

Chulalongkorn University

## Chula Digital Collections

---

Chulalongkorn University Theses and Dissertations (Chula ETD)

---

2018

### การศึกษาความทนต่อน้ำตาลกลูโคสในผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังต่อมไทรอยด์ก่อนและหลังการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ความแรงสูง

ฉัตรนัท พรรารักษ์เจริญ

คณะ แพทยศาสตร์

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

 Part of the [Medical Sciences Commons](#)

---

#### Recommended Citation

พรรารักษ์เจริญ, ฉัตรนัท, "การศึกษาความทนต่อน้ำตาลกลูโคสในผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังต่อมไทรอยด์ก่อนและหลังการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ความแรงสูง" (2018). *Chulalongkorn University Theses and Dissertations (Chula ETD)*. 3627.  
<https://digital.car.chula.ac.th/chulaetd/3627>

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](mailto:ChulaDC@car.chula.ac.th).

การศึกษาความทนต่อน้ำตาลกลูโคสในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ก่อนและหลังการรักษาด้วยสาร  
กัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ความแรงสูง



น.ส.ธัชชนันท์ พรธำรักษ์เจริญ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2561  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Evaluation of Glucose Tolerance in High Dose Radioactive iodine-131 Treated Thyroid  
Carcinoma Patients

Miss Thachanun Porntharukchareon



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 2018

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาความทนต่อน้ำตาลกลูโคสในผู้ป่วยมะเร็งต่อม ไทรอยด์ก่อนและหลังการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสี ไอโอดีน-131 ความแรงสูง
โดย	น.ส.ธันนัท พรธารักษ์เจริญ
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	อาจารย์ แพทย์หญิงปนัดดา ศรีจอมขวัญ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงคณินิจ กิ่งเพชร

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของ  
การศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(อาจารย์ แพทย์หญิงปนัดดา ศรีจอมขวัญ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงคณินิจ กิ่งเพชร)

..... กรรมการ  
(อาจารย์ แพทย์หญิงมาริษา พงศ์พฤติพันธ์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(อาจารย์ แพทย์หญิงสิรินาถ สิริจันทร์วรารงค์)

ธัชนันท์ พรธำรักษ์เจริญ : การศึกษาความทนต่อน้ำตาลกลูโคสในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์  
ก่อนและหลังการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ความแรงสูง. ( Evaluation of  
Glucose Tolerance in High Dose Radioactive iodine-131 Treated Thyroid  
Carcinoma Patients) อ.ที่ปรึกษาหลัก : อ. พญ.ปนัดดา ศรีจอมขวัญ, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ผศ.  
พญ.คณินิจ กิ่งเพชร

**ที่มา/วัตถุประสงค์:** สารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นวิธีหนึ่งในการรักษามะเร็งต่อมไทรอยด์ที่มีประสิทธิภาพ สาร  
กัมมันตรังสีไอโอดีน-131 สามารถผ่านเข้าสู่ต่อมไทรอยด์โดยผ่านทางโซเดียมไอโอไดด์ซิมพอเตอร์ เพื่อทำลายเนื้อไทรอยด์ที่ยัง  
เหลืออยู่หลังผ่าตัด มีการศึกษาพบโซเดียมไอโอไดด์ซิมพอเตอร์ในเนื้อเยื่อของตับอ่อนโดยวิธีการย้อมทางจุลชีวภูมิคุ้มกันเคมี และ  
การศึกษาการแสดงออกของยีน ดังนั้นการได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ขนาดสูงอาจจะทำให้เกิดผลกระทบต่อการทำงานของ  
เซลล์เบต้าในตับอ่อน ซึ่งอาจจะทำให้เกิดความผิดปกติต่อการหลั่งอินซูลิน

**วิธีการ:** ผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ 16 ราย ค่ามัธยฐานอายุ 46 ปี ที่ได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131  
หนึ่งครั้ง (ขนาดตั้งแต่ 100-150 มิลลิวูรี) ได้รับการตรวจความทนต่อน้ำตาลกลูโคสขนาด 75 กรัม ก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วย  
สารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ที่ 3 และ 6 เดือน โดยจะได้รับการตรวจวัดระดับน้ำตาล, อินซูลิน, C-peptide ที่ 0, 30, 60, 90, 120  
นาที โดยก่อนรับประทานน้ำตาลจะตรวจวัดระดับไขมัน, น้ำตาลสะสม, ค่าฮอร์โมนไทรอยด์, thyroglobulin, anti-thyroglobulin  
หลังจากนั้นจะคำนวณดัชนีการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อนโดยวัดค่า insulinogenic index, HOMA-B และดัชนีความดื้อต่ออินซูลิน  
ได้แก่ HOMA-IR, Matsuda index, Disposition index, พื้นที่ใต้กราฟอินซูลินต่อน้ำตาลกลูโคสและอินซูลินที่ 120 นาที

**ผลการวิจัย:** ระดับน้ำตาลขณะอดอาหารสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยก่อนได้รับการรักษามีค่า 84 มก./ดล.  
และมีค่า มีค่า 84 และ 87 มก./ดล. ที่ 3 และ 6 เดือนหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ( $P=0.021$ ) ไม่พบความ  
แตกต่างของดัชนีการหลั่งอินซูลิน ดัชนีความดื้อต่ออินซูลิน แต่พบว่าดัชนีการหลั่งอินซูลิน ได้แก่ HOMA-B มีแนวโน้มลดลง จาก  
65.5 เป็น 62.9 และ 61.1 ที่ 3 และ 6 เดือนหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

**สรุปผลการวิจัย:** การได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131ขนาดสูงไม่มีผลต่อความบกพร่องของการหลั่งอินซูลิน แต่มีผล  
ทำให้ระดับน้ำตาลกลูโคสขณะอดอาหารสูงขึ้นที่ 6 เดือนหลังได้รับสารกัมมันตรังสี อย่างไรก็ตามสารกัมมันตรังสีขนาดสูงกว่านี้ หรือ  
การติดตามที่ยาวนานขึ้นอาจเห็นผลกระทบต่อความทนต่อน้ำตาลกลูโคสได้

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ปีการศึกษา 2561

ลายมือชื่อนิสิต .....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

# # 6074013030 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: radioactive iodine, sodium iodide symporter, differentiated thyroid carcinoma

Thachanun Porntharukchareon : Evaluation of Glucose Tolerance in High Dose Radioactive iodine-131 Treated Thyroid Carcinoma Patients. Advisor: Panudda Srichomkwun, M.D. Co-advisor: Asst. Prof. KANAUNGNIT KINGPETCH, M.D.

*Introductions:* Radioactive iodine (I-131) is an effective therapy for differentiated thyroid carcinoma (DTC). Radioactive iodine (I-131) enters thyroid follicular cells via sodium iodide symporter (NIS) to destroy the residual thyroid tissue. NIS was also found on pancreatic tissue by immunohistochemistry and gene expression study (1, 2). We make a hypothesis that high doses radioactive iodine may have harmful effect to beta cell function and result in impair insulin secretion.

*Methods:* Sixteen DTC patients (median age at evaluation was 46 years) treated with a single doses radioactive iodine (range 100-150 mCi ) were evaluated for glucose tolerance by 75 grams oral glucose tolerance test at before , 3 months and 6 months after radioactive iodine treatment. We measured plasma glucose, insulin level and C-peptide level every at 0, 30, 60, 90 and 120 minutes. At baseline we also measured lipid profile, HbA1C, free thyroxine (FT4), thyroid stimulation hormone (TSH), thyroglobulin (Tg) and anti-thyroglobulin (anti-Tg). Indices of beta cells function were calculated. Indices of insulin secretion were determined using 1) Insulinogenic index 2) HOMA-B. Indices of insulin sensitivity were determined using 1) HOMA-IR 2) Matsuda Index 3) oral disposition index. Indices based on the areas under the concentration curves were computed as  $AUC_{\text{insulin}}(0-120)/AUC_{\text{glucose}}(0-120)$ .

*Results:* Fasting plasma glucose level were increased significantly (84, 84 and 87 at baseline, 3 months, 6 months;  $P=0.021$ ). No significant difference were observed in metabolic parameters, indices of beta cells function and indices of insulin sensitivity. Interestingly, the indices of beta cells function, HOMA-B but not insulinogenic index, were declined following radioactive iodine treatment but not statistically significant (65.5, 62.9 and 61.1, at baseline, 3 months and 6 months after radioactive iodine treatment, respectively,  $P=0.368$ ).

*Conclusions:* The results of this study could not prove the probable effect of high dose radioactive iodine on glucose tolerance at 6 months after receive radioactive iodine. Whether higher dose of radioactive iodine or longer follow up time might have harmful effects to glucose tolerance are still needed to explore.

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2018

Student's Signature .....

Advisor's Signature .....

Co-advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สามารถสำเร็จลงได้เนื่องจากความกรุณาช่วยเหลือ และคำแนะนำเป็นอย่างดีจากอาจารย์ แพทย์หญิงปนัดดา ศรีจอมขวัญ อาจารย์ประจำหน่วยต่อมไร้ท่อ และเมตะบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก อาจารย์ได้เสียสละเวลาให้คำปรึกษา ให้ความช่วยเหลือในทุกๆ ด้าน มาโดยตลอด ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอกราบขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงคณินิจ กิ่งเพชร อาจารย์ประจำสาขาวิชาเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่ช่วยเหลือและให้คำปรึกษาจนงานวิจัยชิ้นนี้สำเร็จ

ขอขอบพระคุณอาจารย์ประจำหน่วยต่อมไร้ท่อ และเมตะบอลิซึมทุกท่านที่เมตตาให้โอกาสได้เข้ามาศึกษา ต่อ ณ หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยแห่งนี้

ขอขอบคุณคุณณัฐนิชา ห่วงงาม เจ้าหน้าที่นักวิทยาศาสตร์และนักวิจัยประจำศูนย์ความเป็นเลิศทาง การแพทย์ด้านเบาหวาน ฮอไรโมน และเมตะบอลิซึม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่ช่วยให้คำปรึกษา ตลอดจนช่วยเหลืองานวิจัยชิ้นนี้มาตั้งแต่ต้นด้วยความเอาใจใส่ จนทำให้งานวิจัยสำเร็จลงเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณคุณศรียพันธ์ โสรจวงษ์เจริญ พยาบาลประจำสาขาวิชาเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ฝ่ายรังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยที่ช่วยในการดำเนินงานวิจัยเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณคุณประไพ ศรีสวัสดิ์ คุณเทพวดี คุชฎีโรจน์เจ้าหน้าที่วิทยาศาสตร์การแพทย์ห้องปฏิบัติการ พิเศษอปร. 11 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และนักเทคนิคการแพทย์ประจำฝ่ายเวชศาสตร์ชั้นสูงตร โรงพยาบาลจุฬาฯ และคุณนิรมล ธรรมาเจริญราช ที่ให้ความช่วยเหลือ และช่วยในการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ เกี่ยวข้องกับงานวิจัยนี้เป็นอย่างดี

ขอขอบพระคุณผู้เข้าร่วมการศึกษา และญาติทุกท่านที่ให้ความไว้วางใจ และเสียสละเวลาอันมีค่าในการเข้า ร่วมโครงการวิจัยนี้

ขอกราบขอบพระคุณคุณพ่อ คุณนิคม พรธำรักษ์เจริญ คุณแม่คุณจิรพรรณ พรธำรักษ์เจริญ น้องสาวคุณ ศาณิรัตน์ พรธำรักษ์เจริญ คุณจิรารัช พรธำรักษ์เจริญ คุณอังคณา พรธำรักษ์เจริญ ที่ให้ความช่วยเหลือ และเป็นกำลังใจ ตลอดมา

สุดท้ายนี้ ขอขอบคุณเกรียงไกร ถวิลไพร ด.ญ.ณิชนันท์ ถวิลไพร และด.ญ.ณิกานต์ ถวิลไพร สำหรับ กำลังใจที่มีให้ค่ะ

ธันนัท พรธำรักษ์เจริญ

## สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ฉ
สารบัญรูปภาพ.....	ฎ
บทที่ 1 .....	1
บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย (Research Questions).....	2
1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย (Objectives).....	2
1.4 สมมติฐาน (Hypothesis).....	3
1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	3
1.6 กรอบความคิดแนววิจัย (Conceptual framework).....	3
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย.....	4
1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย .....	5
1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข .....	6
บทที่ 2 .....	7
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง .....	7



บทที่ 3 .....	20
วิธีดำเนินการวิจัย .....	20
3.1 รูปแบบการวิจัย .....	20
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	20
3.3 ขั้นตอนการทำวิจัย .....	21
3.4 การรวบรวมข้อมูล.....	23
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล .....	24
บทที่ 4 .....	26
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล .....	26
4.1 คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา.....	26
4.2 ผลการศึกษาระดับฮอร์โมนไทรอยด์ .....	31
4.3 ผลการศึกษาเกี่ยวกับการทำงานของเซลล์เบต้า และภาวะดื้อต่ออินซูลิน .....	32
4.4 ผลการศึกษาเกี่ยวกับการดำเนินโรคของเบาหวาน .....	48
4.5 ผลการศึกษาเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว ดัชนีมวลกาย.....	48
4.6 ผลการศึกษาเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิสมอื่นของร่างกาย .....	49
4.7 ผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับฮอร์โมนไทรอยด์ กับระดับดัชนีวัดการหลังอินซูลิน จากตับอ่อน ดัชนีวัดความดื้อต่ออินซูลิน และค่าเมตาบอลิสม .....	56
บทที่ 5 .....	58
อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ .....	58
5.1 สรุปผลการวิจัย .....	58
5.2 อภิปรายผลการวิจัย .....	58
5.3 เปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้าที่เคยศึกษา .....	59
5.4 ข้อดีของการศึกษานี้.....	60
5.5 ข้อจำกัดของการศึกษานี้ .....	60

5.6 ข้อเสนอแนะ .....	61
ภาคผนวก.....	62
ข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย .....	63
แบบเก็บข้อมูลโครงการวิจัย .....	70
บรรณานุกรม.....	75
ประวัติผู้เขียน.....	79



## สารบัญตาราง

### หน้า

ตารางที่ 1 ATA modified initial risk assessment for differentiated thyroid cancer (10)....	9
ตารางที่ 2 แสดงผลการศึกษาความทนของกลูโคสในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมไทมาโซ เทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 (3) .....	16
ตารางที่ 3 แสดงผลของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ชนิดไม่มีอาการ และภาวะฮอร์โมนไทรอยด์สูงชนิดไม่มีอาการ ต่อการเปลี่ยนแปลงของความทนของระดับน้ำตาล.....	18
ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 16 ราย.....	28
ตารางที่ 5 แสดงผลการศึกษาของผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ที่ 3 เดือน และที่ 6 เดือน ของผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์จำนวน 16 ราย .....	29
ตารางที่ 6 แสดงค่า inter assay variation และ intraassay variation ของระดับฮอร์โมนไทรอยด์อินซูลิน และ C-peptide .....	30
ตารางที่ 7 แสดงค่า inter assay variation และ intraassay variation ของระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร ระดับไขมัน และระดับน้ำตาลสะสม .....	30
ตารางที่ 8 แสดงผลของระดับ insulinogenic index ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน.....	32
ตารางที่ 9 แสดงระดับ HOMA-B ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน.....	34
ตารางที่ 10 แสดงผลของระดับ AUC Insulin/Glucose ที่ 120 นาที ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน.....	35
ตารางที่ 11 แสดงผลของระดับ $AUC_{(C-peptide, 120)}/AUC_{(Glucose, 120)}$ ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน.....	36
ตารางที่ 12 แสดงผลของระดับ Insulin sensitivity index ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน .....	38
ตารางที่ 13 แสดงผลของระดับ HOMA-IR ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน.....	39

ตารางที่ 14 แสดงผลของระดับ Disposition index ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสาร กัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน.....	40
ตารางที่ 15 แสดงผลของระดับ QUICKI ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสี ไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน.....	41
ตารางที่ 16 แสดงผลของระดับ ISSI-2 ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสี ไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน.....	42
ตารางที่ 17 แสดงความแตกต่างของกลุ่มที่มีความทนต่อน้ำตาลบกพร่อง (Impair glucose tolerance) และกลุ่มที่ปกติ (normal glucose tolerance).....	45
ตารางที่ 18 แสดงค่ามัธยฐานของน้ำหนักตัว (ภาพซ้าย) และดัชนีมวลกายในผู้ป่วยมะเร็งต่อม ไทรอยด์ ก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131.....	49
ตารางที่ 19 แสดงระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสาร กัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน.....	50
ตารางที่ 20 แสดงผลระดับน้ำตาล 2 ชั่วโมง หลังรับประทานน้ำตาล 75 กรัม ในผู้ป่วยก่อนและหลัง ได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน .....	51
ตารางที่ 21 แสดงค่ามัธยฐานของระดับน้ำตาลสะสมในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสาร กัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน.....	52
ตารางที่ 22 แสดงผลระดับไขมันคลอเลสเตอรอล ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสาร กัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน.....	53
ตารางที่ 23 แสดงผลระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสาร กัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน.....	54
ตารางที่ 24 แสดงผลระดับไขมันเอชดีแอล ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสี ไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน.....	55
ตารางที่ 25 แสดงผลระดับไขมันแอลดีแอล ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสี ไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน.....	55
ตารางที่ 26 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ FT4 และ TSH กับ ดัชนีวัดการหลั่งอินซูลินจากตับ อ่อน ดัชนีวัดความตื้อต่ออินซูลิน และค่าเมตาบอลิซึม.....	57

## สารบัญรูปภาพ

### หน้า

รูปที่ 1 แสดงอัตราผู้ป่วยเสียชีวิต เทียบกับอัตราการเกิดโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์ (8).....	8
รูปที่ 2 แสดงโซเดียมไอโอไดด์ ซิมพอร์เตอร์ (Sodium iodide symporter) และการขนส่งไอโอดีน และกระบวนการ organification ในเซลล์ฟอลลิเคิล ของไทรอยด์.....	10
รูปที่ 3 แสดงระยะเวลาการเกิดภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำหลังการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน- 131 (17).....	12
รูปที่ 4 แสดงกลไกการหลั่งอินซูลินที่เซลล์เบต้าในตับอ่อนในภาวะปกติ และหลังได้รับสารกัมมันตรังสี ไอโอดีน-131 .....	13
รูปที่ 5 แสดงกราฟความสัมพันธ์ของระดับฮอร์โมนไทรอยด์ (Free Thyroxine) กับการทำงานของ เซลล์เบต้า ของตับอ่อน จากการตรวจ euglycemic clamp study .....	18
รูปที่ 6 แสดงขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย .....	23
รูปที่ 7 แสดงแผนผังการนำผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษา.....	26
รูปที่ 8 แสดงจำนวนผู้ป่วยแบ่งตามระดับฮอร์โมนไทรอยด์ ที่ก่อนได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 3 เดือน และ 6 เดือน หลังได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ตามลำดับ.....	31
รูปที่ 9 แสดงระดับ insulinogenic index ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสี ไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน.....	32
รูปที่ 10 แสดงค่า insulinogenic index ของผู้ป่วยทั้ง 16 ราย ก่อนและหลังผู้ป่วยได้รับการรักษา ด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ของผู้ป่วยแต่ละราย .....	33
รูปที่ 11 แสดงระดับ HOMA-B ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน- 131 เป็นเวลา 6 เดือน (NS; non significant).....	33
รูปที่ 12 แสดงระดับ AUC Insulin/Glucose ที่ 120 นาที ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วย สารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน .....	34
รูปที่ 13 แสดงระดับ AUC C-peptide/Glucose ที่ 120 นาที ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษา ด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน.....	35

รูปที่ 14 แสดงพื้นที่ใต้กราฟของอินซูลิน/น้ำตาลกลูโคส และc-peptide/น้ำตาลกลูโคส หลังจาก ตรวจความทนต่อน้ำตาลกลูโคส 75 กรัม.....	37
รูปที่ 15 แสดงระดับ insulin sensitivity index ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสาร กัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน.....	38
รูปที่ 16 แสดงระดับ HOMA-IR ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน- 131 เป็นเวลา 6 เดือน.....	39
รูปที่ 17 แสดงระดับ Disposition index ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสี ไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน.....	40
รูปที่ 18 แสดงระดับค่า QUICKI ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน- 131 เป็นเวลา 6 เดือน.....	41
รูปที่ 19 แสดงระดับค่า ISSI-2 ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน .....	42
รูปที่ 20 แสดงค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ โดยแบ่งผู้ป่วยตามระดับดัชนีมวลกายเป็นกลุ่มอ้วน (ดัชนีมวล กาย $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) และปกติ (ดัชนีมวลกาย $<25 \text{ kg/m}^2$ ) .....	43
รูปที่ 21 แสดงค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่มีความทนต่อน้ำตาลบกพร่อง และกลุ่ม ปกติ .....	44
รูปที่ 22 แสดงค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่มีประวัติคนในครอบครัวสายตรงเป็น เบาหวาน และกลุ่มที่ไม่มีประวัติคนในครอบครัวสายตรงเป็นเบาหวาน .....	46
รูปที่ 23 แสดงค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ในผู้ป่วยที่มีค่าฮอโมนไทรอยด์อยู่ในเกณฑ์ปกติ .....	47
รูปที่ 24 แสดงค่ามัธยฐานของน้ำหนักตัว (ภาพซ้าย) และดัชนีมวลกายในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ ก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 .....	48
รูปที่ 25 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการ รักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน.....	49
รูปที่ 26 แสดงระดับน้ำตาล 2 ชั่วโมง หลังรับประทานน้ำตาล 75 กรัม ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับ การรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน.....	50
รูปที่ 27 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลสะสม หลังผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสี ไอโอดีน-131 .....	51

รูปที่ 28 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันคลอเลสเตอรอลหลังผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยสาร กัมมันตรังสีไอโอดีน-131 .....	52
รูปที่ 29 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษา ด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน.....	53
รูปที่ 30 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับเอชดีแอล ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสาร กัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน.....	54
รูปที่ 31 แสดงการเปลี่ยนแปลงของไขมันแอลดีแอลในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสาร กัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน.....	55



## บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ปัจจุบันมีการนำสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 (I-131) มาใช้ประโยชน์ในทางการแพทย์อย่างมากมายทั้งในด้านการวินิจฉัย และการรักษาโดยเฉพาะอย่างยิ่งในโรคความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ ได้แก่ โรคไทรอยด์เป็นพิษ และโรคเมะเร็งต่อมไทรอยด์ เนื่องจากสารไอโอดีนเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของฮอร์โมนไทรอยด์ เมื่อมีการให้สารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ต่อมไทรอยด์จะจับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เข้าสู่เซลล์อย่างรวดเร็ว กลไกดังกล่าวเกิดจากที่ต่อมไทรอยด์โดยมีตำแหน่งที่ควบคุมการผ่านเข้าออกของไอโอดีน คือ โซเดียมไอโอไดด์ ซิมพอร์เตอร์ (Sodium iodide symporter) โดยพบว่าในร่างกายมีโซเดียมไอโอไดด์ ซิมพอร์เตอร์ที่อวัยวะอื่นด้วย เช่น ต่อม้ำลายเต้านม เยื่อบุกระเพาะอาหาร ปัจจุบันหลายการศึกษาพบว่าบริเวณตับอ่อนก็มีโซเดียมไอโอไดด์ ซิมพอร์เตอร์ด้วยเช่นกัน ในปีพ.ศ.2541-2542 มีการตรวจพบการแสดงออกของยีน (gene expression) โซเดียมไอโอไดด์ ซิมพอร์เตอร์ที่ตับอ่อน และในปีพ.ศ.2547 Irene Wapnia และคณะ ได้รายงานการตรวจย้อมทางจุลชีวภูมิคุ้มกันเคมี (immunohistochemistry) พบโซเดียมไอโอไดด์ ซิมพอร์เตอร์ที่ตับอ่อนด้วยเช่นกัน (1, 2)

ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์หลังการผ่าตัดจะต้องได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ขนาดความแรงตั้งแต่ 30 มิลลิวูรี (millicurie, mCi) ถึง 150 มิลลิวูรี โดยส่วนใหญ่จะได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ในขนาดความแรงมากกว่า 100 มิลลิวูรี ทำให้เกิดการทำลายเซลล์ภายในต่อมไทรอยด์ที่เหลือหลังการผ่าตัด รวมถึงส่งผลต่ออวัยวะที่พบมีโซเดียมไอโอไดด์ ซิมพอร์เตอร์ (sodium iodide symporter) ดังที่จะเห็นว่าในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์หลังการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 จะมีการเจ็บบริเวณต่อมน้ำลาย ตับอ่อนก็เป็นอีกอวัยวะหนึ่งที่พบมีโซเดียมไอโอไดด์ ซิมพอร์เตอร์ ซึ่งอาจจะได้รับผลกระทบทำให้การทำงานของเซลล์เบต้าของตับอ่อนทำงานบกพร่อง

มีการศึกษาความทนของน้ำตาลกลูโคสในผู้ป่วยไทรอยด์เป็นพิษชนิดต่อมโตทั่วไป โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมโทอิมาโซล (methimazole) และกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ขนาด  $7.9 \pm 5.1$  มิลลิวรี โดยติดตามผู้ป่วยหลังการรักษา 10 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 จะมีระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร และ



ค่า HOMA-IR สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมไธมาโซ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ระดับน้ำตาลที่ 2 ชั่วโมง หลังรับประทานน้ำตาล 75 กรัม และค่า HOMA-B ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่มีแนวโน้มว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 จะมีความทนต่อน้ำตาลกลูโคสน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมไธมาโซ (3)

จากการศึกษานี้ทำให้มีการตั้งสมมติฐานว่า ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด differentiated ที่ได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์และได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ความแรงสูงซึ่งมีความแรงสูงกว่าที่ใช้ในการรักษาภาวะต่อมไทรอยด์เป็นพิษอย่างมาก รวมถึงหลังจากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ไปแล้วจะทำให้สารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 สามารถจับกับเนื้อเยื่ออื่นที่มีโซเดียมไอโอดेट ซิมพอเตอร์ได้ดียิ่งขึ้น ดังนั้นการศึกษาความทนต่อน้ำตาลกลูโคสในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจจะพบความบกพร่องที่ชัดเจนกว่าการศึกษาที่มีก่อนหน้านี้

## 1.2 คำถามของการวิจัย (Research Questions)

### คำถามหลัก (PRIMARY RESEARCH QUESTION)

- ผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่ได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ขนาดความแรงสูงกว่า 100 มิลลิลูรี มีการเปลี่ยนแปลงของค่า Insulinogenic index หรือไม่
- Is there a change in insulinogenic index in differentiated thyroid cancer patients after being treated with high doses radioactive iodine?

