

## นิพนธ์ต้นฉบับ

# ภาวะการดื้อต่ออินซูลินกับระยะของการดำเนินโรคไต จากเบาหวานชนิดที่ 2

บัญชา สติระพจน์<sup>1</sup>, อุปถัมภ์ ศุภสินธุ์<sup>1</sup>, รัตนารรณ ดิษฐบ้าน<sup>2</sup>, ดลพรพร พันธ์พานิชย์<sup>2</sup>, ศิริวรรณ ไตรบัญญัติกุล<sup>2</sup>  
และ พรรณนบุปผา ชูวิเชียร<sup>1</sup>

<sup>1</sup>แผนกโรคไต, <sup>2</sup>หน่วยวิจัย, กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

**บทคัดย่อ:** ภาวะแทรกซ้อนทางไตจากเบาหวานเป็นปัญหาสำคัญที่มีผลต่ออัตราการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตของผู้ป่วยเบาหวาน ภาวะการดื้อต่ออินซูลินเป็นกลไกหลักของการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อย่างไรก็ตามมีการศึกษาจำนวนจำกัดถึงความสัมพันธ์ของภาวะการดื้อต่ออินซูลินต่อการเกิดโรคไตจากเบาหวาน ดังนั้นผู้วิจัยทำการการศึกษาประเมินภาวะการดื้อต่ออินซูลินในระยะต่างๆ ของการดำเนินโรคไตจากเบาหวานชนิดที่ 2 **วิธีการศึกษา:** เป็นการศึกษาแบบ cross sectional study ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 230 ราย แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มตามระยะการดำเนินโรคไตจากเบาหวานจากผลการตรวจปัสสาวะ urinary albumin-to-creatinine ratio (ACR) คือ 1) normoalbuminuria มีค่า ACR น้อยกว่า 30 มก./กรัม 2) incipient nephropathy มีค่า ACR ระหว่าง 30-299 มก./กรัม 3) overt nephropathy มีค่า ACR มากกว่าหรือเท่ากับ 300 มก./กรัม การประเมินภาวะการดื้อต่ออินซูลินด้วยวิธี Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR) **ผลการศึกษา:** ภาวะการดื้อต่ออินซูลินจากวิธี HOMA-IR มีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานระยะ overt และ incipient nephropathy แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ จากการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานตามค่า HOMA-IR ออกเป็น 4 ควอไทล์ พบว่ากลุ่มควอไทล์ที่ 4 ที่มีค่า HOMA-IR มากกว่า 11.70 สัมพันธ์กับการเกิดโรคไตจากเบาหวานระยะ overt nephropathy (crude odds ratio (OR) 4.14; 95% CI 1.69-10.11 และ adjusted OR 5.79; 95% CI 1.72-19.52) เทียบกับกลุ่มควอไทล์ที่ 1 ที่มีค่า HOMA-IR น้อยกว่า 3.26 แต่ไม่พบความสัมพันธ์ของกลุ่มควอไทล์ตามค่า HOMA-IR กับการเกิดโรคไตจากเบาหวานระยะ incipient nephropathy เมื่อทำการวิเคราะห์แบบ multivariate logistic regression พบระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวาน (adjusted OR 1.09; 95% CI 1.05-1.14), ประวัติโรคความดันโลหิตสูง (adjusted OR 2.83; 95% CI 1.24-6.47), ภาวะแทรกซ้อนทางตาจากเบาหวาน (adjusted OR 6.48; 95% CI 3.01-13.96) และการเพิ่มขึ้นของระดับ ACR (adjusted OR 1.29; 95% CI 1.14-1.47) สัมพันธ์กับการเกิดโรคไตจากเบาหวาน **สรุป:** นอกจากปัจจัยเสี่ยงทั่วไปของการเกิดโรคไตจากเบาหวานแล้วพบว่า ภาวะการดื้อต่ออินซูลินสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตจากเบาหวานระยะ overt nephropathy ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตจากเบาหวานระยะ incipient nephropathy

**Key Words:** • ภาวะการดื้อต่ออินซูลิน • โรคไตจากเบาหวาน • Overt nephropathy • Incipient nephropathy

เวชสารแพทย์ทหารบก 2552;62:113-22.

