

บทความวิจัย (Research Article)

เวลาเริ่มเกิดและวิถีการดำเนินโรคของภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดขนาดเล็กในเด็ก และวัยรุ่นที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2: การทบทวนวรรณกรรมแบบกำหนดขอบเขต ศิริวรรณ ชูกำเนิด¹, วรรณลี ยอดรักษ์^{2*} และ ณัฐินี ชัวชมเกตุ¹

Time-to-complication and trajectory mapping of microvascular complications in youth-onset type 2 diabetes: A scoping review

Siriwan Chukumnird¹ Wanlee Yodrak^{2*} and Nattinee Chuachomket¹

¹ Department of Pediatric Nursing, Faculty of Nursing, Thaksin University, Phatthalung Campus, Phatthalung 93210, Thailand

² Department of Pediatric Nursing, Faculty of Nursing, Songkhla Rajabhat University, Songkhla 90000, Thailand

* Correspondence author, E-mail: wanlee.y@tsu.ac.th

Health Science, Science and Technology Reviews. 2026;19(2):80-93.

Received: 5 March 2026; Revised: 3 August 2026; Accepted: 17 August 2026

บทคัดย่อ

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เริ่มป่วยในวัยเด็กและวัยรุ่นเป็นภาวะที่มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทั่วโลก และมีลักษณะการดำเนินโรคที่รุนแรงกว่าการเริ่มป่วยในวัยผู้ใหญ่ การทบทวนวรรณกรรมแบบกำหนดขอบเขตนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทำแผนที่หลักฐานเกี่ยวกับเวลาเริ่มเกิดและวิถีการดำเนินโรคของภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดขนาดเล็กในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เริ่มเป็นในเด็กและวัยรุ่นก่อนอายุ 20 ปี การศึกษาใช้แนวทางของ Joanna Briggs Institute และรายงานผลตาม PRISMA-ScR โดยสืบค้นจากฐานข้อมูล PubMed Scopus และ CINAHL ในช่วงปี ค.ศ. 2016–2026 จากบทความทั้งสิ้น 107 รายการ คัดเลือกได้งานวิจัยที่เข้าเกณฑ์จำนวน 6 เรื่อง จาก 83 รายการหลังจำกัดช่วงปีพิมพ์ โดยส่วนใหญ่เป็นการศึกษาติดตามระยะยาวจากโครงการ TODAY TODAY2 และ SEARCH ผลการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดเล็กสามารถเกิดขึ้นได้ตั้งแต่วัยเริ่มแรกของการวินิจฉัยหรือภายใน 3–5 ปีแรกหลังการดำเนินโรค โดยโรคไตจากเบาหวาน โรคจอประสาทตาเสื่อมจากเบาหวาน และโรคเส้นประสาทส่วนปลายจากเบาหวาน มีอุบัติการณ์สะสมร้อยละ 54.8, 51.0 และ 32.4 ตามลำดับ ภายใน 13.3 ปีหลังการวินิจฉัย ภาวะแทรกซ้อนมีอัตราการดำเนินโรคที่รวดเร็วในช่วงวัยรุ่นถึงวัยผู้ใหญ่ตอนต้น จากการวิเคราะห์วิถีการดำเนินโรคพบว่ากลุ่มที่มีภาวะการกรองของไตสูงผิดปกติในระยะแรก มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะสูงที่สุด การศึกษานี้ช่วยเติมเต็มช่องว่างทางความรู้เกี่ยวกับระยะเวลาการเกิดภาวะแทรกซ้อน และวิถีการดำเนินโรคในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เริ่มเป็นในวัยเด็กและวัยรุ่น นอกจากนี้ ผลการศึกษายังสนับสนุนบทบาทสำคัญของพยาบาลใน

¹ สาขาการพยาบาลเด็ก คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยทักษิณ วิทยาเขตพัทลุง จังหวัดพัทลุง 93210 ประเทศไทย

² สาขาการพยาบาลเด็ก คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏสงขลา จังหวัดสงขลา 90000 ประเทศไทย

การคัดกรองและการติดตามอาการเชิงรุกตั้งแต่ระยะแรกของโรค รวมถึงสนับสนุนการพัฒนาแนวทางการคัดกรองภาวะแทรกซ้อนอย่างเป็นระบบตั้งแต่ระยะต้นในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่น ทั้งในระดับหน่วยบริการปฐมภูมิและระดับตติยภูมิ เพื่อชะลอการก้าวหน้าของภาวะแทรกซ้อนได้อย่างมีประสิทธิภาพ

คำสำคัญ: เบาหวานชนิดที่ 2 ในเด็กและวัยรุ่น, ภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดขนาดเล็ก, เวลาเริ่มเกิดวิธีการดำเนินโรค, การทบทวนวรรณกรรมแบบกำหนดขอบเขต

Abstract

Youth-onset type 2 diabetes mellitus (T2DM) has emerged as a growing global health concern and is characterized by a more aggressive disease course than adult-onset T2DM. This scoping review aimed to map existing evidence on the timing of onset and trajectories of microvascular complications in youth-onset T2DM. The review was conducted in accordance with the Joanna Briggs Institute methodology and reported following the PRISMA-ScR guidelines. Searches were performed in PubMed/MEDLINE, Scopus, and CINAHL covering publications from 2016 to 2026. A total of 107 records were identified, yielding six longitudinal studies predominantly derived from the TODAY, TODAY2, and SEARCH cohorts that met the inclusion criteria. The review indicates that microvascular complications can manifest as early as the time of diagnosis or within the first 3–5 years of disease onset. Cumulative incidences of diabetic kidney disease (DKD), diabetic retinopathy (DR), and diabetic peripheral neuropathy (DPN) were 54.8%, 51.0%, and 32.4%, respectively, over a mean follow-up of 13.3 years. These complications progress rapidly during adolescence and young adulthood. Trajectory analysis reveals that the early hyperfiltration group exhibits the highest risk of developing albuminuria. These findings address a critical knowledge gap regarding the time-to-complication and disease trajectory in youth-onset T2DM. The results further support the pivotal role of nurses in implementing systematic, proactive screening from the early stages of disease, and underscore the need for evidence-based clinical guidelines for complication surveillance in primary and tertiary healthcare settings.

Keywords: Youth-onset type 2 diabetes, Microvascular complications, Time-to-complication disease, Trajectory scoping review

บทนำ

ปัจจุบันโรคเบาหวานกลายเป็นหนึ่งในปัญหาสุขภาพที่สำคัญและมีแนวโน้มเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็วในทุกประเทศทั่วโลก โดยในปี ค.ศ. 2021 มีผู้ป่วยเบาหวานทั่วโลกราว 573 ล้านคน และคาดว่าตัวเลขนี้จะเพิ่มสูงถึง 783 ล้านคนภายในปี ค.ศ. 2045 [1] อย่างไรก็ตามสิ่งที่น่ากังวลคือโรคนี้ไม่ได้จำกัดอยู่แค่ในผู้ใหญ่อีกต่อไป ข้อมูลจากการเฝ้าระวังในประเทศรายได้สูงพบว่า อุบัติการณ์ของโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในเด็กและวัยรุ่น (type 2 diabetes mellitus; T2DM) เพิ่มขึ้นเฉลี่ยมากกว่าร้อยละ 5 ต่อปีในช่วงปี ค.ศ. 2002–2018 [2] แนวโน้มดังกล่าวสอดคล้องกับวิกฤตโรคอ้วนในเด็กที่กำลังทวีความรุนแรงขึ้น ข้อมูลจากองค์การอนามัยโลก พบว่า ในปี ค.ศ. 2022 เด็กและวัยรุ่นอายุ 5–19 ปี มีน้ำหนักเกินเกณฑ์มากกว่า 390 ล้านคน และในจำนวนนี้ราว 160 ล้านคนอยู่ในเกณฑ์โรคอ้วน โดยสัดส่วนดังกล่าวเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 8 ในขณะที่ปี ค.ศ. 1990 เป็นร้อยละ 20 ในปี ค.ศ. 2022 [3] แม้โรคอ้วนจะไม่ใช่อุบัติเหตุโดยตรงของ T2DM แต่เป็นปัจจัยสำคัญที่กระตุ้นภาวะดื้อต่ออินซูลินและเร่งให้เซลล์เบต้าในตับอ่อนเสื่อมสภาพเร็วขึ้น ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด T2DM ในวัยรุ่นอย่างมีนัยสำคัญ [4] สำหรับประเทศไทย แม้ข้อมูลระดับประชากรยังมีอยู่จำกัด แต่รายงานจากโรงพยาบาลระดับตติยภูมิและฐานข้อมูลเวชระเบียนชี้ให้เห็นว่า ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในเด็กและวัยรุ่นมี