### คำถามรอง (SECONDARY RESEARCH QUESTION)

- ผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่ได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ขนาดความแรงสูงกว่า 100 มิลลิลูรี มีการเปลี่ยนแปลงของค่า insulin sensitivity index, disposition index, HOMA-IR, ระดับไขมัน น้ำหนักตัวและดัชนีมวลกายหรือไม่
- Are there any changes in insulin sensitivity index, disposition index, HOMA-IR, lipid profile, body weight, body mass index after being treated with high doses radioactive iodine for differentiated thyroid cancer?

## 1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย (Objectives)

- เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของค่า insulinogenic index ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ก่อนและหลังการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ขนาดความแรงสูงกว่า 100 มิลลิลูรี
- เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของค่า
  - Insulin sensitivity index
  - Disposition index

- HOMA-IR
- ระดับไขมัน (Lipid profile)
- น้ำหนักตัว (Body weight)
- ดัชนีมวลกาย (Body mass index)

ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ก่อนและหลังได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ขนาดความแรงสูงกว่า 100 มิลลิวรี

#### 1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)

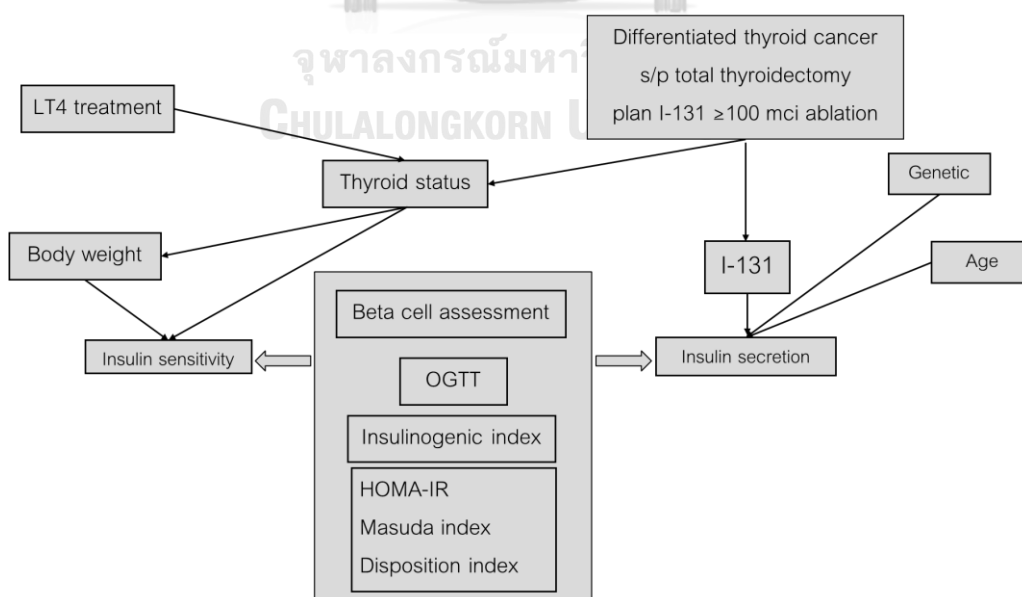
ผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่ได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ความแรงสูงกว่า 100 มิลลิวรี มีความผิดปกติของการหลั่งอินซูลิน โดยใช้การวัดค่า insulinogenic index เมื่อเทียบกับก่อนได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131

#### 1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น

**มะเร็งต่อมไทรอยด์** หมายถึงมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด Differentiated thyroid cancer เช่น Papillary thyroid carcinoma หรือ Follicular cell carcinoma

**สารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ความแรงสูง** หมายถึงระดับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ความแรงตั้งแต่ 100 มิลลิวรีขึ้นไป

#### 1.6 กรอบความคิดแนววิจัย (Conceptual framework)



### 1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

**การทดสอบความทนต่อน้ำตาลกลูโคส (Oral glucose tolerance test)** คือการวัดการทำงานของเซลล์เบต้าของตับอ่อน โดยให้อาสาสมัครอดอาหารหลังเที่ยงคืน หลังจากนั้นในตอนเช้าให้ผู้ป่วยรับประทานน้ำตาลกลูโคสขนาด 75 กรัม แล้วตรวจเลือดนาที่ 0, 30, 60, 90 และ 120 หลังรับประทานน้ำตาลกลูโคสเป็นจำนวนรวม 5 ครั้ง โดยการตอบสนองของเซลล์เบต้า จะคำนวณได้จากสูตรต่าง ๆ ดังนี้ (4)

#### ประเมิน Insulin secretion

##### Insulinogenic index

คำนวณได้จาก  $(Ins_{30}-Ins_0)/(Gluc_{30}-Gluc_0)$

$Ins_y$  และ  $Gluc_y$  แทนระดับ insulin และระดับน้ำตาล (glucose) ตามลำดับ ณ เวลา  $y$  นาที ระหว่างการทำการทดสอบความทนต่อน้ำตาลกลูโคส (Oral glucose tolerance test)

##### HOMA-B

การคำนวณ HOMA1-B ใช้สูตร  $(20 \times \text{ระดับอินซูลิน (มิลลิยูนิต/ลิตร)}) / (\text{ระดับน้ำตาล (มิลลิโมล/ลิตร)} - 3.5)$  ส่วน HOMA2-B นั้นใช้การคำนวณ โดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ใน [www.dtu.ox.th](http://www.dtu.ox.th) (5)

#### Insulin sensitivity

##### Insulin sensitivity index (ISI) Matsuda index

คำนวณได้จาก

$$10,000/\sqrt{Gluc_0 \times Ins_0 \times \text{mean glucose} \times \text{mean insulin}}$$

โดยค่า mean glucose คือค่าเฉลี่ยของระดับน้ำตาลตั้งแต่เริ่มทดสอบจนเสร็จ

ค่า mean insulin คือค่าเฉลี่ยของระดับอินซูลินตั้งแต่เริ่มทดสอบจนเสร็จ

### ประเมิน Insulin resistance โดยวิธีคำนวณ Homeostatic model assessment – insulin resistance (HOMA-IR)

HOMA1-IR คำนวณได้จาก (fasting glucose concentration x fasting insulin concentration) / 22.5 ส่วน HOMA2-IR ใช้การคำนวณ โดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ใน [www.dtu.ox.th](http://www.dtu.ox.th) (5)

### ประเมินปริมาณของความไวต่ออินซูลิน Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI)

คำนวณได้จาก  $1 / (\log(\text{fasting insulin uU/mL}) + \log(\text{fasting glucose mg/dL}))$

### ประเมินปริมาณความสัมพันธ์ระหว่างความไวของเซลล์เบต้า (Beta cell sensitivity) และความไวต่ออินซูลิน (Insulin sensitivity) (Disposition index)

คำนวณได้จาก Disposition index = Insulin sensitivity index (Si) x acute insulin response (AIR)

Insulin sensitivity คำนวณได้จาก  $1/\text{fasting insulin or homeostasis model assessment of insulin sensitivity (HOMA-S)}$

Acute insulin response (Insulinogenic index) ได้จากการเปลี่ยนแปลงของอินซูลินหารด้วยการเปลี่ยนแปลงของกลูโคสจากเวลา 0 ถึง 30 นาที ( $\Delta I_{0-30} / \Delta G_{0-30}$ )

### Insulin secretion-sensitivity index-2 (ISSI-2)

คำนวณได้จาก  $\text{ISSI-2} = \text{AUC}_{(\text{insulin } 0-120)} / \text{AUC}_{(\text{glucose } 0-120)} \times \text{Insulin sensitivity index}$

$\text{AUC}_{(\text{insulin } 0-120)} / \text{AUC}_{(\text{glucose } 0-120)}$  คำนวณได้จากพื้นที่ใต้กราฟของอินซูลินที่ 0-120 นาที หารด้วยพื้นที่ใต้กราฟของน้ำตาลที่ 0-120 นาที โดยใช้ trapezoidal integration ช่วยในการหาพื้นที่ใต้กราฟ

## 1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

เนื่องจากมะเร็งต่อมไทรอยด์เป็นมะเร็งที่มีพยากรณ์โรครุนแรง ผู้ป่วยมีชีวิตที่ยืนยาว การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่จะทราบถึงผลของสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ขนาดความแรงสูง

ต่อการทำงานของเซลล์เบต้าของตับอ่อน เพื่อเป็นแนวทางในการติดตามผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่จะได้รับสาร  
กัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ขนาดความแรงสูงต่อไป

### 1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข

จำนวนผู้ป่วยน้อยเกินไป เนื่องจากการติดตามต้องใช้เวลาในการติดตามอย่างน้อย 6 เดือนใน  
การติดตามผล อาจมีผู้ป่วยสูญหายระหว่างการศึกษ

การแก้ไข คือ สร้างความสัมพันธ์ภาพ สร้างแรงจูงใจที่ดีให้กับผู้ป่วย ให้ข้อมูลผู้ป่วยให้เห็น  
ความสำคัญของงานวิจัย โทรศัพท์สอบถามต่อเนื่องเป็นระยะ

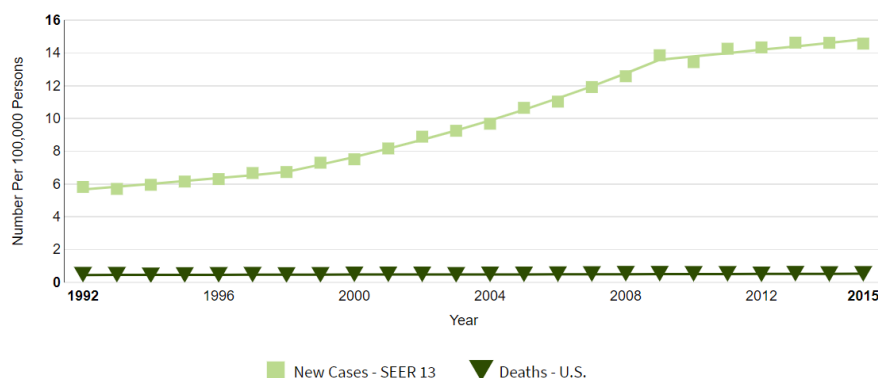


## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

สารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 (I-131) เป็นไอโซโทปรังสีที่สำคัญของไอโอดีน โดยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 มีค่าครึ่งชีวิต 8.1 วัน โดยจะให้พลังงานแกมมา 364 กิโลอิเล็กตรอนโวลต์ พลังงานเบต้า 620 กิโลอิเล็กตรอนโวลต์ อนุภาคเบต้ามียุทธศาสตร์สูง สามารถเคลื่อนเข้าไปในเนื้อเยื่อได้ลึกประมาณ 0.6-2 มิลลิเมตร (ค่าเฉลี่ย 0.4 มิลลิเมตร) (6) สารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ถูกนำมาใช้ประโยชน์ในทางเวชปฏิบัติมาอย่างยาวนานกว่า 60 ปี ทั้งในแง่ของการวินิจฉัยและการรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในโรคความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ ได้แก่ ภาวะต่อมไทรอยด์เป็นพิษ และมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด differentiated

มะเร็งต่อมไทรอยด์มีอุบัติการณ์เพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ ส่วนหนึ่งเป็นผลจากการที่มีการตรวจวิเคราะห์ทางรังสีมากขึ้น ทำให้พบก้อนที่ต่อมไทรอยด์มากขึ้น รายงานของ Surveillance, Epidemiology, and End Results-9 (SEER-9) พบอุบัติการณ์ของมะเร็งต่อมไทรอยด์ในประเทศสหรัฐอเมริกา เพิ่มขึ้นจาก 4.56 ต่อประชากร 100,000 คนต่อปีในช่วงปีพ.ศ. 2517-2520 เป็น 14.42 ต่อประชากร 100,000 คนต่อปีในช่วงปีพ.ศ. 2553-2556 โดยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด Papillary thyroid carcinoma เป็นมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่มีอัตราการเพิ่มขึ้นมากที่สุด โดยพบว่าส่วนใหญ่ของมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่พบปริมาณเพิ่มขึ้น มักจะมีขนาดน้อยกว่า 1 เซนติเมตร (papillary thyroid microcarcinoma) (7) ถึงแม้จะพบอัตราการเกิดโรค (incidence) เพิ่มสูงขึ้นทุกปี แต่อัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์ค่อนข้างคงที่ ดังแสดงในรูปที่ 1 โดยพบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี สูงถึง 98.5% (8) สำหรับในประเทศไทยมีข้อมูลจากทะเบียนโรคมะเร็งจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ปีพ.ศ. 2553-2555 ค่า ASR (age-standardized incidence rates) อยู่ที่ 5.1 ในผู้หญิงและ 1.5 ในผู้ชาย (24)



รูปที่ 1 แสดงอัตราผู้ป่วยเสียชีวิต เทียบกับอัตราการเกิดโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์ (8)

การรักษา มะเร็งต่อมไทรอยด์ ในที่นี้จะเน้นเฉพาะมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด Differentiated thyroid cancer ซึ่งรวมถึง Papillary thyroid carcinoma (PTC) และ Follicular thyroid carcinoma (FTC) ซึ่งครอบคลุมมะเร็งต่อมไทรอยด์มากกว่า 90% ประกอบด้วยการผ่าตัดเป็นการรักษาหลัก ร่วมกับการให้สารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็น adjunctive therapy และการให้ยาฮอร์โมนไทรอยด์ เพื่อลดการสร้าง thyroid stimulating hormone (TSH) โดยการวางแผนการรักษา ขึ้นกับชนิดของมะเร็งต่อมไทรอยด์ ข้อมูลทางพยาธิวิทยา การกระจายไปต่อมน้ำเหลือง หรือ การรุกรานอวัยวะข้างเคียง และการตรวจทางโมเลกุล (Molecular study)

โดยปกติเซลล์ไทรอยด์จะมีการเจริญเติบโตผ่านกลไกหลัก 2 อย่าง คือ MAP Kinase Signaling Pathway (Mitogen-activated protein Kinase pathway) และ PI3K-Akt pathway (Phosphatidylinositol-3 kinase/Akt pathway) ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับกลไกดังกล่าวข้างต้น มีผลทำให้เซลล์ไทรอยด์ปกติกลายเป็นเซลล์มะเร็งต่อมไทรอยด์ โดยความผิดปกติที่พบบ่อยคือการกลายพันธุ์ของยีน *BRAF* โดยตำแหน่งที่พบความผิดปกติมากที่สุดคือตำแหน่ง codon ที่ 600 โดยมีการแทนที่ (Translocation) ของ valine ด้วย glutamate (*BRAFV600E*) โดยพบการกลายพันธุ์ชนิดนี้ ถึง 45% ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด Papillary thyroid carcinoma นอกจากนี้การศึกษาล่าสุดส่วนใหญ่พบว่าการพบ *BRAFV600E* ส่งผลต่อพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (9)

ข้อแนะนำจากสมาคมไทรอยด์แห่งประเทศไทย (American Thyroid Association) ปี พ.ศ. 2558 แบ่งผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ตาม American Thyroid Association modified Initial Risk Stratification System ดังตารางที่ 1 (10) โดยจะแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่ม low, intermediate, high risk patient ซึ่งจะช่วยในการวางแผนการรักษา

ตารางที่ 1 ATA modified initial risk assessment for differentiated thyroid cancer (10)

ความเสี่ยง	คำอธิบาย
<b>ความเสี่ยงต่ำ</b>  ต้องมีลักษณะ ดังต่อไปนี้ทุกข้อ	ไม่มี focal และ distant metastasis (N0, M0)  ได้รับการผ่าตัดก้อนออกทั้งหมด  ไม่มีการลุกลามของก้อนสู่บริเวณใกล้เคียง (locoregional invasion)  ก้อนไม่ลุกลามเส้นเลือด (vascular invasion) และ ไม่มี aggressive histology เช่น tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma  กรณีที่ให้ สารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 การทำ post treatment total body scan ครั้งแรก ไม่พบว่ามีรอยโรคจับที่ สารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 นอกจาก thyroid bed  ตรวจร่างกายไม่พบต่อมน้ำเหลือง (clinical N0) หรือ พบ lymph node micrometastasis (ขนาด < 0.2 ซม.) ไม่เกิน 5 ต่อมน้ำ  Intrathyroidal encapsulated follicular variant of PTC (Noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features หรือ NIFTPs)  Intrathyroidal papillary microcarcinoma, unifocal หรือ multifocal รวมถึง ในกรณีที่ตรวจพบ BRAFV600E  Minimally invasive FTC ที่มีการลุกลามเฉพาะแคปซูล หรือ มีการลุกลามเส้นเลือดน้อยกว่า 4 ตำแหน่ง
<b>ความเสี่ยงปานกลาง</b>  มีลักษณะดังข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้	พบการลุกลามของก้อนเนื้อแบบที่ไม่เห็นได้ด้วยตาเปล่า (microscopic) เข้าสู่เนื้อเยื่อรอบ ๆ ไทรอยด์ มีการแพร่กระจายเข้าสู่ต่อมน้ำเหลือง (Clinical N1) หรือ พบ pathologic N1 มากกว่า 5 ต่อมน้ำ โดยที่ทุกก้อนขนาดน้อยกว่า 3 ซม.  การทำ post treatment total body scan พบมีรอยโรคที่จับอยู่นอกต่อมไทรอยด์  ก้อนลุกลามเส้นเลือด หรือ มี aggressive histology  Intrathyroid PTC ขนาด 1-4 ซม. ในกรณีที่ตรวจพบ BRAFV600E  Multifocal papillary microcarcinoma ในกรณีที่ตรวจพบ BRAFV600E และ มีการลุกลามนอกต่อมไทรอยด์ (extrathyroidal extension)
<b>ความเสี่ยงสูง</b>  มีลักษณะดังข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้	พบการลุกลามเข้าสู่เนื้อเยื่อรอบ ๆ ไทรอยด์อย่างชนิดที่เห็นได้ด้วยตาเปล่า (macroscopic) ไม่สามารถผ่าตัดก้อนออกได้หมด (incomplete tumor resection)  มี distant metastases (M1)  พบ pathologic N1 ที่มีขนาดมากกว่า 3 ซม.  มีระดับ thyroglobulin สูง หลังผ่าตัด  FTC ที่มีการลุกลามเส้นเลือดมากกว่า 4 ตำแหน่ง (extensive vascular invasion)

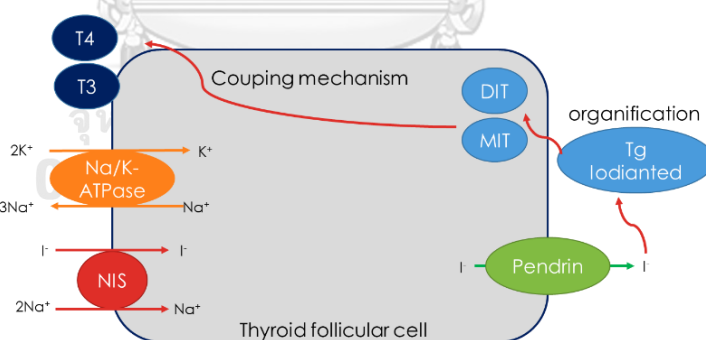


โดยในผู้ป่วยที่เป็นความเสี่ยงปานกลาง และความเสี่ยงสูง (intermediate and high risk) หลังผ่าตัด total thyroidectomy จะได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ความแรง 30-150 มิลลิวรีต่อไปตามแต่ความรุนแรงของโรค (10) โดยวัตถุประสงค์หลักของการให้สารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 มีอยู่ 3 ประการ คือ (11)

1. ทำลายเซลล์ไทรอยด์ปกติที่เหลือจากการผ่าตัด เพื่อช่วยในการติดตามการรักษาผู้ป่วยได้ง่ายขึ้น ทำให้เวลาตรวจติดตามไม่มีแหล่งผลิต thyroglobulin, anti-thyroglobulin หรือเหลือตำแหน่งที่จะมีการติดสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ในการทำ scan คูบริเวณตำแหน่งนี้
2. ช่วยกำจัดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง microscopic ที่ตรวจไม่พบรอยโรค
3. รักษาโรคเมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่ยังเหลืออยู่หลังการผ่าตัด

ต่อมไทรอยด์มีความสามารถในการจับไอโอดีนเข้าสู่ต่อมไทรอยด์ได้สูง เนื่องจากต่อมไทรอยด์มีตำแหน่งที่ควบคุมการผ่านเข้าออกของไอโอดีน คือ โซเดียมไอโอไดด์ ซิมพอร์เตอร์ (Sodium iodide symporter)

โซเดียมไอโอไดด์ ซิมพอร์เตอร์เป็น glycosylated protein ถูกควบคุมบนยีน *SLC5A5* (solute carrier family 5, member 5) โครงสร้างประกอบด้วยกรดอะมิโน 643 อัน โดยมี trans-membrane domains 13 อัน อยู่บริเวณ basolateral plasma membrane ของเซลล์ไทรอยด์ โดยทำหน้าที่นำไอโอดีนและโซเดียมเข้าเซลล์ในอัตราส่วน 2:1 ดังแสดงในรูปที่ 2 (12, 13)



รูปที่ 2 แสดงโซเดียมไอโอไดด์ ซิมพอร์เตอร์ (Sodium iodide symporter) และการขนส่งไอโอดีน และกระบวนการ organification ในเซลล์ฟอลลิเคิล ของไทรอยด์

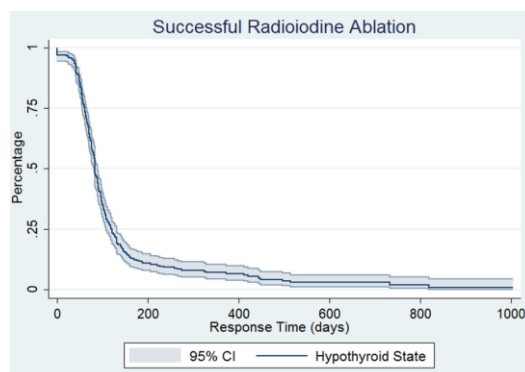
(ดัดแปลงจาก Filetti S, Bidart JM, Arturi F, Caillou B et al.) (14)

นอกเหนือจากต่อมไทรอยด์ มีรายงานการพบโซเดียมไอโอไดด์ ซิมพอร์เตอร์ที่อวัยวะอื่น ๆ ใน ปีพ.ศ. 2541 Spitzweg C. และคณะ ศึกษาการแสดงของยีน โซเดียมไอโอไดด์ ซิมพอร์เตอร์ (human sodium iodide symporter expression) ด้วยวิธี Northern blot analysis ในอวัยวะอื่น

นอกต่อมไทรอยด์ พบว่ามีการแสดงของของยีนที่อวัยวะอื่น ๆ ได้แก่ ต่อมพาราไทรอยด์ กระเพาะอาหาร รวมถึงตับอ่อน (15) ต่อมาในปีพ.ศ. 2542 Laure Vayre และคณะได้ทำการตรวจหาโซเดียมไอโอไดด์ ซิมพอเตอร์ โดยวิธีพยาธิภูมิโน (Immunohistochemistry) กลับไม่พบการติดสีในตับอ่อน (14) ต่อมาปีพ.ศ. 2546 Irene Wapnia และคณะได้ทำการตรวจหาโซเดียมไอโอไดด์ ซิมพอเตอร์จากเนื้อเยื่อของอวัยวะต่าง ๆ ด้วยวิธีไมโครอะเรย์ (High Density tissue microarrays and conventional section) พบมีการติดโซเดียมไอโอไดด์ ซิมพอเตอร์ในตับอ่อนถึง 64% (13) ในการศึกษาครั้งนี้ได้มีการอ้างอิงถึงการศึกษาเดิมที่ผลขัดแย้งกันว่า อาจเกิดความแตกต่างของแอนติบอดีที่ใช้ในการศึกษา (anti-NIS antibodies)