### บทนำ

เบาหวานเป็นปัญหาทางสุขภาพที่สำคัญของประเทศไทย โดยพบว่ามีจำนวนผู้ป่วยเบาหวานพบมากขึ้นในปัจจุบัน โรคเบาหวานเกิดจากการขาดอินซูลิน หรือคือต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลิน ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูง แล้วเกิดการเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึมของน้ำตาลกลูโคส ไขมัน และโปรตีนในร่างกายนำไปสู่พยาธิสภาพในหลอดเลือดขนาดเล็ก คือ โรคแทรกซ้อนทางไตจากเบาหวาน ซึ่งเป็นโรคแทรกซ้อนที่พบบ่อยสูงถึงร้อยละ 42.9 ของผู้ป่วยเบาหวานในประเทศไทย<sup>1</sup> ส่งผลเพิ่มอัตราการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตในผู้ป่วยเบาหวาน โรคไตจากเบาหวานมีการดำเนินโรคทางคลินิกตรวจพบตั้งแต่ระยะ incipient nephropathy (microalbuminuria), overt nephropathy (macroalbuminuria) และไตเรื้อรังระยะสุดท้าย เมื่อผู้ป่วยเบาหวานมีการดำเนินโรคเข้าสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้ายส่วนใหญ่พบโรคแทรกซ้อนตามมา ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน โรคเส้นเลือดสมองตีบตัน โรคเส้นเลือดส่วนปลายตีบตัน ทำให้คุณภาพชีวิต และอายุขัยของผู้ป่วยลดลงเมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญต่อการรักษาพยาบาลในปัจจุบัน

จากการศึกษาในปัจจุบันพบว่า ระดับน้ำตาลในเลือดสูง ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง และการสูบบุหรี่<sup>24</sup> เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตจากเบาหวาน แม้ว่าจะควบคุมปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวแล้วก็ตามมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งมีการดำเนินโรคเข้าสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ดังนั้นปัจจุบันเชื่อว่ามีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ต่อการเกิดโรคไตจากเบาหวานที่ซ่อนเร้นอยู่

ภาวะการดื้อต่ออินซูลินเป็นกลไกหลักของการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และปัจจัยสำคัญของการเกิด metabolic syndrome พบว่าสัมพันธ์กับการเกิด endothelial dysfunction และการแข็งตัวของหลอดเลือดแดง ซึ่งคาดว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเสื่อมหน้าที่ไต<sup>5,6</sup> จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าภาวะการดื้อต่ออินซูลินสัมพันธ์กับการเสื่อมของหน้าที่ไตในผู้ป่วยไตเรื้อรังจาก IgA nephropathy<sup>7</sup> และเบาหวานชนิดที่ 1<sup>8,10</sup> นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายมีอัตราการเกิดภาวะการดื้อต่ออินซูลินเพิ่มขึ้น<sup>11</sup> อย่างไรก็ตามด้วยการศึกษาจำนวนจำกัดถึงความสัมพันธ์ของภาวะการดื้อต่ออินซูลินต่อการเกิดโรคไตจากเบาหวานชนิดที่ 2 รวมถึงความแตกต่างของลักษณะการดำเนินโรคไตจากเบาหวานในประชากรแต่ละการศึกษา<sup>12,13</sup> โดยเชื่อว่าเป็นผลจากปัจจัยทางพันธุกรรม และลักษณะการดำรงชีวิตที่แตก

ต่างกันของประชากรในแต่ละประเทศ ดังนั้นผู้วิจัยจึงทำการศึกษาประเมินภาวะการดื้อต่ออินซูลินในระยะต่างๆ ของการดำเนินโรคไตจากเบาหวานชนิดที่ 2 เพื่อแสดงความสัมพันธ์ของภาวะการดื้อต่ออินซูลินกับการเกิดโรคไตจากเบาหวานชนิดที่ 2 ในประชากรไทย

### วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบ cross sectional study ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไป เป็นอาสาสมัครที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 มาอย่างน้อย 5 ปี จำนวนทั้งหมดอย่างน้อย 247 ราย จากผู้ป่วยที่เข้ารับการตรวจรักษาพยาบาล ณ ห้องตรวจผู้ป่วยนอก แผนกอายุรกรรม และเวชปฏิบัติทั่วไป โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัยโรคดังต่อไปนี้

