.6	7.0/18.8
AG	0/43.0	32.6/51.5
GG	90.0/50.4	60.4/29.7
	P=0.049	P=0.005
Total A	10.0/28.0	23.3/44.5
Total G	90.0/72.0	76.7/55.5
	P=0.003	P=0.001

รูปที่ 9 แผนภูมิแสดงเปรียบเทียบสัดส่วนของจีโนไทป์และอัลลีลของความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 ที่ตำแหน่ง rs628031 ในผู้ป่วยกลุ่ม case และ control ในการศึกษาของ Zhou (19) และการศึกษานี้



หลังจากวิเคราะห์ด้วย logistic regression ตำแหน่ง rs628031 (c.1222A>G; p.Met408Val) กับผลข้างเคียงทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มิน พบว่าในรูปแบบ co-dominant (additive), dominant, และ *allelic* model มีความสัมพันธ์กับการเกิด metformin intolerance อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ จีโนไทป์หลักในการก่อให้เกิด metformin intolerance คือ จีโนไทป์ GG โดยความเสี่ยงของการเกิด metformin intolerance เพิ่มขึ้น 4.97 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับจีโนไทป์ AA (95%CI=1.19-20.76, P-value=0.03) โดยวิเคราะห์แบบ multivariate logistic regression

ส่วนปัจจัยเรื่องโรคความดันโลหิตสูงและไขมันในเลือดสูงเมื่อวิเคราะห์ด้วย univariate logistic regression พบว่าการไม่มีโรคความดันโลหิตสูงและไขมันในเลือดสูงเป็นโรคร่วม มีความสัมพันธ์กับการเกิด metformin intolerance แต่เมื่อนำมาวิเคราะห์แบบ multivariate logistic regression พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงตารางที่ 8 และ 9 แต่อย่างไรก็ตามไม่ได้มีเหตุผลที่จะอธิบายความสัมพันธ์ดังกล่าวได้ เนื่องจากอาจจะมีตัวแปรอื่น ๆ ที่ไม่ได้นำมาวิเคราะห์ร่วมด้วย และไม่ได้มีความสำคัญในทางคลินิกในการพิจารณาการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคความดันโลหิตสูงและไขมันในเลือดสูงเป็นโรคร่วม

เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ GoDARTS (13) พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด metformin intolerance ได้แก่ อายุที่มาก ($OR=1.10$, $95\%CI=1.08-1.12$, $P<0.001$), เพศหญิง ($OR=1.85$, $95\%CI=1.33-2.57$, $P<0.001$), การใช้ OCT1 inhibiting drugs ($OR=1.64$, $95\%CI=1.20-2.25$, $P=0.002$), การมีอัลลีลที่ทำงานลดลง 2 อัลลีล ($OR=2.41$, $95\%CI=1.48-3.93$, $P<0.001$) ส่วนปัจจัยที่ไม่สัมพันธ์กับการเกิด metformin intolerance คือ น้ำหนัก ($OR=0.99$, $95\%CI=0.98-1.00$, $P=0.064$) แต่ในการศึกษานี้ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่ได้ใช้ OCT1 inhibiting drugs จึงไม่สามารถสรุปความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ เหล่านี้กับการเกิด metformin intolerance ได้ มีเพียงปัจจัยในเรื่องของอัลลีลที่ทำงานลดลง 2 อัลลีลที่สัมพันธ์กับการเกิด metformin intolerance เช่นเดียวกับ GoDARTS study ส่วนปัจจัยเรื่องอายุ เพศ และน้ำหนักไม่ได้สัมพันธ์กับการเกิด metformin intolerance

แม้ว่าอาการทางเดินระบบอาหารที่เป็นผลข้างเคียงจากยาเมทฟอร์มินพบได้บ่อย โดยผู้ป่วยอาจมีอาการแตกต่างกันในแต่ละคน เช่น เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว อึดแน่นท้อง ปวดเกร็งท้อง รู้สึกไม่สบายท้อง เป็นต้น ความรุนแรงของอาการดังกล่าวขึ้นกับขนาดยาที่ใช้ (dose-dependence) และอาการจะดีขึ้นเมื่อลดขนาดยาลง (2, 4) แต่จากการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ของลักษณะจีโนไทป์หรือความถี่อัลลีลกับขนาดยาเมทฟอร์มินในกลุ่ม metformin intolerance ดังแสดงตารางที่ 9

ความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 ที่ตำแหน่งอื่นๆ ได้แก่ rs12208357, rs72552763 และ rs1867351 ไม่พบความสัมพันธ์กับภาวะข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน

สำหรับตำแหน่ง rs12208357 และ rs72552763 ส่วนใหญ่จะพบในเชื้อชาติที่ไม่ใช่คนเอเชีย และดูร่วมกับผู้ป่วยที่ใช้ทั้งยาเมทฟอร์มินและ OCT1 inhibiting drugs ร่วมด้วย (13, 20) ซึ่งพบว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมที่สองตำแหน่งนี้มีความสัมพันธ์กับการเกิด metformin intolerance อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวในการศึกษานี้ โดยทั้งกลุ่ม metformin intolerance และกลุ่ม metformin tolerance มีอัลลีล C มากกว่า T แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมถึงตำแหน่ง rs72552763 ด้วย ซึ่งอธิบายได้จากลักษณะประชากรที่เข้าในการศึกษานี้มีความแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ รวมถึงขนาดของกลุ่มตัวอย่างน้อยเกินไป

สำหรับตำแหน่ง rs1867351 ในการศึกษาของ Zhou และคณะ (19) ศึกษาในชาวจีนฮั่นพบว่าจีโนไทป์ TT สัมพันธ์กับการลดระดับน้ำตาลสะสมมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.02$) แปลว่า การมีความหลากหลายทางพันธุกรรมที่ตำแหน่งนี้มีผลทำให้ OCT1 ทำงานลดลง ซึ่งแตกต่างจากการศึกษานี้ที่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ

1. เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีนิยามของการเกิด metformin intolerance ที่ชัดเจน และยังไม่มีการกำหนดขนาดของยาเมทฟอร์มินที่ทำให้เกิดภาวะ metformin intolerance อย่างเป็นทางการ มาตรฐานสากล งานวิจัยนี้ใช้นิยามตามการศึกษาของ GoDARTS study เป็นหลัก ดังที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น แก้ไขโดย นำมาปรับเพิ่มเติมให้รัดกุมขึ้น เพื่อให้แยกกลุ่มผู้ป่วย metformin intolerance และกลุ่ม metformin tolerance ให้ได้ชัดเจน

2. จำนวนตัวอย่างประชากรที่นำมาศึกษาน้อยเกินไป ทำให้ไม่เห็นความแตกต่างในบางตำแหน่ง โดยเฉพาะในตำแหน่ง rs12208357, rs72552763 และ rs1867351

3. เนื่องจากการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังร่วมด้วย ข้อมูลที่ได้บางส่วนอาจจะมีอคติ (information bias) เช่น แพทย์ที่ตรวจรักษาผู้ป่วยอาจจะลงรายละเอียดต่างๆ ในบริบทขณะที่วินิจฉัยการเกิด metformin intolerance ไม่ครบถ้วน แก้ไขโดยซักประวัติใหม่ทุกรายร่วมกับทบทวนเวชระเบียนและฐานข้อมูลในระบบคอมพิวเตอร์

นอกจากนี้อาจจะมีอคติที่เกิดจากการลืม (Recall Bias) กล่าวคือ ผู้ป่วยอาจจะลืมปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่ตนได้รับ ในขั้นตอนการบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละรายลงในแบบเก็บข้อมูล (case

record form) อาจจะมีข้อมูลเดิมบางส่วนที่ผู้ป่วยจำไม่ได้ และอาจจะมียาอื่นๆที่รับประทานเอง นอกเหนือจากการรับยาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่ไม่ได้อยู่ในฐานข้อมูลเป็นตัวแปร กวนในการศึกษานี้ อย่างไรก็ตามข้อมูลส่วนนี้มีผลต่อการวิเคราะห์น้อยมากเนื่องจากข้อมูลส่วนใหญ่ ครบถ้วน ส่วนผู้ป่วยที่มีรายละเอียดไม่ชัดเจน ทางผู้วิจัยไม่นำเข้ามาในการศึกษานี้