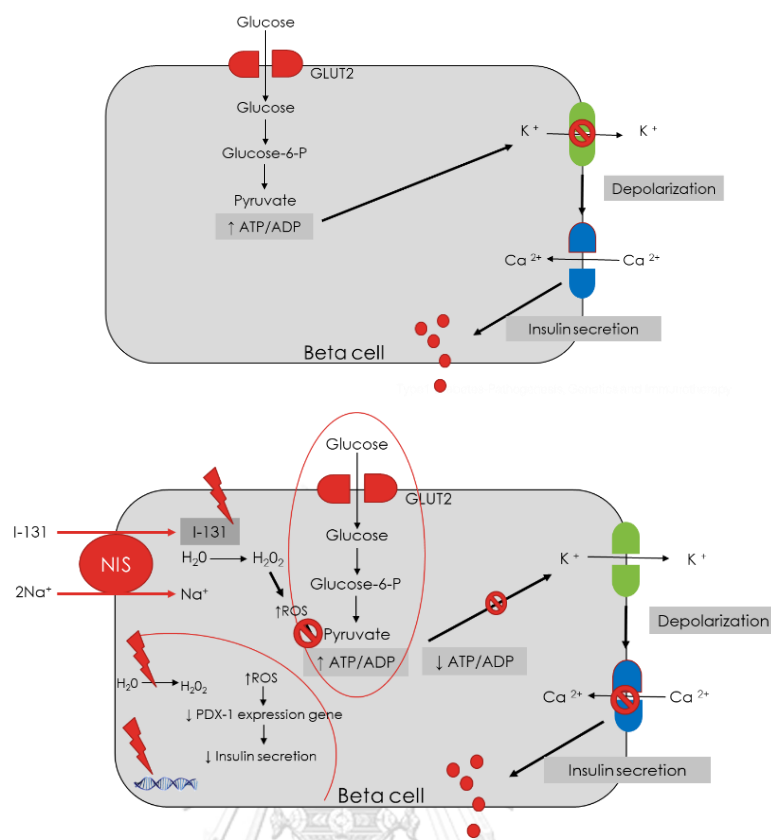
ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์หลังการผ่าตัด ในกลุ่มที่เป็นความเสี่ยงปานกลาง และความเสี่ยงสูง (Intermediate and high risk patients) จะต้องได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ในขนาดความแรงตั้งแต่ 30 – 100 มิลลิลูรี เพื่อหวังผลในการทำลายเซลล์มะเร็งที่เหลือภายในต่อมไทรอยด์หลังการผ่าตัด รวมถึงทำลายเนื้อเยื่อไทรอยด์ที่ปกติเพื่อเพิ่มความจำเพาะในการตรวจติดตามผู้ป่วยหลังการรักษาด้วย การวัดระดับ thyroglobulin และ การสแกนทั่วตัวด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน (total body scan, TBS)

สารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 มีผลต่อการบาดเจ็บของเซลล์ไทรอยด์ผ่านทางตรง คือ อนุภาคเบต้าทำปฏิกิริยากับเซลล์ ทำให้เกิดความผิดปกติของสารรหัสพันธุกรรม (DNA) นอกจากนี้ อนุภาคเบต่ายังผลิต  $H_2O_2$  ซึ่งเป็น reactive oxygen species (ROS) ทำให้เกิดความผิดปกติของเซลล์ นิวเคลียส โปรตีนและไขมันภายในเซลล์ เนื่องจาก สารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 จะเข้าเซลล์ผ่านทาง โซเดียมไอโอไดด์ ซิมพอเตอร์ (Sodium iodide symporter) จึงทำให้เกิดความผิดปกติได้ในอวัยวะอื่นที่พบมีโซเดียมไอโอไดด์ ซิมพอเตอร์อยู่ ดังจะเห็นได้จากอาการข้างเคียงที่พบทันทีหลังได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ความแรงสูง ผู้ป่วยจะมีอาการตาแห้ง กระเพาะอาหารอักเสบ (gastritis), คลื่นไส้อาเจียน, การรับรสที่ผิดไป หรือแม้กระทั่งมีการกดไขกระดูก, ปริมาณอสุจิลดลง ส่วนอาการข้างเคียงที่พบทีหลัง ได้แก่ มะเร็งเม็ดเลือด, พังผืดที่ปอด (16) พบว่าผลของสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ต่อต่อมไทรอยด์จะเห็นผลมากที่สุดที่ 6-12 เดือน (10) มีการศึกษาประสิทธิภาพของสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ในการรักษาภาวะไทรอยด์เป็นพิษ โดยในการศึกษานี้ ผู้ป่วยได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ความแรงตั้งแต่ 5-70 มิลลิลูรี พบว่าผู้ป่วยเกิดภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ ค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 110 วัน โดยพบว่าผู้ป่วยเกิดภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำคิดเป็น 75% ที่ 118 วัน (2) และมีการศึกษาหนึ่งศึกษาผลของการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยา ในผู้ป่วย 209 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 จะเกิดภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำทั้งหมด ที่ 100 เดือน โดยมากกว่า 24.4% จะเกิดภายใน 6 เดือนแรก และอีก 62.2% จะเกิดภายใน 2 ปี ดังแสดงในรูปที่ 3 (17)



รูปที่ 3 แสดงระยะเวลาการเกิดภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำหลังการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 (17)

ในภาวะปกติแล้วเมื่อน้ำตาลกลูโคสผ่านเข้าเซลล์ของตับอ่อนจะผ่านทาง glucose transporter 2 (GLUT2) น้ำตาลกลูโคสจะถูกเอนไซม์ glucokinase เปลี่ยนเป็น glucose-6-phosphate และเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน ได้เป็นพลังงาน ATP (Adenosine triphosphate) ทำให้เกิดการปิดของประตูโพแทสเซียมที่อาศัยพลังงาน (ATP-K channel) ทำให้ระดับโพแทสเซียมในเซลล์สูงขึ้น เกิดภาวะ depolarization ส่งผลให้ประตูแคลเซียมเปิด ( $\text{Ca}^{++}$  channel) แคลเซียมเข้าสู่เซลล์ กระตุ้นให้ insulin-containing vesicle เคลื่อนไปผิวเซลล์และปล่อยอินซูลินออกมาในกระแสเลือดต่อไป (13) ในปีพ.ศ. 2560 Roghaleh Samadi และคณะ ได้เสนอกลไกการเกิดความผิดปกติของการทำงานของเซลล์เบต้าในตับอ่อนหลังได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ดังแสดงในรูปที่ 4 โดยตั้งสมมติฐานว่าหลังจากสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ผ่านเข้าเซลล์เบต้าในตับอ่อน ผ่านทางโซเดียมไอโอไดด์ ซิมพอร์ตเตอร์ สารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 สามารถสลายตัวได้อนุภาคหลายชนิดรวมถึงรังสีเบต้า ส่งผลให้อนุภาคน้ำ ( $\text{H}_2\text{O}$ ) เปลี่ยนเป็น ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) ซึ่งเป็น reactive oxygen species (ROS) ทำให้ uncoupling protein-2 (UCP-2) มีปริมาณเพิ่มขึ้น ทำให้เกิดการรั่วของโปรตรอน ( $\text{H}^+$ ) ทำให้ระดับพลังงาน ATP ลดลง ลดระดับของ ATP/ADP ratio มีผลทำให้ประตูโพแทสเซียมที่อาศัยพลังงาน (ATP-K channel) ไม่ปิด ทำให้มีโพแทสเซียมรั่วออก ส่งผลให้เซลล์ไม่เกิด depolarization จึงทำให้ไม่เกิดการหลั่งอินซูลิน อีกสาเหตุพบว่าสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 สามารถเข้าไปสู่นิวเคลียสของเซลล์ไทรอยด์ ทำให้เกิดความผิดปกติของรหัสพันธุกรรมโดยตรง และส่งผลเพิ่มระดับไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ ทำให้มีการแสดงออกของ PDX-1 ลดลง เป็นผลให้มีการลดลงของการแสดงออกของยีนที่ควบคุมการสร้างอินซูลิน (insulin gene expression) (16)



รูปที่ 4 แสดงกลไกการหลั่งอินซูลินที่เซลล์เบต้าในตับอ่อนในภาวะปกติ และหลังได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131

รูปบน แสดงกลไกการหลั่งอินซูลินที่เซลล์เบต้าของตับอ่อนในภาวะปกติ

รูปล่าง แสดงกลไกการเกิดความผิดปกติของการหลั่งอินซูลินเมื่อได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131

(ดัดแปลงจาก Roghaieh S, Babak S, Fereidoun A, Asghar G) (16)

การประเมินการทำงานของเซลล์เบต้าของตับอ่อน มีหลายวิธี โดยสามารถแบ่งได้เป็น 2 ชนิด ได้แก่

1. การประเมินขณะผู้ป่วยอดอาหาร ได้แก่ การวัดโฮมาร์ (HOMA; Homeostasis model assessment)
2. การประเมินแบบพลศาสตร์ (dynamic) หลังได้รับสารอาหาร ได้แก่ Hyperglycemic clamp, การทดสอบความทนต่อน้ำตาลกลูโคสแบบฉีด (IVGTT; Intravenous glucose tolerance test), การทดสอบความทนต่อน้ำตาลกลูโคสแบบรับประทาน (OGTT; Oral glucose tolerance test), Mixed meal stimulation test

โดยวิธีที่ถือเป็นมาตรฐานการตรวจในปัจจุบันคือ การตรวจ Hyperglycemic clamp โดยใช้หลักการให้น้ำตาลกลูโคสทางหลอดเลือดเพื่อให้ระดับน้ำตาลกลูโคสสูงพอที่จะทำให้เกิดการกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน แล้วก็ทำการวัดระดับอินซูลิน และระดับน้ำตาลกลูโคส สามารถนำมาคำนวณหา

first phase insulin response หรือ second phase insulin response การวัดด้วยวิธีการอื่นเช่น การวัดค่าโฮมา (HOMA; Homeostasis model assessment) โดยมีทั้งการวัดค่าโฮมาไออาร์ (HOMA-IR; Homeostasis model assessment-insulin resistance) เป็นการวัดหาระดับความดื้อต่ออินซูลิน (Insulin resistance), โฮมาบี (HOMA-B; Homeostasis model assessment-Beta cell function) การวัดเหล่านี้เป็นการวัดค่าการทำงานของเซลล์เบต้า ของตับอ่อน การวัดค่าโฮมาบีมีข้อดีเพราะเป็นการวัดที่ง่าย แต่เนื่องจากค่าการวัดเหล่านี้เป็นค่าเดียวขณะอดอาหาร ทำให้ไม่สามารถบอกการตอบสนองที่แท้จริงของเซลล์เบต้าหลังร่างกายมีระดับน้ำตาลที่เพิ่มขึ้นได้ (4)

การทดสอบความทนต่อน้ำตาลกลูโคสทางหลอดเลือดดำขนาด 75 กรัม เป็นวิธีการทดสอบที่ใช้น้ำตาลกลูโคสปริมาณที่แม่นยำ แต่ไม่เหมือนสภาวะปกติเนื่องจากเป็นการได้รับน้ำตาลทางหลอดเลือดดำ ที่สำคัญการทดสอบนี้จะไม่สามารถกระตุ้นบทบาทของอินครีติน (Incretin effect) ได้ ทำให้ไม่ค่อยเป็นที่นิยม

การทดสอบความทนต่อน้ำตาลกลูโคสด้วยการรับประทานน้ำตาลกลูโคสขนาด 75 กรัม (OGTT; oral glucose tolerance test) จะมีลักษณะการหลั่งอินซูลิน (Insulin) เหมือนธรรมชาติมากกว่า มีการตอบสนองโดยบทบาทของอินครีติน ซึ่งต่างกับการทดสอบด้วยการให้น้ำตาลกลูโคสทางหลอดเลือดดำ (4, 18) สามารถนำค่าที่ได้มาประเมินการทำงานของเซลล์เบต้าได้ โดยแบ่งเป็น 2 ชนิดคือ

1. Insulin secretion ประกอบด้วย insulinogenic index, HOMA-B, C-peptide Based index
2. Insulin sensitivity ประกอบด้วย การวัด HOMA-IR, insulin sensitivity index, disposition index, Quantitative insulin sensitivity Check index; (QUICKI), Insulin secretion-sensitivity index-2; (ISSI-2) (4)

ในปีพ.ศ.2549 Andrea Tura ได้รายงานถึงการใช้ค่า insulinogenic index ที่ได้จากการทำ oral glucose tolerance test ในการดูการทำงานของเซลล์เบต้ามาศึกษาเปรียบเทียบกับวิธีการตอบสนองของค่า C-peptide ที่ได้จากการทำ intravenous glucose tolerance test พบว่าค่า insulinogenic index สามารถใช้ในการดูการทำงานของเซลล์เบต้าได้เป็นอย่างดี (19)

Roghaieh Samadi ได้รายงานผลการศึกษาผลโดยตรงของสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 กับเมตะบอลิซึมของน้ำตาลกลูโคสในหนู โดยแบ่งหนูเป็น 4 กลุ่ม คือ

- กลุ่มควบคุม
- กลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดไตร้อยต์
- กลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ร่วมกับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131

- กลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ร่วมกับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 และได้รับฮอร์โมนไทรอยด์ทดแทน

โดยหนูทุกกลุ่มจะได้รับการตรวจ intraperitoneal glucose tolerance test ผลการศึกษาพบว่า หนูกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดไทรอยด์ร่วมกับได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 มีพื้นที่ใต้กราฟของระดับน้ำตาลกลูโคสจาก intraperitoneal glucose tolerance test สูงกว่ากลุ่มควบคุม อย่างไรก็ตามพบว่าหนูกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดไทรอยด์ร่วมกับได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 และได้รับฮอร์โมนไทรอยด์ทดแทนด้วย จะมีพื้นที่ใต้กราฟของระดับน้ำตาลกลูโคสกลับมาเหมือนกลุ่มควบคุม ซึ่งแสดงให้เห็นว่าสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ไม่ได้มีผลโดยตรงต่อเมตาบอลิซึมของน้ำตาลกลูโคส รวมถึงการศึกษาไม่พบความแตกต่างของระดับอินซูลินและ HOMA-IR ในหนูทั้ง 4 กลุ่ม นอกจากนี้การศึกษานี้ยังได้ยืนยันการพบโซเดียมไอโอไดด์ ซิมพอเตอร์ที่บริเวณ Pancreatic islets of Langerhans ของตับอ่อน จากการตรวจด้วยวิธี Real time-PCR (20)

ในปีพ.ศ. 2553 Javad Kiani และคณะ (3) ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยโรคไทรอยด์เป็นพิษชนิดต่อมโตทั่ว ๆ (Graves' disease) ทั้งหมด 132 คน แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่หนึ่งคือผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเมไธมาโซ ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวันในเดือนแรก 10 มิลลิกรัมต่อวันในเดือนที่สอง และ 2.5-20 มิลลิกรัมในเดือนต่อมา จำนวน 59 ราย กลุ่มที่สองคือผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ขนาด  $7.9 \pm 5.1$  มิลลิคูรี จำนวน 73 ราย ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับการตรวจติดตามผลการทำงานไทรอยด์จนครบ 10 ปีหลังรักษา โดยในรายที่เกิดภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ (hypothyroidism) จะได้รับฮอร์โมนไทรอยด์ทดแทนเพื่อให้มีการทำงานของไทรอยด์ปกติ ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับการตรวจประเมินความทนต่อน้ำตาลกลูโคส (glucose tolerance test) ด้วยการให้ผู้ป่วยอดอาหารประมาณ 12 ชั่วโมงเพื่อตรวจระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร (fasting plasma glucose) ตรวจระดับอินซูลิน (insulin) เพื่อนำมาคำนวณค่าโฮมาไรโออาร์ (HOMA-IR; Homeostasis model assessment of insulin resistance) และค่าโฮมาบี (HOMA-B; Homeostasis model assessment of beta cell function) หลังจากนั้นให้ผู้ป่วยรับประทานน้ำตาล 75 กรัม (เทียบเท่า 82.5 กรัม ของกลูโคส โมโนไฮเดรต) และตรวจระดับน้ำตาลกลูโคสที่ 2 ชั่วโมง หลังรับประทานน้ำตาล (2-hour plasma glucose) ผลการศึกษาพบว่าลักษณะพื้นฐานในผู้ป่วยเพศหญิงที่ได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 มีดัชนีมวลกายสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเมไธมาโซ ( $27.7 \pm 4.6$  และ  $26.2 \pm 3.5$  กิโลกรัมต่อเมตร<sup>2</sup>,  $P=0.021$ ) แต่เมื่อดูที่น้ำหนักแล้วพบว่าไม่พบความแตกต่างกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

ผลการศึกษาในแง่ของความทนต่อน้ำตาลกลูโคส พบว่าค่ามัธยฐานระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร ค่า HOMA-IR ในกลุ่มที่ได้สารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญ ( $P=0.035$  และ  $0.036$  ตามลำดับ) ในขณะที่ระดับน้ำตาลที่ 2 ชั่วโมง หลังรับประทานน้ำตาล 75 กรัม และ HOMA-B ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทั้งสองกลุ่ม แต่มีแนวโน้มว่ากลุ่มที่ได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 มีความทนต่อน้ำตาลกลูโคสน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงผลการศึกษาความทนของกลูโคสในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมไธมาโซ เทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 (3)

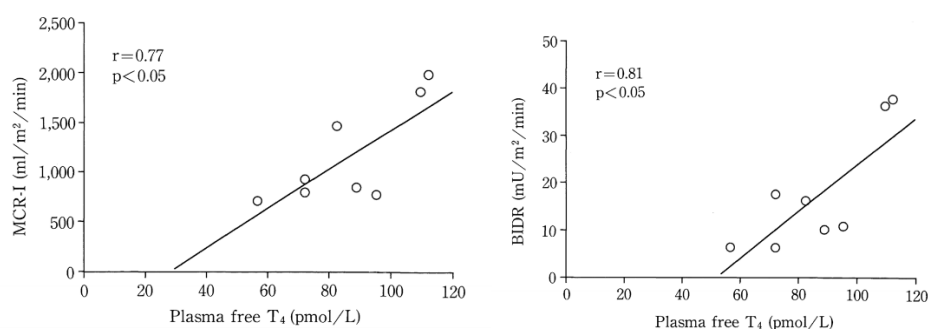
	กลุ่มที่ได้รับ ยาเมไธมาโซ, (จำนวน 55 คน)	กลุ่มที่ได้รับสาร กัมมันตรังสีไอโอดีน-131, (จำนวน 73 คน)	P value
อายุ, ปี	51.4 ± 16.1	53.1 ± 11.4	0.525
ดัชนีมวลกาย (กก./เมตร <sup>2</sup> )	26.2 ± 3.5	27.8 ± 4.5	0.039
ระดับน้ำตาลขณะอด อาหาร(มก./ดล.)	91 (84-105)	97 (87-108)	0.035
ระดับน้ำตาล 2 ชม. หลัง รับประทานน้ำตาล 75 กรัม (มก./ดล.)	105 (81-134)	124 (92-153)	0.095
ระดับอินซูลิน (ไมโครยูนิต/ลิตร)	6 (4-10)	7 (5-10)	0.169
HOMA-B	85.4 (50.3-136.9)	77.7 (47.3-126.9)	0.716
HOMA-IR	1.3 (0.83-2.1)	1.7 (1.3-2.5)	0.036

ดัดแปลงจาก Kiani J, Yusefi V, Tohidi M, Mehrabi Y, Azizi F. Evaluation of glucose tolerance in methimazole and radioiodine treated Graves' patients. Int J Endocrinol Metab.2010;8(3):132-7

อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 มีขนาดความแรง  $7.9 \pm 5.1$  มิลลิคูรี ซึ่งถือว่ามีความแรงค่อนข้างน้อย และเมื่อทำการปรับตามกลุ่มที่เป็นเบาหวาน หรือมีภาวะไทรอยด์เป็นพิษจะยังไม่มีมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ได้ทำ post hoc analysis โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่ได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ขนาดความร่น้อยกว่า และ มากกว่า 10 มิลลิคูรี พบว่าไม่มีความแตกต่างของความทนต่อน้ำตาลกลูโคสระหว่างการได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ความแรงที่แตกต่างกัน เมื่อมาดูความสัมพันธ์ระหว่างระดับน้ำตาลกับขนาดความแรงของสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ที่ผู้ป่วยได้รับ พบว่าระดับน้ำตาลที่ 2 ชั่วโมง หลังรับประทานน้ำตาล 75 กรัม สัมพันธ์กับความแรงของสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 อย่างมีนัยสำคัญ ( $R^2 = 0.27, P = 0.035$ )

การศึกษาความสัมพันธ์ของระดับฮอร์โมนไทรอยด์กับการการทำงานของเซลล์เบต้า พบว่าภาวะที่ระดับฮอร์โมนไทรอยด์ผิดปกติจะมีผลต่อระดับความทนต่อน้ำตาลกลูโคสโดยภาวะฮอร์โมนไทรอยด์เป็นพิษจะมีผลทำให้มีการเพิ่มขึ้นของความดื้อต่ออินซูลิน (Insulin resistance) โดยทำให้ที่ตับมีกระบวนการ gluconeogenesis และ glycogenolysis เพิ่มขึ้น มีการเพิ่มขึ้นของการใช้น้ำตาลกลูโคสที่เซลล์กล้ามเนื้อ เพิ่มการดูดกลับของน้ำตาลจากทางเดินอาหาร ทั้งหมดนี้ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของค่าระดับน้ำตาลในเลือดได้ ส่วนภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำก็จะมีผลทำให้มีการลดลงของการใช้น้ำตาลที่บริเวณเนื้อเยื่อต่าง ๆ ในร่างกาย ผลทำให้มีระดับความทนต่อน้ำตาลกลูโคสมากขึ้นเช่นกัน (21) Satoshi และคณะได้รายงานถึงระดับฮอร์โมนไทรอยด์ที่จะมีผลต่อ insulin sensitivity และ metabolic clearance rate of insulin พบว่าระดับไทรอยด์ (Free thyroxine) ต้องสูงถึง 30 pmol/L หรือ 2.33 ng/dL จึงจะมีผลต่อ metabolic clearance rate of insulin ซึ่งเป็นดัชนีวัดความดื้อต่ออินซูลิน และระดับไทรอยด์ (Free thyroxine) ต้องสูงถึง 50 pmol/L หรือ 3.8 ng/dL จึงจะมีผลต่อ basal posthepatic insulin delivery rate ซึ่งช่วยบอกดัชนีการหลั่งของอินซูลินดังแสดงในรูปที่ 5 (22)





รูปที่ 5 แสดงกราฟความสัมพันธ์ของระดับฮอร์โมนไทรอยด์ (Free Thyroxine) กับการทำงานของเซลล์เบต้า ของตับอ่อน จากการตรวจ euglycemic clamp study

ส่วนภาวะฮอร์โมนไทรอยด์เกินเกือบมีอาการ (subclinical hyperthyroidism) และภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ชนิดเกือบมีอาการ (subclinical hypothyroidism) พบว่าจะมีผลต่อการดื้อของอินซูลิน แต่ไม่พบข้อมูลที่มีผลต่อการหลังของอินซูลินดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงผลของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ชนิดไม่มีอาการ และภาวะฮอร์โมนไทรอยด์สูงชนิดไม่มีอาการ ต่อการเปลี่ยนแปลงของความทนของระดับน้ำตาล

Study	No. of patient	Diagnosis	TSH (mU/L)	Duration	Control group	Design	Outcome
Subclinical hyperthyroidism							
Yavuz DG et al. (23)	20	Exogenous MNG	$0.2 \pm 0.3$	6 month	20 (age and sex matched controls)	Prospective	↓ISI (OGTT)
Heemstra KA et al. (24)	13	T4 suppressive Rx in DTC	$0.07 \pm 0.1$	10 years	12 (randomization)	Prospective	↔ HOMA-IR (OGTT)
Rezzonico J. et al. (25)	53	LT4 Rx (benign goiter/hypothyroid)	$0.16 \pm 0.1$	3-6 months	40 (euthyroid women)	Prospective	

ตารางที่ 3 (ต่อ)							
Study	No. of patient	Diagnosis	TSH (mU/L)	Duration	Control group	Design	Outcome
	12	Endogenous	0.15 ± 0.13				
	20	Exogenous LT4 (DTC)	0.12 ± 0.11				
Maratou E et al. (26)	10	Exogenous LT4	0.06 ± 0.0035	NA	12 Euthyroid subjects	Prospective	↓ISI ↑HOMA-IR (MMT)
Subclinical hyperthyroidism							
Handisurya A et al. (27)	11	Hashimoto's thyroiditis	20.76 ± 3.8	NA	11 (After LT4 replacement)	Prospective	↓Insulin secretion (hyperglycemic clamp) ↔ HOMA-IR (OGTT)
AL Sayed A et al. (28)	34	Autoimmune thyroiditis	7.37 ± 1.22	NA	20 (age, sex and BMI matched controls)	Prospective	↔ HOMA-IR
Maratou E et al. (29)	13	NA	8.92 ± 1.31	NA	21 (euthyroid, age matched)	Prospective	↓ISI (OGTT)

ISI; Insulin sensitivity index, OGTT; Oral glucose tolerance test, TSH; thyroid stimulation hormone

### บทที่ 3

#### วิธีดำเนินการวิจัย

##### 3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นแบบชนิด Prospective Cohort Study

##### 3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

###### ประชากรที่ศึกษา (Study population)

ผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ทุกราย ที่ได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์แล้ว และวางแผนจะเข้ารับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ขนาดความแรงสูง จากแผนกเวชศาสตร์นิวเคลียร์ โรงพยาบาลจุฬาฯ

###### หลักเกณฑ์การคัดเลือกประชากร

###### กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

1. อายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป
2. มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบระดับการทำงานของไทรอยด์ปกติ
3. สามารถปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัยได้ และสามารถมาตรวจติดตามได้ต่อเนื่องตามนัด

###### กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกรอกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ที่มีโรคประจำตัวเป็นเบาหวาน
2. ผู้ที่ได้รับการตรวจระดับน้ำตาลกลูโคสขณะอดอาหารมีค่ามากกว่า 100 mg/dl
3. ได้รับยาสแตียรอยด์เพื่อใช้ในการรักษาภาวะต่าง ๆ
4. มีระดับค่าการทำงานของไต (Creatinine) มากกว่า 1.5 mg/dL
5. มีระดับการทำงานของตับ (serum alanine aminotransferase; ALT) มากกว่า 2.5 เท่าของค่าปกติ
6. เคยได้รับการตรวจหรือการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 มาก่อน
7. ตั้งครรภ์ หรือวางแผนจะตั้งครรภ์ในระยะเวลา 1 ปี

###### การคำนวณขนาดตัวอย่าง

เนื่องจากไม่เคยมีผลการศึกษามีค่า insulinogenic index ที่ใช้เป็น primary outcome จึงไม่สามารถคำนวณขนาดตัวอย่างได้ อย่างไรก็ตามหากใช้ค่า HOMA-IR ซึ่งเป็น secondary outcome มาใช้ในการคำนวณขนาดตัวอย่าง

ใช้สูตร Longitudinal studies: Sample sizes for continuous outcomes

$$N = \frac{2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2(1 + (t - 1)\rho)}{t\left(\frac{MCD}{\sigma}\right)^2}$$

MCD = minimum covariance determinant 0.2

$\sigma$  = range / 6 = 0.2

t = number of time points = 3

p = assumed correlation between time points (ICC) = 0.6

โดยจะคำนวณจำนวนตัวอย่างได้ N = 12

Estimate lab error of 10%

$N = N_{(old)} / 1 - d = 12 / 0.9 = 14$

การศึกษานี้ทำเป็น Consecutive screening and enrollment โดยจะทำการเก็บผู้ป่วย มะเร็งต่อมไทรอยด์ทุกรายที่เข้าเกณฑ์การศึกษา และยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

กำหนดจำนวนตัวอย่างไว้ 20 ราย

#### เทคนิคการสุ่มตัวอย่าง

- Target population

ผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ ที่ได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์แล้ว และวางแผนจะเข้ารับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ขนาดความแรงสูง

- Sample population

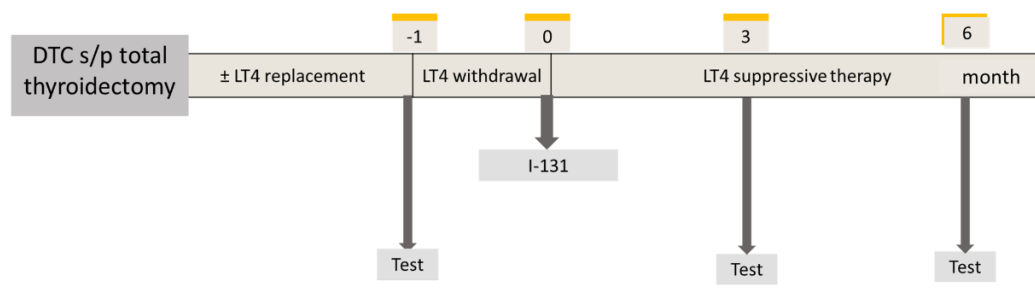
ผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ ที่ได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์แล้ว และวางแผนจะเข้ารับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ขนาดความแรงสูง จากแผนกเวชศาสตร์นิวเคลียร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

### 3.3 ขั้นตอนการทำวิจัย

- วิธีการเข้าถึงอาสาสมัครและกระบวนการขอความยินยอม

- ขอข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ ที่ได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์แล้ว และวางแผนจะเข้ารับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ขนาดความแรงสูง จากแผนกเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ฝ่ายรังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

- คัดผู้ป่วยออก ตามเกณฑ์คัดออก เช่น เป็นเบาหวาน มีระดับน้ำตาลกลูโคสขณะอดอาหาร > 100 mg/dl ก่อนผ่าตัด หรือเคยได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 มาก่อน, มีระดับผลตรวจการทำงานของไต (Creatinine) มากกว่า 1.5 mg/dl, มีระดับการทำงานของตับ (serum alanine aminotransferase) มากกว่า 2.5 เท่าของค่าปกติ, จะได้รับสารกัมมันตภาพรังสีไอโอดีน-131 ความแรงน้อยกว่า 100 มิลลิคูรี
  - ผู้วิจัยติดต่ออาสาสมัครโดยตรง และไปพบอาสาสมัครที่แผนกเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ฝ้ายรังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาฯ ในวันที่อาสาสมัครมารับการตรวจกับแพทย์เวชศาสตร์นิวเคลียร์เพื่อวางแผนการรักษา โดยผู้วิจัยจะชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการทำวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ผู้วิจัยจะขอความยินยอมโดยสมัครใจและขออนุญาตอาสาสมัครลงนามในเอกสารให้ความยินยอม โดยดำเนินการที่แผนกเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ตึกภูมิสิริมังคลานุสรณ์ ชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
  - อาสาสมัครผู้สนใจเข้าร่วมโครงการจะได้รับการให้ข้อมูล คำอธิบายเกี่ยวกับที่มา วัตถุประสงค์ของงานวิจัย ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย ประโยชน์ที่อาสาสมัครจะได้รับ ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น ตอบข้อสงสัยจนอาสาสมัครเข้าใจ และให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระ ก่อนลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย
- ชักประวัติและตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูล
  - ผู้วิจัยจะทำการนัดหมายทางโทรศัพท์ให้อาสาสมัครมารับการทำทดสอบความทนของน้ำตาลกลูโคส โดยสถานที่ที่ใช้ในการทำทดสอบคือที่หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ตึกภูมิสิริมังคลานุสรณ์ ชั้น 4 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
  - การทดสอบความทนของกลูโคส ทำโดยให้อาสาสมัครงดอาหารและน้ำหลังเที่ยงคืนก่อนวันนัดเจาะเลือด เจาะเลือด (นาที่ที่ 0) ตรวจ Fasting plasma glucose, HbA<sub>1c</sub>, Free thyroxine, Thyroid stimulation hormone, Thyroglobulin, Anti-Thyroglobulin, Insulin, C-peptide หลังจากนั้นให้อาสาสมัครรับประทานน้ำตาลกลูโคสขนาด 75 กรัม และตรวจเลือดนาที่ 30, 60, 90 120 เพื่อวัดระดับ Plasma glucose, Insulin, C-peptide
  - นัดผู้ป่วยติดตามที่ 3 และ 6 เดือนหลังรับประทานสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 และตรวจความทนต่อน้ำตาลกลูโคส
  - ประเมินและวิเคราะห์ผลการศึกษา
  - นัดตรวจติดตามผู้ป่วยต่อไปหากพบผลการตรวจที่ผิดปกติ



รูปที่ 6 แสดงขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย

### 3.4 การรวบรวมข้อมูล

#### วิธีการเก็บข้อมูล

- เก็บข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลทางคลินิกโดยใช้แบบบันทึกข้อมูล (Case record form) ซึ่งประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ เพศ ประวัติสูบบุหรี่ น้ำหนักตัว ดัชนีมวลกาย ชนิดมะเร็ง การรักษา ยาที่รับประทาน ประวัติครอบครัวเบาหวาน
- ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกคนจะได้รับการตรวจผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน ได้แก่ ระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร ระดับน้ำตาลสะสม ระดับไขมันคอเลสเตอรอล ระดับฮอร์โมนไทรอยด์ และระดับค่ามะเร็ง หลังจากนั้นผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับการทดสอบความทนต่อน้ำตาลกลูโคส 75 กรัม และตรวจวัดระดับฮอร์โมนอินซูลิน c-peptide ร่วมกับระดับน้ำตาลในเลือดขณะนั้น จนครบ 120 นาที
- เก็บสิ่งส่งตรวจโดยทำการปั่นแยกน้ำเลือด (serum) เก็บไว้ส่งในเวลาทำการที่อุณหภูมิ  $-20^{\circ}\text{C}$
- ตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือด (Plasma glucose) ด้วยวิธี เฮกโซไคเนส (Hexokinase method)
- ตรวจวัดระดับไขมันคอเลสเตอรอล (Cholesterol), ไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride), ไขมันเอชดีแอล (High-density lipoprotein), ไขมันแอลดีแอล (Low-density lipoprotein) ด้วยวิธีทาง Enzymatic method, glycerol phosphate oxidase method, accelerator selective detergent และ Liquid selective detergent ตามลำดับ
- ตรวจวัดระดับฮอร์โมนอินซูลิน (Insulin) และฮอร์โมนซีเปปไทด์ (C-peptide) ด้วยวิธี Two-site chemiluminescent ด้วยเครื่อง IMMULITE โดยฮอร์โมนอินซูลินสามารถเก็บไว้ได้ 3 เดือน ที่อุณหภูมิ  $-20^{\circ}\text{C}$  ส่วนฮอร์โมน C-peptide สามารถเก็บไว้ได้ 30 วัน ที่อุณหภูมิ  $-20^{\circ}\text{C}$
- วัดระดับฮอร์โมนไทรอยด์ (Free thyroxine) และค่า Thyroid stimulation hormone ด้วยวิธี Electro chemiluminescence Immunoassay ด้วยเครื่อง Cobas โดยฮอร์โมน

ไทรอยด์ (Free thyroxine) และ thyroid stimulation hormone สามารถเก็บไว้ได้ 30 วัน ที่อุณหภูมิ -20°C

- ตรวจวัดระดับ Thyroglobulin, Anti-Thyroglobulin ด้วย Electrochemiluminescence Immunoassay ด้วยเครื่อง Cobas

ตัวแปรที่ทำการศึกษา ได้แก่

ตัวแปรต้น: สารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131

ตัวแปรตาม: การทำงานของเซลล์เบต้าของตับอ่อน

### การรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยจะเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ทุกรายที่วางแผนจะได้รับการรักษาด้วย สารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ขนาดความแรงตั้งแต่ 100 มิลลิคูรี โดยอาสาสมัครจะได้รับการเก็บ ข้อมูล เจาะเลือด และทำการทดสอบความทนของน้ำตาลกลูโคส ที่หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ตึกภูมิสิริมังคลานุสรณ์ ชั้น 4 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย โดยจะเริ่มดำเนินการหลังจาก โครงการวิจัยได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยฯ แล้ว

ผู้เก็บข้อมูลและผู้บันทึกข้อมูลคือ คือ ผู้ดำเนินการวิจัย

### 3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงแบบปกติ แสดงเป็นค่าเฉลี่ย  $\pm$  ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ข้อมูลที่ไม่ได้กระจายตัวแบบการแจกแจงปกติ แสดงเป็นค่ามัธยฐาน และ พิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range) สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพจะแสดงผลออกมาในลักษณะจำนวนและร้อยละ

ผู้วิจัยทำการแบ่งกลุ่มออกเป็น 3 กลุ่ม คือ ผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ก่อนและหลังได้รับสาร กัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ที่ 3 และ 6 เดือน เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานชนิดข้อมูลเชิงคุณภาพ วิเคราะห์ด้วย Chi-square test

การเปรียบเทียบข้อมูลเชิงปริมาณของสามกลุ่มที่มีการแจกแจงแบบปกติ วิเคราะห์ด้วย Repeated measurement ANOVA การเปรียบเทียบข้อมูลสามกลุ่มมีความเกี่ยวข้องกันแต่ไม่ได้ กระจายตัวแบบการแจกแจงปกติวิเคราะห์ด้วย Friedman test ในกรณีที่ข้อมูลพื้นฐานเชิงปริมาณใน 3 กลุ่มไม่เกี่ยวข้องกันและมีการแจกแจงแบบไม่ปกติจะวิเคราะห์ด้วย Kruskal-Wallis test

การเปรียบเทียบข้อมูลเชิงปริมาณสองกลุ่มที่มีการแจกแจงแบบปกติ วิเคราะห์ด้วย paired T test การเปรียบเทียบข้อมูลสองกลุ่มที่เกี่ยวข้องกันแต่ไม่ได้กระจายตัวแบบการแจกแจงปกติวิเคราะห์

ด้วย Wilcoxon test ในกรณีที่ข้อมูลสองกลุ่มไม่มีความเกี่ยวข้องกันและไม่ได้กระจายตัวแบบการแจกแจงปกติ วิเคราะห์ด้วย Mann-Whitney test

การหาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่าง ๆ กับระดับฮอร์โมนไทรอยด์ (Free thyroxine) และ Thyroid stimulation test ใช้วิธี Pearson correlation

ในการวิเคราะห์ข้อมูลใช้ p-value เป็นแบบสองด้าน (two-sided) และพิจารณาระดับนัยสำคัญเมื่อน้อยกว่า 0.05

การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดทำโดยใช้โปรแกรม SPSS version 17.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA)





## บทที่ 4

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

#### 4.1 คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา

ตั้งแต่เดือนเมษายน พ.ศ. 2561 ถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2562 มีผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังต่อมไทรอยด์ที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ และจะเข้ารับการรักษาดูแลด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ขนาดความแรงสูง จากแผนกเวชศาสตร์นิวเคลียร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยได้รับการเชิญเข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งสิ้น 46 ราย ทั้งหมดนี้มี 21 รายที่อยู่ในเกณฑ์การเข้าร่วมการศึกษาและยินยอมเข้าร่วมการศึกษา หลังผู้ป่วยได้รับการตรวจความทนต่อน้ำตาลกลูโคส (75 gm OGTT) ก่อนรับการรักษาดูแลด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 พบว่ามีอาสาสมัคร 3 รายอยู่ในเกณฑ์คัดออกจากการศึกษาเนื่องจากพบว่า 2 ราย ตรวจพบระดับน้ำตาลหลังรับประทานน้ำตาลกลูโคส 75 กรัม โดยระดับน้ำตาลอยู่ที่ 203 และ 205 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งเข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัยเบาหวานตามสมาคมโรคเบาหวานของสหรัฐอเมริกา (American Diabetes Association) ปีพ.ศ. 2562 (30) และมีผู้ป่วยอีกหนึ่งรายที่ได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ขนาด 30 มิลลิคูรี และมีผู้ป่วยอีก 2 รายที่มีข้อมูลไม่สมบูรณ์ ดังนั้นจึงเหลืออาสาสมัครที่มีข้อมูลเพียงพอที่จะใช้ในการวิเคราะห์ทั้งสิ้น 16 รายที่มีข้อมูลเพียงพอที่จะใช้ในการวิเคราะห์ผล ดังแสดงในรูปที่ 7 แสดงแผนผังการนำผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษา

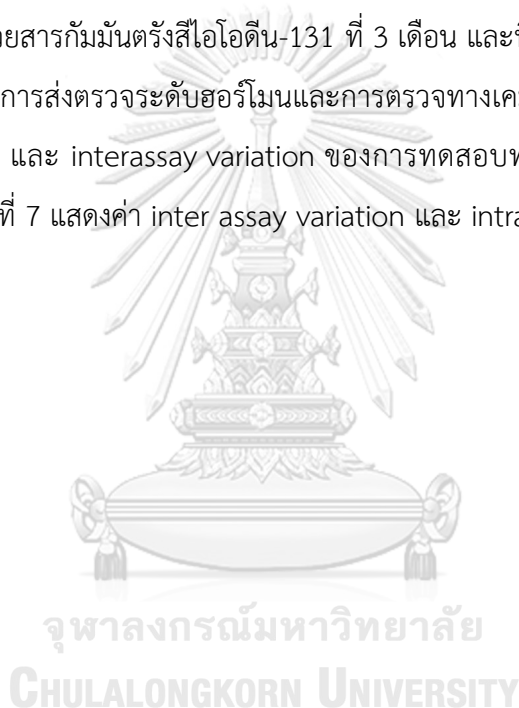


รูปที่ 7 แสดงแผนผังการนำผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษา

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยจำนวน 16 ราย เป็นเพศหญิง 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 75 มีอายุมัธยฐานอยู่ที่ 46 ปี โดยอายุต่ำสุดเท่ากับ 26 ปี อายุสูงสุดเท่ากับ 69 ปี ค่ามัธยฐานของดัชนีมวลกายอยู่ที่ 22.5 กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup> โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มีน้ำหนักตัวอยู่ในเกณฑ์ปกติ (ค่าดัชนีมวลกาย <23 กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup>) จำนวน 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 56 มีผู้ป่วยอีก 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 13 มีน้ำหนักตัวอยู่ในเกณฑ์น้ำหนักเกิน (overweight; ดัชนีมวลกาย 23-25 กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup>) และมีผู้ป่วย 5 รายอยู่

ในเกณฑ์อ้วน (Obesity; ดัชนีมวลกาย มากกว่า 25 กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup>) มีผู้ป่วยที่กำลังสูบบุหรี่ 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 13 มีผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวเป็นเบาหวานอยู่ 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 31 ผู้ป่วยที่มีภาวะความทนต่อน้ำตาลบกพร่อง (Impair glucose tolerance; ระดับน้ำตาล 2 ชั่วโมงหลังรับประทานน้ำตาลกลูโคสขนาด 75 กรัมมากกว่า 140 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) (30) จำนวน 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 38 ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ขนาดความแรง 150 มิลลิคูรี จำนวน 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 56 ขนาดความแรง 120 มิลลิคูรี จำนวน 2 ราย คิดเป็น ร้อยละ 13 ขนาดความแรง 100 มิลลิคูรี จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 31) ดังแสดงในตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยจำนวน 16 ราย และตารางที่ 5 แสดงผลการศึกษาทั้งหมดของผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ที่ 3 เดือน และที่ 6 เดือน

การศึกษานี้มีการส่งตรวจระดับฮอร์โมนและการตรวจทางเคมีวิทยาไม่พร้อมกัน จึงมีการทำ intraassay variation และ interassay variation ของการทดสอบทางห้องปฏิบัติการ ดังแสดงในตารางที่ 6 และตารางที่ 7 แสดงค่า inter assay variation และ intraassay variation



ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 16 ราย

ลักษณะ	จำนวน (%)
เพศ, หญิง	12 (75%)
อายุ (ปี)	
- อายุน้อยกว่า 60 ปี	5 (31%)
- อายุมากกว่าเท่ากับ 60 ปี	11 (69%)
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร <sup>2</sup> )	
- ปกติ (ดัชนีมวลกายน้อยกว่า 23 กิโลกรัม/เมตร <sup>2</sup> )	9 (56%)
- น้ำหนักเกิน (ดัชนีมวลกาย 23-24.9 กิโลกรัม/เมตร <sup>2</sup> )	2 (13%)
- อ้วน (ดัชนีมวลกาย มากกว่าเท่ากับ 25 กิโลกรัม/เมตร <sup>2</sup> )	5 (31%)
กำลังสูบบุหรี่อยู่	2 (13%)
มีประวัติครอบครัวเป็นเบาหวาน	5 (31%)
ความทนต่อน้ำตาลบกพร่อง	6 (38%)
มะเร็งต่อมไทรอยด์	
- มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด PTC	12 (75%)
- มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด HTC	3 (19%)
- มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด PTC และ HTC	1 (6%)
ความแรงของสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131	
- ความแรง 100 มิลลิวูรี	5 (31%)
- ความแรง 120 มิลลิวูรี	2 (13%)
- ความแรง 150 มิลลิวูรี	9 (56%)

PTC; Papillary thyroid carcinoma, HTC; Hürthle cell carcinoma

ตารางที่ 5 แสดงผลการศึกษาของผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ที่ 3 เดือน และที่ 6 เดือน ของผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์จำนวน 16 ราย

	ค่าตั้งต้น	3 เดือน	6 เดือน	P value
(มัธยฐาน, (พิสัยระหว่างควอไทล์))				
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	60.6 (53.1-64.8)	63.1 (54.1-65.6)	62.9 (53.8-66.0)	0.092
ค่าดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร <sup>2</sup> )	22.5 (20.3-26.3)	22.9 (20.7-27.5)	23.0 (20.9-27.4)	0.092
ระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหาร (มก./ดล.)	84 (82-86)	84 (76-87)	87 (81-92)	0.021*
ระดับน้ำตาลในเลือด 2 ชั่วโมง หลังรับประทานน้ำตาล (มก./ดล.)	111 (92-168)	110 (88-143)	123 (89-137)	0.199
คลอเลสเทอรอล (มก./ดล.)	195 (171-237)	184 (154-215)	182 (143-207)	0.031*
ไตรกลีเซอไรด์ (มก./ดล.)	104 (84-152)	100 (74-158)	82 (55-133)	0.047*
เอชดีแอล (มก./ดล.)	57 (43-64)	53 (45-65)	53 (41-63)	0.344
แอลดีแอล (มก./ดล.)	114 (101-147)	113 (83-126)	108 (88-130)	0.087
ระดับน้ำตาลสะสม (%)	5.2 (5.0-5.4)	5.2 (5.0-5.3)	5.3 (5.0-5.4)	0.118
FT4 (ng/dl)	1.67 (1.09-2.10)	1.86 (1.45-2.16)	1.63 (1.32-2.33)	0.444
TSH (uIU/ml)	1.38 (0.31-13.75)	0.09 (0.03-0.63)	0.04 (0.02-2.43)	0.041*
ระดับอินซูลินขณะอดอาหาร	3.56 (2-4.15)	3.31 (2-6.09)	3.96 (2-5.11)	0.404
ระดับ C-peptide ขณะอดอาหาร	1.26 (1.10-1.96)	1.48 (1.01-1.87)	1.49 (1.37-2.03)	0.210
Insulinogenic index	0.43 (0.31-0.81)	0.45 (0.27-0.65)	0.63 (0.34-1.01)	0.269
HOMA1-IR	0.73 (0.41-0.88)	0.73 (0.73-0.85)	0.85 (0.42-1.09)	0.269
HOMA2-IR	0.70 (0.40-0.90)	0.71 (0.40-1.18)	0.85 (0.43-1.09)	0.175
HOMA1-%B	63.02 (36.12-77.35)	62.9 (56.35-82.83)	58.34 (35.25-82.32)	0.368
HOMA2-%B	65.5 (46.9-73.3)	62.9 (56.4-82.8)	61.1 (46.5-82.3)	0.368
Disposition index	4.76 (2.98-5.80)	2.94 (1.95-5.12)	4.75 (2.31-9.49)	0.210
Insulin sensitivity index	8.77 (5.50-12.21)	8.21 (5.84-12.93)	7.61 (4.87-12.37)	0.099
QUICKI	0.41 (0.39-0.45)	0.41 (0.38-0.46)	0.40 (0.38-0.45)	0.256
ISSI-2	2.70 (1.76-3.15)	2.53 (1.78-3.13)	2.50 (1.71-3.32)	0.939
AUC <sub>(Insulin, 120)</sub> /AUC <sub>(Glucose, 120)</sub>	0.32 (0.23-0.41)	0.30 (0.23-0.41)	0.33 (0.23-0.41)	0.099
AUC <sub>(C-peptide, 120)</sub> /AUC <sub>(C-peptide, 120)</sub>	0.055 (0.049-0.077)	0.069 (0.048-0.085)	0.071 (0.05-0.084)	0.269

HDL; High density lipoprotein, LDL; Low density lipoprotein, FT4; free thyroxine, TSH; thyroid stimulation hormone, HOMA-IR; Homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-B; Homeostatic model

assessment of B-cell function, AUC; Area under the curve, QUICKI; Quantitative insulin sensitivity Check index, ISSI-2; Insulin secretion-sensitivity index-2 (ISSI-2)

\* p significant =  $P < 0.05$  (Friedman test)

ตารางที่ 6 แสดงค่า inter assay variation และ intraassay variation ของระดับฮอร์โมน  
ไทรอยด์ อินซูลิน และ C-peptide

	FT4		TSH		Insulin		C-peptide	
	Low	High	Low	High	Low	High	Low	High
SD	0.023566	0.073375	0.04051	0.258678	0.397202	1.934462	0.040235	0.203259
Mean	1.27125	3.44125	1.37835	8.49	5.83625	33.725	0.676375	5.53
%CV	1.853767	2.132227	2.938179	3.046855	6.805779	5.735988	5.948594	3.675572

ตารางที่ 7 แสดงค่า inter assay variation และ intraassay variation ของระดับน้ำตาลขณะอด  
อาหาร ระดับไขมัน และระดับน้ำตาลสะสม

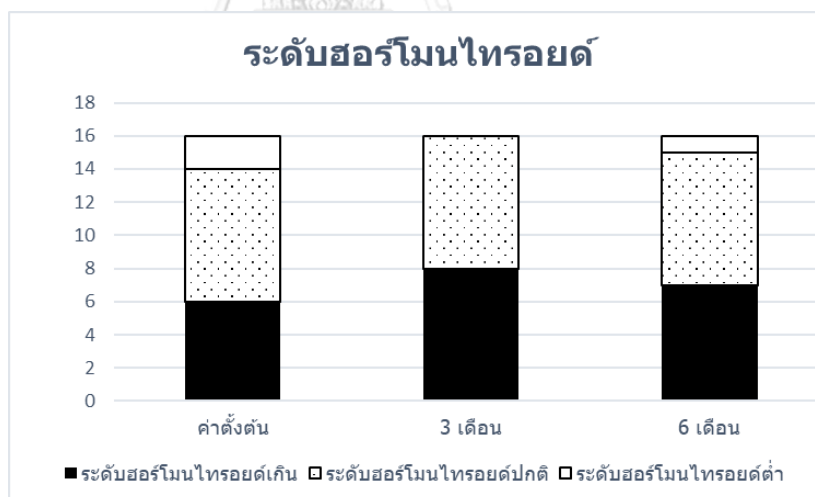
Test name	Intraassay variation		Interassay variation	
	%CV	Acceptable %CV	%CV	TEa
ระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร	1.38	3.33	2.41	10%
คลอเลสเตอรอล (มก./ดล.)	1.14	3.33	2.40	10%
เอชดีแอล (มก./ดล.)	1.64	10.0	2.85	30%
แอลดีแอล (มก./ดล.)	4.37	10.0	4.13	30%
ไตรกลีเซอไรด์ (มก./ดล.)	2.66	8.33	3.39	25%
ระดับน้ำตาลสะสม	0.66	2.0	1.63	6%