1. โรคเบาหวาน จะวินิจฉัยเมื่อเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยข้อใดข้อหนึ่ง<sup>14</sup> คือ 1) ระดับน้ำตาลในเลือดแบบสุ่ม มากกว่า 200 มก./ดล. 2) ระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 126 มก./ดล. เมื่องดอาหารนานอย่างน้อย 8 ชั่วโมง 3) ผู้ป่วยเบาหวานได้รับการรักษาด้วยยาปรับระดับน้ำตาลในเลือดหรืออินซูลินเป็นประจำ
2. โรคไตจากเบาหวาน การวินิจฉัยโรคไตจากเบาหวานระยะ overt nephropathy จากตรวจพบมาโครอัลบูมินในปัสสาวะด้วยการส่งตรวจปัสสาวะหาปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง หรือ การตรวจด้วยแผ่นจุ่มตรวจ อย่างน้อย 2 ครั้ง พบว่า urinary albumin to creatinine ratio (ACR) มากกว่าหรือเท่ากับ 300 มก./กรัม และการวินิจฉัยโรคไตจากเบาหวานระยะ microalbuminuria หรือ incipient nephropathy จากตรวจพบไมโครอัลบูมินในปัสสาวะ โดยตรวจปัสสาวะอย่างน้อย 2 ใน 3 ครั้ง พบว่า ACR ระหว่าง 30-300 มก./กรัม
3. โรคเบาหวานที่ไม่เกิดโรคแทรกซ้อนทางไต คือกลุ่มผู้ป่วยเข้ากับเกณฑ์การวินิจฉัยเบาหวานข้างต้นข้อ 1) และตรวจปัสสาวะอย่างน้อย 2 ใน 3 ครั้ง พบว่า ACR น้อยกว่า 30 มก./กรัม หรือไม่เข้ากับเกณฑ์การวินิจฉัยโรคไตจากเบาหวานข้างต้นข้อ 2) และเป็นโรคเบาหวานนานมากกว่า 5 ปีขึ้นไป

### การคัดออกตัวอย่างวิจัย

- 1) ผู้ป่วยวินิจฉัยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งอาศัยการวินิจฉัยจากแพทย์ผู้รักษา โดยอาศัยเกณฑ์ดังต่อไปนี้
  - ก. ผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้ยา insulin ตั้งแต่ระยะแรกของ

การวินิจฉัยโรคเบาหวาน

ข. เมื่อผู้ป่วยขาดการรักษาแล้วตรวจพบ ketone ในปัสสาวะ หรือภาวะ ketoacidosis

ค. ตรวจเลือดพบ islet-cell antibodies หรือ autoantibodies (antibodies to glutamic acid decarboxylase and anti-insulin)

2) ผู้ป่วยวินิจฉัยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์

3) ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ทราบสาเหตุ ได้แก่ เบาหวานจากตับอ่อนอักเสบ เบาหวานจากภาวะ Cushing syndrome

รวบรวมข้อมูลจากแฟ้มประวัติผู้ป่วย การซักประวัติผู้ป่วย ได้แก่ โรคประจำตัว การสูบบุหรี่ ประวัติโรคเบาหวานในครอบครัว ความดันโลหิตสูง ไชมันในเลือดสูง และการตรวจร่างกาย วัดความดันโลหิตในท่าหนึ่งขณะซักประวัติอย่างน้อย 3 ครั้ง หลังนั่งพักอย่างน้อย 5 นาที การประเมิน anthropometry จากน้ำหนักตัว โดยชั่งน้ำหนักด้วยเครื่องมาตรฐาน และวัดส่วนสูง เพื่อคำนวณค่าดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) จากสูตร  $BMI = \frac{\text{น้ำหนักเป็นกิโลกรัม}}{[\text{ส่วนสูงเป็นเมตร}]^2}$  การวัดความยาวรอบสะโพกบริเวณกว้างสุด

#### การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ผู้ป่วยได้รับการเจาะเลือดจำนวน 15 มิลลิลิตร หลังอดอาหารเป็นเวลอย่างน้อย 8 ชั่วโมง โดย 10 มิลลิลิตรของเลือดจะนำไปเพื่อตรวจหาระดับน้ำตาลในเลือด (fasting plasma glucose) ระดับไขมันในเลือด (total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, apoE lipoprotein) ระดับอินซูลิน (fasting plasma insulin) ครีอะตินีน (serum creatinine) ไนโตรเจน (blood urea nitrogen, BUN) และฮีโมโกลบิน A1C (Hemoglobin A1C, HA1C) และการเก็บปัสสาวะของผู้ป่วย เพื่อตรวจปัสสาวะหาปริมาณไข่ขาวรั่ว และตรวจระดับ albumin และ creatinine

#### วิธีการตรวจ

ก. การตรวจหาภาวะดื้อต่ออินซูลินด้วยวิธี Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR)<sup>15</sup>