4. ไม่ได้ทำการศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของโปรตีนขนส่งตัวอื่นๆ ซึ่งอาจจะเป็น ตัวแปรกวนของการเกิด metformin intolerance

5. อาการข้างเคียงทางเดินอาหารอาจเกิดจากสาเหตุอื่นๆ ที่ไม่เกี่ยวกับยาเมทฟอร์มิน

5.2 สรุปผลการวิจัย

ความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 ที่ตำแหน่ง rs628031 สัมพันธ์กับภาวะ ข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารจากการใช้ยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วยเบาหวานชาวไทยอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ตำแหน่ง rs12208357, rs72552763 และ rs1867351 ไม่พบ ความสัมพันธ์กับภาวะข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มิน

ความหลากหลายทางพันธุกรรม หรือ Single nucleotide polymorphism (SNP) ที่ ตำแหน่ง rs628031 (c.1222A>G; p.Met408Val) พบว่าจีโนไทป์ GG มีความสัมพันธ์กับผลข้างเคียง ทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มิน (metformin intolerance) มากกว่าจีโนไทป์ AG และ AA อย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ (P-value=0.005) และเมื่อวิเคราะห์แยกแต่ละอัลลีล พบว่าอัลลีล G เพิ่มความ เสี่ยงในการเกิด metformin intolerance มากกว่าอัลลีล A 2.65 เท่า (95%CI=1.39-5.15, P- value=0.001)

5.3 ข้อเสนอแนะ

1. เนื่องจากยังมีกลไกอื่นที่อาจเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะ metformin intolerance เช่น โปรตีนขนส่งยาเมทฟอร์มินอื่นๆ ได้แก่ organic cation transporter (OCT) 2-3, plasma membrane monoamine transporter (PMAT), multidrug and toxin extrusion protein

(MATE) 1-2, serotonin transporter (SERT), และ high-affinity choline transporter (CHT) ในอนาคตอาจพิจารณาทำการตรวจยีนดังกล่าวเพิ่มเติม

2. อาจจะพิจารณาศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 เพิ่มเติมในครอบครัวในผู้ป่วยกลุ่ม metformin intolerance เพื่อดูลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรม

3. ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาหาระดับความเข้มข้นของยาเมทฟอร์มินในอุจจาระ หากอนาคตอาจจะพิจารณาส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม ควบคู่ไปกับการส่งตรวจความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 ในผู้ป่วยกลุ่ม metformin intolerance เพื่อพิสูจน์หาหลักฐานสนับสนุนความผิดปกติจากความหลากหลายทางพันธุกรรมของ OCT1 ที่ทำให้เกิดผลข้างเคียงระบบทางเดินอาหาร



บรรณานุกรม



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

รายการอ้างอิง

1. Zhou J, Massey S, Story D, Li L. Metformin: An Old Drug with New Applications. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10).
2. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia.* 2017;60(9):1577-85.
3. Hur KY, Lee MS. New mechanisms of metformin action: Focusing on mitochondria and the gut. *J Diabetes Investig.* 2015;6(6):600-9.
4. Pawlyk AC, Giacomini KM, McKeon C, Shuldiner AR, Florez JC. Metformin pharmacogenomics: current status and future directions. *Diabetes.* 2014;63(8):2590-9.
5. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41(12):2669-701.
6. Han TK, Proctor WR, Costales CL, Cai H, Everett RS, Thakker DR. Four cation-selective transporters contribute to apical uptake and accumulation of metformin in Caco-2 cell monolayers. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;352(3):519-28.
7. Koehler MR, Wissinger B, Gorboulev V, Koepsell H, Schmid M. The two human organic cation transporter genes SLC22A1 and SLC22A2 are located on chromosome 6q26. *Cytogenet Cell Genet.* 1997;79(3-4):198-200.
8. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med.* 2002;137(1):25-33.
9. Dawed AY, Zhou K, van Leeuwen N, Mahajan A, Robertson N, Koivula R, et al. Variation in the Plasma Membrane Monoamine Transporter (PMAT) (Encoded by SLC29A4) and Organic Cation Transporter 1 (OCT1) (Encoded by SLC22A1) and Gastrointestinal Intolerance to Metformin in Type 2 Diabetes: An IMI DIRECT Study. *Diabetes Care.* 2019;42(6):1027-33.
10. Cabreiro F, Au C, Leung KY, Vergara-Irigaray N, Cocheme HM, Noori T, et al. Metformin retards aging in *C. elegans* by altering microbial folate and methionine metabolism. *Cell.* 2013;153(1):228-39.