## 4.2 ผลการศึกษาระดับฮอร์โมนไทรอยด์

ระดับฮอร์โมนไทรอยด์ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยขณะทำการทดสอบความทนต่อน้ำตาลกลูโคส แบ่งเป็น 3 ระดับ ดังนี้

1. ระดับฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ หมายถึงค่า Free thyroxine (FT4)  $< 0.8$  ng/dl
2. ระดับฮอร์โมนไทรอยด์ปกติ หมายถึงค่า Free thyroxine (FT4)  $0.8-1.8$  ng/dl
3. ระดับฮอร์โมนไทรอยด์เกิน หมายถึงค่า Free thyroxine (FT4)  $> 1.8$  ng/dl

จากการศึกษาพบว่าที่เริ่มต้นผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับฮอร์โมนไทรอยด์ปกติ จำนวน 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 50 มีระดับฮอร์โมนไทรอยด์เกิน จำนวน 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 38 และระดับฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ จำนวน 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 12 หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 พบว่าที่ 3 เดือน ส่วนใหญ่อยู่มีระดับฮอร์โมนไทรอยด์เกิน จำนวน 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 50 และอีก 8 ราย มีระดับฮอร์โมนไทรอยด์ปกติ คิดเป็นร้อยละ 50 และที่ 6 เดือน ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับฮอร์โมนไทรอยด์ปกติ จำนวน 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 50 ระดับฮอร์โมนไทรอยด์เกิน จำนวน 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 44 และมี 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 6 ที่มีระดับฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ ดังแสดงในรูปที่ 8



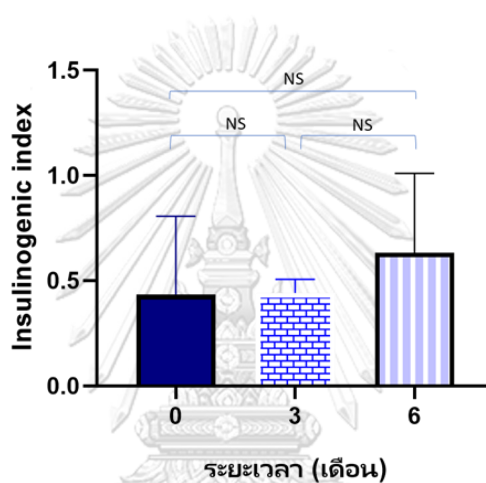
รูปที่ 8 แสดงจำนวนผู้ป่วยแบ่งตามระดับฮอร์โมนไทรอยด์ ที่ก่อนได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 3 เดือน และ 6 เดือน หลังได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ตามลำดับ

#### 4.3 ผลการศึกษาเกี่ยวกับการทำงานของเซลล์เบต้า และภาวะดื้อต่ออินซูลิน

##### 1. ดัชนีวัดการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อน (Index of Beta cell secretion)

##### 1.1 Insulinogenic index

ผลการศึกษาพบว่าค่าตั้งต้นของค่ามัธยฐานของระดับinsulinogenic index คือ 0.43 หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ที่ 3 เดือน และ 6 เดือน ค่ามัธยฐานของระดับ insulinogenic index คือ 0.45 และ 0.65 ตามลำดับ โดยพบว่าค่ามัธยฐานของระดับ insulinogenic index ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในรูปที่ 9 และตารางที่ 8

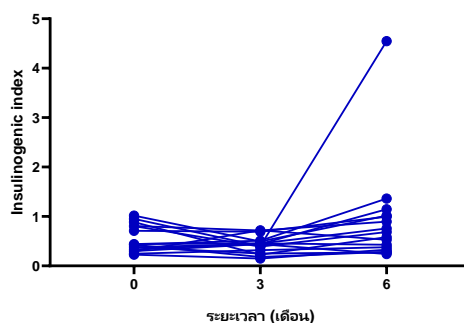


รูปที่ 9 แสดงระดับ insulinogenic index ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน

ตารางที่ 8 แสดงผลของระดับ insulinogenic index ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน

Insulinogenic index	(มัธยฐาน, (พิสัยระหว่างควอไทล์))	P-value
ก่อนรับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน -131	0.43 (0.31-0.81)	
หลังรับการรักษา 3 เดือน	0.45 (0.27-0.65)	0.679
หลังรับการรักษา 6 เดือน	0.63 (0.34-1.01)	0.148

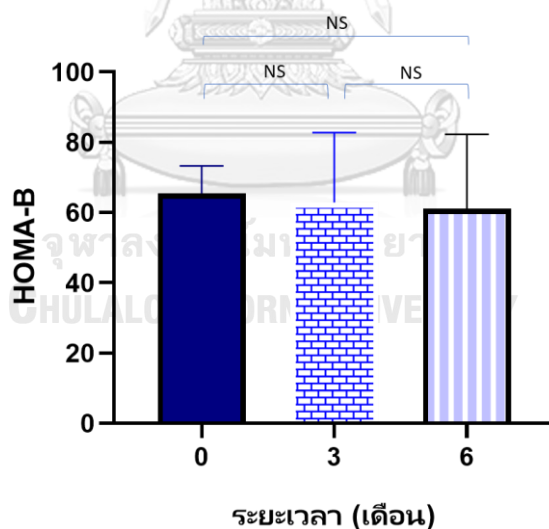
เมื่อพิจารณาค่า insulinogenic index ในผู้ป่วยแต่ละราย จะพบว่าที่ 3 เดือน ส่วนใหญ่จะมีระดับinsulinogenic index ที่ต่ำกว่าตอนเริ่มต้นอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ที่ 6 เดือน พบว่าระดับ insulinogenic index มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ



รูปที่ 10 แสดงค่า insulinogenic index ของผู้ป่วยทั้ง 16 ราย ก่อนและหลังผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ของผู้ป่วยแต่ละราย

## 1.2 HOMA-B

ผลการศึกษาพบว่าค่ามัธยฐานของระดับ HOMA-B มีแนวโน้มลดลง โดยก่อนที่จะได้รับการรักษาค่ามัธยฐานของระดับ HOMA-B อยู่ที่ 65.5 หลังผู้ป่วยได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 พบว่าค่ามัธยฐานของระดับ HOMA-B ลดลงเหลือ 62.9 และ 61.1 ที่ 3 และ 6 เดือนตามลำดับ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในรูปที่ 11 และตารางที่ 9



รูปที่ 11 แสดงระดับ HOMA-B ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน (NS; non significant)

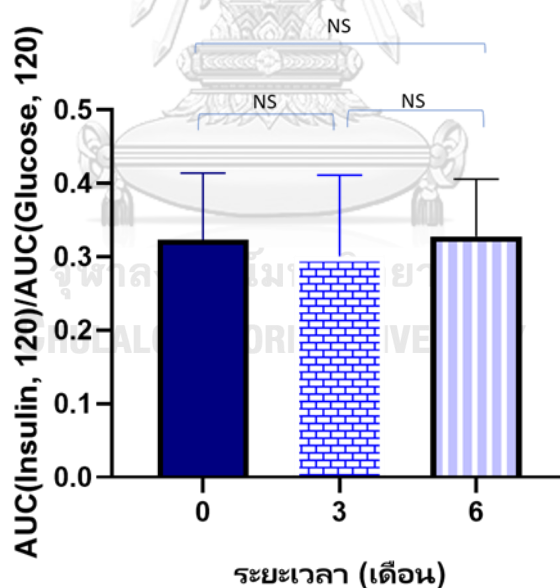


ตารางที่ 9 แสดงระดับ HOMA-B ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน

HOMA-B	(มัธยฐาน, (พิสัยระหว่างควอไทล์))	P-value
ก่อนรับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน -131	65.5 (46.9-73.3)	
หลังรับการรักษา 3 เดือน	62.9 (56.4-82.8)	0.469
หลังรับการรักษา 6 เดือน	61.1 (46.5-82.3)	0.918

### 1.3 $AUC_{(Insulin, 120)}/AUC_{(Glucose, 120)}$

ผลการศึกษาพบว่าค่ามัธยฐานของระดับ  $AUC_{(Insulin, 120)}/AUC_{(Glucose, 120)}$  มีแนวโน้มลดลง โดยก่อนที่จะได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 มีค่าอยู่ที่ 0.32 หลังได้รับการรักษามีค่ามัธยฐานของระดับ  $AUC_{(Insulin, 120)}/AUC_{(Glucose, 120)}$  เป็น 0.30 และ 0.33 ที่ 3 และ 6 เดือน ตามลำดับ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในรูปที่ 12 และตารางที่ 10



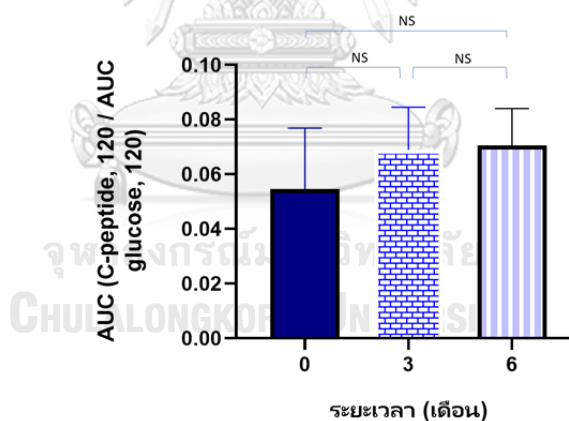
รูปที่ 12 แสดงระดับ  $AUC_{Insulin}/AUC_{Glucose}$  ที่ 120 นาที ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน

ตารางที่ 10 แสดงผลของระดับ  $AUC_{Insulin/Glucose}$  ที่ 120 นาที ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน

$AUC_{(Insulin, 120)}/AUC_{(Glucose, 120)}$	(มัธยฐาน, (พิสัยระหว่างควอไทล์))	P-value
ก่อนรับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน -131	0.32 (0.23-0.41)	
หลังรับการรักษา 3 เดือน	0.30 (0.23-0.41)	0.569
หลังรับการรักษา 6 เดือน	0.33 (0.23-0.41)	0.215

#### 1.4 $AUC_{(C-peptide, 120)}/AUC_{(C-peptide, 120)}$

ผลการศึกษาพบว่าค่ามัธยฐานของระดับ  $AUC_{(C-peptide, 120)}/AUC_{(Glucose, 120)}$  มีแนวโน้มสูงขึ้นโดยก่อนที่จะได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 มีค่าอยู่ที่ 0.055 หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ที่ 3 เดือน และ 6 เดือน ค่ามัธยฐานของระดับ  $AUC_{(C-peptide, 120)}/AUC_{(Glucose, 120)}$  คือ 0.069 และ 0.071 ที่ 3 และ 6 เดือนตามลำดับ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในรูปที่ 13 และตารางที่ 11



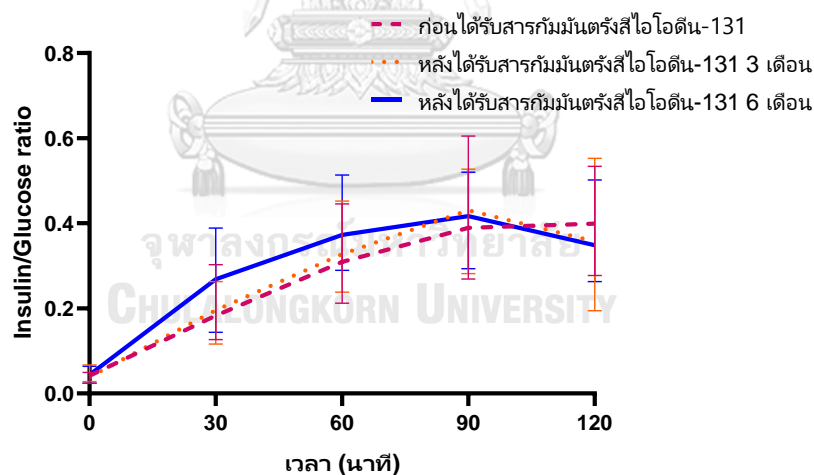
รูปที่ 13 แสดงระดับ  $AUC_{C-peptide/Glucose}$  ที่ 120 นาที ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน

ตารางที่ 11 แสดงผลของระดับ  $AUC_{(C-peptide, 120)}/AUC_{(Glucose, 120)}$  ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน

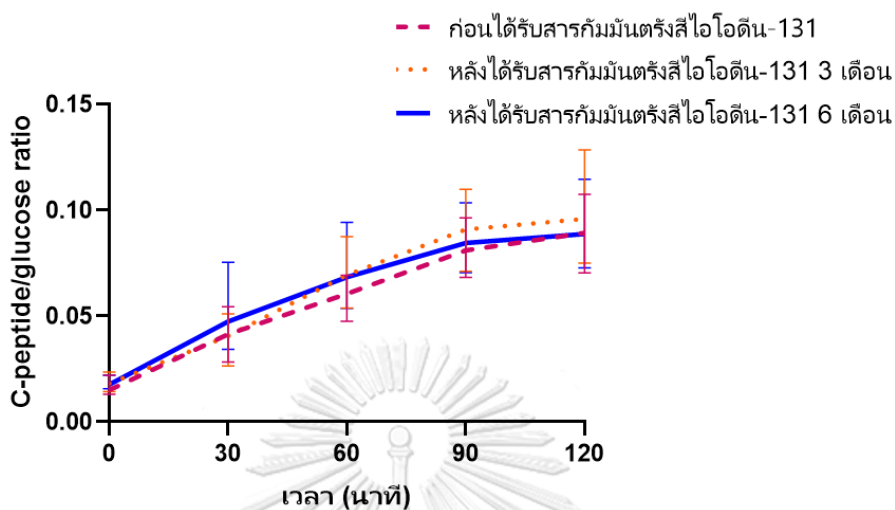
$AUC_{(C-peptide, 120)}/AUC_{(C-peptide, 120)}$	(มัธยฐาน, (พิสัยระหว่างควอไทล์))	P-value
ก่อนรับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน -131	0.055 (0.049-0.076)	
หลังรับการรักษา 3 เดือน	0.069 (0.049-0.084)	0.569
หลังรับการรักษา 6 เดือน	0.071 (0.055-0.082)	0.070

เมื่อพิจารณาพื้นที่ใต้กราฟของการหลังอินซูลินเทียบกับน้ำตาลกลูโคส และการหลัง C-peptide เทียบกับน้ำตาลกลูโคส จากการตรวจความทนต่อน้ำตาลกลูโคส 75 กรัม พบว่าที่ 6 เดือนหลังได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ไม่แตกต่างจากก่อนได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ดังแสดงในรูปที่ 14

ก.



ข.



รูปที่ 14 แสดงพื้นที่ใต้กราฟของอินซูลิน/น้ำตาลกลูโคส และ c-peptide/น้ำตาลกลูโคส หลังจากตรวจความทนต่อน้ำตาลกลูโคส 75 กรัม

รูป 14 ก แสดงค่าอินซูลินเทียบกับระดับน้ำตาลกลูโคส

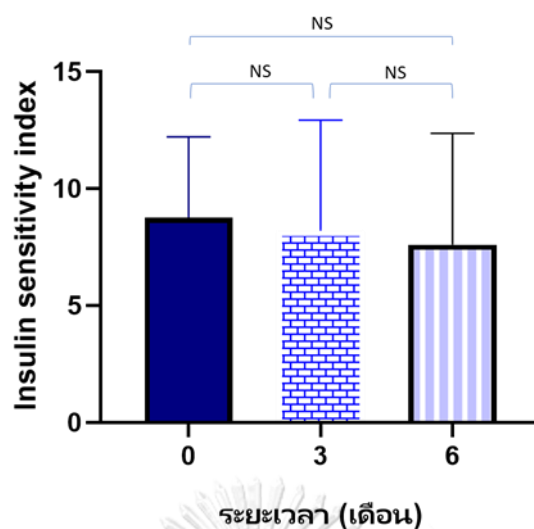
รูป 14 ข แสดงค่า C-peptide เทียบกับระดับน้ำตาลกลูโคส

(แสดงผลเป็นมัธยฐานร่วมกับพิสัยระหว่างควอไทล์)

## 2. ดัชนีวัดความตื้อต่ออินซูลิน (Index of Beta cell sensitivity)

### 2.1 Insulin sensitivity index

ผลการศึกษาพบว่าค่ามัธยฐานของระดับ insulin sensitivity index มีแนวโน้มลดลง โดยที่ตั้งแต่ระดับ insulin sensitivity index คือ 8.77 หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ที่ 3 เดือน และ 6 เดือน ค่ามัธยฐานของระดับ insulin sensitivity index คือ 8.21 และ 7.61 ตามลำดับ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในรูปที่ 15 และตารางที่ 12



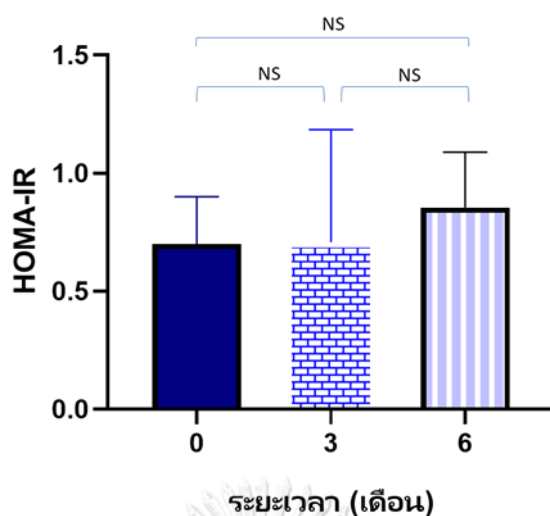
รูปที่ 15 แสดงระดับ insulin sensitivity index ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน

ตารางที่ 12 แสดงผลของระดับ Insulin sensitivity index ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน

Insulin sensitivity index	(มัธยฐาน, (พิสัยระหว่างควอไทล์))	P-value
ก่อนรับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน -131	8.77 (5.50-12.21)	
หลังรับการรักษา 3 เดือน	8.21 (5.84-12.93)	0.056
หลังรับการรักษา 6 เดือน	7.61 (4.87-12.37)	0.255

## 2.2 HOMA-IR

ผลการศึกษาพบว่าค่ามัธยฐานของระดับ HOMA-IR มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น โดยก่อนเริ่มการรักษา ค่า HOMA-IR อยู่ที่ 0.70 หลังผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 พบว่าค่า HOMA-IR อยู่ที่ 0.71 และ 0.85 ที่ 3 และ 6 เดือนตามลำดับ ไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในรูปที่ 16 และตารางที่ 13



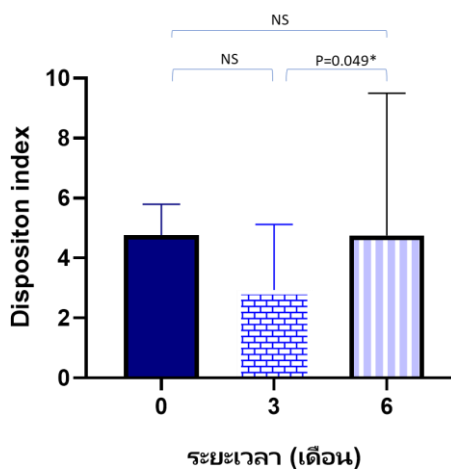
รูปที่ 16 แสดงระดับ HOMA-IR ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน

ตารางที่ 13 แสดงผลของระดับ HOMA-IR ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน

HOMA-IR	(มัธยฐาน, (พิสัยระหว่างควอไทล์))	P-value
ก่อนได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน -131	0.70 (0.40-0.90)	
หลังได้รับการรักษา 3 เดือน	0.71 (0.4-1.18)	0.593
หลังได้รับการรักษา 6 เดือน	0.85 (0.43-1.09)	0.234

### 2.3 Disposition index

ผลการศึกษาพบว่าค่ามัธยฐานของระดับ Disposition index ก่อนเริ่มการรักษาค่า อยู่ที่ 4.76 หลังผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 พบว่าระดับ Disposition index ลดลงอยู่ที่ 2.94 ที่ 3 เดือน และเพิ่มขึ้นเป็น 4.75 ที่ 6 เดือนตามลำดับ ไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในรูปที่ 17 และตารางที่ 14



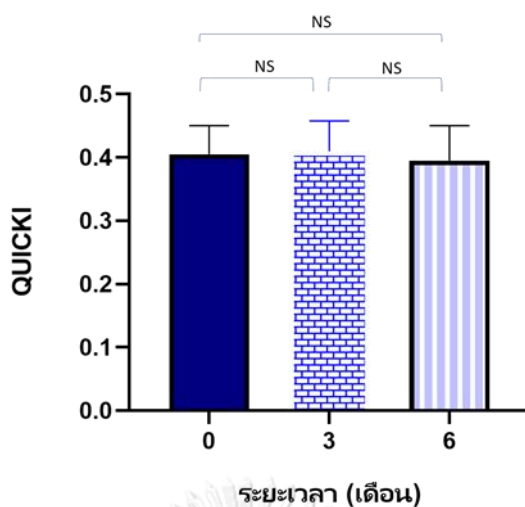
รูปที่ 17 แสดงระดับ Disposition index ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน

ตารางที่ 14 แสดงผลของระดับ Disposition index ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน

Disposition index	(มัธยฐาน, (พิสัยระหว่างควอไทล์))	P-value
ก่อนได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน -131	4.76 (2.98-5.80)	
หลังได้รับการรักษา 3 เดือน	2.94 (1.95-5.12)	0.535
หลังได้รับการรักษา 6 เดือน	4.75 (2.31-9.49)	0.255

#### 2.4 Quantitative insulin sensitivity check index; QUICKI

ผลการศึกษาพบว่าค่ามัธยฐานของระดับ QUICKI โดยก่อนเริ่มการศึกษามีค่า อยู่ที่ 0.41 หลังผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 พบว่าระดับ QUICKI ที่ 3 และ 6 เดือน คือ 0.41 และ 0.4 ตามลำดับ ไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในรูปที่ 18 และตารางที่



รูปที่ 18 แสดงระดับค่า QUICKI ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน

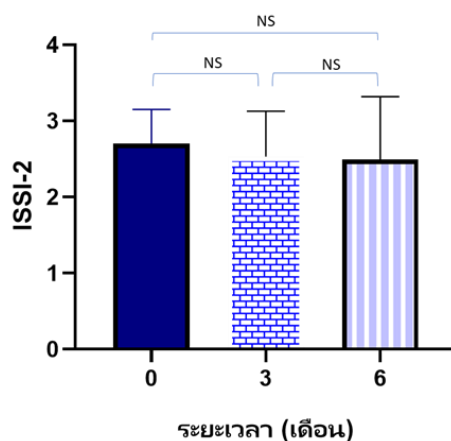
ตารางที่ 15 แสดงผลของระดับ QUICKI ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน

QUICKI	(มัธยฐาน, (พิสัยระหว่างควอไทล์))	P-value
ก่อนรับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน -131	0.41 (0.39-0.45)	
หลังรับการรักษา 3 เดือน	0.41 (0.38-0.46)	0.664
หลังรับการรักษา 6 เดือน	0.40 (0.38-0.45)	0.723

## 2.5 Insulin secretion-sensitivity index-2; ISSI-2

ผลการศึกษาพบว่าค่ามัธยฐานของระดับ ISSI-2 ที่ 6 เดือน มีแนวโน้มลดลง โดยก่อนเริ่มการศึกษามีค่า อยู่ที่ 2.70 หลังผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 พบว่าค่า ISSI-2 ลดลงอยู่ที่ 2.53 ที่ 3 เดือน และ 2.5 ที่ 6 เดือนตามลำดับ โดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในรูปที่ 19 และตารางที่ 16





รูปที่ 19 แสดงระดับค่า ISSI-2 ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน

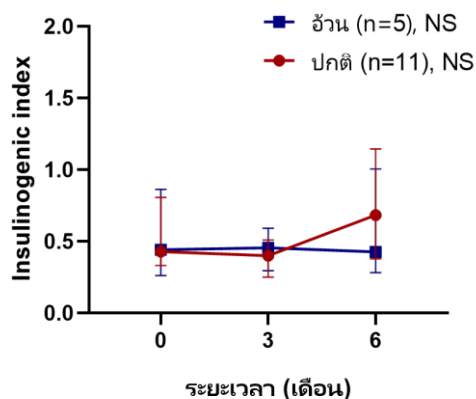
ตารางที่ 16 แสดงผลของระดับ ISSI-2 ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน

ISSI-2	(มัธยฐาน, (พิสัยระหว่างควอไทล์))	P-value
ก่อนได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน -131	2.70 (1.76-3.15)	
หลังได้รับการรักษา 3 เดือน	2.53 (1.78-3.13)	0.959
หลังได้รับการรักษา 6 เดือน	2.50 (1.71-3.32)	0.756

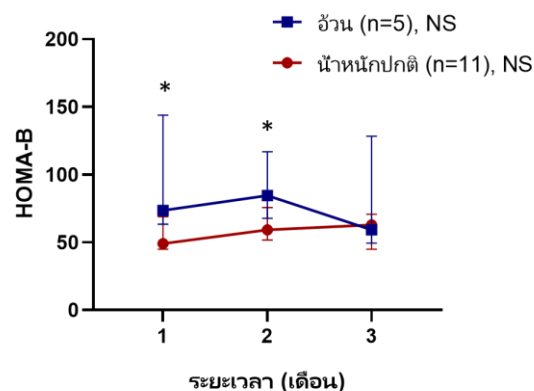
เมื่อวิเคราะห์เพิ่มเติม โดยแบ่งผู้ป่วยตามระดับดัชนีมวลกายโดยแบ่งเป็นกลุ่มที่มีดัชนีมวลกายปกติ (ดัชนีมวลกาย  $< 25 \text{ kg/m}^2$ ) และกลุ่มที่มีภาวะอ้วน (ดัชนีมวลกาย  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) พบว่ามีผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน หรือ ดัชนีมวลกายมากกว่าเท่ากับ 25 กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup> จำนวน 5 ราย และผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายปกติ 11 ราย พบว่าระดับ Insulinogenic index (รูป ก.) ไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่มในทุก ๆ จุดของการศึกษา ส่วนระดับ HOMA-B (รูป ข.) พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนมี HOMA-B ที่ตั้งต้นและที่ 3 เดือนหลังการรักษาสูงกว่ากลุ่มที่มีดัชนีมวลกายปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อพิจารณาระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร (รูป ค.) พบว่ามีค่าสูงขึ้นทั้งสองกลุ่ม แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนระดับน้ำตาลที่ 2 ชั่วโมงหลังรับประทานน้ำตาล 75 กรัม (รูป ง.) พบว่าในกลุ่มที่มีภาวะอ้วน ระดับน้ำตาลที่ 2 ชั่วโมงหลังรับประทานน้ำตาลสูงกว่ากลุ่มที่มีดัชนีมวลกายปกติทุกจุด แต่มีเพียงจุดตั้งต้นที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

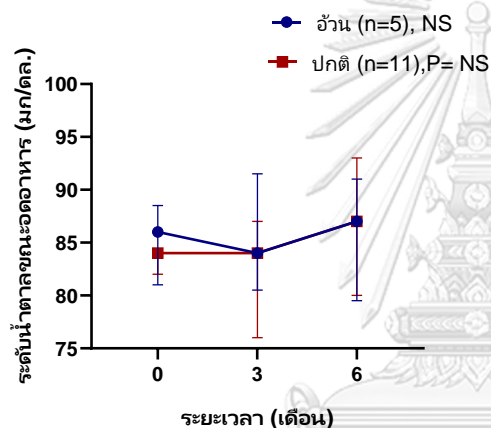
ก.



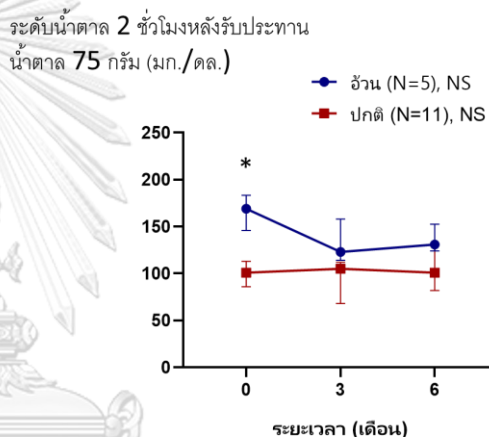
ข.



ค.



ง.



รูปที่ 20 แสดงค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ โดยแบ่งผู้ป่วยตามระดับดัชนีมวลกายเป็นกลุ่มอ้วน (ดัชนีมวลกาย  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) และปกติ (ดัชนีมวลกาย  $< 25 \text{ kg/m}^2$ )

รูป ก. insulinogenic index

รูป ข. HOMA-B

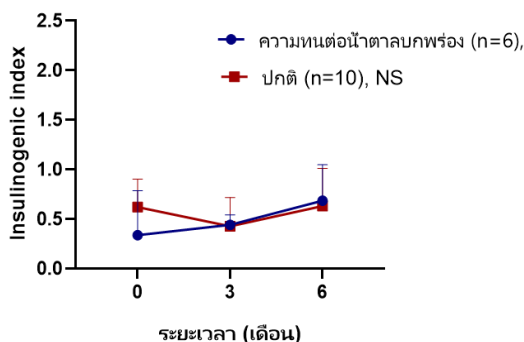
รูป ค. ระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร

รูป ง. ระดับน้ำตาล 2 ชั่วโมง หลังรับประทานน้ำตาล 75 กรัม โดยแบ่งผู้ป่วยตามระดับดัชนีมวลกาย

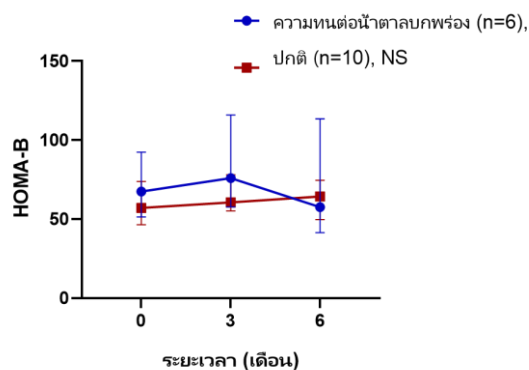
\*  $P < 0.05$

เมื่อแบ่งผู้ป่วยตามความทนต่อน้ำตาลบกพร่อง (Impair glucose tolerance) โดยมีผู้ป่วยตรวจพบความทนต่อน้ำตาลบกพร่อง จำนวน 6 ราย ส่วนอีก 10 รายปกติ ตามผลที่ตรวจพบในการทำทดสอบครั้งแรก พบว่าระดับ insulinogenic index (รูป 21 ก) มีค่าสูงขึ้นอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า HOMA-B (รูป 21 ข) มีแนวโน้มลดลง โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีความทนต่อน้ำตาลบกพร่อง แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

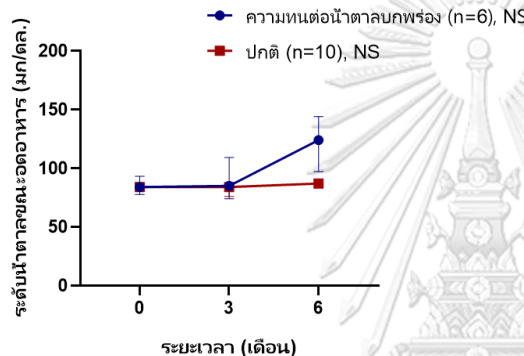
ก.



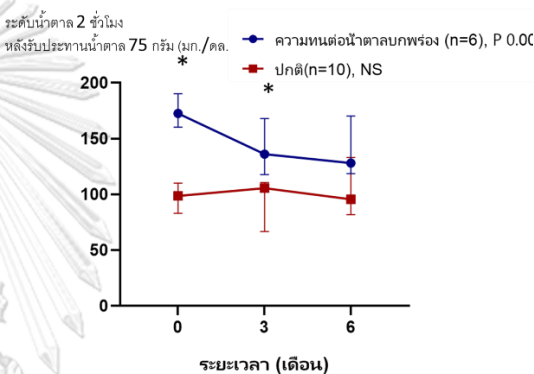
ข.



ค.



ง.



รูปที่ 21 แสดงค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่มีความทนต่อน้ำตาลบกพร่อง และกลุ่มปกติ

รูป ก. insulinogenic index

รูป ข. HOMA-B

รูป ค. ระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร

รูป ง. ระดับน้ำตาล 2 ชั่วโมง หลังรับประทานน้ำตาล 75 กรัม

\*  $P < 0.05$

เมื่อพิจารณาระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร (รูป 21 ค) พบว่ามีค่าสูงขึ้นในกลุ่มที่มีความทนต่อน้ำตาลบกพร่อง แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนระดับน้ำตาลที่ 2 ชั่วโมงหลังรับประทานน้ำตาล 75 กรัม พบว่ามีแนวโน้มลดลง ในกลุ่มที่มีความทนต่อน้ำตาลกลูโคสบกพร่อง และมีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มี ความทนต่อน้ำตาลบกพร่องในช่วงตั้งต้น และที่ 3 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.001$  และ  $P=0.034$ ) (รูป 21 ง)

ตารางที่ 17 แสดงความแตกต่างของกลุ่มที่มีความทนต่อน้ำตาลบกพร่อง (Impair glucose tolerance) และกลุ่มที่ปกติ (normal glucose tolerance)

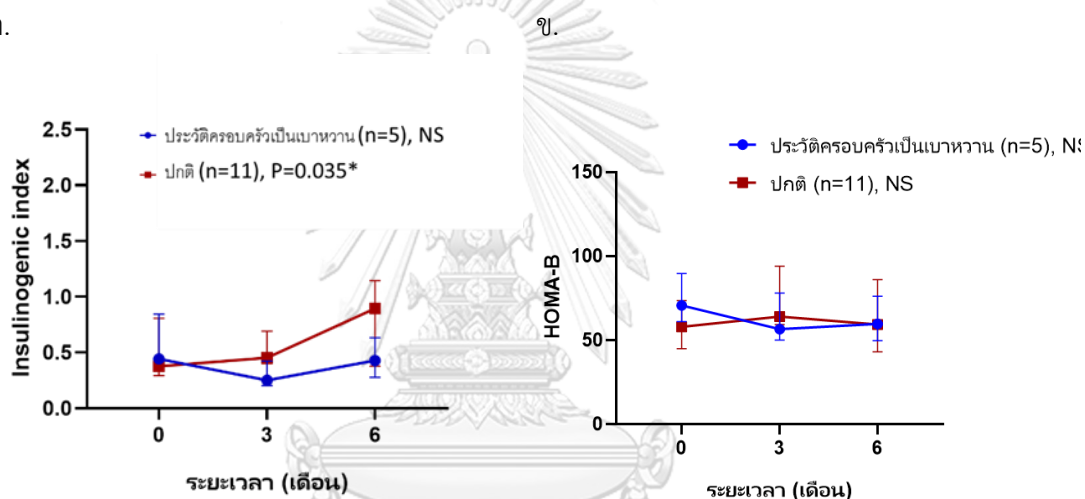
	ปกติ (จำนวน 10 คน)	ความทนต่อน้ำตาล บกพร่อง (จำนวน 6 คน)	P value
อายุ (ปี)	46 (30-61)	48 (32-66)	0.786
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	59 (55-63)	63 (52-71)	0.448
ค่าดัชนีมวลกาย (กก./ม. <sup>2</sup> )	21.5 (20.2-24.3)	25.9 (21.4-28.5)	0.193
ระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหาร (มก./ ดล.)	84 (83-85)	84 (78-93)	0.956
ระดับน้ำตาลในเลือด 2 ชั่วโมงหลัง รับประทานน้ำตาล (มก./ดล.)	99 (83-110)	173 (160-190)	0.001*
คลอเลสเตอรอล (มก./ดล.)	205 (180-255)	180 (161-226)	0.159
ไตรกลีเซอไรด์ (มก./ดล.)	101 (77-127)	132 (97-201)	0.232
เอชดีแอล (มก./ดล.)	62 (45-68)	45 (38-57)	0.023*
แอลดีแอล (มก./ดล.)	124 (101-158)	114 (96-131)	0.448
ระดับน้ำตาลสะสม (%)	5.2 (5.1-5.3)	5.3 (4.8-5.8)	0.742
ระดับฮอร์โมนไทรอยด์			
FT4 (ng/dl)	1.55 (0.97-19.24)	1.85 (1.37-2.20)	0.329
TSH (uIU/ml)	5.58 (0.85-19.24)	0.53 (0.23-7.14)	0.278
ระดับอินซูลินขณะอดอาหาร	2.8 (2-4.4)	3.88 (2-5.73)	0.616
ระดับ C-peptide ขณะอดอาหาร	1.15 (1.08-1.87)	1.56 (1.11-2.07)	0.448
Insulinogenic index	0.44 (0.36-0.83)	0.34 (0.24-0.79)	0.233
HOMA-IR	0.55 (0.4-0.95)	0.85 (0.48-1.2)	0.342
HOMA-B	57.05 (46.4-73.75)	67.4 (51.25-92.35)	0.515
Disposition index	5.46 (3.87-7.18)	3.18 (1.55-4.82)	0.030*
Insulin sensitivity index	8.97 (7.96-12.74)	5.96 (4.75-13.0)	0.329
QUICKI	0.43 (0.39-0.45)	0.4 (0.38-0.44)	0.543
ISSI-2	2.86 (2.3-3.49)	1.82 (1.46-2.78)	0.093
AUC <sub>(Insulin, 120)</sub> /AUC <sub>(Glucose, 120)</sub>	0.32 (0.21-0.39)	0.29 (0.19-0.49)	0.828
AUC <sub>(C-peptide, 120)</sub> /AUC <sub>(C-peptide, 120)</sub>	0.062 (0.051-0.086)	0.052 (0.047-0.069)	0.193

\*P < 0.05

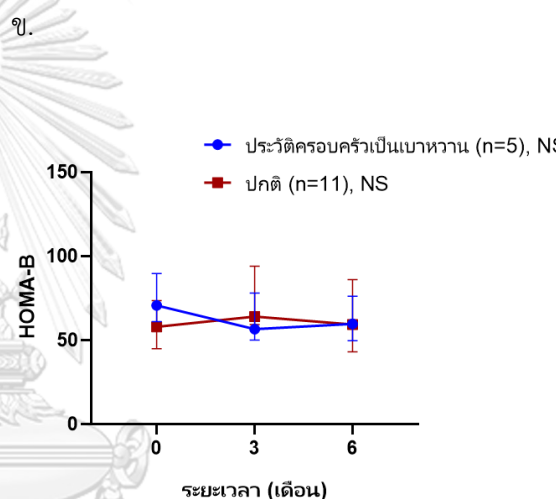
พบว่ากลุ่มที่มีความทนต่อน้ำตาลกลูโคสบกพร่อง มีค่าดัชนีมวลกายมากกว่า ส่วนค่าการทำงานของเซลล์เบต้าพบว่า มีระดับ insulinogenic index, disposition index, QUICKI, ISSI-2, พื้นที่ใต้กราฟอินซูลินและc-peptide น้อยกว่ากลุ่มที่มีความทนต่อน้ำตาลปกติ ดังแสดงในตารางที่ 17

เมื่อแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่มีประวัติคนในญาติสายตรงเป็นเบาหวาน และกลุ่มที่ไม่มีประวัติญาติสายตรงเป็นเบาหวาน พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 5 รายมีประวัติญาติสายตรงเป็นเบาหวาน ส่วนอีก 11 รายปกติ ผลการทดสอบพบว่าค่า insulinogenic index (รูป 22ก.) มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ไม่มีประวัติญาติสายตรงเป็นเบาหวาน ส่วนค่า HOMA-B (รูป 22ข.) ไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

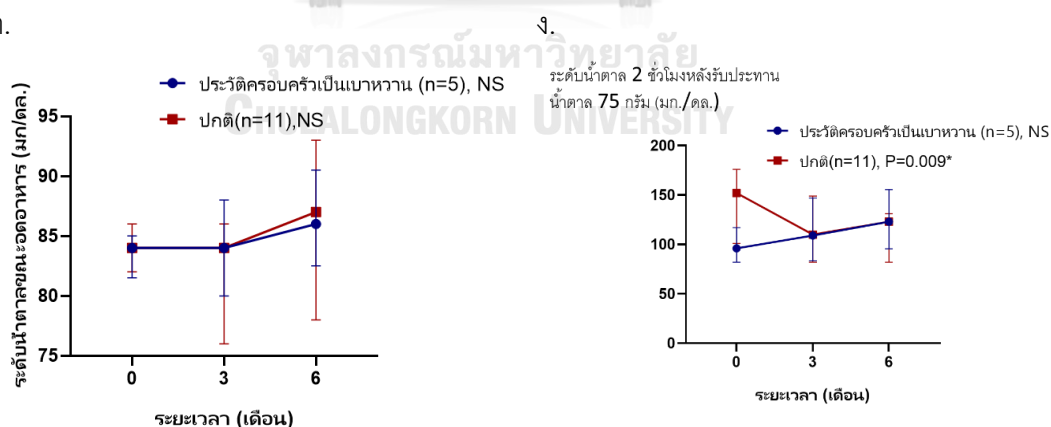
ก.



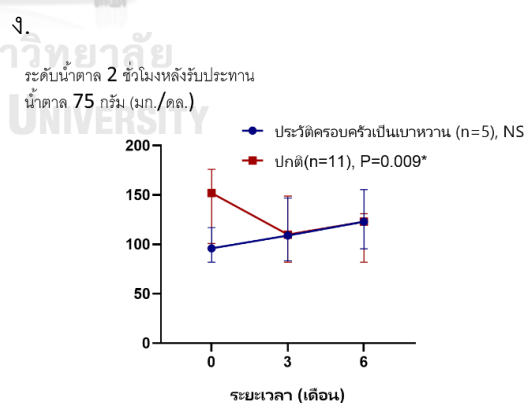
ข.



ค.



ง.



รูปที่ 22 แสดงค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่มีประวัติคนในครอบครัวสายตรงเป็นเบาหวาน และกลุ่มที่ไม่มีประวัติคนในครอบครัวสายตรงเป็นเบาหวาน

รูป ก. insulinogenic index

รูป ข. HOMA-B

รูป ค. ระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร

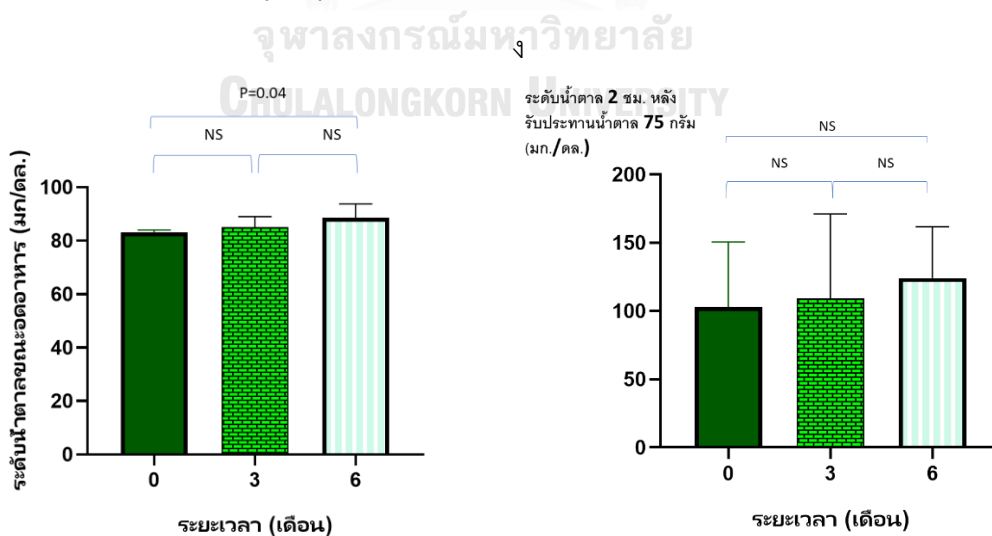
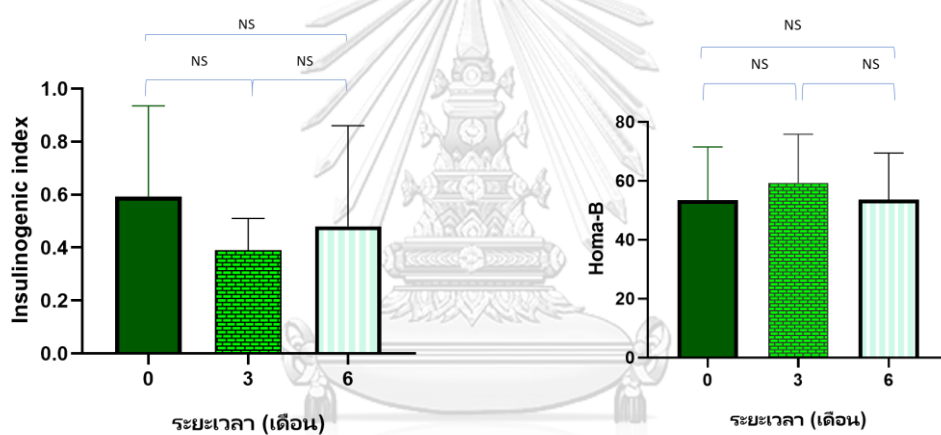
รูป ง. ระดับน้ำตาล 2 ชั่วโมง หลังรับประทานน้ำตาล 75 กรัม

เมื่อพิจารณาระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร (รูป 22ค) พบว่ามีค่าสูงขึ้นทั้งสองกลุ่ม แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนระดับน้ำตาลที่ 2 ชั่วโมงหลังรับประทานน้ำตาล 75 กรัม (รูป 22ง) พบว่ามีแนวโน้มลดลงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อเลือกเฉพาะคนที่มีผลการทำงานของฮอร์โมนไทรอยด์อยู่เกณฑ์ปกติ พบว่าค่า insulinogenic index มีแนวโน้มลดลงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนค่า HOMA-B ไม่ได้เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนระดับน้ำตาลก่อนอาหารและระดับน้ำตาล 2 ชั่วโมงหลังรับประทานน้ำตาลขนาด 75 กรัมมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น แต่ยังไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในรูป 23

ก.

ข.



รูปที่ 23 แสดงค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ในผู้ป่วยที่มีค่าฮอร์โมนไทรอยด์อยู่ในเกณฑ์ปกติ

รูป ก. insulinogenic index

รูป ข. HOMA-B

รูป ค. ระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร

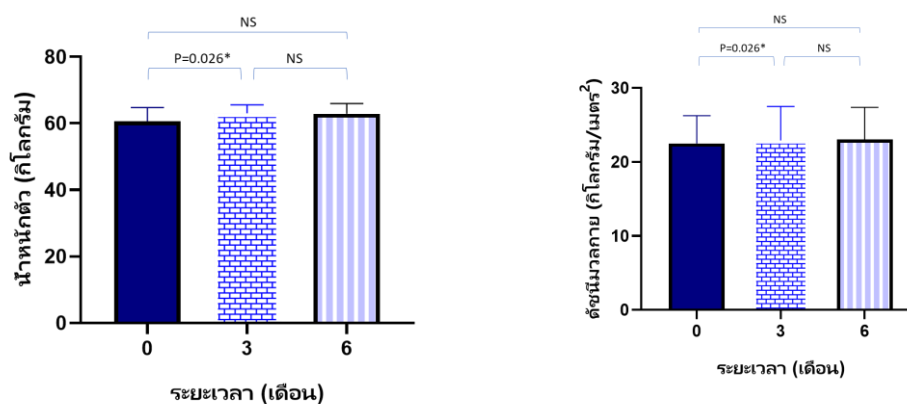
รูป ง. ระดับน้ำตาล 2 ชั่วโมง หลังรับประทานน้ำตาล 75 กรัม

#### 4.4 ผลการศึกษาเกี่ยวกับการดำเนินโรคของเบาหวาน

ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 1 รายที่มีผลการตรวจความทนน้ำตาลปกติก่อนได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 หลังจากผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 พบว่าผลการตรวจระดับน้ำตาล 2 ชั่วโมงหลังรับประทานน้ำตาลขนาด 75 กรัมได้ ที่ 3 และ 6 เดือน ได้ 182 และ 172 ตามลำดับ เข้าได้กับภาวะความทนต่อกลูโคสบกพร่อง (impaired plasma glucose tolerance) โดยผู้ป่วยรายนี้เป็นเพศหญิง มีอายุ 69 ปี มีประวัติคนในครอบครัวสายตรงเป็นเบาหวาน ไม่ได้สูบบุหรี่ และได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ขนาด 100 มิลลิคูรี ระดับฮอร์โมนไทรอยด์ที่ต้งต้นมีภาวะไทรอยด์เกิน และฮอร์โมนไทรอยด์ปกติที่ 3 และ 6 เดือน

#### 4.5 ผลการศึกษาเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว ดัชนีมวลกาย

ผลการศึกษาพบว่าที่ 3 เดือน น้ำหนักตัวและดัชนีมวลกายของผู้ป่วยมีสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ที่ 6 เดือนไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยก่อนเริ่มการศึกษามีค่ามัธยฐานเท่ากับ 60.6 กิโลกรัม หลังผู้ป่วยได้รับการรักษามีค่า 63.1 และ 62.9 กิโลกรัม ที่ 3 เดือน และ 6 เดือน ตามลำดับ ส่วนค่าดัชนีมวลกายก่อนได้รับการรักษาด้วยสารไอโอดีน-131 มีค่า 22.5 กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup> หลังรับประทานสารกัมมันตรังสีได้ 22.9 และ 23 กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup> ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 24 และตารางที่ 18



รูปที่ 24 แสดงค่ามัธยฐานของน้ำหนักตัว (ภาพซ้าย) และดัชนีมวลกายในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ ก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131



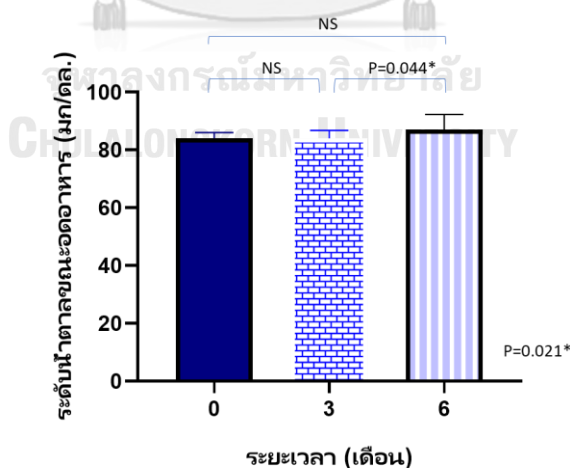
ตารางที่ 18 แสดงค่ามัธยฐานของน้ำหนักตัว (ภาพซ้าย) และดัชนีมวลกายในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ ก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131