จากสูตร

$$HOMA-IR = \frac{[\text{Fasting serum insulin (mU/mL)} \times \text{Fasting plasma glucose (mol/L)}]}{22.5}$$

โดยค่า HOMA-IR ที่คำนวณได้มีความสัมพันธ์กับวิธี

มาตรฐานในการประเมินภาวะดื้อต่ออินซูลินที่เรียกว่า euglycemic hyperinsulinemic clamp และมีการศึกษายืนยันว่าสามารถใช้ได้ในผู้ป่วยไตเรื้อรัง<sup>16</sup>

ข. การคำนวณ urinary albumin-to-creatinine ratio (ACR) ในปัสสาวะจากสูตร

$$\text{Urine microalbuminuria/creatinine ratio} = \frac{\text{urine microalbumin (mg)}}{\text{urine creatinine (g)}}$$

ค. การคำนวณการทำงานของไต (glomerular filtration rate, GFR) จากสูตร

$$\text{Cockcroft-Gault Equation (มล./นาที)} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{weight} \times (0.85 \text{ if female})}{72 \times \text{Serum creatinine}}$$

#### การวิเคราะห์ทางสถิติ

ข้อมูลแบบต่อเนื่องแสดงเป็นค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean  $\pm$  SD) และข้อมูลชนิดกลุ่ม หรือความถี่แสดงเป็นค่าร้อยละ การเปรียบเทียบข้อมูลของแต่ละกลุ่มของระยะการดำเนินโรคไตจากเบาหวานที่แสดงเป็นค่าเฉลี่ยใช้วิธี analysis of variance (ANOVA) ส่วนการเปรียบเทียบข้อมูลแสดงเป็นร้อยละใช้วิธี Pearson Chi-Square การคำนวณความสัมพันธ์ของภาวะดื้อต่ออินซูลินและปัจจัยเสี่ยงต่างๆ กับการเกิดโรคไตจากเบาหวานอาศัยค่า odds ratio (OR) ร่วมกับช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence intervals (CI)) และใช้สมการการวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติก (multivariate logistic regression analysis) เพื่อตัดปัจจัยรบกวนต่อการหาความสัมพันธ์ การคำนวณดังกล่าวใช้โปรแกรม SPSS 11.5 (SPSS Chicago, IL) ค่า P values น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

#### ผลการศึกษา

ผู้ป่วยเบาหวานเข้าร่วมงานวิจัยมีจำนวนทั้งหมด 247 ราย แต่มีผู้ป่วยขอปฏิเสธเข้าร่วมงานวิจัยในภายหลัง และตัวอย่างเลือดที่เก็บไม่สามารถที่จะนำมาวิเคราะห์ได้จำนวน 17 ราย ดังนั้นมีผู้ป่วยเข้าร่วมในโครงการวิจัยทั้งหมด 230 ราย แบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตระยะ incipient nephropathy จำนวน 44 ราย ระยะ over nephropathy จำนวน 71 ราย และกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไต (normoalbuminuria) จำนวน 115 ราย

อายุเฉลี่ยในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตระยะ incipient nephropathy  $59.45 \pm 7.73$  ปี ระยะ over nephropathy  $61.21 \pm 8.04$  ปี และในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไต  $60.26 \pm 7.11$  ปี จากการซักประวัติข้อมูลพื้นฐานของโรคพบว่า กลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตระยะ over nephropathy มีระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวาน มีประวัติโรคประจำตัวจากหลอดเลือดหัวใจตีบตัน และภาวะแทรกซ้อนทางตาจากเบาหวาน สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานระยะ incipient nephropathy และ

กลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไต ดังแสดงข้อมูลพื้นฐานจำแนกกลุ่มผู้ป่วยตามระยะการดำเนินโรคไตจากเบาหวานในตารางที่ 1 การตรวจร่างกายเบื้องต้นจากการชั่งน้ำหนัก วัดขนาดรอบเอว วัดดัชนีมวลกาย วัดปริมาณไขมันในร่างกาย และวัดความดันโลหิต ไม่พบความแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงผลในตารางที่ 2

จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการแยกตามระยะการเกิดโรคไตจากเบาหวาน แสดงในตารางที่ 3 พบว่าระดับ fasting plasma