สัดส่วนเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยพบถึงร้อยละ 18 ของผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยก่อนอายุ 18 ปี [5, 6] และหากแนวโน้มโรคอ้วนในเด็กไทยยังคงเพิ่มขึ้นต่อเนื่อง [7] ก็มีความเป็นไปได้สูงที่ภาระโรคนี้จะสูงขึ้นอีกในทศวรรษข้างหน้า

หลักฐานเชิงประจักษ์ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่า โรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เริ่มต้นในวัยเด็กและวัยรุ่น (youth-onset type 2 diabetes; youth-onset T2DM) มิได้เป็นเพียงรูปแบบของเบาหวานในผู้ใหญ่ที่เกิดขึ้นเร็วกว่า หากแต่เป็นโรคที่มีลักษณะฟีโนไทป์ที่มีความรุนแรงและรวดเร็ว (aggressive phenotype) อย่างชัดเจน โดยมีการเสื่อมถอยของหน้าที่เซลล์เบต้าและภาวะดื้อต่ออินซูลินที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและรุนแรงเมื่อเทียบกับ adult-onset T2DM ซึ่งนำไปสู่การไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายตั้งแต่ระยะต้นของโรค [4, 1] พยาธิสภาพดังกล่าวส่งผลให้การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดล้มเหลวตั้งแต่ระยะต้นของโรค และนำไปสู่การเกิดภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดขนาดเล็กภายในระยะเวลาเพียงไม่กี่ปีหลังการวินิจฉัย โดยข้อมูลจากการติดตามระยะยาวของโครงการ TODAY (Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth) และ TODAY2 แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยมากกว่าครึ่งหนึ่งเกิดภาวะแทรกซ้อนอย่างน้อยหนึ่งระบบภายใน 13–15 ปีหลังการวินิจฉัย [8]

ปัจจัยสำคัญที่เร่งให้เกิดภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดเล็กตั้งแต่ระยะต้น เกี่ยวข้องกับการสูญเสียหน้าที่ของเซลล์เบต้าเป็นจุดเริ่มต้น โดยเมื่อเซลล์เบต้าทำงานลดลง ระดับน้ำตาลสะสม (HbA1c) จะสูงขึ้นตามมาและนำไปสู่ความเสียหายต่อหลอดเลือดขนาดเล็กผ่านกลไกหลายทาง ทั้งภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) การอักเสบเรื้อรังระดับต่ำ (low-grade chronic inflammation) และความผิดปกติของเยื่อผนังหลอดเลือด (endothelial dysfunction) [9, 10] โดยกลไกเหล่านี้ส่งผลโดยตรงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ได้แก่ โรคไตจากเบาหวาน (diabetic kidney disease; DKD) โรคจอประสาทตาเสื่อมจากเบาหวาน (diabetic retinopathy; DR) และโรคเส้นประสาทเสื่อมจากเบาหวาน (diabetic neuropathy; DPN) [9, 11] ในขณะเดียวกัน เด็กและวัยรุ่นที่เป็น T2DM มักมีโรคร่วมทางเมตาบอลิซึมและหัวใจร่วมด้วย เช่น ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดผิดปกติ และโรคไขมันพอกตับที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ (NAFLD) ซึ่งล้วนทำหน้าที่เป็นตัวเร่ง (risk amplifier) ให้ภาวะแทรกซ้อนเกิดเร็วและรุนแรงขึ้น [8, 12] ด้วยความซับซ้อนของปัจจัยเหล่านี้ การทำความเข้าใจเกี่ยวกับ "เวลาเริ่มเกิดภาวะแทรกซ้อน" (time-to-complication) และวิถีการดำเนินโรค (disease trajectory) จึงไม่อาจพิจารณาแยกจากกันได้ [12] แต่ในทางปฏิบัติหลักฐานที่มีอยู่ยังกระจัดกระจายและไม่เป็นระบบ แต่ละการศึกษาใช้ตัวชี้วัดและนิยามภาวะแทรกซ้อนต่างกัน ทำให้การเปรียบเทียบข้ามการศึกษาทำได้ยากในทางปฏิบัติ

ขณะเดียวกัน การรายงานโรคร่วมในงานวิจัยที่ผ่านมายังไม่เป็นระบบ และขาดการเชื่อมโยงเชิงสังเคราะห์กับรูปแบบวิถีการดำเนินโรคของภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดขนาดเล็กในลักษณะของการทำแผนที่หลักฐาน (evidence mapping) ที่ครอบคลุม [9, 12] ดังนั้น การทบทวนวรรณกรรมแบบกำหนดขอบเขต (scoping review) จึงเหมาะสมในการจัดระบบองค์ความรู้ที่กระจัดกระจาย โดยการทำแผนที่หลักฐาน (evidence map) และการจัดกลุ่มผลลัพธ์ตามเวลาและวิถีการดำเนินโรค เพื่อให้เกิดความเข้าใจเชิงโครงสร้างว่าภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดขนาดเล็กใน youth-onset T2DM เกิดขึ้นเมื่อไร ก้าวหน้าอย่างไร และมีช่องว่างองค์ความรู้ใดบ้างที่ควรพัฒนาในอนาคต

ในมุมมองของการพยาบาล การดูแลเด็กและวัยรุ่นที่เป็น T2DM มีลักษณะเฉพาะที่แตกต่างจากผู้ใหญ่ เนื่องจากเกี่ยวข้องกับกระบวนการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพในระยะยาว ทั้งในระดับผู้ป่วยและครอบครัว พยาบาลจึงมีบทบาทสำคัญในการประเมินความเสี่ยง การจัดการรายกรณี (case management) การให้คำปรึกษา และการติดตามการคัดกรองภาวะแทรกซ้อน เพื่อชะลอการดำเนินโรคและป้องกันการเข้าสู่ระยะรุนแรง ผลการทบทวนวรรณกรรมนี้มุ่งสร้างข้อเสนอแนะต่อระบบการพยาบาลในการคัดกรองและติดตามในสถานบริการสุขภาพอย่างเป็นระบบและมีหลักฐานสนับสนุน

วัตถุประสงค์

1. เพื่อทำแผนที่หลักฐานเกี่ยวกับชนิดของภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดขนาดเล็กในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เริ่มเป็นในเด็กและวัยรุ่น
2. เพื่อสรุปเวลาเริ่มเกิดภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดขนาดเล็ก ได้แก่ อายุ ระยะเวลาหลังวินิจฉัย และอุบัติการณ์สะสม
3. เพื่อสังเคราะห์ตัวชี้วัดและรูปแบบวิถีการดำเนินโรคของภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดขนาดเล็ก
4. เพื่อระบุโรคร่วมและปัจจัยร่วมที่ศึกษา ได้แก่ โรคไขมันพอกตับที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ (non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) ความดันโลหิตสูง (hypertension; HT) และภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia; DLP) พร้อมทั้งประเมินระดับความสมบูรณ์ของหลักฐานที่มีอยู่เกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยดังกล่าวกับการเกิดภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดขนาดเล็ก

คำถามการทบทวน

RQ1: ภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดขนาดเล็กที่รายงานใน youth-onset T2DM มีชนิดใดบ้าง และมีนิยามหรือเครื่องมือวัดอย่างไร?

RQ2: มีการรายงานเวลาเริ่มเกิดภาวะแทรกซ้อน (time-to-complication) อย่างไร และภาวะแทรกซ้อนเริ่มปรากฏในช่วงเวลาใด?

RQ3: มีการรายงานวิถีการดำเนินโรคและความก้าวหน้า (trajectory/progression) ด้วยตัวชี้วัดใด และสะท้อนรูปแบบความก้าวหน้าอย่างไร?

RQ4: โรคไขมันพอกตับที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ ความดันโลหิตสูง ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ และปัจจัยร่วมอื่น มีความสัมพันธ์กับการเกิดเร็วหรือก้าวหน้าเร็วของภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดขนาดเล็กมากน้อยเพียงใด และหลักฐานที่มีอยู่มีความสมบูรณ์เพียงใด?