	น้ำหนักตัว (กก.)	P-value	ดัชนีมวลกาย (กก./เมตร <sup>2</sup> )	P-value
ก่อนรับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน -131	60.6 (53.1-64.8)		22.5 (20.3-26.3)	
หลังรับการรักษา 3 เดือน	63.1 (54.1-65.6)	0.026*	22.9 (20.7-27.5)	0.026*
หลังรับการรักษา 6 เดือน	62.9 (53.8-66)	0.134	23 (20.9-27.4)	0.148

#### 4.6 ผลการศึกษาเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงทางเมตะบอลิสมอื่นของร่างกาย

##### 1) ระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร (Fasting plasma glucose; FPG)

ผลการศึกษาพบว่า ค่ามัธยฐานของระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 มีแนวโน้มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.021$ ) โดยก่อนเริ่มการศึกษามีค่าเท่ากับ 84 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หลังผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 มีค่า 84 และ 87 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ที่ 3 และ 6 เดือนตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 25 และตารางที่ 19



รูปที่ 25 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน

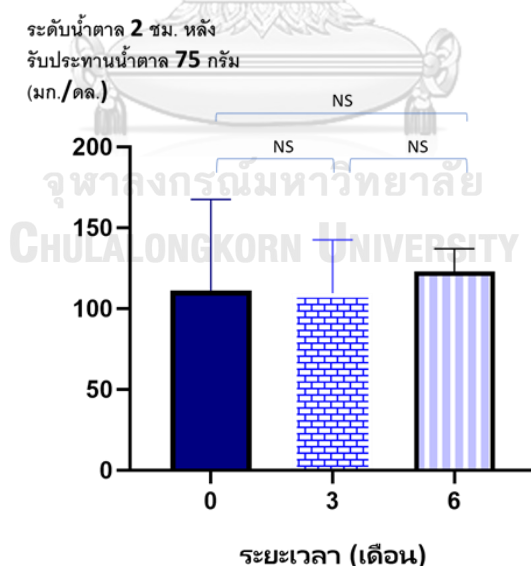


ตารางที่ 19 แสดงระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน

ระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	(มัธยฐาน, (พิสัยระหว่างควอไทล์))	P-value
ก่อนได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน -131	84 (82-86)	
หลังได้รับการรักษา 3 เดือน	84 (76-87)	0.258
หลังได้รับการรักษา 6 เดือน	87 (81-92)	0.223

2) ระดับน้ำตาล 2 ชั่วโมงหลังรับประทานน้ำตาล 75 กรัม (2 hours postprandial plasma glucose; 2hr PG)

ผลการศึกษาพบว่า ค่ามัธยฐานของระดับน้ำตาล 2 ชั่วโมง หลังรับประทานน้ำตาล 75 กรัม (2 hours postprandial plasma glucose; 2hr PG) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น โดยก่อนเริ่มการศึกษามีค่า 111 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และมีค่า 110 และ 123 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ที่ 3 และ 6 เดือนหลังได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ตามลำดับ แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังแสดงในรูปที่ 26 และตารางที่ 20



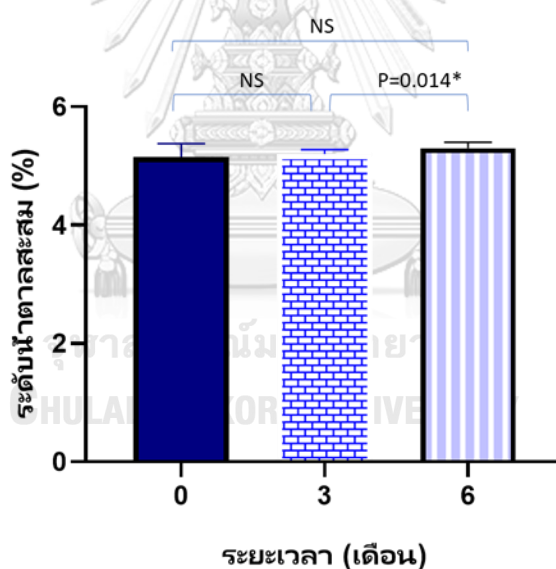
รูปที่ 26 แสดงระดับน้ำตาล 2 ชั่วโมง หลังรับประทานน้ำตาล 75 กรัม ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน

ตารางที่ 20 แสดงผลระดับน้ำตาล 2 ชั่วโมง หลังรับประทานน้ำตาล 75 กรัม ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน

ระดับน้ำตาล 2 ชั่วโมง หลังรับประทานน้ำตาล 75 กรัม (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	(มัธยฐาน, (พิสัยระหว่างควอไทล์))	P-value
ก่อนได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน -131	111 (92-168)	
หลังได้รับการรักษา 3 เดือน	110 (88-143)	0.074
หลังได้รับการรักษา 6 เดือน	123 (89-137)	0.289

### 3) ระดับน้ำตาลสะสม (HbA1C)

ผลการศึกษาพบว่า ค่ามัธยฐานของระดับน้ำตาลสะสมในเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยก่อนเริ่มการศึกษามีค่าเท่ากับ 5.2% หลังได้รับการรักษา ได้ 5.2% และ 5.3% ที่ 3 และ 6 เดือนตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 27 และตารางที่ 21



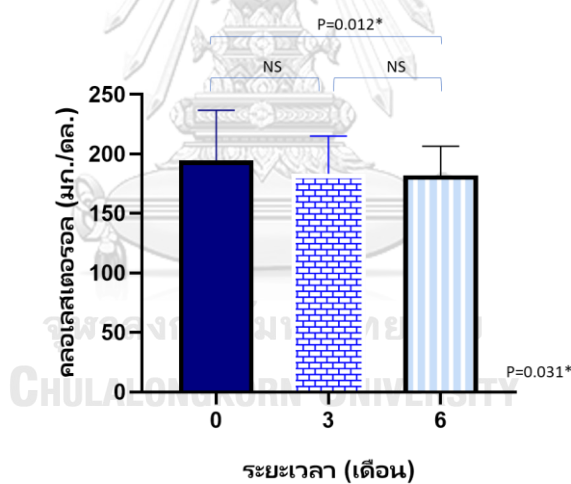
รูปที่ 27 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลสะสม หลังผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131

ตารางที่ 21 แสดงค่ามัธยฐานของระดับน้ำตาลสะสมในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน

ระดับน้ำตาลสะสม	(มัธยฐาน, (พิสัยระหว่างควอไทล์))	P-value
ก่อนได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน -131	5.2 (5.0-5.4)	
หลังได้รับการรักษา 3 เดือน	5.2 (5.0-5.3)	0.262
หลังได้รับการรักษา 6 เดือน	5.3 (5.0-5.4)	0.224

#### 4) ระดับไขมันคลอเลสเตอรอล

ผลการศึกษาพบว่า ค่ามัธยฐานของระดับไขมันคลอเลสเตอรอลในเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 มีแนวโน้มลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยก่อนเริ่มการศึกษามีค่าเท่ากับ 195 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หลังได้รับการรักษา ได้ 184 และ 182 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ที่ 3 และ 6 เดือนตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 28 และตารางที่ 22



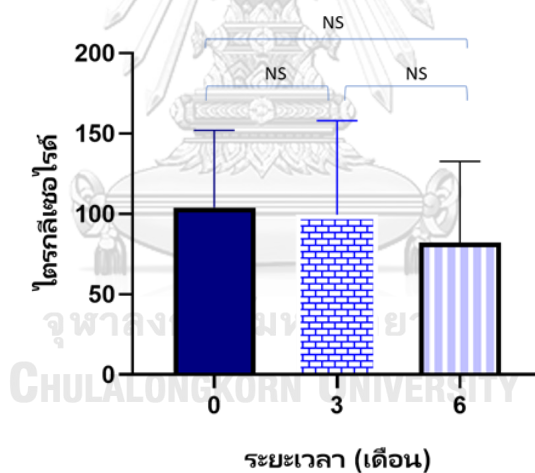
รูปที่ 28 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันคลอเลสเตอรอลหลังผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131

ตารางที่ 22 แสดงผลระดับไขมันคลอเลสเตอรอล ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสาร  
กัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน

ระดับไขมันคลอเลสเตอรอล	(มัธยฐาน, (พิสัยระหว่าง ควอไทล์))	P-value
ก่อนได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน -131	195 (171-237)	
หลังได้รับการรักษา 3 เดือน	184 (154-215)	0.061
หลังได้รับการรักษา 6 เดือน	182 (143-207)	0.012*

#### 5) ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride)

ผลการศึกษาพบว่า ค่ามัธยฐานของระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับการ  
รักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 มีแนวโน้มลดลง อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยก่อนเริ่ม  
การศึกษามีค่าเท่ากับ 104 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หลังได้รับการรักษามีค่า 100 และ 82 มิลลิกรัมต่อ  
เดซิลิตร ที่ 3 และ 6 เดือนตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 29 และตารางที่ 23



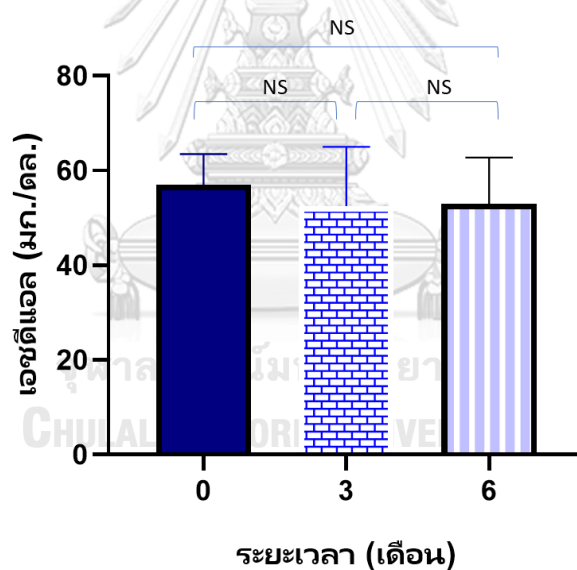
รูปที่ 29 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษา  
ด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน

ตารางที่ 23 แสดงผลระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสาร  
กัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน

ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์	(มัธยฐาน, (พิสัยระหว่าง ควอไทล์))	P-value
ก่อนได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน -131	104 (84-152)	
หลังได้รับการรักษา 3 เดือน	100 (74-158)	0.056
หลังได้รับการรักษา 6 เดือน	82 (55-133)	0.063

#### 6) ระดับไขมันเอชดีแอล (High density lipoprotein; HDL)

ผลการศึกษาพบว่า ค่ามัธยฐานของระดับไขมันเอชดีแอลในเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา  
ด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยก่อนเริ่มการศึกษามี  
ค่าเท่ากับ 57 มิลลิกรัมต่อ เดซิลิตร หลังได้รับการรักษา ได้ 53 และ 53 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ที่ 3 และ 6  
เดือนตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 30 และตารางที่ 24



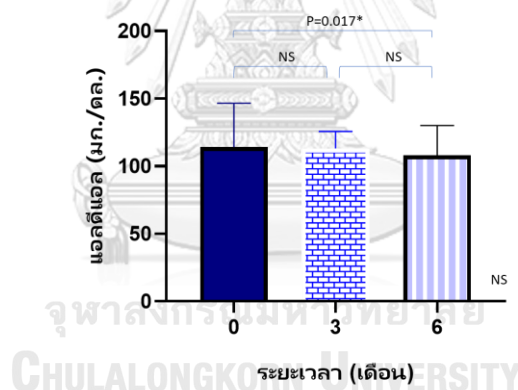
รูปที่ 30 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับเอชดีแอล ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสาร  
กัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน

ตารางที่ 24 แสดงผลระดับไขมันเอชดีแอล ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน

ระดับไขมันเอชดีแอล	(มัธยฐาน, (พิสัยระหว่างควอไทล์))	P-value
ก่อนรับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน -131	57 (43-64)	
หลังรับการรักษา 3 เดือน	53 (45-65)	0.697
หลังรับการรักษา 6 เดือน	53 (41-63)	0.529

#### 7) ระดับไขมันแอลดีแอล (Low density lipoprotein; LDL)

ผลการศึกษาพบว่า ค่ามัธยฐานของระดับไขมันแอลดีแอล ในเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 โดยก่อนเริ่มการศึกษามีค่าเท่ากับ 114 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หลังรับการรักษา ได้ 113 และ 108 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ที่ 3 และ 6 เดือนตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 31 และตารางที่ 25



รูปที่ 31 แสดงการเปลี่ยนแปลงของไขมันแอลดีแอลในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน

ตารางที่ 25 แสดงผลระดับไขมันแอลดีแอล ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เป็นเวลา 6 เดือน

ระดับไขมันแอลดีแอล	(มัธยฐาน, (พิสัยระหว่างควอไทล์))	P-value
ก่อนรับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน -131	114 (99-146)	
หลังรับการรักษา 3 เดือน	113 (80-125)	0.140
หลังรับการรักษา 6 เดือน	108 (88-126)	0.017*

#### 4.7 ผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับฮอร์โมนไทรอยด์ กับระดับดัชนีวัดการหลังอินซูลิน จากตับอ่อน ดัชนีวัดความดื้อต่ออินซูลิน และค่าเมตะบอลิสม

ผลการศึกษาพบว่าระดับฮอร์โมนไทรอยด์ ได้แก่ Free thyroxine และ thyroid stimulating hormone กับดัชนีวัดการหลังอินซูลินจากตับอ่อน และดัชนีวัดความดื้อต่ออินซูลิน ไม่พบความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 26

ผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับฮอร์โมนไทรอยด์ ได้แก่ Free thyroxine และ thyroid stimulating hormone กับการเปลี่ยนแปลงทางเมตะบอลิสมของร่างกาย พบว่าระดับฮอร์โมนไทรอยด์ Free thyroxine มีความสัมพันธ์เชิงลบกับระดับไตรกลีเซอไรด์ แต่ไม่พบความสัมพันธ์ของระดับฮอร์โมนไทรอยด์ กับค่าการเปลี่ยนแปลงทางเมตะบอลิสมอื่น ๆ ดังแสดงในตารางที่ 26



ตารางที่ 26 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ FT4 และ TSH กับ ดัชนีวัดการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อน ดัชนีวัดความดื้อต่ออินซูลิน และค่าเมตะบอลิซึม

	FT4	TSH
ปัจจัย	Pearson correlation	Pearson correlation
<b>ดัชนีวัดการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อน</b>		
Insulinogenic index	0.145	-0.037
HOMA1-%B	0.019	0.117
HOMA2-%B	0.024	0.106
$AUC_{(Insulin, 120)} / AUC_{(Glucose, 120)}$	0.063	-0.011
$AUC_{(C-peptide, 120)} / AUC_{(C-peptide, 120)}$	0.079	0.005
<b>ดัชนีวัดความดื้อต่ออินซูลิน</b>		
HOMA1-IR	-0.035	0.081
HOMA2-IR	-0.043	0.089
Disposition index	0.089	-0.020
Insulin sensitivity index	-0.212	0.061
QUICKI	0.074	-0.085
ISSI-2	-0.072	0.008
<b>ค่าเมตะบอลิซึม</b>		
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	-0.060	0.151
ค่าดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร <sup>2</sup> )	0.070	-0.021
ระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหาร (มก./ดล.)	-0.144	-0.025
ระดับน้ำตาลในเลือด 2 ชั่วโมงหลังรับประทานน้ำตาล (มก./ดล.)	0.143	-0.088
ระดับน้ำตาลสะสม (%)	-0.207	-0.055
คลอเลสเทอรอล (มก./ดล.)	-0.263	0.267
ไตรกลีเซอไรด์ (มก./ดล.)	-0.309*	0.335*
เอชดีแอล (มก./ดล.)	-0.070	-0.083
แอลดีแอล (มก./ดล.)	-0.137	0.208

\* มีนัยสำคัญทางสถิติ <0.05



## บทที่ 5

### อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ

#### 5.1 สรุปผลการวิจัย

การได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ความแรงสูงในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่ได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ไม่ส่งผลต่อความผิดปกติของการทำงานของเซลล์เบต้าที่ตับอ่อนที่ 6 เดือน แต่มีระดับน้ำตาลขณะอดอาหารมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นที่ 3 และ 6 เดือน และน้ำหนักตัวของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นที่ 3 เดือนหลังได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

#### 5.2 อภิปรายผลการวิจัย

เนื่องจากมะเร็งต่อมไทรอยด์เป็นมะเร็งที่มีพยากรณ์ดีมาก ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถมีชีวิตอยู่ยืนยาว ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีนหลังจากผ่าตัดต่อมไทรอยด์ การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าที่เซลล์เบต้าของตับอ่อน มีโซเดียมไอโอไดด์ ซิมพเตอร์อยู่ (1) เพราะฉะนั้นในคนที่ได้รับการตัดต่อมไทรอยด์ไปแล้ว สารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 อาจจะสามารถกระจายไปตามเนื้อเยื่อของอวัยวะอื่นได้ดียิ่งขึ้น ซึ่งตับอ่อนซึ่งเป็นอวัยวะที่มีโซเดียมไอโอไดด์ ซิมพเตอร์อยู่ด้วยก็อาจจะได้รับผลกระทบ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ต่อการเกิดความบกพร่องของการทำงานของเซลล์เบต้าของตับอ่อน การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ดูผลของสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ขนาดความแรงสูงต่อการทำงานของเซลล์เบต้าของตับอ่อนที่ทำในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกแล้ว

ผลการศึกษาพบว่าที่ 6 เดือน สารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ไม่ได้มีผลต่อดัชนีการหลั่งอินซูลิน และดัชนีวัดความดีของอินซูลินอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งอาจอธิบายได้จาก ผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ส่วนใหญ่ยังมีเนื้อไทรอยด์ที่หลงเหลืออยู่บ้าง (thyroid remnant) รวมถึงจำนวนโซเดียมไอโอไดด์ซิมพเตอร์ที่อยู่ในบริเวณตับอ่อนมีน้อยเมื่อเทียบกับอวัยวะอื่นที่มีโซเดียมไอโอไดด์ซิมพเตอร์ เช่น ตับต่อมน้ำลาย จึงทำให้การกระจายของสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ไปที่ตับอ่อนน้อย จึงไม่ทำให้เกิดความผิดปกติต่อการทำงานของเซลล์เบต้าอย่างชัดเจน นอกจากนี้จากข้อมูลการศึกษาการรักษาภาวะไทรอยด์เป็นพิษด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 พบว่าสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 จะมีผลต่อต่อมไทรอยด์จนถึง 6 เดือนแรกหลังการรักษา (17) ดังนั้นการติดตามผลของกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ที่ 6 เดือนอาจจะยังไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจน

แต่อย่างไรก็ตามพบว่า HOMA-B มีแนวโน้มลดลงที่ 6 เดือน โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีภาวะอ้วน มีความทนต่อน้ำตาลบกพร่อง และ กลุ่มที่มีประวัติครอบครัวเป็นเบาหวาน เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง

ส่วนดัชนีวัดความดีของอินซูลิน พบว่ามีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น ทั้ง HOMA-IR, disposition index ซึ่งสัมพันธ์กับน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นหลังได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131

นอกจากนี้พบว่าระดับน้ำตาลขณะอดอาหารสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และระดับน้ำตาล 2 ชั่วโมง หลังรับประทานน้ำตาล 75 กรัมและน้ำหนักตัวมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเช่นกันแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ระดับฮอร์โมนไทรอยด์เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อการทำงานของเซลล์เบต้าของตับอ่อน ซึ่งในการศึกษานี้พบว่าส่วนใหญ่ผู้ป่วยมีระดับฮอร์โมนไทรอยด์ปกติ หรืออยู่ในกลุ่มฮอร์โมนไทรอยด์เกิน อย่างไรก็ตามมีการศึกษาผลของระดับฮอร์โมนไทรอยด์กับการเปลี่ยนแปลงของดัชนีวัดการหลั่งอินซูลิน และดัชนีวัดความดีของอินซูลิน พบว่าระดับฮอร์โมนไทรอยด์ (Free thyroxine) ต้องสูงถึง 2.33 ng/dl จึงจะมีผลต่อดัชนีวัดความดีของอินซูลิน และระดับฮอร์โมนไทรอยด์ต้องสูงถึง 3.88 ng/dl จึงจะมีผลลดการหลั่งอินซูลิน (22) ในการศึกษากครั้งนี้ พบว่าผู้ป่วยมีระดับฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำที่สุดอยู่ที่ 0.71 ng/dl และระดับฮอร์โมนไทรอยด์สูงสุดอยู่ที่ 3.09 ng/dl ดังนั้นอาจอนุมานได้ว่าความผิดปกติของระดับฮอร์โมนไทรอยด์ไม่น่าจะมีผลรบกวนการประเมินการทำงานของเซลล์เบต้าของตับอ่อน นอกจากนี้ในการศึกษานี้ได้ประเมินความสัมพันธ์ของระดับฮอร์โมนไทรอยด์ (FT4) และระดับ thyroid stimulating hormone (TSH) กับดัชนีวัดการหลั่งอินซูลินและดัชนีวัดความดีต่ออินซูลิน และค่าเมตะบอลิสม ต่างๆ ซึ่งผลการประเมินแสดงให้เห็นว่าระดับฮอร์โมนไทรอยด์ไม่สัมพันธ์กับการดัชนีการหลั่งอินซูลิน และดัชนีวัดความดีต่ออินซูลินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### 5.3 เปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้าที่เคยศึกษา

การศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ ที่ Javad Kiani และคณะทำการศึกษาในผู้ป่วยไทรอยด์เป็นพิษชนิดต่อมโตทั่วไ (Graves' disease) เทียบระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมไธมาโซ (methimazole) และกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ผลการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทั้งสองกลุ่ม แต่มีแนวโน้มที่ค่า HOMA-IR เพิ่มขึ้น ระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร และระดับน้ำตาล 2 ชั่วโมงหลังรับประทานน้ำตาลขนาด 75 กรัมเพิ่มสูงขึ้น และค่า HOMA-B ลดลง (3) ซึ่งให้ผลคล้ายกับการศึกษานี้ อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Javad Kiani และคณะผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ขนาด

ความแรง  $7.9 \pm 5.1$  มิลลิคูรี ซึ่งถือว่ามีความแรงค่อนข้างน้อยกว่าในการศึกษานี้ และผู้ป่วยในการศึกษานี้ยังมีไทรอยด์อยู่ ซึ่งไทรอยด์เป็นอวัยวะที่มีโซเดียมไอโอไดด์ซิมพอเตอร์ปริมาณมาก และการศึกษาทำในกลุ่มประชากรชาวอิหร่าน ซึ่งอาจจะมีความแตกต่างของค่าเมตะบอลิสม และการทำงานของเซลล์เบต้าในแต่ละกลุ่มประชากร

ในการศึกษาของ Roghaieh Samadi และคณะ ที่พบว่าในหนูที่ได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ไปแล้ว ได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 จะมีความทนต่อน้ำตาลกลูโคสบกพร่อง แต่หลังได้รับฮอร์โมนไทรอยด์ทดแทน พบว่าดัชนีการหลังอินซูลินและดัชนีความดีของอินซูลินไม่ได้เปลี่ยนแปลงจากกลุ่มควบคุม อย่างไรก็ตามหนูกลุ่มนี้มีระดับน้ำตาลขณะอดอาหารสูงขึ้น (20) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษานี้ โดยที่ผู้ป่วยในการศึกษานี้ก็เป็นกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ ได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 และได้รับฮอร์โมนไทรอยด์ทดแทน ซึ่งทั้งสองการศึกษาพบว่าหลังได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ระดับน้ำตาลและค่า HOMA-IR มีแนวโน้มสูงขึ้น

#### 5.4 ข้อดีของการศึกษานี้

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ศึกษาผลของสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ขนาดความแรงสูงคือมากกว่า 100 มิลลิคูรี ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ไปแล้ว

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ consecutive enrollment ทำให้ไม่มีความลำเอียงของการคัดเลือกผู้ป่วยมาเป็นกลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ Prospective study โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วย และทำการทดสอบความทนต่อน้ำตาลกลูโคส (75 grams oral glucose tolerance test; 75 gm OGTT) ตั้งแต่ก่อนผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 และติดตามผู้ป่วย เก็บข้อมูล และทำการทดสอบซ้ำที่ 3 และ 6 เดือน

เป็นการศึกษาที่การวางแผน ระเบียบการทําวิจัย ทั้งการเก็บข้อมูล การเก็บสิ่งส่งตรวจ และส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างละเอียด มีขั้นตอนที่รัดกุม มีการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด สร้างความไว้วางใจ ให้กับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยสามารถติดตามงานวิจัยจนสิ้นสุดการศึกษา

#### 5.5 ข้อจำกัดของการศึกษานี้

ผู้ป่วยบางส่วนมีการทำงานไทรอยด์ผิดปกติอาจส่งผลต่อการทดสอบความทนต่อน้ำตาลกลูโคส อย่างไรก็ตามมีการศึกษาผลของระดับฮอร์โมนไทรอยด์กับการเปลี่ยนแปลงของ ดัชนีวัดการ

หลังอินซูลิน พบว่าระดับฮอร์โมนไทรอยด์ (Free thyroxine) ต้องสูงถึง 3.88 ng/dl จึงจะมีผลการหลังอินซูลิน โดยในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะฮอร์โมนไทรอยด์เกิน มีระดับฮอร์โมนไทรอยด์อยู่ที่ 0.71-3.09 ng/dl ซึ่งน่าจะไม่มีผลต่อการทำงานของเซลล์เบต้าของตับอ่อน