11. Cubeddu LX, Bonisch H, Gothert M, Molderings G, Racke K, Ramadori G, et al. Effects of metformin on intestinal 5-hydroxytryptamine (5-HT) release and on 5-HT₃ receptors. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2000;361(1):85-91.
12. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*. 2016;59(3):426-35.
13. Dujic T, Zhou K, Donnelly LA, Tavendale R, Palmer CN, Pearson ER. Association of Organic Cation Transporter 1 With Intolerance to Metformin in Type 2 Diabetes: A GoDARTS Study. *Diabetes*. 2015;64(5):1786-93.
14. Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JH. Metformin and the intestine. *Diabetologia*. 2008;51(8):1552-3.
15. Arimany-Nardi C, Koepsell H, Pastor-Anglada M. Role of SLC22A1 polymorphic variants in drug disposition, therapeutic responses, and drug-drug interactions. *Pharmacogenomics J*. 2015;15(6):473-87.
16. Mofo Mato EP, Guewo-Fokeng M, Essop MF, Owira PMO. Genetic polymorphisms of organic cation transporter 1 (OCT1) and responses to metformin therapy in individuals with type 2 diabetes: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(27):e11349.
17. Chen L, Takizawa M, Chen E, Schlessinger A, Segenthelar J, Choi JH, et al. Genetic polymorphisms in organic cation transporter 1 (OCT1) in Chinese and Japanese populations exhibit altered function. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;335(1):42-50.
18. Umamaheswaran G, Praveen RG, Arunkumar AS, Das AK, Shewade DG, Adithan C. Genetic analysis of OCT1 gene polymorphisms in an Indian population. *Indian J Hum Genet*. 2011;17(3):164-8.
19. Zhou Y, Ye W, Wang Y, Jiang Z, Meng X, Xiao Q, et al. Genetic variants of OCT1 influence glycemic response to metformin in Han Chinese patients with type-2 diabetes mellitus in Shanghai. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(8):9533-42.
20. Dujic T, Causevic A, Bego T, Malenica M, Velija-Asimi Z, Pearson ER, et al. Organic cation transporter 1 variants and gastrointestinal side effects of metformin in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2016;33(4):511-4.