วิธีดำเนินการวิจัย

1. รูปแบบการศึกษา

การทบทวนวรรณกรรมแบบกำหนดขอบเขต (scoping review) ดำเนินการตามแนวทางของ Joanna Briggs Institute (JBI) Evidence Synthesis Manual ซึ่งเป็นกรอบมาตรฐานที่ใช้ในการกำหนดขั้นตอนการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ ตั้งแต่การกำหนดคำถามการวิจัย การระบุแหล่งข้อมูล การคัดเลือกงานวิจัย ไปจนถึงการสังเคราะห์หลักฐาน เพื่อให้สามารถสำรวจขอบเขตขององค์ความรู้ แนวคิดสำคัญ และช่องว่างของงานวิจัยในประเด็นที่ยังมีความหลากหลายของหลักฐานได้อย่างเหมาะสม [13] นอกจากนี้ การรายงานผลการทบทวนวรรณกรรมดำเนินการตามแนวทาง Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) เพื่อให้กระบวนการคัดเลือก การสังเคราะห์ข้อมูล และการนำเสนอผลการศึกษากลายเป็นไปอย่างโปร่งใส สามารถตรวจสอบได้ และเพิ่มความน่าเชื่อถือของผลการศึกษา [14]

2. กรอบการทบทวนตาม PCC

Population (P): เด็กและวัยรุ่นที่วินิจฉัย T2DM ก่อนอายุ 20 ปี

Concept (C): microvascular complications ได้แก่ kidney disease/nephropathy, retinopathy และ neuropathy โดยพิจารณาผลลัพธ์ด้านเวลาเริ่มเกิด และ/หรือวิถีการดำเนินโรค

Context (C): ทุกบริบทของระบบบริการสุขภาพและทุกประเทศ

หมายเหตุ: โรคไขมันพอกตับที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ ความดันโลหิตสูง และภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ถูกจัดเป็นโรคร่วม (comorbidities/ covariates) ไม่ใช่ผลลัพธ์ภาวะแทรกซ้อนหลัก

3. เกณฑ์การคัดเลือกแหล่งข้อมูล

เกณฑ์คัดเข้า: (1) งานวิจัยฉบับเต็ม (full-text); (2) กลุ่มตัวอย่างเป็น youth-onset T2DM (วินิจฉัย <20 ปี) หรือมี subgroup <20 ปีที่แยกผลได้; (3) รายงานภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดขนาดเล็กอย่างน้อย 1 รายการ พร้อมข้อมูล time-to-complication และ/หรือตัวชี้วัดความก้าวหน้า; และ (4) รูปแบบงานวิจัยเป็น cohort, registry-based study, cross-sectional, case-control หรือการทดลองที่มี outcome ดังกล่าว

เกณฑ์คัดออก: (1) เป็น T1DM/MODY/secondary diabetes ที่ไม่สามารถแยกผล T2DM ได้; (2) ไม่รายงานภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดขนาดเล็ก หรือไม่มีข้อมูลที่สะท้อน time-to หรือ progression; (3) เป็นบทความความคิดเห็น บทบรรณาธิการ หรือไม่มีข้อมูลเชิงประจักษ์; และ (4) รายงานซ้ำซ้อน (duplicate publication)

4. แหล่งข้อมูลและการสืบค้น

สืบค้นจากฐานข้อมูล PubMed/MEDLINE, Scopus และ CINAHL ในช่วงปี ค.ศ. 2016–2026 รวมถึงการสืบค้นย้อนรอยจากรายงานเอกสารอ้างอิง (reference list screening) และการสืบค้นจากการอ้างอิง (citation tracking) เพื่อเพิ่มความครอบคลุม ตัวอย่างคำค้น (PubMed): ("type 2 diabetes mellitus"[MeSH] OR "type 2 diabetes" OR T2DM) AND ("Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh]) AND ("Diabetic Nephropathies"[Mesh] OR "Diabetic Retinopathy"[Mesh] OR "Diabetic Neuropathies"[Mesh]) AND ("Time Factors"[Mesh] OR "Disease Progression"[Mesh] OR longitudinal)

หลังจากนั้น ผู้วิจัยได้จำกัดปีที่ตีพิมพ์เผยแพร่ระหว่าง ค.ศ. 2016–2026 ส่งผลให้จำนวนบทความใน PubMed ลดลงเหลือ 28 รายการ Scopus 42 รายการ และ CINAHL 13 รายการ รวมรายการที่มีบทคัดย่อและเข้าถึงได้ฉบับเต็มจำนวน 83 รายการ

5. กระบวนการคัดกรอง

นำผลลัพธ์ทั้งหมดเข้าสู่โปรแกรมจัดการบรรณานุกรม ตัดรายการซ้ำ จากนั้นคัดกรอง 2 ขั้นตอน ได้แก่ (1) คัดกรองชื่อเรื่อง/บทคัดย่อ และ (2) ประเมินฉบับเต็มตามเกณฑ์คัดเข้า-คัดออก ผู้ประเมินอย่างน้อย 2 คนคัดกรองอย่างเป็นอิสระ หากไม่ตรงกันจะอภิปรายร่วมกัน หรือใช้ผู้ประเมินคนที่ 3 ตัดสิน พร้อมบันทึกเหตุผลการคัดออกฉบับเต็มตาม PRISMA-ScR

การทบทวนวรรณกรรมแบบกำหนดขอบเขตตามกรอบ JBI มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อทำแผนที่หลักฐาน (evidence mapping) มิใช่การประเมินคุณภาพเพื่อสรุปข้อแนะนำเชิงปฏิบัติ (clinical recommendation) จึงไม่ได้ดำเนินการประเมินคุณภาพบทความอย่างเป็นทางการตาม JBI Appraisal Checklist อย่างไรก็ตาม บทความที่คัดเข้าทุกเรื่องเป็นการศึกษาเชิงติดตามระยะยาวที่ผ่านกระบวนการ peer-review จากวารสารที่อยู่ในฐานข้อมูลสากล

6. การสกัดข้อมูล

สกัดข้อมูลด้วยแบบฟอร์มมาตรฐาน ครอบคลุม (1) ลักษณะการศึกษา ได้แก่ ผู้แต่ง ปี ประเทศ และรูปแบบงานวิจัย; (2) ประชากรและนิยาม T2DM; (3) ภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดขนาดเล็ก: นิยาม วิถีวัด และ staging; (4) time-to metrics: age at onset, years since diagnosis, cumulative incidence; (5) progression metrics: stage change, eGFR slope, repeated measures; และ (6) โรคร่วม/ปัจจัยร่วม ได้แก่ NAFLD, HT, DLP, BMI, HbA1c และการรักษา

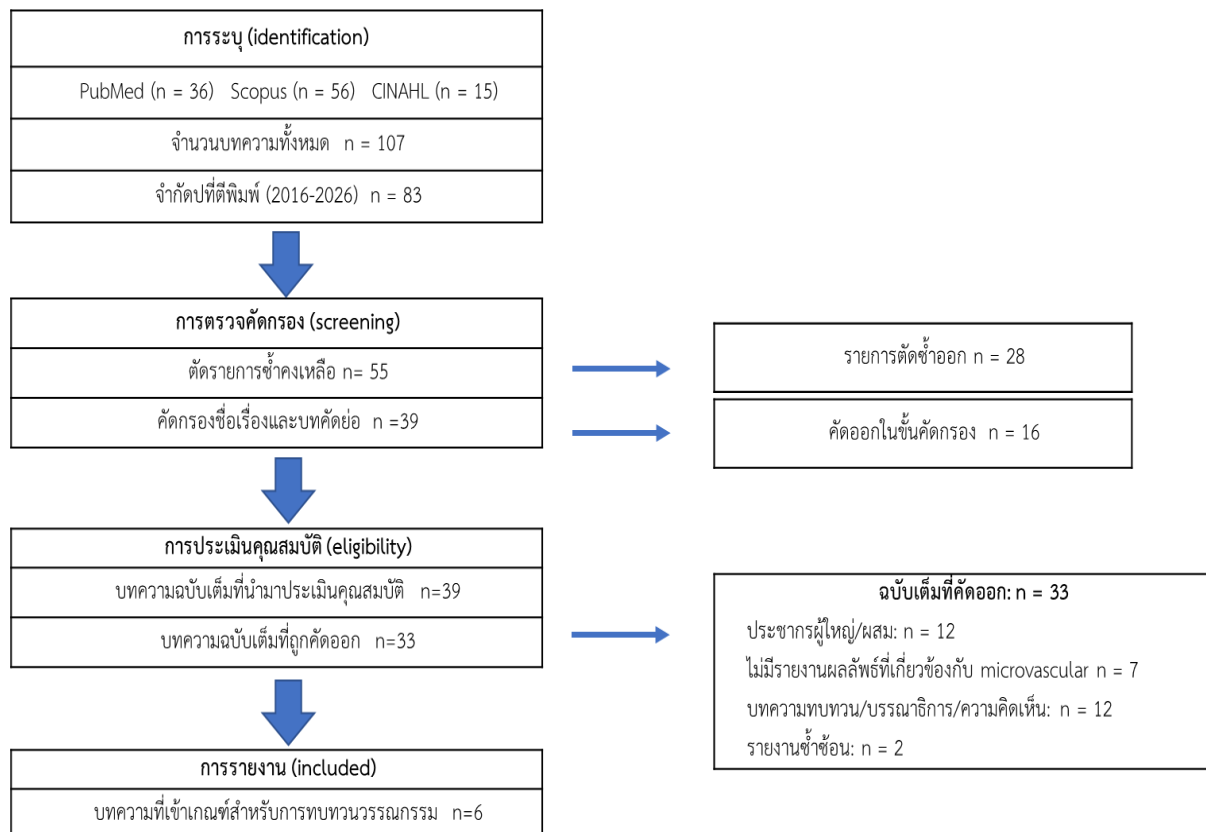
7. การสังเคราะห์ข้อมูล

สังเคราะห์ข้อมูลแบบพรรณนาเชิงเนื้อหา (descriptive synthesis) และจัดทำ (1) evidence map ตามมิติ RQ1–RQ4; (2) ตารางสรุป time-to-complication; (3) ตารางสรุป trajectory/progression; และ (4) gap analysis ของหลักฐาน