**ตารางที่ 1** ข้อมูลพื้นฐานจำแนกตามระยะของโรคไตจากเบาหวาน

Variable	Normoalbuminuria (n=115)	Incipient nephropathy (n=44)	Overt nephropathy (n=71)
Male (n, %)	50 (43.5)	24 (54.5)	37 (52.1)
Age (yr)	$60.26 \pm 7.11$	$59.45 \pm 7.73$	$61.21 \pm 8.04$
Duration of diabetes (yr)*	$9.59 \pm 7.34$	$10.94 \pm 6.88$	$17.44 \pm 10.54$
Family history of diabetes (n, %)	81 (72.3)	30 (73.2)	52 (74.3)
History of cardiovascular disease (n, %)*	9 (7.8)	8 (18.2)	14 (19.7)
History of hypertension (n, %)	78 (72.2)	32 (86.5)	57 (82.6)
History of cerebrovascular disease (n, %)	0	1 (2.3)	2 (2.8)
Diabetic retinopathy (n, %)*	14 (12.2)	12 (27.3)	41 (57.7)
Smoking (n, %)	19 (16.5)	8 (18.2)	22 (31.0)

หมายเหตุ: ข้อมูลแสดงเป็น ค่าเฉลี่ย  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน กับ จำนวนผู้ป่วย (n) และร้อยละ (%) และ \* แสดงว่ามี ค่า P value <0.05

**ตารางที่ 2** ผลการตรวจร่างกายจำแนกกลุ่มผู้ป่วยตามระยะของโรคไตจากเบาหวาน

Variable	Normoalbuminuria (n=115)	Incipient nephropathy (n=44)	Overt nephropathy (n=71)
Body weight (kg)	$68.53 \pm 15.28$	$70.90 \pm 13.26$	$68.92 \pm 17.73$
Waist circumference (inch)	$35.13 \pm 4.73$	$36.31 \pm 4.70$	$35.91 \pm 5.57$
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	$26.59 \pm 5.26$	$27.11 \pm 4.42$	$26.09 \pm 5.30$
Body fat (%)	$22.86 \pm 8.47$	$22.97 \pm 7.64$	$24.06 \pm 7.56$
Systolic blood pressure (mmHg)	$139.79 \pm 20.34$	$143.45 \pm 15.83$	$149.84 \pm 22.51$
Diastolic blood pressure (mmHg)	$82.32 \pm 10.04$	$86.26 \pm 10.81$	$83.68 \pm 13.15$

ตารางที่ 3 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการจำแนกกลุ่มผู้ป่วยตามระยะของโรคไตจากเบาหวาน

Laboratory finding	Normoalbuminuria (n=115)	Incipient nephropathy (n=44)	Overt nephropathy (n=71)
HA1C (%)	7.87 ± 1.21	8.19 ± 1.44	8.37 ± 2.07
Fasting plasma glucose (mg/dL)*	147.94 ± 45.57	176.23 ± 55.41	166.99 ± 85.09
Fasting plasma insulin (mU/mL)	23.66 ± 40.89	23.91 ± 29.28	33.27 ± 34.65
HOMA-IR	8.68 ± 16.39	11.23 ± 16.06	15.13 ± 22.16
Total cholesterol (mg/dL)	176.03 ± 41.09	176.16 ± 36.98	168.87 ± 35.36
HDL-cholesterol (mg/dL)	49.96 ± 15.86	46.80 ± 11.39	44.77 ± 14.78
LDL-cholesterol (mg/dL)	105.95 ± 38.95	105.81 ± 31.00	109.85 ± 42.49
Triglycerides (mg/dL)	130.28 ± 54.13	143.43 ± 52.55	150.99 ± 72.73
ApoE lipoprotein (g/L)x10 <sup>2</sup>	5.46 ± 1.79	4.46 ± 2.76	4.02 ± 1.09
Blood urea nitrogen (mg/dL)*	16.80 ± 8.65	22.70 ± 18.17	42.43 ± 20.55
Serum creatinine (mg/dL)*	1.10 ± 0.78	1.64 ± 1.82	5.60 ± 3.37
Glomerular filtration rate (ml/min)*	75.82 ± 29.60	65.95 ± 30.56	21.63 ± 20.82

หมายเหตุ: ข้อมูลแสดงเป็น ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และ \* แสดงว่ามี ค่า P value <0.05

ตารางที่ 4 Multivariate logistic analysis ของภาวะการดื้อต่ออินซูลินกับการเกิดโรคไตจากเบาหวานระยะ incipient nephropathy