21. Tarasova L, Kalnina I, Geldnere K, Bumbure A, Ritenberga R, Nikitina-Zake L, et al. Association of genetic variation in the organic cation transporters OCT1, OCT2 and multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein genes with the gastrointestinal side effects and lower BMI in metformin-treated type 2 diabetes patients. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(9):659-66.
22. Shikata E, Yamamoto R, Takane H, Shigemasa C, Ikeda T, Otsubo K, et al. Human organic cation transporter (OCT1 and OCT2) gene polymorphisms and therapeutic effects of metformin. *J Hum Genet*. 2007;52(2):117-22.
23. Shokri F, Ghaedi H, Ghafouri Fard S, Movafagh A, Abediankenari S, Mahrooz A, et al. Impact of ATM and SLC22A1 Polymorphisms on Therapeutic Response to Metformin in Iranian Diabetic Patients. *Int J Mol Cell Med*. 2016;5(1):1-7.
24. Becker M, Visser L, Van Schaik R, Hofman A, Uitterlinden A, Stricker B. Genetic variation in the organic cation transporter 1 is associated with metformin response in patients with diabetes mellitus. *The pharmacogenomics journal*. 2009;9(4):242.
25. Mahrooz A, Parsanasab H, Hashemi-Soteh MB, Kashi Z, Bahar A, Alizadeh A, et al. The role of clinical response to metformin in patients newly diagnosed with type 2 diabetes: a monotherapy study. *Clin Exp Med*. 2015;15(2):159-65.
26. SUR D. A TALE OF GENETIC VARIATION IN THE HUMAN SLC22A1 GENE ENCODING OCT1 AMONG TYPE 2 DIABETES MELLITUS POPULATION GROUPS OF WEST BENGAL, INDIA.
27. Koshy M, Sethupathy S, Annamalai P, Renju V, Santha K. ASSOCIATION OF OCT1 GENE POLYMORPHISM WITH GLYCEMIC STATUS AND SERUM METFORMIN LEVELS IN TYPE II DIABETES MELLITUS PATIENTS. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2013;4(5):1940.
28. Plengvidhya N, Chanprasert C, Chongjaroen N, Yenchitsomanus PT, Homsanit M, Tangjittipokin W. Impact of KCNQ1, CDKN2A/2B, CDKAL1, HHEX, MTNR1B, SLC30A8, TCF7L2, and UBE2E2 on risk of developing type 2 diabetes in Thai population. *BMC Med Genet*. 2018;19(1):93.
29. Lalau JD, Kajbaf F, Bennis Y, Hurtel-Lemaire AS, Belpaire F, De Broe ME. Metformin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease Stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care*. 2018;41(3):547-53.

30. Chen Z, Yin Q, Ma G, Qian Q. KCNQ1 gene polymorphisms are associated with lipid parameters in a Chinese Han population. *Cardiovasc Diabetol.* 2010;9:35.
31. Zhang W, Wang H, Guan X, Niu Q, Li W. Variant rs2237892 of KCNQ1 Is Potentially Associated with Hypertension and Macrovascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus in A Chinese Han Population. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2015;13(6):364-70.



ภาคผนวก ก

แบบฟอร์มการบันทึกข้อมูลผู้ป่วยในงานวิจัย (Case record form)

Patient Code : _ _ _

(1) Gender ☐ Male ☐ Female

(2) อายุตอนเป็นเบาหวาน : _ _ _ _ ปี ชนิดเบาหวาน _ _ _ _ _

(3) โรคประจำตัวอื่น นอกเหนือจากเบาหวาน

☐ Hypertension☐ Dyslipidemia☐ HIV☐ Heart disease☐ COPD /Asthma☐ Cirrhosis☐ IBS☐ Hyperthyroidism☐ Cancer (ระบุ) _____☐ Others (ระบุ) _____

(4) Patient characteristic

Parameter	Data
Weight (kg)	
Height (cm)	
BMI (kg/m ²)	
Creatinine	
Creatinine clearance	
AST	

ALT	
Total cholesterol	
LDL-c	
HDL-c	
Triglyceride	
Fasting plasma glucose	
HbA1c	

(5) Metformin (mg/day)

Starting dose	dose ต่อนี้ S/E จาก Metformin	Maximum dose as tolerate สำหรับ metformin intolerance
500	500	500
850	850	850
1000	1000	1000
1500	1500	1500
1700	1700	1700
2000	2000	2000
2500	2500	2500
2550	2550	2550
3000	3000	3000

(6) Patient Category

☐ Tolerate

----- Go to (8) -----

☐ Intolerate → at dose _____ mg/day

----- Go to (7) -----

(7) Side effects (หากมีอาการดังต่อไปนี้ ทำข้อ (8) ต่อ, เลือกได้มากกว่า 1 ข้อ)

- ☐ คลื่นไส้
- ☐ อาเจียน
- ☐ ท้องเสียถ่ายเหลว
- ☐ ปวดท้อง
- ☐ แน่นท้อง ท้องอืด
- ☐ อื่นๆ (ระบุ) _____

(8) Severity (1=มีอาการเล็กน้อย พอทนได้, 2=อาการเล็กน้อย แต่ทนไม่ได้เนื่องจากมีผลต่อชีวิตประจำวัน, 3=ทนไม่ได้ อาการรุนแรงมากจนต้องนอนรับการรักษาในโรงพยาบาล)