การศึกษานี้สามารถติดตามผู้ป่วยเพียง 6 เดือน ซึ่งระยะเวลาที่สารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เริ่มมีผลจะเริ่มตั้งแต่ที่ 3 เดือน แต่อย่างไรก็ตามพบว่าผลของสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ยังสามารถอยู่ได้ถึง 12 เดือนและหลายการศึกษาพบว่าสามารถเห็นผลของสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ได้จนถึง 100 เดือน ทำให้อาจจะยังไม่พบความผิดปกติของการทำงานของเซลล์เบต้าที่ชัดเจน

การศึกษานี้ไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ ทำให้ไม่สามารถยืนยันได้อย่างแน่ชัดว่าผลของการศึกษาที่เกิดขึ้นเป็นผลจากการได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 เพียงอย่างเดียว

การวัดการทำงานของเซลล์เบต้าจากการศึกษานี้ได้จากการทดสอบความทนต่อน้ำตาลกลูโคส ไม่ได้จากการทดสอบด้วยวิธีมาตรฐาน คือ Euglycemic hyperinsulinogenic clamp นอกจากนี้การส่งตรวจวัดระดับฮอร์โมนมีข้อจำกัดโดยเฉพาะการตรวจ C-peptide ที่จะต้องส่งเก็บตัวอย่างไว้ที่อุณหภูมิ  $-20^{\circ}\text{C}$  และสามารถเก็บไว้ได้เพียง 30 วัน ดังนั้นจึงไม่สามารถเก็บตัวอย่างและส่งตรวจพร้อมกันได้ อย่างไรก็ตามได้มีการวัด interassay variation และ intraassay variation ของฮอร์โมน ซึ่งอยู่เกณฑ์มาตรฐาน

การศึกษานี้ไม่มีการศึกษาที่เคยทำมาก่อนหน้าที่ใช้ผลลัพธ์ปฐมภูมิที่ต้องการ การคำนวณประชากรกลุ่มตัวอย่าง จึงใช้ค่าอ้างอิงจากผลลัพธ์ทุติยภูมิ (Secondary outcome) จากการศึกษาที่ใกล้เคียงกันก่อนหน้านี้ ทำให้อาจจะคำนวณจำนวนผู้ป่วยที่จะเข้าร่วมงานวิจัยไม่เพียงพอ

## 5.6 ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากการศึกษานี้มีระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยเพียงแค่ 6 เดือน ซึ่งอาจจะยังไม่นานพอที่จะเห็นผลกระทบของสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ต่อการทำงานของเซลล์เบต้าของตับอ่อน ทำให้ไม่สามารถพบความแตกต่างของความเปลี่ยนแปลงในเซลล์เบต้าที่เกิดขึ้น ดังนั้นควรติดตามผู้ป่วยต่อไปที่ 12 เดือน เพื่อตรวจหาความเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น

นอกจากนี้ข้อมูลของการศึกษานี้ผู้ป่วยมีการกระจายตัวไม่เป็นแบบปกติ และคำนวณจำนวนผู้ป่วยตัวอย่างจากผลลัพธ์ทุติยภูมิ ทำให้จำนวนกลุ่มตัวอย่างอาจจะไม่เพียงพอ จึงควรเพิ่มจำนวนประชากรที่เข้าร่วมการศึกษา เพื่อให้มีกำลังที่เพียงพอที่จะพบความแตกต่าง



## ข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

### ชื่อโครงการวิจัย

การศึกษาความทนต่อน้ำตาลกลูโคสในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ก่อนและหลังการรักษา  
ด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 ความแรงสูง

### ผู้สนับสนุนการวิจัย

หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์  
มหาวิทยาลัย

ผู้วิจัยหลัก ชื่อ	พญ.ธันนัท พรธรรักษ์เจริญ
ที่อยู่	หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ตึกภูมิสิริมังคลา นุสรณ์ ชั้น 4 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330
เบอร์โทรศัพท์ที่ทำงาน	02-256-4101
เบอร์โทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง	0-81830-5518

### ผู้วิจัยร่วม

ชื่อ	อ.พญ.ปนัดดา ศรีจอมขวัญ
ที่อยู่	หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ตึกภูมิสิริมังคลา นุสรณ์ ชั้น 4 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 แขวงปทุม วัน เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330
เบอร์โทรศัพท์ที่ทำงาน	02-256-4101

### เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยที่จะได้รับการผ่าตัด  
ก่อนที่ต่อมไทรอยด์ ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสาร  
ฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่าน  
มีข้อสงสัยใด ๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะ  
เป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วม  
โครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการ  
ตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสาร  
แสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

### เหตุผลความเป็นมา

แร่กัมมันตภาพรังสีไอโอดีน-131 ถูกนำมาใช้เป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยมะเร็งไทรอยด์ หลังการผ่าตัดไทรอยด์มาอย่างยาวนาน เพราะว่าที่ต่อมไทรอยด์มีตัวรับไอโอดีนอยู่ ทำให้ในต่อมไทรอยด์มีปริมาณความเข้มข้นของแร่ไอโอดีนสูงมากเมื่อเทียบกับอวัยวะอื่น ๆ จึงนำไปใช้ประโยชน์ในการรักษาโรคมะเร็งไทรอยด์โดยแร่กัมมันตภาพรังสีไอโอดีน-131 จะไปจับเนื้อเยื่อของต่อมไทรอยด์ที่อาจจะยังเหลืออยู่และทำลายเซลล์มะเร็ง เพื่อป้องกันการการกลับเป็นซ้ำหลังผ่าตัด ผลข้างเคียงที่อาจพบได้ในผู้ที่ได้รับแร่กัมมันตภาพรังสีไอโอดีน-131 คืออาจมีอาการเจ็บปาก ตาแห้ง ซึ่งพบว่าเกิดจากอวัยวะเหล่านั้นมีตัวรับไอโอดีนอยู่ด้วย ปัจจุบันมีการศึกษาพบตัวรับไอโอดีนนี้ที่ตับอ่อนด้วย ซึ่งตับอ่อนมีหน้าที่ในการสร้างฮอร์โมนอินซูลิน เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด จึงเป็นที่มาของการศึกษาว่าจำเป็นต้องการศึกษาความผิดปกติของสมดุลน้ำตาลกลูโคส ในผู้ป่วยที่จะได้รับการรักษามาตรฐานด้วยแร่กัมมันตภาพรังสีไอโอดีน-131

### วัตถุประสงค์ของการศึกษา

การศึกษานี้เพื่อต้องการศึกษาสมดุลของน้ำตาลกลูโคสด้วยการทดสอบความทนของกลูโคส หลังได้รับสารละลายน้ำตาลกลูโคสขนาด 75 กรัม (ปริมาณน้ำตาลเท่ากับน้ำอัดลมขนาด 375 มิลลิลิตร 2 กระป๋อง) ในผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับแร่กัมมันตภาพรังสีไอโอดีน-131 โดยยาที่ใช้ในการศึกษาคือน้ำตาลกลูโคสบริสุทธิ์ขนาด 75 กรัม จำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยประมาณ 20 คน

### วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอม ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์เป็นจำนวน 4 ครั้ง โดยในแต่ละครั้งผู้วิจัยจะทำการตรวจเลือด และทำการทดสอบความทนของน้ำตาลกลูโคส โดยทำการเก็บตัวอย่างเลือดดำ และเปิดเส้นเลือดไว้ และให้ท่านรับประทานสารละลายน้ำตาลกลูโคสขนาด 75 กรัม หลังจากนั้นจะเก็บตัวอย่างเลือดที่ 30, 60, 90, 120 นาที โดยจะใช้เลือดที่จุดที่ 1 (นาฬิกาที่ศูนย์) ปริมาณ 20 มิลลิลิตร (เท่ากับ 4 ช้อนชา) โดยผู้วิจัยจะส่งตรวจหาระดับตัวบ่งชี้มะเร็งไทรอยด์ และระดับฮอร์โมนไทรอยด์ที่อาสาสมัครจำเป็นต้องตรวจอยู่แล้วให้ด้วย หลังจากนั้นจะทำการดูดเลือดจากสายน้ำเกลือที่คาไว้ อีก 4 ครั้ง ครั้งละ 7 มิลลิลิตร (เท่ากับเลือด 2 ช้อนชา) หลังจากนั้นผู้วิจัยจะนัดตรวจติดตามและทำการทดสอบซ้ำ ที่ 3, 6 และ 12 เดือนหลังท่านได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131 การทำทดสอบแต่ละครั้งจะใช้เวลาประมาณ 2 ชั่วโมง

### ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

ขอให้ท่านแจ้งผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

### ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ท่านมีโอกาที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ข้างจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือด หรือหน้ามืด โอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก

ยาที่ได้รับระหว่างการทดสอบคือน้ำตาลกลูโคสบริสุทธิ์ขนาด 75 กรัม อาจทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นชั่วคราวหากท่านมีความผิดปกติของสมดุลกลูโคสอยู่เดิม อาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนเล็กน้อย

หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วย ระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย

ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไป หรือจะขอถอนตัวออกจากการวิจัย

### ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ประโยชน์ต่ออาสาสมัครโดยตรง

อาสาสมัครจะได้รับการตรวจคัดกรองเบาหวาน และภาวะสมดุลน้ำตาลที่ผิดปกติที่มีความเสี่ยงจะเกิดเบาหวานในอนาคต ได้รับการแนะนำในการปฏิบัติตัว ทั้งการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมที่เหมาะสม รวมถึงการตรวจติดตามอย่างเหมาะสม เพื่อป้องกันความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานในอนาคต

ประโยชน์โดยรวม

โรคมะเร็งไทรอยด์เป็นโรคที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ และมีพยากรณ์โรคดี ผู้ป่วยสามารถมีชีวิตยืนยาวได้เหมือนคนปกติ ดังนั้นหากพบว่าการได้รับกัมมันตรังสีไอโอดีนในขนาดสูงทำให้เกิดความผิดปกติของสมดุลน้ำตาล จะเป็นเป็นแนวทางในการตรวจติดตามผู้ป่วย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เช่น มีประวัติครอบครัว น้ำหนักตัวมาก



## วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากแนวทางการรักษาของโรคมะเร็งไทรอยด์มีการดำเนินการตามขั้นตอนที่เป็นมาตรฐานอยู่แล้ว

### ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

1. ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
2. ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
3. ขอให้ท่านงดการใช้อาหารอื่นนอกเหนือจากที่ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร
4. ก่อนการทดสอบท่านสามารถทำกิจกรรมประจำวันและรับประทานอาหารได้ตามปกติ ซึ่งมีปริมาณคาร์โบไฮเดรตมากกว่าวันละ 150 กรัม (ข้าวและแป้ง 8 ทัพพีต่อวัน และผลไม้ตามปกติ) เป็นเวลาอย่างน้อย 3 วัน ก่อนการทดสอบ
5. ท่านจำเป็นต้องงดการสูบบุหรี่ การดื่มสุรา หรือการออกกำลังกายอย่างหนัก หรือรับประทานอาหารมากเกินไปก่อนมารับการทดสอบ 8 ชั่วโมง
6. ในวันทดสอบท่านจะต้องงดอาหารข้ามคืนประมาณ 12 ชั่วโมง โดยในระหว่างนี้สามารถดื่มน้ำเปล่าได้ ผู้วิจัยจะเก็บตัวอย่างจากเลือดดำ หลังจากนั้นจะให้ท่านดื่มสารละลายน้ำตาลกลูโคส 75 กรัม ในน้ำ 250-300 มิลลิลิตร โดยดื่มให้หมดภายใน 5 นาที หลังจากนั้นผู้วิจัยจะเก็บตัวอย่างจากเลือดดำอีก 4 ครั้งจนครบ 2 ชั่วโมง
7. หลังดื่มสารละลายน้ำตาลกลูโคส 75 กรัม บางท่านอาจมีอาการคลื่นไส้ เวียนศีรษะได้ แต่อาการทุกอย่างจะค่อยๆ ดีขึ้นเอง หากท่านมีอาการผิดปกติระหว่างการทดสอบ ขออย่าได้ลังเลที่จะแจ้งให้ผู้วิจัยทราบโดยทันที
8. ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบ หากท่านได้รับยาอื่นตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

### อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/

#### ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการเข้าร่วมการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ แพทย์หญิงธัชชนันท์ พรธรรักษ์เจริญ ได้ตลอด 24 ชั่วโมง ทาง

ช่องทางโทรศัพท์เคลื่อนที่ 081-8305518 หรือติดต่อพบโดยตรงที่หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิสม  
ณ อาคารภูมิสิริมังคลานุสรณ์ ชั้น 4 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

### ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ค่าใช้จ่ายตามการดูแลรักษาตามมาตรฐาน คือค่าตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ เพื่อตรวจ  
ระดับฮอร์โมนไทรอยด์ และตัวบ่งชี้มะเร็ง ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด

### ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

ท่านจะไม่ได้รับค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมการวิจัยนี้ แต่จะได้รับเงินชดเชยค่าเดินทาง ค่า  
เสียเวลาเป็นเงิน 500 บาทต่อครั้ง ทั้งหมด 4 ครั้ง โดยจะได้รับทุกครั้งที่มาหาพบผู้วิจัย

### การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วม  
การศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อ  
การดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน  
หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา

### การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน  
ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้  
เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่านจากการลงนามยินยอมของท่าน ผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการ  
วิจัย คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ผู้ตรวจสอบการวิจัย และหน่วยงานควบคุมระเบียบกฎหมาย  
สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม  
โดยไม่ละเมิดสิทธิของท่านในการรักษาความลับเกินขอบเขตที่กฎหมายและระเบียบกฎหมายอนุญาต  
ไว้

จากการลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดเกี่ยวกับการเข้า  
ร่วมโครงการวิจัยนี้ของท่านให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

### การยกเลิกการให้ความยินยอม

หากท่านต้องการยกเลิกการให้ความยินยอมดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่แพทย์หญิงรัชันท์ พรธำรักษ์เจริญ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กทม. 10330

### การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ

ตัวอย่างชีวภาพที่ได้จากอาสาสมัคร เช่น เลือดที่เหลือจากการวิจัย ผู้วิจัยอาจจะทำลายตามวิธีมาตรฐานทันทีที่เสร็จสิ้นการวิจัย

### สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับการวิจัย
5. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
6. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
7. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
8. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่ ท่านมีสิทธิในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้สิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทรศัพท์/โทรสาร 0-2256-4493 ในเวลาราชการ หรือ e-mail : medchulairb@chula.ac.th

การลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี ขอขอบคุณในการให้ความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้



### แบบเก็บข้อมูลโครงการวิจัย

ลำดับที่..... วันที่เก็บข้อมูลครั้งแรก.....

1	<p>ข้อมูลทั่วไป</p> <p>เพศ.....อายุ.....ปี</p> <p>อาชีพ.....</p> <p>ภูมิลำเนา.....</p>	<p>SEX / AGE</p> <p>OCCUPATION</p> <p>HOMETOWN</p>	
2.	<p>ประวัติโรคประจำตัว</p> <p>-ท่านได้รับการวินิจฉัยเป็นเบาหวาน หรือเคยตรวจพบระดับน้ำตาลสูงผิดปกติ</p> <p><input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่</p> <p>-ท่านกำลังรับประทานยารักษาเบาหวาน ยาสเตียรอยด์ ยาลดน้ำหนัก หรือไม่</p> <p><input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่</p> <p>-ท่านเคยได้รับการรักษาด้วยกัมมันตภาพรังสีไอโอดีน-131 ใช่หรือไม่</p> <p><input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่</p> <p>-ท่านกำลังตั้งครรภ์หรือวางแผนจะตั้งครรภ์ภายใน 1 ปีนี้หรือไม่</p> <p><input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่</p> <p>-ท่านมีการทำงานของไต หรือตับบกพร่อง</p> <p><input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่</p> <p>-ยาที่รับประทานในปัจจุบัน</p> <p>.....</p> <p>.....</p>		
3.	<p>ประวัติครอบครัว</p> <p>-ท่านมีพ่อ แม่ พี่น้อง หรือบุตรของท่านกำลังเป็นเบาหวานหรือไม่</p> <p><input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่</p>	FAMILY	

4	Preoperative medication  Fasting plasma glucose.....HbA <sub>1</sub> C.....	FPG  A1C	
5.	Operation (...../...../.....)..... Complication..... Patho SP..... Result..... ..... TBS <input type="checkbox"/> not done Pre(...../...../.....)..... Post(...../...../.....)..... I-131 (...../...../.....) dose..... mci	OPERATION  COMPLICATION   PATHO.....    TBS.....   I-131.....	

ครั้งที่ 1 วันที่ .....	ข้อมูลทั่วไป น้ำหนัก.....กิโลกรัม ส่วนสูง.....เซนติเมตร ดัชนีมวลกาย.....kg/m <sup>2</sup> เส้นรอบเอว.....เซนติเมตร	Weight..... Height..... BMI..... WC.....
	Lab Cholesterol..... Triglyceride..... HDL.....LDL..... FT4..... TSH..... Thyroglobulin..... Anti-thyroglobulin.....	CHOL TRIG HDL LDL FT4 TSH TG antiTG

	<i>Tests</i> 0 minute: Plasma glucose..... Insulin.....C-peptide..... 30 minutes: Plasma glucose..... Insulin.....C-peptide..... 60 minutes: Plasma glucose..... Insulin.....C-peptide..... 90 minutes: Plasma glucose..... Insulin.....C-peptide..... 120 minutes: Plasma glucose..... Insulin.....C-peptide.....	
--	--	--

ครั้งที่ 2 วันที่ .....	ข้อมูลทั่วไป น้ำหนัก.....กิโลกรัม ส่วนสูง.....เซนติเมตร ดัชนีมวลกาย.....kg/m <sup>2</sup> เส้นรอบเอว.....เซนติเมตร	Weight..... Height..... BMI..... WC.....
	Lab Cholesterol..... Tg..... HDL.....LDL..... FT4..... TSH..... Thyroglobulin..... Anti-thyroglobulin.....	CHOL TRIG HDL LDL FT4 TSH TG antiTG

	<i>Tests</i> 0 minute: Plasma glucose..... Insulin.....C-peptide..... 30 minutes: Plasma glucose..... Insulin.....C-peptide..... 60 minutes: Plasma glucose..... Insulin.....C-peptide..... 90 minutes: Plasma glucose..... Insulin.....C-peptide..... 120 minutes: Plasma glucose..... Insulin.....C-peptide.....	
--	--	--



ครั้งที่ 3 วันที่ .....	ข้อมูลทั่วไป น้ำหนัก.....กิโลกรัม ส่วนสูง.....เซนติเมตร ดัชนีมวลกาย.....kg/m <sup>2</sup> เส้นรอบเอว.....เซนติเมตร	Weight..... Height..... BMI..... WC.....
	<i>Lab</i>  Cholesterol..... Tg.....  HDL.....LDL.....  FT4..... TSH.....  Thyroglobulin..... Anti-thyroglobulin.....	CHOL  TRIG  HDL  LDL  FT4  TSH  TG  antiTG

	<i>Tests</i>  0 minute: Plasma glucose.....  Insulin.....C-peptide.....  30 minutes: Plasma glucose.....  Insulin.....C-peptide.....  60 minutes: Plasma glucose.....  Insulin.....C-peptide.....  90 minutes: Plasma glucose.....  Insulin.....C-peptide.....  120 minutes: Plasma glucose.....  Insulin.....C-peptide.....	
--	--	--

## บรรณานุกรม

1. Wapnir IL, van de Rijn M, Nowels K, Amenta PS, Walton K, Montgomery K, et al. Immunohistochemical profile of the sodium/iodide symporter in thyroid, breast, and other carcinomas using high density tissue microarrays and conventional sections. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(4):1880-8.
2. Wong KK, Shulkin BL, Gross MD, Avram AM. Efficacy of radioactive iodine treatment of graves' hyperthyroidism using a single calculated (131)I dose. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2018;4:20.
3. Javad Kiani VY, Maryam Tohidi, Yadollah Mehrabi, Fereidoun Aziz. Evaluation of glucose tolerance in methimazole and radioiodine treated Graves' patients. *International Journal of Endocrinology Metabolism.* 2010;8(3):132-7.
4. Cersosimo E, Solis-Herrera C, Trautmann ME, Malloy J, Triplitt CL. Assessment of pancreatic beta-cell function: review of methods and clinical applications. *Curr Diabetes Rev.* 2014;10(1):2-42.
5. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care.* 1998;21(12):2191-2.
6. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SE, Divgi C, Gelfand MJ, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with 131I 3.0. *J Nucl Med.* 2012;53(10):1633-51.
7. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA.* 2017;317(13):1338-48.
8. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016: National Cancer Institute. Bethesda, MD,; 2018 [updated April 2019; cited 2019. Available from: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2016/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/).
9. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(3):184-99.
10. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association

Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.

11. และคณะ สจ. แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งไทรอยด์. 1 ed: สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข; 2558.

12. Micali S, Bulotta S, Puppini C, Territo A, Navarra M, Bianchi G, et al. Sodium iodide symporter (NIS) in extrathyroidal malignancies: focus on breast and urological cancer. *BMC Cancer*. 2014;14:303.

13. Melmed S. Williams Textbook of Endocrinology. In: Salvatore D, editor. *Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients With Thyroid Disorder*. 13 ed 2016. p. 334.

14. Filetti S, Bidart JM, Arturi F, Caillou B, Russo D, Schlumberger M. Sodium/iodide symporter: a key transport system in thyroid cancer cell metabolism. *Eur J Endocrinol*. 1999;141(5):443-57.

15. Spitzweg C, Joba W, Eisenmenger W, Heufelder AE. Analysis of human sodium iodide symporter gene expression in extrathyroidal tissues and cloning of its complementary deoxyribonucleic acids from salivary gland, mammary gland, and gastric mucosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(5):1746-51.

16. Samadi R, Shafiei B, Azizi F, Ghasemi A. Radioactive Iodine Therapy and Glucose Tolerance. *Cell J*. 2017;19(2):184-93.

17. Chen DY, Jing J, Schneider PF, Chen TH. Comparison of the long-term efficacy of low dose <sup>131</sup>I versus antithyroid drugs in the treatment of hyperthyroidism. *Nucl Med Commun*. 2009;30(2):160-8.

18. Choi CS, Kim MY, Han K, Lee MS. Assessment of beta-cell function in human patients. *Islets*. 2012;4(2):79-83.

19. Tura A, Kautzky-Willer A, Pacini G. Insulinogenic indices from insulin and C-peptide: comparison of beta-cell function from OGTT and IVGTT. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;72(3):298-301.

20. Samadi R, Ghanbari M, Shafiei B, Gheibi S, Azizi F, Ghasemi A. High dose of radioactive iodine per se has no effect on glucose metabolism in thyroidectomized rats. *Endocrine*. 2017;56(2):399-407.

21. Brenta G. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction? *J Thyroid Res.* 2011;2011:152850.
22. Ohguni S, Notsu K, Kato Y. Correlation of plasma free thyroxine levels with insulin sensitivity and metabolic clearance rate of insulin in patients with hyperthyroid Graves' disease. *Intern Med.* 1995;34(5):339-41.
23. Yavuz DG, Yuksel M, Deyneli O, Ozen Y, Aydin H, Akalin S. Association of serum paraoxonase activity with insulin sensitivity and oxidative stress in hyperthyroid and TSH-suppressed nodular goitre patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61(4):515-21.
24. Heemstra KA, Smit JW, Eustatia-Rutten CF, Heijboer AC, Frolich M, Romijn JA, et al. Glucose tolerance and lipid profile in longterm exogenous subclinical hyperthyroidism and the effects of restoration of euthyroidism, a randomised controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(6):737-44.
25. Rezzonico J, Niepomniszcz H, Rezzonico M, Pusiol E, Alberto M, Brenta G. The association of insulin resistance with subclinical thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2011;21(9):945-9.
26. Maratou E, Hadjidakis DJ, Peppas M, Alevizaki M, Tsegka K, Lambadiari V, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(4):625-30.
27. Handisurya A, Pacini G, Tura A, Gessl A, Kautzky-Willer A. Effects of T4 replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical (SH) and overt hypothyroidism (OH). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(6):963-9.
28. Al Sayed A, Al Ali N, Bo Abbas Y, Alfadhli E. Subclinical hypothyroidism is associated with early insulin resistance in Kuwaiti women. *Endocr J.* 2006;53(5):653-7.
29. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, Tsegka K, Peppas M, Alevizaki M, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(5):785-90.
30. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl 1):S13-S28.



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	ธัชนันท์ พรธารักษ์เจริญ
วัน เดือน ปี เกิด	16 กันยายน 2526
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย
วุฒิการศึกษา	พ.ศ. 2557 วุฒิบัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์ พ.ศ. 2551 แพทยศาสตร์บัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 2) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ที่อยู่ปัจจุบัน	35/34 ซอยลาดพร้าว 18 ถนนลาดพร้าว จอมพล จตุจักร กรุงเทพมหานคร
รางวัลที่ได้รับ	1. Poster presentation "Clinical features of Thai patients with autoimmune hepatitis: 10-year experience from King Chulalongkorn Memorial Hospital" at 30th Annual Meeting The Royal College of Physicians of Thailand, April, 23th-26th, 2014 2. Poster presentation "Bilateral adrenal histoplasmosis presenting as primary adrenal insufficiency" at The 7th Seoul International Congress of Endocrinology and Metabolism in conjunction with the 38th Annual Scientific Meeting of the Korean Endocrine Society, April 18th-21st, 2019