HOMA-IR Quartiles	Crude OR	P value	Adjusted* OR	P value
Quartile 1: < 3.15	reference		reference	
Quartile 2: 3.15 - 4.89	2.81 (0.89,8.93)	0.079	2.86 (0.77, 10.67)	0.117
Quartile 3: 4.89 - 8.55	4.73 (1.52, 14.72)	0.007	1.46 (0.37, 5.69)	0.588
Quartile 4: > 8.55	2.58 (0.80, 8.29)	0.112	1.06 (0.25, 4.57)	0.934

\*Adjusted by duration of diabetes, history of diabetes, history of cardiovascular disease, history of hypertension, diabetic retinopathy, HA1C, fasting plasma glucose, HDL-cholesterol and triglyceride

glucose, blood urea nitrogen, serum creatinine และ GFR มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตระยะ incipient nephropathy, overt nephropathy และกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้พบว่า ระดับ HDL-cholesterol, HOMA-IR และ serum triglycerides มีแนวโน้มแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม โดยมีค่า P value เท่ากับ 0.06

จากการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานตามค่า HOMA-IR ออกเป็น 4 ควอไทล์ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยควอไทล์ที่ 3 ที่มีค่า HOMA-IR ระหว่าง 4.89 - 8.55 สัมพันธ์กับการเกิดโรคไตจากเบาหวานระยะ incipient nephropathy (crude odds ratio (OR) 4.73; 95% CI 1.52-14.72) เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยควอไทล์ที่ 1 ที่มีค่า HOMA-IR น้อยกว่า 3.15 หลังจากการวิเคราะห์แบบ multivariate logistic regression ไม่พบความสัมพันธ์ของกลุ่มผู้ป่วย

**ตารางที่ 5** Multivariate logistic analysis ของภาวะการดื้อต่ออินซูลินกับการเกิดโรคไตจากเบาหวานระยะ overt nephropathy

HOMA-IR Quartiles	Crude OR	P value	Adjusted* OR	P value
Quartile 1: < 3.26	reference		reference	
Quartile 2: 3.26 - 5.28	1.09 (0.43, 2.80)	0.856	0.83 (0.22, 3.13)	0.788
Quartile 3: 5.28 - 11.70	2.80 (1.15, 6.80)	0.023	2.34 (0.73, 7.47)	0.153
Quartile 4: > 11.70	4.14 (1.69, 10.11)	0.002	5.79 (1.72, 19.52)	0.005

\*Adjusted by duration of diabetes, history of diabetes, history of cardiovascular disease, history of hypertension, diabetic retinopathy, HA1C, fasting plasma glucose, HDL-cholesterol and triglyceride

ในแต่ละควอไทล์ของ HOMA-IR กับการเกิดโรคไตจากเบาหวานระยะ incipient nephropathy แสดงในตารางที่ 4

จากตารางที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ของแต่ละควอไทล์ของ HOMA-IR กับการเกิดโรคไตจากเบาหวานระยะ overt nephropathy พบว่า กลุ่มผู้ป่วยควอไทล์ที่ 4 ที่มีค่า HOMA-IR มากกว่า 11.70 (crude OR 4.14; 95% CI 1.69-10.11) และกลุ่มผู้ป่วยควอไทล์ที่ 3 ที่มีค่า HOMA-IR ระหว่าง 5.28-11.70 (crude OR 2.80; 95% CI 1.15-6.80) สัมพันธ์กับการเกิดโรคไตจากเบาหวานระยะ overt nephropathy เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยควอไทล์ที่ 1 ที่มีค่า HOMA-IR น้อยกว่า 3.26 เมื่อทำการวิเคราะห์แบบ multivariate logistic regression พบเพียงความสัมพันธ์ของกลุ่มผู้ป่วยควอไทล์ที่ 4 ที่มีค่า HOMA-IR มากกว่า 11.70 (adjusted OR 5.79; 95% CI 1.72-19.52) สัมพันธ์กับการเกิดโรคไตจากเบาหวานระยะ overt nephropathy

จากการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ ต่อการเกิดโรคไตจากเบาหวานในการศึกษานี้พบว่า ระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวาน ประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน ประวัติโรคความดันโลหิตสูง ภาวะแทรกซ้อนทางตาจากเบาหวาน ระดับ HA1C, fasting plasma glucose, HDL-cholesterol, triglycerides และ ACR มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตจากเบาหวาน เมื่อทำการวิเคราะห์แบบ multivariate logistic regression พบว่า ระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวาน (adjusted OR 1.09; 95% CI 1.05-1.14) ประวัติโรคความดันโลหิตสูง (adjusted OR 2.83; 95% CI 1.24-6.47) ภาวะแทรกซ้อนทางตาจากเบาหวาน (adjusted OR 6.48; 95% CI 3.01-13.96) และการเพิ่มขึ้นของระดับ ACR (adjusted OR 1.29; 95% CI 1.14-1.47) สัมพันธ์กับการ