ผลการศึกษา

1. ผลการสืบค้นและการคัดเลือกบทความ

ผลการสืบค้นจากฐานข้อมูล PubMed, Scopus และ CINAHL ได้เอกสารทั้งหมดจำนวน 107 รายการ หลังจำกัดช่วงปีพิมพ์ ค.ศ. 2016–2026 เหลือ 83 รายการ หลังจากตัดรายการซ้ำออกคงเหลือ 55 รายการ จากนั้นดำเนินการคัดกรองชื่อเรื่องและบทคัดย่อ เหลือบทความฉบับเต็มที่น่าสนใจจำนวน 39 รายการ เมื่อพิจารณาตามเกณฑ์การคัดเข้าและคัดออกอย่างละเอียด พบว่ามีบทความที่เข้าเกณฑ์สำหรับการทบทวนวรรณกรรมครั้งนี้ จำนวน 6 รายการ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 PRISMA-ScR Flow Diagram

2. ลักษณะโดยรวมของแหล่งหลักฐาน

หลังการคัดกรองบทความฉบับเต็มตามเกณฑ์ที่กำหนด พบว่างานวิจัยจำนวน 6 เรื่อง ผ่านเกณฑ์คัดเข้า ซึ่งเป็นการศึกษาในเด็กและวัยรุ่นที่เริ่มเป็น T2DM ก่อนอายุ 20 ปี ใช้การติดตามระยะยาว และรายงานภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดขนาดเล็ก งานวิจัยส่วนใหญ่เป็นการศึกษาจากโครงการ TODAY และ TODAY2 ซึ่งติดตามกลุ่มผู้ป่วยตั้งแต่วัยรุ่นเข้าสู่ผู้ใหญ่ตอนต้น ระยะเวลาการติดตามตั้งแต่ 3 ปี ถึงมากกว่า 15 ปี บทความที่ถูกคัดออกส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในผู้ใหญ่ การศึกษาแบบภาคตัดขวาง หรือบทความทบทวนวรรณกรรมที่ไม่รายงานผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องกับภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดขนาดเล็ก (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะของการศึกษา (characteristics of included studies)

ผู้แต่ง /ปีที่ศึกษา ประเทศ/ รูปแบบ)	กลุ่มตัวอย่าง	Microvascular Outcomes: นิยาม/ วิธีวัด	Time-to metrics: Onset/standardized prevalence	Progression / Trajectory metrics	โรคร่วม/ ปัจจัยร่วม	ข้อจำกัด สำคัญ
Bjornstad et al. [15] USA, prospective cohort (TODAY)	-Youth-onset; T2DM อายุ 12–17 ปี; วินิจฉัยตามเกณฑ์ ADA ระยะเวลา ป่วย ≤2 ปี ณ. Baseline; n = 532	DKD: hyperfiltration eGFR ≥140 mL/min/ 1.73 m ² (≥99th percentile เทียบ NHANES); albuminuria UACR ≥30 µg/mg ต่อเนื่อง ≥3 ปี	-Hyperfiltration 7.0%→13.3% ใน 5 ปี (CI 5.0%); albuminuria 6%→18% ใน 5 ปี (CI 13.4%)	ความเสี่ยง hyperfiltration เพิ่ม 8%/10% eIS ลด (p=0.01); albuminuria สัมพันธ์ HbA1c ไม่สัมพันธ์ eIS	-Insulin resistance (eIS ต่ำ), HbA1c สูง, BMI, HT, เชื้อชาติ/ชาติพันธุ์	ประชากรจาก USA เท่านั้น; ระยะติดตาม 5 ปี; ไม่ครอบคลุม DR/DPN
Bjornstad et al. [9] USA, prospective cohort (TODAY)	-Youth-onset T2DM อายุ 12–17 ปี วินิจฉัยตาม เกณฑ์ ADA ระยะเวลาป่วย <2 ปี ณ baseline; n ≈ 539	DKD: UACR ≥30 mg/g; eGFR จาก serum creatinine และ cystatin C	-UAE 6.1%→18.0% ใน ~5–7 ปี; CI UAE 13.4%	SUA สูงทำนาย UAE ในอนาคต (HR 1.24/ SUA 1 mg/dL); -SUA เพิ่มเสี่ยง HT (HR 1.19)	SUA สูง, HT, HbA1c, BMI/ โรคอ้วน	-ประชากรจาก USA เท่านั้น; -วิเคราะห์ เฉพาะ DKD
TODAY Study Group [7] USA, Multicenter Prospective Cohort (TODAY/TODAY2)	-Youth-onset T2DM อายุ 10–17 ปี; n = 500; ระยะเวลาป่วย <2 ปี ณ baseline	-DKD: UACR ≥30 mg/g; -DR: ETDRS grade ≥20; DPN: MNSI-E >2	-ติดตาม 13.3 ปี: DKD 54.8%, DR 51.0%, DPN 32.4%	-60.1% มี ≥1 ระบบ; 28.4% มี ≥2 ระบบ clustered progression)	- HbA1c สูง, HT (67.5%), dyslipidemia (51.6%), -เชื้อชาติกลุ่มน้อย	-ไม่มี control group; USA เท่านั้น
Jensen et al. [16] USA, prospective cohort (SEARCH Study)	-Youth-onset T2DM 447 ราย จำแนกชนิด เบาหวานตาม clinician diagnosis ภายใน 6 เดือนหลัง วินิจฉัย; วินิจฉัย <20 ปี	-DR: non-mydratic fundus camera; grading ตาม ETDRS; นิยาม DR = mild NPDR ขึ้นไป	-ระยะเวลาป่วยเฉลี่ย 7.5 ปี (1st) และ 12.4 ปี (2nd); -DR 31.0% → 55.7%	- 41.3% ลูกกลม ≥1 stage ใน ~4.4 ปี; regression พบน้อย ~5.0%	-HbA1c สูง (baseline และ AUC), HT, BMI z-score, เชื้อชาติ กลุ่มน้อย	วิเคราะห์เฉพาะ DR ประชากร USA เท่านั้น
El Ghormli et al. [12] USA, Longitudinal cohort with trajectory modeling (TODAY)	-T2DM <18 ปี; n = 377; ติดตาม ≥10 ปี; eGFR เริ่มต้นเฉลี่ย ~120 mL/min/ 1.73 m ²	-DKD: eGFR (FAS equation) และ UACR; -hyperfiltration จากค่า eGFR สูงสุดระหว่าง ติดตาม	-Hyperfiltration ตั้งแต่ต้น -albuminuria เกิดภายในไม่กี่ปีหลัง วินิจฉัย	-5 eGFR trajectory classes: -กลุ่ม eGFR เพิ่ม ต่อเนื่อง (~10%) มี albuminuria สูงสุด (~61% ใน 10 ปี)	HbA1c, เพศหญิง, เชื้อชาติฮิสแปนิก สัมพันธ์กับ trajectory รุนแรง	-วิเคราะห์เฉพาะ DKD; ประชากร USA เท่านั้น

ผู้แต่ง / ปีที่ศึกษา ประเทศ/ รูปแบบ)	กลุ่มตัวอย่าง	Microvascular Outcomes: นิยาม/ วิธีวัด	Time-to metrics: Onset/standardized prevalence	Progression / Trajectory metrics	โรคร่วม/ ปัจจัยร่วม	ข้อจำกัด สำคัญ
Fridman et al. [17] USA, Nested case-control (TODAY)	Youth-onset T2DM; n = 100 (50 DN, 50 ไม่มี DN); วินิจฉัย <18 ปี	Peripheral neuropathy: MNSI-E >2; Autonomic neuropathy: HRV (heart rate variability) หมายเหตุ: การศึกษาที่ใช้ คำย่อ DN (diabetic neuropathy) แทน DPN	Plasma NfL สูงขึ้น ล่วงหน้า ~4 ปี ก่อน ตรวจพบ DN ทาง คลินิก	NfL เพิ่ม 2 เท่า → เสี่ยง DN เพิ่ม 2.86 เท่า (95% CI 1.30– 6.33; p = 0.0046)	HbA1c (r = 0.48), LDL (r = 0.30); ความสัมพันธ์ เชิงลบกับ HRV	n ขนาดเล็ก (50 cases vs 50 controls); เป็น nested case-control ไม่ใช่ cohort; ประชากร USA เท่านั้น