- ☐ 1
- ☐ 2
- ☐ 3

(9) Other medication

9.1 Oral hypoglycemic drug	✓ = using	Dose (mg/day or TDD)
SU		
Thiazolidinediones		
DPP 4-inhibitor		
GLP 1 -RA		
SGLT2 inhibitor		
Premixed insulin		
Insulin analogue		
Acarbose		
others		

9.2 OCT1-inhibiting drugs	= using (specific drug)	Dose (mg/day)
Amitriptyline		
Omeprazole		
Alpha-blocker Doxazosin		
CCB Verapamil Diltiazem		
Ketoconazole		
Ondansetron		
Morphine		
Clopidogrel		
Tyrosine kinase inhibitors		

หมายเหตุ ระบุยาตัวอื่นๆ ในกลุ่ม PPI, antipsychotic agents

.....

.....

(10) Genetic polymorphisms

☐ Presence of variant

----- Go to (10) -----

☐ Not presence

(11) rs number

☐ rs12208357

☐ rs1867351

☐ rs628031

☐ rs72552763

ภาคผนวก ข

ข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรมของยีน
โอซีทีวันกับภาวะข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มมินของผู้ป่วยโรคเบาหวานชาวไทย

ผู้สนับสนุนการวิจัย กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
สภากาชาดไทย (Grant No. RA62/089)

ผู้วิจัย

1. แพทย์หญิงปิยนุช ปิยสาริต

สาขาวิชาหน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ ชั้น 4 โซน C
ตึกภูมิสิริมังคลานุสรณ์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ
10330 โทรศัพท์ 02-256-4101 โทรศัพท์มือถือ 081-8688361

2. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ธิดิ สันบุญญ

สาขาวิชาหน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ ชั้น 4 โซน C
ตึกภูมิสิริมังคลานุสรณ์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ
10330 โทรศัพท์ 02-256-4101 โทรศัพท์มือถือ 089-6161222

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ผู้ที่เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวานก่อนที่จะตัดสินใจเข้าร่วม
ในการศึกษาวิจัยดังกล่าวขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วนเพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและ
รายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆเพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของ
แพทย์ผู้ทำวิจัยหรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัย ซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้
ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัว

ของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

ยาเมทฟอร์มินเป็นยาตัวแรกที่นิยมใช้รักษาผู้ป่วยเบาหวานเนื่องจากมีผลดีต่อหัวใจและเส้นเลือด อีกทั้งเป็นยาที่ไม่ทำให้น้ำหนักเพิ่ม แพทย์มักจะเลือกใช้ยาตัวนี้เป็นตัวแรก โดยอาจจะใช้ยานี้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยารักษาเบาหวานแบบรับประทานตัวอื่น หรือใช้ร่วมกับยาฉีดอินซูลินก็ได้ ขึ้นกับความเหมาะสมกับผู้ป่วยรายนั้นๆ และจะมีประสิทธิภาพมากขึ้นถ้าใช้ปริมาณยาที่มากกว่าหรือเท่ากับ 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน

ปัญหาการใช้ยาตัวนี้ คือ มีผู้ป่วยบางรายเกิดผลข้างเคียงจากยาเมทฟอร์มิน ในขณะที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถใช้ยาเมทฟอร์มินได้โดยไม่เกิดผลข้างเคียง โดยผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ อาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดมวนท้อง รู้สึกไม่สบายท้อง เป็นต้น โดยความรุนแรงและลักษณะอาการแตกต่างกันไปในแต่ละคน บางรายไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาเมทฟอร์มินได้จนต้องหยุดยาในที่สุด บางรายสามารถรับประทานยาเมทฟอร์มินต่อได้แต่ปริมาณไม่ถึง 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน เรียกผู้ป่วยเหล่านี้ว่าเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยาเมทฟอร์มินได้ หรือ metformin intolerance ซึ่งสิ่งที่ทำให้เกิดความแตกต่างในผู้ป่วยเบาหวานแต่ละรายกับผลข้างเคียงของยาเมทฟอร์มินเชื่อว่าสาเหตุหนึ่งเกิดจากโปรตีนโอซีทีวันทำงานลดลง

โอซีทีวันเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่ง (Transporter protein) ที่อยู่บริเวณเซลล์เยื่อบุลำไส้ ทำหน้าที่ขนส่งยาเมทฟอร์มินจากบริเวณลำไส้เข้าสู่กระแสเลือด หากโอซีทีวันมีความผิดปกติหรือไม่สามารถทำงานได้ คือ มีความหลากหลายของรูปแบบทางพันธุกรรมของโอซีทีวัน (OCT1 polymorphisms) อาจจะมีผลทำให้เกิดภาวะทนต่อยาเมทฟอร์มินไม่ได้ (metformin intolerance) ซึ่งงานวิจัยนี้จะทำการตรวจสอบพันธุกรรมในเลือดเพื่อหาความหลากหลายของรูปแบบทางพันธุกรรมของโอซีทีวัน โดยทำเปรียบเทียบในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยาเมทฟอร์มินแล้วไม่เกิดผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร (metformin tolerance)

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของความหลากหลายทางพันธุกรรมของโอสี่ที่วัน ที่ตำแหน่ง rs628031 และตำแหน่งอื่นๆ ได้แก่ rs12208357, rs72552763, และ rs1867351 กับภาวะข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วยเบาหวาน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัย จะมีการเก็บตัวอย่างเลือดเพิ่มเติมจากที่ท่านต้องมาเจาะเลือดเพื่อตรวจรักษาตามนัดเรื่องเบาหวาน หรืออาจจะนัดมาเจาะเลือดเพิ่มเติมหากมีปัญหาของกระบวนการเจาะเลือดดังกล่าว โดยใช้ปริมาณเลือดประมาณ 3 มิลลิลิตร (ครึ่งช้อนชา) ใส่หลอดเลือด EDTA เพื่อส่งตรวจหาลักษณะทางพันธุกรรมต่อไป โดยระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยจะทำการเจาะเลือดเพียงครั้งเดียว ร่วมกับซักประวัติท่านเพิ่มเติมเพื่อลงข้อมูลในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย หลังจากนั้นถือว่าท่านได้ให้ความร่วมมือกับโครงการวิจัยเสร็จสิ้น โดยงานวิจัยนี้ต้องการอาสาสมัครสองกลุ่ม (กลุ่ม metformin intolerance และกลุ่ม metformin tolerance) กลุ่มละ 42 ราย รวมเป็นจำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย คือ 84 ราย

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความร่วมมือจากท่านโดยจะขอตัวอย่างเลือดเพิ่มเติมจากที่ท่านต้องมาเจาะเลือดสำหรับตรวจสุขภาพตามนัด เพื่อนำมาตรวจสอบพันธุกรรม หากท่านยินดียังกล่าวว่ามี ความผิดปกติหรือไม่

ความเสี่ยงที่อาจได้รับการเจาะเลือด

ท่านมีโอกาสเกิดอาการเจ็บหรือ รอยฟกช้ำบริเวณผิวหนังจากการทำหัตถการเจาะเลือดได้เล็กน้อยหากมีการเจาะเลือดหลายครั้ง

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ผู้เข้าร่วมวิจัยอาจจะไม่ได้รับประโยชน์ใดๆจากการเข้าร่วมในการวิจัยครั้งนี้ แต่ผลการศึกษาที่ได้จะสามารถพัฒนาองค์ความรู้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีความจำเป็นในการใช้ยาเมท-ฟอร์มินต่อไป

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยเพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคหรือภาวะอื่นๆที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่นๆ หลายแบบสำหรับการรักษาโรคหรือสภาวะนั้นๆของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาอื่นๆกับแพทย์ผู้รักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการ

ข้อปฏิบัติของผู้ที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติ ดังนี้

1. ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ทั้งในอดีตและปัจจุบันแก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
2. ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย
3. ขอให้ท่านงดการใช้การรักษาอื่นๆ เช่น การรักษาด้วยยาสมุนไพร หรือการซื้อยาจากร้านขายยา และขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันทีหากท่านได้รับยาอื่น นอกเหนือจากที่ได้รับจากแผนกอายุรกรรม