เกิดโรคไตจากเบาหวาน ดังแสดงในตารางที่ 6

### วิจารณ์

จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ภาวะการดื้อต่ออินซูลินสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตจากเบาหวานระยะ overt nephropathy ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เมื่อวิเคราะห์ด้วยการปรับปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตจากเบาหวานพบว่าภาวะการดื้อต่ออินซูลินยังคงมีความสัมพันธ์กับการเกิด overt nephropathy ร่วมกับพบว่า ระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวาน ประวัติโรคความดันโลหิตสูง ภาวะแทรกซ้อนทางตาจากเบาหวาน และการเพิ่มขึ้นของระดับ ACR สัมพันธ์กับการเกิดโรคไตจากเบาหวาน

ความสัมพันธ์ของภาวะการดื้อต่ออินซูลินกับการเกิดโรคไตจากเบาหวานชนิดที่ 2 ระยะ overt nephropathy ในการศึกษานี้ เหมือนกับการศึกษาที่ผ่านมาในผู้ป่วยไตเรื้อรังจาก IgA nephropathy<sup>7</sup>, adult polycystic kidney disease<sup>17</sup> และเบาหวานชนิดที่ 1<sup>9,10</sup> โดยพบภาวะการดื้อต่ออินซูลินสัมพันธ์กับการเสื่อมของหน้าที่ไต และความสัมพันธ์เพิ่มมากขึ้นเมื่อระยะเวลาการดำเนินโรคไตรุนแรงมากขึ้น เช่นเดียวกับกับการศึกษาในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายพบภาวะการดื้อต่ออินซูลินมากขึ้นอย่างชัดเจน<sup>11</sup> แม้ว่าการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ของภาวะการดื้อต่ออินซูลินกับการเกิดโรคไตจากเบาหวานชนิดที่ 2 ระยะ incipient nephropathy แต่อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีแนวโน้มของค่า HOMA-IR เพิ่มมากขึ้น เหมือนกับการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ภาวะการดื้อต่ออินซูลินเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด microalbuminuria ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และ 2<sup>18,20</sup>

ภาวะการดื้อต่ออินซูลินมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นตามระยะเวลาการ

ตารางที่ 6 Multivariate logistic analysis ของภาวะการดื้อต่ออินซูลินกับการเกิดโรคไตจากเบาหวาน

HOMA-IR Quartiles	Crude OR	P value	Adjusted* OR	P value
Duration of diabetes	1.08 (1.04, 1.12)	<0.001	1.09 (1.05, 1.14)	<0.001
History of cardiovascular disease	2.79 (1.22, 6.35)	0.015	1.69 (0.58, 4.91)	0.340
History of hypertension	2.01 (1.03, 3.93)	0.040	2.83 (1.24, 6.47)	0.014
Diabetic retinopathy	6.17 (3.16, 12.03)	<0.001	6.48 (3.01, 13.96)	<0.001
History of smoking	1.78 (0.94, 3.40)	0.079	0.92 (0.33, 2.53)	0.870
Systolic blood pressure (mmHg)	1.02 (0.99, 1.03)	0.091	1.01 (0.98, 1.03)	0.585
Diastolic blood pressure (mmHg)	1.03 (0.99, 1.06)	0.125	1.01 (0.97, 1.05)	0.741
HA1C (%)	1.20 (1.01, 1.43)	0.043	1.10 (0.84, 1.43)	0.493
Fasting plasma glucose (mg/dL)	1.01 (1.00, 1.01)	0.008	1.00 (0.99, 1.01)	0.118
HDL-cholesterol (mg/dL)	0.98 (0.96, 0.99)	0.027	0.98 (0.96, 1.01)	0.126
Triglycerides (mg/dL)	1.01 (1.01, 1.02)	0.029	1.00 (0.99, 1.01)	0.953
Urine microalbumin/creatinine ratio	1.18 (1.12, 1.24)	<0.001	1.29 (1.14, 1.47)	<0.001

\*Adjusted by duration of diabetes, history of diabetes, history of cardiovascular disease, history of hypertension, diabetic retinopathy, HA1C, fasting plasma glucose, HDL-cholesterol and triglyceride