หมายเหตุ: ADA = American Diabetes Association; AUC = area under the curve; CI = cumulative incidence; DKD = diabetic kidney disease; DN = diabetic neuropathy; DPN = diabetic peripheral neuropathy; DR = diabetic retinopathy; eGFR = estimated glomerular filtration rate; eIS = estimated insulin sensitivity; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; FAS = full age spectrum; HbA1c = glycated hemoglobin; HR = hazard ratio; HRV = heart rate variability; HT = hypertension; MNSI-E = Michigan Neuropathy Screening Instrument–Examination; NfL = neurofilament light chain; NPDR = non-proliferative diabetic retinopathy; SUA = serum uric acid; T2DM = type 2 diabetes mellitus; UACR = urine albumin-to-creatinine ratio; UAE = urinary albumin excretion

3. แผนทีหลักรฐานเกี่ยวกับชนิดภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดขนาดเล็กใน youth-onset T2DM หลักฐานจากงานวิจัยที่รวบรวมได้ในการทบทวนครั้งนี้แสดงให้เห็นตรงกันว่า ภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดขนาดเล็กในผู้ป่วย youth-onset T2DM เกิดขึ้นเร็วและมีแนวโน้มลุกลามอย่างต่อเนื่อง ครอบคลุมภาวะแทรกซ้อนหลัก 3 ระบบ ได้แก่ ไต จอประสาทตา และระบบประสาท ในจำนวนนี้ DKD มีหลักฐานรองรับมากที่สุด โดยปรากฏใน 4 จาก 6 การศึกษา ขณะที่ DR และ DPN มีหลักฐานรองรับเท่ากันคือ 2 การศึกษา และมีเพียงการศึกษาเดียว [8] ที่ครอบคลุมภาวะแทรกซ้อนทั้ง 3 ระบบด้วยระเบียบวิธีที่เทียบเคียงกันได้

3.1 โรคไตจากเบาหวาน (diabetic kidney disease: DKD) โรคไตจากเบาหวานเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่ม microvascular complications ของ youth-onset T2DM และมีหลักฐานว่าความผิดปกติของไตเริ่มเกิดขึ้นตั้งแต่ระยะต้นของโรค การศึกษาจากโครงการ TODAY รายงานว่าภาวะการกรองของไตสูงผิดปกติ (hyperfiltration) พบได้ตั้งแต่ช่วงใกล้การวินิจฉัย โดยเพิ่มจากร้อยละ 7.0 ที่ baseline เป็นร้อยละ 13.3 ภายใน 5 ปี [12, 15] ขณะที่อุบัติการณ์ของอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ (albuminuria) เพิ่มจากร้อยละ 6 เป็นร้อยละ 18 ในช่วงเวลาเดียวกัน และมีอุบัติการณ์สะสมเกินร้อยละ 50 เมื่อระยะเวลาป่วยยาวนานกว่า 10–15 ปี [8]

3.2 โรคจอประสาทตาเสื่อมจากเบาหวาน (diabetic retinopathy: DR) เบาหวานขึ้นจอประสาทตาเป็นภาวะแทรกซ้อนที่มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นชัดเจนเมื่อผู้ป่วย youth-onset T2DM เข้าสู่วัยผู้ใหญ่ตอนต้น การศึกษาจาก SEARCH for Diabetes in Youth Study รายงานว่าความชุกของ DR เพิ่มจากร้อยละ 31.0 เมื่อระยะเวลาป่วยเฉลี่ย 7.5 ปี เป็นร้อยละ 55.7 เมื่อระยะเวลาป่วยเฉลี่ย 12.4 ปี และร้อยละ 40 ของผู้ป่วยมีการลุกลามของระดับความรุนแรงอย่างน้อยหนึ่งระดับภายในช่วงติดตาม 4–5 ปี ซึ่งสัมพันธ์กับการควบคุมระดับน้ำตาลที่ไม่ดีและความดันโลหิตที่สูงขึ้น [16]

3.3 โรคเส้นประสาทจากเบาหวาน (diabetic neuropathy) ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทครอบคลุมทั้งโรคเส้นประสาทส่วนปลาย (diabetic peripheral neuropathy: DPN) และโรคเส้นประสาทอัตโนมัติของหัวใจ (cardiac autonomic neuropathy: CAN) หลักฐานจากโครงการ TODAY และ TODAY2 แสดงให้เห็นว่า

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทตรวจพบได้ตั้งแต่ช่วงรอยต่อสู่วัยผู้ใหญ่ตอนต้น หลังระยะเวลาป่วยประมาณ 7–10 ปี และเพิ่มขึ้นต่อเนื่องตามระยะเวลาป่วย [8] นอกจากนี้ งานวิจัยแบบ nested case-control จากโครงการ TODAY พบว่าระดับ plasma neurofilament light chain (NfL) ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้การบาดเจ็บของเส้นประสาท มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นล่วงหน้าก่อนการตรวจพบ DPN ทางคลินิกได้หลายปี [17] ผลดังกล่าวสนับสนุนว่าความเสียหายของระบบประสาทเริ่มดำเนินการในระดับโครงสร้างก่อนปรากฏอาการทางคลินิก

4. อุบัติการณ์สะสมและพลวัตของการดำเนินโรค (time-to-complication & progression)

4.1 หลักฐานจากโครงการ TODAY ชี้ให้เห็นว่าภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดขนาดเล็ก โดยเฉพาะ DKD สามารถเริ่มปรากฏได้ตั้งแต่ช่วงใกล้เคียงการวินิจฉัยหรือภายใน 3–5 ปีแรกหลังเริ่มป่วย [9,15] สะท้อนว่า youth-onset T2DM มีพยาธิสภาพของหลอดเลือดจุลภาคที่ก่อตัวเร็วกว่าผู้ป่วยที่เริ่มป่วยในวัยผู้ใหญ่อย่างชัดเจน ซึ่งมักใช้เวลาหลายสิบปีก่อนปรากฏภาวะแทรกซ้อนทางคลินิก

4.2 ผลการติดตามจาก TODAY Study Group ซึ่งติดตามผู้ป่วยที่วินิจฉัยในช่วงอายุ 10–17 ปี เป็นเวลาเฉลี่ย 13.3 ปี พบอุบัติการณ์สะสมของ DKD ร้อยละ 54.8 DR ร้อยละ 51.0 และ DPN ร้อยละ 32.4 [8] สะท้อนว่าภาวะโรคสะสมเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วตามระยะเวลาการดำเนินโรค

4.3 การกระจุกตัวของภาวะแทรกซ้อน ข้อมูลจากโครงการ TODAY2 ยืนยันว่าภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดขนาดเล็กมักเกิดร่วมกันเป็นกลุ่มมากกว่าเกิดแยกเดี่ยว โดยร้อยละ 60.1 ของผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนอย่างน้อยหนึ่งระบบ และร้อยละ 28.4 มีตั้งแต่สองระบบขึ้นไปภายในช่วงวัยผู้ใหญ่ตอนต้น [8] รูปแบบนี้สะท้อนการดำเนินโรคแบบ "clustered progression" ที่เชื่อมโยงระหว่างไต จอประสาทตา และระบบประสาท สอดคล้องกับรูปแบบ eGFR trajectory ที่มีความเสี่ยงสูง

5. รูปแบบวิถีการดำเนินโรคและตัวบ่งชี้พยากรณ์โรค (trajectory & prognostic metrics) การดำเนินโรคของภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดขนาดเล็กในผู้ป่วย youth-onset T2DM มีลักษณะไม่เป็นเนื้อเดียวกัน (heterogeneity) และไม่ได้ดำเนินไปแบบเส้นตรง หากประกอบด้วยรูปแบบการเปลี่ยนแปลงหลายลักษณะที่สะท้อนความแตกต่างของความเสี่ยงและกลไกการดำเนินโรคในแต่ละบุคคล