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้วท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออก จากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาของท่านแต่อย่างใด

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่ของท่านจะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชนในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ หากท่านต้องการยกเลิกการให้ความยินยอมดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ผู้วิจัย แพทย์หญิงปิยนุช ปิยสาธิต สาขาวิชาหน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ ชั้น 4 โชน C ตึกภูมิสิริมังคลานุสรณ์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถ.อังรีดูนังต์ พญาไท กรุงเทพฯ 10330 โทรศัพท์ 02-256-4101 หรือโทรศัพท์มือถือ 081-868-8361 ในเวลาราชการ

การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ

ตัวอย่างชีวภาพที่ได้จากอาสาสมัคร เช่น เลือดจากการทำวิจัย จะไม่ถูกเก็บไว้ มีการทำลายทิ้งหลังจากทำการวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการเสร็จสิ้นแล้ว

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

1. จะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. จะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. จะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับการวิจัย
4. จะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับการวิจัย
5. จะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
6. จะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
7. จะได้รับทราบว่ากรยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใดๆทั้งสิ้น
8. จะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
9. มีสิทธิในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการหลังชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 02-256-4493 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้



ภาคผนวก ค

หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรมของยีนโอซีทีวัน กับภาวะข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารจากยาเมทฟอร์มินของผู้ป่วยโรคเบาหวานชาวไทย

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้านาย/นาง/นางสาว.....ได้อ่าน
รายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่.....
และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม
และวันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้
ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำ
วิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการ
วิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อ
สงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจน
ข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับ
การรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล
และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้จะไม่ส่งผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับ
ต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับและจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน อาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจสอบและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้ และตัวอย่างชีวภาพที่ได้จากข้าพเจ้า เช่น เลือดจากการวิจัย จะไม่ถูกเก็บไว้ มีการทำลายทิ้งหลังจากทำการวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการเสร็จสิ้นแล้ว

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่าข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....แพทย์หญิงปิยนุช ปิยสาธิต.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นางสาวปิยนุช ปิยสาธิต
วัน เดือน ปี เกิด	8 พฤศจิกายน 2531
สถานที่เกิด	จังหวัดกรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	แพทยศาสตรบัณฑิต
ที่อยู่ปัจจุบัน	113 หมู่บ้านเสรีหัวหมาก ซอยพระรามเก้า41 ถนนเสรี9 แขวงสวนหลวง เขตสวนหลวง จังหวัดกรุงเทพมหานคร 10250
ผลงานตีพิมพ์ รางวัลที่ได้รับ	<ul style="list-style-type: none">- ปีพ.ศ.2547 ได้รับการคัดเลือกเป็นนักเรียนที่เป็นตัวอย่างที่ดีด้านการ ปฏิบัติตามระเบียบวินัยของโรงเรียน ระดับมัธยมศึกษาตอนต้น- ปีพ.ศ.2547 ได้รับการคัดเลือกให้เข้าร่วมโครงการศูนย์ส่งเสริมโอลิมปิก วิชาการและพัฒนามาตรฐานวิทยาศาสตร์ คณิตศาสตร์ (สอวน.) สาขาวิชา เคมี- ปีพ.ศ.2548 ได้รับรางวัลในการเข้าร่วมแข่งขันตอบคำถามวิชาเคมี ในงาน Australian National Chemistry Quiz- ปีพ.ศ.2553 ได้รับรางวัลผู้ที่สอบได้คะแนนสูงสุดยอดเยี่ยมในรายวิชาหน่วย ประสาทวิทยา (Neurology)- ปีพ.ศ.2553 ได้รับรางวัลผู้ที่สอบได้คะแนนสูงสุดยอดเยี่ยมในรายวิชาหน่วย โรคไต (Nephrology)- ปีพ.ศ.2562 ได้รับการคัดเลือกเป็นแพทย์ประจำบ้านต่อ ยอดดีเด่น ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย