

## บทบรรณาธิการ

# การเปลี่ยนผ่านกระบวนทัศน์สู่การทำให้โรคเบาหวานชนิดที่ 2 สงบลง: แนวทางเวชศาสตร์แม่นยำและการดูแลแบบบูรณาการ

## Paradigm Shift Towards Type 2 Diabetes Remission: Precision Medicine and Integrated Care

### สตางค์ ศุภผล

บรรณาธิการวารสารระบบบริการปฐมภูมิและเวชศาสตร์ครอบครัว

### บทนำ

เรากำลังอยู่ในยุคของการเปลี่ยนผ่านกระบวนทัศน์การรักษารักษาโรคเบาหวาน จากการรักษาตามอาการสู่เป้าหมายการทำให้โรคสงบ (DM remission) ในอดีต โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (T2DM) มักถูกนิยามว่าเป็นโรคเรื้อรังที่ดำเนินไปอย่างต่อเนื่องและไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้อย่างไรก็ตาม ข้อมูลทางวิชาการล่าสุดชี้ให้เห็นว่าภายในปี 2045 จะมีผู้ได้รับผลกระทบจากโรคนี้สูงถึง 629 ล้านคนทั่วโลก ซึ่งสร้างภาระทางเศรษฐกิจและสาธารณสุขอย่างมหาศาล

ปัจจุบันมุมมองทางการแพทย์ได้เปลี่ยนไปอย่างสิ้นเชิง โดยมองว่า “การทำให้โรคสงบ” (remission) เป็นเป้าหมายที่สามารถบรรลุได้จริงและเป็นเป้าหมายสูงสุดเพื่อลดอัตราการเจ็บป่วย เพิ่มคุณภาพชีวิต และรักษาการทำงานของเซลล์ตับอ่อน ( $\beta$ -cell)

### นิยามและเกณฑ์การวินิจฉัยเชิงวิชาการ

รายงานฉันทามติจากองค์กรชั้นนำระดับโลก (Endocrine Society, EASD, Diabetes UK และ ADA)<sup>1</sup> ได้กำหนดนิยามของ “การสงบลงของโรคเบาหวาน” คือสภาวะที่ผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลสะสม (HbA1c) ต่ำกว่า 6.5% (48 mmol/mol) เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน โดยไม่ต้องพึ่งพายาลดระดับน้ำตาลใด ๆ การวินิจฉัยนี้จะเกิดขึ้นได้ก็ต่อเมื่อผู้ป่วยหยุดยamananพอยู่ที่ฤทธิ์ยาจะหมดไป เพื่อประเมินความสามารถในการคุมระดับน้ำตาลของร่างกายอย่างแท้จริง ทั้งนี้ หากมีการใช้ยาบางกลุ่ม (เช่น GLP-1

RA เพื่อคุมน้ำหนัก หรือ SGLT2-i เพื่อรักษาโรคหัวใจ) จะไม่สามารถวินิจฉัยภาวะสงบลงของเบาหวานได้ แม้ระดับน้ำตาลจะอยู่ในเกณฑ์ก็ตาม

### กลไกพยาธิสรีรวิทยา

หัวใจสำคัญของการย้อนกลับของโรค หัวใจสำคัญของการทำให้เบาหวานสงบลงคือการแก้ไขภาวะเนื้อเยื่อไขมันผิดปกติ (adiposopathy) และภาวะดื้อต่ออินซูลิน การสะสมของไขมันส่วนเกินในอวัยวะ (ectopic fat) โดยเฉพาะในตับและตับอ่อน เป็นตัวขัดขวางการทำงานของอินซูลินและทำลาย beta-cell ผ่านกระบวนการ gluco-lipotoxicity การลดน้ำหนักอย่างมีนัยสำคัญจะช่วยขจัดไขมันเหล่านี้ พื้นฟูการหลั่งอินซูลินในระยะแรก (first-phase insulin secretion) และปรับเปลี่ยนเส้นทางการอักเสบในร่างกาย นอกจากนี้ จุลินทรีย์ในลำไส้ (gut microbiota) เช่น akkermansia และ faecalibacterium ยังมีบทบาทสำคัญในการส่งสัญญาณผ่านระบบประสาทและภูมิคุ้มกันเพื่อควบคุมความหิวและความไวต่ออินซูลิน

### 3 เสาหลักสู่การทำให้โรคสงบ: คำแนะนำจากหลักฐานเชิงประจักษ์

1. การปรับเปลี่ยนไลฟ์สไตล์อย่างเข้มข้น (intensive lifestyle intervention) หลักฐานจากการศึกษา DiRECT 2 และ DIADEM-1<sup>3</sup> ยืนยันว่าการจำกัดพลังงานอย่างเข้มงวด (800–850 kcal/วัน) ในช่วงแรก สามารถ

ทำให้อัตราการสงบของโรคสูงถึงร้อยละ 46-61 ในปีแรก ปริมาณน้ำหนักรที่ลดได้คือตัวพยากรณ์ความสำเร็จที่สำคัญที่สุด โดยผู้ที่ลดน้ำหนักได้มากกว่าร้อยละ 15.0 มีโอกาสเข้าสู่ระยะสงบสูงถึงร้อยละ 86.0 อย่างไรก็ตาม อัตราการสงบอาจลดลงตามระยะเวลา ดังนั้นการสนับสนุนการควบคุมน้ำหนักในระยะยาวจึงเป็นสิ่งจำเป็น

**2. นวัตกรรมทางเภสัชวิทยา (pharmacological intervention)** ยาในกลุ่มใหม่ เช่น tirzepatide (dual GIP/GLP-1 receptor agonist) และ semaglutide ได้เปลี่ยนโฉมหน้าการรักษา โดยสามารถลดทั้ง HbA1c และน้ำหนักตัวได้อย่างมีประสิทธิภาพสูงกว่าการรักษามาตรฐานเดิม แม้การศึกษาบางชิ้นจะเรียกสภาวะนี้ว่า “การสงบลงด้วยยา” (Pharmacological remission) เนื่องจากน้ำหนักอาจกลับมาเพิ่มขึ้นหากหยุดยา แต่ยาในกลุ่มนี้มีบทบาทสำคัญในการฟื้นฟูการทำงานของ beta-cell และลดไขมันในช่องท้อง

**3. การผ่าตัดเพื่อการเผาผลาญ (metabolic surgery)** เช่น Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) และ sleeve gastrectomy (SG) เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพสูงสุดและยั่งยืนที่สุด ข้อมูลจากการรวบรวมสถิติทั่วโลกระหว่างปี 2013-2015 พบว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัด RYGB และ SG มีค่าเฉลี่ยการเข้าสู่ระยะสงบของโรคอยู่ที่ประมาณร้อยละ 64.7 การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (RCT) ที่ติดตามผลนานถึง 10 ปี ซึ่งแสดงให้เห็นว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดสามารถลดระดับ HbA1c ได้มากกว่ากลุ่มที่รักษาด้วยยาและการปรับไลฟ์สไตล์อย่างมีนัยสำคัญ รวมถึงส่งผลกระทบต่อระบบฮอร์โมนและเมตาบอลิซึมโดยตรง ได้แก่ การเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วของระดับฮอร์โมน GLP-1 ซึ่งช่วยฟื้นฟูการทำงานของเซลล์ตับอ่อนและเพิ่มความไวต่ออินซูลิน การลดลงของฮอร์โมน Ghrelin ที่ช่วยลดความรู้สึกหิว โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนรุนแรง ดังนั้นผลดีของการผ่าตัดไม่ได้เกิดจากการลดน้ำหนักเพียงอย่างเดียว แต่ยังรวมถึงการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนในทางเดินอาหาร การปรับสมดุลกรดน้ำดี และการเปลี่ยนแปลงทางอีพิเจเนติกส์ (epigenetics) ที่ส่งผลดีต่อการเผาผลาญในระดับยีน

## กลยุทธ์การพยากรณ์และเวชศาสตร์แม่นยำ (Predictors & Precision Medicine)<sup>4</sup>

เพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพสูงสุด แพทย์ควรใช้เครื่องมือช่วยตัดสินใจ เช่น DiaRem score 5 หรือแบบจำลอง machine learning เพื่อประเมินโอกาสสำเร็จ ปัจจัยที่บ่งชี้ว่าผู้ป่วยมีโอกาสเข้าสู่ระยะสงบได้สูง (positive predictors) ได้แก่:

- ระยะเวลาที่เป็นโรคน้อยกว่า 5-6 ปี
- อายุน้อย และระดับ HbA1c เริ่มต้นไม่สูงเกินไป
- ไม่เคยใช้อินซูลินมาก่อน และมีการลดน้ำหนัก (TWL)

มากกว่าร้อยละ 10-15

ในทางกลับกัน การเป็นโรคนานกว่า 7 ปี หรือมีดัชนีมวลกาย (BMI) เริ่มต้นสูงกว่า 37.7 kg/m<sup>2</sup> อาจทำให้การเข้าสู่ระยะสงบทำได้ยากขึ้นและต้องอาศัยการลดน้ำหนักที่มากกว่าปกติ

ความสำคัญของการรักษาตั้งแต่ระยะแรก: “ผลดีระยะยาวของการควบคุมน้ำตาลให้ดีตั้งแต่ระยะเริ่มแรก (legacy effect)” เป็นเหตุผลสำคัญที่ต้องมุ่งเน้นการทำให้โรคสงบตั้งแต่ช่วงแรก คือ ปრაกฏการณ์ “ความทรงจำของการเผาผลาญ” (metabolic memory) การที่ระดับน้ำตาลสูงในช่วงแรกจะสร้างความเสียหายในระดับเซลล์ที่ฝังรากลึก การศึกษา UKPDS และ Look AHEAD แสดงให้เห็นว่าการคุมระดับน้ำตาลให้ได้ตามเป้าหมาย (HbA1c < 6.5%) ภายในปีแรกที่วินิจฉัย จะช่วยลดความเสี่ยงต่อโรคไตเรื้อรังได้ร้อยละ 33.0 และลดอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจได้ถึงร้อยละ 40.0 ในระยะยาว แม้ว่าในภายหลังระดับน้ำตาลจะเพิ่มขึ้นบ้างก็ตาม

## บทสรุปและข้อเสนอแนะเชิงนโยบายการรักษา

การทำให้โรคเบาหวานชนิดที่ 2 สงบลงไม่ได้เป็นเพียงความฝันอีกต่อไป แต่เป็นเป้าหมายที่จับต้องได้ผ่าน “การดูแลแบบสหสาขาวิชาชีพและยึดผู้ป่วยเป็นศูนย์กลาง” แพทย์ควรเปลี่ยนกระบวนการทำโรคเบาหวานจากการ “ปรับระดับน้ำตาล” ไปสู่การ “การดูแลเชิงรุกเพื่อทำให้โรคสงบ” โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่เพิ่งเริ่มเป็นโรค (early-stage T2DM)

สรุปคำแนะนำสำคัญสำหรับเวชปฏิบัติ<sup>4</sup>

**1. วินิจฉัยและรักษาอย่างเข้มข้นทันที:** ใช้การปรับเปลี่ยนไลฟ์สไตล์ร่วมกับยานวัตกรรมตั้งแต่ระยะแรกเพื่อรักษามวลของเซลล์ตับอ่อน

**2. ติดตามผลอย่างใกล้ชิด:** แม้โรคจะสงบลงแล้ว แต่เนื่องจาก T2DM มีธรรมชาติที่พร้อมจะกลับมาเป็นซ้ำ (relapsing nature) จึงต้องมีการติดตามระดับน้ำตาลและพฤติกรรมอย่างต่อเนื่อง

**3. วางแผนเฉพาะบุคคล:** ใช้ข้อมูล Biomarkers (เช่น FGF-21 หรือ microRNAs) และคะแนนพยากรณ์เพื่อเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมที่สุดกับลักษณะ (phenotype) ของผู้ป่วยรายนั้น ๆ

การมุ่งสู่ระยะสงบของโรคคือการคืนอิสรภาพจากการใช้ยาและลดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง ซึ่งจะเป็นการพลิกโฉมอนาคตของการดูแลผู้ป่วยเบาหวานอย่างยั่งยืน

## เอกสารอ้างอิง

1. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, Gerstein HC, Nauck MA, Ohad G, et al. Consensus report: definition and interpretation of remission in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44:2438-44.
2. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Hammad N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10120):541-51.
3. Taheri S, Zaghoul H, Chagoury O, Elhadad S, Ahmed SH, El Khatib N, et al. Effect of intensive lifestyle intervention on bodyweight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADEM-I): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:477-89.
4. Corrao S, Falcone F, Mirarchi L, Di Giacomo C, Licata G, Argano C. Type 2 Diabetes Mellitus Remission, Dream or Reality? A Narrative Review of Current Evidence and Integrated Care Strategies. *Diabetes Ther*. 2025;16:1557-79.
5. Wood GC, Horwitz D, Still CD, Mirshahi T, Benotti P, Parikh M, et al. Performance of the DiaRem Score for Predicting Diabetes Remission in Two Health Systems Following Bariatric Surgery Procedures in Hispanic and non-Hispanic White Patients. *Obes Surg*. 2018;28:61-8.