5.1 eGFR trajectories และความเสี่ยงต่อ albuminuria การวิเคราะห์แบบ trajectory modeling ในโครงการ TODAY จำแนกเส้นทางการเปลี่ยนแปลงของ eGFR ในผู้ป่วย youth-onset T2DM ได้ 5 รูปแบบหลัก ได้แก่ กลุ่มที่ค่าคงที่ในหลายระดับ กลุ่มที่ลดลงต่อเนื่อง และกลุ่มที่เพิ่มขึ้นต่อเนื่อง (progressive increasing eGFR) ซึ่งคิดเป็นประมาณร้อยละ 10 ของกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด [12] กลุ่มหลังนี้สะท้อนภาวะ glomerular hyperfiltration ระยะต้น และมีความเสี่ยงต่อการเกิด albuminuria สูงที่สุด โดยพบอัตราการเกิดสูงถึงร้อยละ 61 ภายใน 10 ปีของการติดตาม เทียบกับกลุ่มที่มีค่า eGFR คงที่ซึ่งมีความเสี่ยงต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ [12] ผลดังกล่าวชี้ให้เห็นว่า hyperfiltration ในระยะเริ่มต้นมิใช่ภาวะชั่วคราว หากเป็นตัวบ่งชี้ของวิถีการดำเนินโรคไตในระยะยาว

5.2 ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพด้านระบบประสาท (NfL) งานวิจัยแบบ nested case-control จากโครงการ TODAY พบว่าระดับ NfL สามารถตรวจพบการเปลี่ยนแปลงได้ล่วงหน้าประมาณ 4 ปี ก่อนการวินิจฉัย DPN ทางคลินิก [17] และการเพิ่มขึ้นของระดับ NfL ทุก 2 เท่า สัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิด DPN เพิ่มขึ้น 2.86 เท่า (95% CI: 1.30–6.33; $p = 0.0046$) หลังปรับปัจจัยร่วมแล้ว [17] ผลการศึกษานี้สนับสนุนบทบาทของ NfL ในฐานะ predictive biomarker ที่สะท้อนการดำเนินโรคของระบบประสาทได้ตั้งแต่ระยะก่อนแสดงอาการ

6. ปัจจัยสัมพันธ์และโรคร่วม (risk factors & comorbidities) หลักฐานจากการศึกษาติดตามระยะยาว ชี้ให้เห็นว่าการเกิดและความก้าวหน้าของภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดขนาดเล็กไม่ได้เกิดจากระดับน้ำตาลในเลือดเพียงปัจจัยเดียว แต่เป็นผลสะสมจากปัจจัยเมตาบอลิกและโรคร่วมหลายประการที่ทำงานร่วมกัน

6.1 การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด (glycemic control) การควบคุมระดับน้ำตาลที่ไม่ดีเป็นปัจจัยทำนายที่พบสม่ำเสมอที่สุดในทุกการศึกษาที่คัดเข้า โดยระดับ HbA1c ที่เพิ่มขึ้นทุกร้อยละ 1 สัมพันธ์กับความเสี่ยงที่สูงขึ้นของการเกิด albuminuria และการลดลงของ eGFR ในระยะติดตาม โดยเฉพาะในกลุ่มที่มี HbA1c สูงต่อเนื่องตลอดช่วงวัยรุ่นถึงวัยผู้ใหญ่ตอนต้น [8, 12] นอกจากนี้ ภาวะ HbA1c สะสมระยะยาว (HbA1c area under the curve) ยังสัมพันธ์กับการลุกลามของ DR และ DPN อย่างมีนัยสำคัญ [16, 17]

6.2 กลุ่มอาการเมตาบอลิกและความดันโลหิตสูง (metabolic syndrome & hypertension) ความดันโลหิตสูงและภาวะไขมันในเลือดผิดปกติเป็นโรคร่วมที่พบบ่อยในผู้ป่วย youth-onset T2DM และทำหน้าที่เป็นตัวเร่ง (risk amplifier) ของการดำเนินโรคไต ข้อมูลจากโครงการ TODAY2 รายงานว่าผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 67 มีความดันโลหิตสูงและมากกว่าร้อยละ 51 มีภาวะ dyslipidemia ภายในช่วงวัยหนุ่มสาว [8]

6.3 ตัวทำนายใหม่และโรคร่วมที่กำลังได้รับความสนใจ หลักฐานเชิงประจักษ์เริ่มชี้ให้เห็นบทบาทของตัวทำนายทางชีวภาพใหม่ ได้แก่ ระดับกรดยูริกในเลือด (serum uric acid: SUA) ซึ่งการศึกษาจากโครงการ TODAY รายงานว่าระดับ SUA ที่สูงตั้งแต่ช่วงต้นของโรคสามารถทำนายการเกิด albuminuria และความดันโลหิตสูงในระยะติดตามได้อย่างมีนัยสำคัญ [9] ส่วนโรคไขมันพอกตับที่ไม่เกิดจากแอลกอฮอล์ (NAFLD) ถูกกล่าวถึงในฐานะปัจจัยร่วมที่มีแนวโน้มเกี่ยวข้องกับความเสี่ยง แต่ยังไม่มีความชัดเจนจากหลักฐานการศึกษาที่คัดเข้าชุดนี้สนับสนุนโดยตรง

หลักฐานที่รวบรวมได้จึงยังไม่เพียงพอในการตอบ RQ4 อย่างสมบูรณ์ ด้วยเหตุผลสองประการ ประการแรก ไม่มีการศึกษาใดออกแบบมาเพื่อทดสอบ NAFLD ในฐานะ independent exposure ต่อ DKD, DR หรือ DPN โดยเฉพาะ NAFLD ถูกรายงานเป็นเพียงตัวแปรร่วมในบางการศึกษา และไม่มีการรายงาน effect size ต่อ microvascular outcomes โดยตรง ประการที่สอง การรายงานความดันโลหิตสูงและ dyslipidemia มีความไม่สม่ำเสมอทั้งในนิยาม วิธีวัด และบทบาทในแบบจำลองสถิติ ทำให้ไม่สามารถสังเคราะห์ effect size ข้ามการศึกษาได้อย่างมีความหมาย ช่องว่างดังกล่าวถือเป็นหนึ่งในผลลัพธ์สำคัญของการทบทวนวรรณกรรมครั้งนี้

วิจารณ์

การทบทวนวรรณกรรมแบบกำหนดขอบเขตครั้งนี้ช่วยให้เห็นภาพรวมเชิงโครงสร้างของเวลาเริ่มเกิดและวิธีการดำเนินโรคของภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดขนาดเล็กใน youth-onset T2DM อย่างชัดเจน โดยผลการศึกษาที่รวบรวมได้สะท้อนรูปแบบการดำเนินโรคที่มีลักษณะ "เกิดเร็ว ก้าวหน้าเร็ว และเกิดร่วมกันเป็นกลุ่ม" ซึ่งแตกต่างจากเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เริ่มในวัยผู้ใหญ่

ความรุนแรงและการเกิดเร็วของภาวะแทรกซ้อนใน youth-onset T2DM

ผลการศึกษาที่รวบรวมได้สนับสนุนว่า โรคไตจากเบาหวาน (DKD) ซึ่งพบทั้งภาวะ hyperfiltration และ albuminuria ตั้งแต่ระยะต้นหลังการวินิจฉัย [12, 15] สะท้อนพยาธิสภาพก้าวร้าวจากการสูญเสียการทำงานของเซลล์เบต้าและภาวะดื้อต่ออินซูลินที่รุนแรงและเกิดเร็ว เมื่อเทียบกับ adult-onset T2DM [4, 18] สำหรับมิติระยะยาว ภาวะโรคสะสมเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วในช่วงอายุ 20–30 ปี ซึ่งเป็นช่วงที่ผู้ป่วยมักเปลี่ยนผ่านระบบการดูแล และมีความเสี่ยงต่อการหลุดจากการดูแลอย่างต่อเนื่อง [19] ประเด็นนี้มีนัยสำคัญต่อการวางระบบการติดตามระยะยาวมากกว่าการดูแลแบบเป็นตอนๆ

รูปแบบวิธีการดำเนินโรค และความไม่แน่นอนของการดำเนินโรค

ผู้ป่วย youth-onset T2DM ไม่ได้มีเส้นทางการดำเนินโรคแบบเดียวกันทั้งหมด โดยหลักฐานที่ชัดเจนที่สุดพบในระบบไต กลุ่มที่มีภาวะ hyperfiltration ในระยะต้นมักถูกมองว่าเป็นการเปลี่ยนแปลงชั่วคราว อย่างไรก็ตาม หลักฐานจากการวิเคราะห์วิธีการดำเนินโรคสนับสนุนว่า hyperfiltration อาจเป็นสัญญาณของเส้นทางการดำเนินโรคไตที่มีความรุนแรงในระยะยาว สอดคล้องกับหลักฐานในผู้ใหญ่ที่รายงานความสัมพันธ์ระหว่าง glomerular hyperfiltration กับความเสี่ยงการเกิด diabetic nephropathy ในอนาคต [20] ในทำนองเดียวกัน ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทแสดงให้เห็น

รูปแบบการเปลี่ยนแปลงเชิงพลวัตที่เริ่มต้นในระดับโครงสร้างก่อนปรากฏอาการทางคลินิก [17] ซึ่งตอกย้ำว่าการคัดกรองแบบอาศัยอาการเพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอในกลุ่มผู้ป่วย youth-onset T2DM

การกระจุกตัวของภาวะแทรกซ้อนและกลไกเชิงระบบ

"การกระจุกตัวของภาวะแทรกซ้อน" (clustering of complications) ซึ่งพบว่า DKD, DR และ DPN มักเกิดร่วมกันมากกว่าการเกิดแยกเดี่ยว [8] สะท้อนกลไกพยาธิสรีรวิทยาที่ร่วมกัน ได้แก่ ความผิดปกติของหลอดเลือดจุลภาค การอักเสบเรื้อรังระดับต่ำ และ hemodynamic stress ที่เกิดจากภาวะดื้อต่ออินซูลินและการควบคุมระดับน้ำตาลที่ไม่ดี ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับ common soil hypothesis ของ Brownlee ที่เสนอว่าภาวะแทรกซ้อนหลายระบบในเบาหวานมีรากฐานทางพยาธิสรีรวิทยาที่ร่วมกัน [21] และสนับสนุนให้มอง youth-onset T2DM เป็นภาวะโรคเชิงระบบ (systemic disease)

ปัจจัยร่วมและช่องว่างหลักฐาน

HbA1c ที่สูงต่อเนื่อง ความดันโลหิตสูง และ dyslipidemia ทำหน้าที่เป็นตัวเร่งของการดำเนินโรคไตและระบบประสาทอย่างชัดเจน [8, 9] และระดับ SUA เริ่มได้รับการสนับสนุนเป็น early predictive biomarker สำหรับ DKD [9] อย่างไรก็ตาม สำหรับคำถาม RQ4 ด้านความสัมพันธ์เชิงปริมาณของ NAFLD, HT และ DLP กับ microvascular outcomes ต้องระบุชัดเจนว่าหลักฐานที่รวบรวมได้ในการทบทวนครั้งนี้ยังไม่เพียงพอในการตอบ RQ4 อย่างสมบูรณ์ เนื่องจากไม่มีการศึกษาได้ออกแบบมาเพื่อศึกษาบทบาทของ NAFLD เป็น independent exposure และการรายงาน HT กับ DLP มีความไม่สม่ำเสมอในนิยามและบทบาทในแบบจำลอง ช่องว่างนี้ถือเป็นผลลัพธ์สำคัญที่ควรนำไปสู่การพัฒนางานวิจัยในอนาคต

ข้อจำกัดด้านการนำไปใช้ข้ามบริบท

การศึกษาทั้ง 6 เรื่องที่รวมในการทบทวนครั้งนี้ล้วนดำเนินการในสหรัฐอเมริกา โดยส่วนใหญ่อ้างอิงข้อมูลจากโครงการ TODAY, TODAY2 และ SEARCH ซึ่งมีลักษณะประชากรเฉพาะ ได้แก่ กลุ่มชาติพันธุ์ส่วนน้อย (Hispanic, African American, Native American) ในสัดส่วนสูง รูปแบบโรคอ้วน และระบบบริการสุขภาพแบบอเมริกัน ผู้ป่วย youth-onset T2DM ในเอเชีย รวมถึงประชากรไทย มีลักษณะทางพยาธิสรีรวิทยาที่แตกต่างกัน โดยเฉพาะการสูญเสียการทำงานของเซลล์เบต้าที่มักเกิดขึ้นในระดับค่า BMI ที่ต่ำกว่า และเกณฑ์นิยามโรคอ้วนในเด็กเอเชียมีค่า cut-off ที่แตกต่างจากเกณฑ์ที่ใช้ในการศึกษา TODAY และ SEARCH อย่างชัดเจน [22, 23] นอกจากนี้ ค่าอ้างอิงของ eGFR ในเด็กและวัยรุ่นเอเชียอาจมีความแตกต่างจากค่าอ้างอิงที่ใช้ในการศึกษาดังกล่าว ส่งผลต่อการตีความภาวะ hyperfiltration และ trajectory analysis ดังนั้น การนำข้อค้นพบเกี่ยวกับ time-to-complication และ eGFR trajectory ไปประยุกต์ใช้กับประชากรไทยหรือเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ควรกระทำด้วยความระมัดระวัง และควรได้รับการยืนยันจากการศึกษาในกลุ่มประชากรดังกล่าวโดยตรง

ความสำคัญต่อการพยาบาลเด็กและวัยรุ่น

ผลการทบทวนวรรณกรรมครั้งนี้มีนัยสำคัญต่อการพยาบาลในหลายมิติ ประการแรก ผลการศึกษาชี้ให้เห็นว่าภาวะแทรกซ้อน โดยเฉพาะ DKD สามารถเริ่มเกิดขึ้นภายในไม่กี่ปีหลังการวินิจฉัย นับตั้งกล่าวสะท้อนความจำเป็นที่พยาบาลควรมีบทบาทในการคัดกรองภาวะแทรกซ้อนตั้งแต่วัยต้น โดยพิจารณาการตรวจ UACR และ eGFR อย่างสม่ำเสมอในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูงตั้งแต่วัยรุ่นตอนต้น ตั้งแต่ปีแรกหลังวินิจฉัย ทั้งในระดับ รพ.สต. และโรงพยาบาลชุมชน ประการที่สอง ความหลากหลายของรูปแบบความก้าวหน้าของภาวะแทรกซ้อนที่พบจากการวิเคราะห์วิถีการดำเนินโรคชี้ให้เห็นว่า ผู้ป่วย youth-onset T2DM ไม่ได้มีเส้นทางการดำเนินโรคแบบเดียวกัน พยาบาลจึงมีบทบาทสำคัญในการประเมินความเสี่ยงรายบุคคล การจัดการรายกรณี (case management) และการวางแผนการติดตามที่แตกต่างกันตามระดับความเสี่ยง โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีภาวะ hyperfiltration หรือมีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของตัวชี้วัดทางไตอย่างรวดเร็ว ประการที่สาม ในการนำผลการศึกษาไปใช้ในบริบทไทย พยาบาลไม่ควรนำเกณฑ์ cut-off สำหรับ hyperfiltration หรือ albuminuria ที่กำหนดจากประชากรอเมริกันไปใช้โดยตรงโดยไม่มีการปรับเทียบกับค่าอ้างอิงใน

เด็กไทย ควรพิจารณาปัจจัยเฉพาะบริบท เช่น ลักษณะโรคอ้วนในเด็กไทย รูปแบบการบริโภคอาหาร และการเข้าถึงบริการติดตามระยะยาวในระบบสุขภาพไทย ประการที่สี่ ในบริบทของการดูแลระยะยาว พยาบาลมีบทบาทสำคัญในการเชื่อมโยงการดูแลระหว่างสถานพยาบาล ครอบครัว และชุมชน โดยเฉพาะการเสริมสร้างความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับโรค การสนับสนุนแรงจูงใจในการดูแลตนเอง และการติดตามพฤติกรรมสุขภาพอย่างต่อเนื่อง ซึ่งมีความสำคัญอย่างยิ่งในช่วงเปลี่ยนผ่านจากวัยรุ่นสู่ผู้ใหญ่ตอนต้นที่มักเกิดการหลุดจากระบบการดูแล

สรุปผล

การทบทวนวรรณกรรมแบบกำหนดขอบเขตครั้งนี้ให้ข้อค้นพบสำคัญ 4 ประการ ได้แก่ (1) ภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดขนาดเล็ก ใน youth-onset T2DM ครอบคลุมทั้ง DKD, DR และ DPN โดย DKD พบบ่อยที่สุดและมีหลักฐานครอบคลุมที่สุด; (2) ภาวะแทรกซ้อนสามารถเกิดขึ้นได้ภายใน 3–5 ปีแรกหลังวินิจฉัย และมีอุบัติการณ์สะสมเกินร้อยละ 50 ภายใน 13 ปี โดยเฉพาะ DKD และ DR; (3) eGFR trajectory แบบ progressive increasing และระดับ plasma NFL ที่เพิ่มขึ้นก่อนอาการทางคลินิก เป็นตัวบ่งชี้เชิงพยากรณ์ที่สำคัญของการดำเนินโรค; และ (4) หลักฐานด้าน NAFLD, HT และ DLP ในฐานะปัจจัยร่วมที่สัมพันธ์กับ microvascular outcomes ยังไม่สมบูรณ์ และถือเป็นช่องว่างสำคัญสำหรับการวิจัยในอนาคต ทั้งนี้ ผลการศึกษาทั้งหมดมาจากประชากร USA เท่านั้น ซึ่งจำกัดการนำไปประยุกต์ใช้กับบริบทไทยและเอเชียโดยตรง การสังเคราะห์ครั้งนี้มีคุณค่าในการสนับสนุนบทบาทพยาบาลในการคัดกรองภาวะแทรกซ้อนตั้งแต่ระยะต้น ติดตามตามวิธีการดำเนินโรค และจัดการปัจจัยเสี่ยงอย่างเป็นระบบเพื่อชะลอการก้าวหน้าของโรคและเพิ่มคุณภาพชีวิตของเด็กและวัยรุ่น

ข้อจำกัด

การทบทวนวรรณกรรมแบบกำหนดขอบเขตครั้งนี้มีข้อจำกัดสำคัญที่ควรพิจารณาในการตีความผลการศึกษา ประการแรก หลักฐานทั้งหมดมาจากการศึกษาในสหรัฐอเมริกา (TODAY/TODAY2 และ SEARCH) ซึ่งมีลักษณะประชากรเฉพาะที่แตกต่างจากประชากรไทยและเอเชียในด้านพันธุกรรม เกณฑ์โรคอ้วน และระบบบริการสุขภาพ ส่งผลให้ความสามารถในการนำไปใช้ข้ามบริบท (cross-context applicability) มีข้อจำกัดอย่างมีนัยสำคัญ ประการที่สอง งานวิจัยที่เข้าเกณฑ์มีจำนวนจำกัดและส่วนใหญ่เป็นการศึกษาจากโครงการติดตามระยะยาวเพียงไม่กี่โครงการ ประการที่สาม นิยามและวิธีการประเมินภาวะแทรกซ้อนในแต่ละการศึกษายังแตกต่างกัน ทำให้ไม่สามารถเปรียบเทียบผลเชิงปริมาณหรือสังเคราะห์ผลในรูปแบบ meta-analysis ได้ ประการที่สี่ หลักฐานด้าน NAFLD และปัจจัยร่วมยังไม่สมบูรณ์พอในการตอบ RQ4 ประการที่ห้า ภาวะแทรกซ้อนบางระบบ โดยเฉพาะ DPN ยังมีหลักฐานจำกัดเมื่อเทียบกับ DKD และ DR อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดดังกล่าวไม่ลดทอนคุณค่าของการศึกษานี้ในการชี้ให้เห็นรูปแบบเวลาเริ่มเกิดและวิธีการดำเนินโรคของภาวะแทรกซ้อนใน youth-onset T2DM

ข้อเสนอแนะสำหรับการวิจัยในอนาคต

1. ศึกษาการดำเนินโรคของภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดขนาดเล็กในผู้ป่วย youth-onset T2DM ในประชากรเอเชีย รวมถึงประชากรไทย โดยใช้การติดตามระยะยาวและ trajectory analysis เพื่อยืนยันและปรับเทียบ eGFR cut-off ที่เหมาะสมกับบริบทท้องถิ่น
2. ออกแบบการศึกษาที่มี NAFLD เป็น primary exposure เพื่อทดสอบบทบาทของ NAFLD ต่อ DKD, DR และ DPN อย่างเป็นระบบ พร้อม causal inference analysis เพื่อจัดการ confounding จาก glycemic control
3. พัฒนาและตรวจสอบความเที่ยงตรงของเครื่องมือคัดกรองภาวะแทรกซ้อนทางไตและระบบประสาทตั้งแต่ระยะต้นสำหรับพยาบาลในสถานบริการสุขภาพไทย รวมถึงศึกษาความเชื่อมโยงของปัจจัยเมตาบอลิกและโรคร่วมในเชิงระบบสำหรับกลุ่มประชากรไทย

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากคณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยทักษิณ ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2569

เอกสารอ้างอิง

- [1] Magliano DJ, Boyko EJ, IDF Diabetes Atlas Committee. IDF diabetes atlas. 10th ed. International Diabetes Federation; 2022.
- [2] Wagenknecht LE, et al. Trends in incidence of youth-onset type 1 and type 2 diabetes in the USA, 2002–18: Results from the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(4):242–50. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00025-6.
- [3] World Health Organization. Obesity and overweight (Fact sheet). 2025.
- [4] Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, D'Agostino R Jr, Dolan L, Imperatore G, et al. Association of type 1 diabetes vs type 2 diabetes diagnosed during childhood and adolescence with complications during teenage years and young adulthood. *JAMA.* 2017;317(8):825–35. doi: 10.1001/jama.2017.0686.
- [5] Likitmaskul S, Kiattisathavee P, Chaichanwatanakul K, Punnakanta L, Angsusingha K, Tuchinda C. Increasing prevalence of type 2 diabetes mellitus in Thai children and adolescents associated with increasing prevalence of obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;16(1):71–7. doi: 10.1515/jpem.2003.16.1.71.
- [6] Likitmaskul S, Wacharasindhu S, Rawdaree P, Ngarmukos C, Deerochanawong C, Suwanwalaikorn S, et al. Thailand diabetes registry project: type of diabetes, glycemic control and prevalence of microvascular complications in children and adolescents with diabetes. *J Med Assoc Thai.* 2006;89 Suppl 1:S10–6.
- [7] UNICEF. Obesity exceeds underweight for the first time among school-age children and adolescents in Thailand. United Nations Children's Fund; 2025. Available from: <https://www.unicef.org/thailand>.
- [8] TODAY Study Group, Bjornstad P, Drews KL, Caprio S, Gubitosi-Klug R, Nathan DM, et al. Long-term complications in youth-onset type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(5):416–26. doi: 10.1056/NEJMoa2100165.
- [9] Bjornstad P, Laffel L, Lynch J, El Ghormli L, Weinstock RS, Tollefsen SE, et al. Elevated serum uric acid is associated with greater risk for hypertension and diabetic kidney diseases in obese adolescents with type 2 diabetes: An observational analysis from the TODAY study. *Diabetes Care.* 2019;42(6):1120–8. doi: 10.2337/dc18-2147.
- [10] Li X, Zou J, Lin A, Chi J, Hao H, Chen H, et al. Oxidative stress, endothelial dysfunction, and N-acetylcysteine in type 2 diabetes mellitus. *Antioxid Redox Signal.* 2024;40(16-18):968–89. doi: 10.1089/ars.2023.0524.
- [11] Yang DR, Wang MY, Zhang CL, Wang Y. Endothelial dysfunction in vascular complications of diabetes: a comprehensive review of mechanisms and implications. *Front Endocrinol.* 2024;15:1359255. doi: 10.3389/fendo.2024.1359255.
- [12] El Ghormli L, Wen H, Uschner D, Haymond MW, Hughan KS, Kutney K, et al. Trajectories of eGFR and risk of albuminuria in youth with type 2 diabetes: Results from the TODAY cohort study. *Pediatr Nephrol.* 2023;38:4137–44. doi: 10.1007/s00467-023-06044-3.
- [13] Joanna Briggs Institute. JBI manual for evidence synthesis. JBI; 2020. Available from: <https://jbi.global/evidence-synthesis>.

- [14] Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):467–73. doi: 10.7326/M18-0850.
- [15] Bjornstad P, Nehus E, El Ghormli L, Bacha F, Libman IM, McKay S, et al. Insulin sensitivity and diabetic kidney disease in children and adolescents with type 2 diabetes: An observational analysis of data from the TODAY clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(1):65–74. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.07.015.
- [16] Jensen ET, Rigdon J, Rezaei KA, Saaddine J, Lundeen EA, Dabelea D, et al. Prevalence, progression, and modifiable risk factors for diabetic retinopathy in youth and young adults with youth-onset type 1 and type 2 diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth study. *Diabetes Care.* 2023;46(6):1252–60. doi: 10.2337/dc22-2503.
- [17] Fridman V, Sillau S, Ritchie A, Bockhorst J, Coughlan C, Araya P, et al. Plasma neurofilament light chain concentrations are elevated in youth-onset type 2 diabetes and associated with neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2023;28(3):460–70. doi: 10.1111/jns.12575.
- [18] Wu Y, Wang Y, Zhang J, Zhang R, Zhao L, Ren H, et al. Early-onset of type 2 diabetes mellitus is a risk factor for diabetic nephropathy progression: a biopsy-based study. *Aging.* 2021;13(6):8146–54. doi: 10.18632/aging.202624.
- [19] Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, Al-Saeed A, Luo C, Wu T, et al. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(12):3863–9. doi: 10.2337/dc12-2455.
- [20] Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJ, van Raalte DH, et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(4):1023–39. doi: 10.1681/ASN.2016060666.
- [21] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54(6):1615–25. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615.
- [22] Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000;320(7244):1240–3. doi: 10.1136/bmj.320.7244.1240.
- [23] WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet.* 2004;363(9403):157–63. doi: 10.1016/S0140-6736(03)15268-3.