ดำเนินโรคไตจากเบาหวาน และสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตจากเบาหวานชนิดที่ 2 ระยะ overt nephropathy เชื่อว่าเกิดจากภาวะการดื้อต่ออินซูลินกระตุ้นการสร้าง insulin growth factor-1 (IGF-1), transforming growth factor-beta, endothelin-1 และ renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) ซึ่งเป็นปัจจัยหลักของการเกิดขบวนการ mitogenic และ fibrotic ทำให้เกิดพยาธิสภาพไตในผู้ป่วยเบาหวาน และโรคไตเรื้อรัง<sup>21</sup> นอกจากนี้พบว่าภาวะการดื้อต่ออินซูลินสัมพันธ์กับการเกิด oxidative stress<sup>22</sup> ซึ่งมีผลกระตุ้นการสร้าง glycoxidation กับ lipid peroxidation และลดระดับ nitric oxide ทำให้เพิ่มความเสี่ยงของพยาธิสภาพไตจากเบาหวานตามมา<sup>23,24</sup> เช่นเดียวกันจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ภาวะการดื้อต่ออินซูลินเพิ่มการผลิตสาร inflammatory cytokines จากเนื้อเยื่อไขมันในร่างกายเป็นปัจจัยเสริมการเสื่อมของการทำงานของไต<sup>25</sup> อย่างไรก็ตามในทางกลับกันพบว่า การทำงานของไตที่ลดลงเป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิดภาวะการดื้อต่ออินซูลินผ่านความผิดปกติของขบวนการนำน้ำตาลกลูโคสเข้าสู่เซลล์<sup>26</sup> โดยเฉพาะเซลล์กล้ามเนื้อ และขบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นจาก proinflammatory cytokines ต่างๆ ที่เพิ่มขึ้นใน

ผู้ป่วยโรคไตทำให้เกิดภาวะการดื้อต่ออินซูลินตามมาในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวาน<sup>27</sup>

จากการศึกษา United Kingdom Prospective Diabetic Study (UKPDS) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบอัตราการโรคไตจากเบาหวาน เปลี่ยนแปลงตามระยะเวลา โดยคำนวณเป็นค่าประมาณว่าการเปลี่ยนแปลงของโรคจากระยะ normoalbuminuria เข้าสู่ incipient nephropathy ร้อยละ 2.0 ต่อปี ระยะ incipient nephropathy เข้าสู่ overt nephropathy ร้อยละ 2.8 ต่อปี และระยะ overt nephropathy เข้าสู่ไตเรื้อรังที่มี serum creatinine มากกว่า 2.0 มก./ดล. หรือไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ร้อยละ 2.8 ต่อปี<sup>28</sup> ซึ่งในการศึกษานี้แสดงให้เห็นชัดเจนเช่นเดียวกันว่า ระยะเวลาของการเป็นโรคเบาหวานสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตจากเบาหวาน

ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เมื่อวินิจฉัยโรคไตจากเบาหวาน ส่วนใหญ่ตรวจพบ diabetic retinopathy ร่วมด้วยร้อยละ 56 ดังนั้นผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มี diabetic retinopathy เพิ่มโอกาสวินิจฉัยเป็นโรคไตจากเบาหวาน<sup>29</sup> เช่นเดียวกันในจากการศึกษานี้ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานระยะ incipient และ overt neph-

ropathy มี diabetic retinopathy ร่วมด้วย ร้อยละ 27.3 และ 57.7 ตามลำดับ เห็นได้ว่าโรคเบาหวานเกิดการเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึมของน้ำตาลกลูโคส ไขมัน และโปรตีนในร่างกายนำไปสู่พยาธิสภาพในหลอดเลือดขนาดเล็กเกิดโรคแทรกซ้อนทางไต กับโรคแทรกซ้อนทางตา และพยาธิสภาพในหลอดเลือดขนาดใหญ่เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ดังนั้นการศึกษานี้พบความสัมพันธ์ชัดเจนของโรคแทรกซ้อนทางไต กับโรคแทรกซ้อนทางตา และหลอดเลือดหัวใจตีบตัน

จากรายงานการศึกษาที่ผ่านมาพบ ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคไตจากเบาหวาน คือ ระดับน้ำตาลในเลือดสูง ความดันโลหิตสูง และไขมันในเลือดสูง<sup>24</sup> ซึ่งให้ผลการศึกษานี้พบความสัมพันธ์ โดยพบว่าระดับน้ำตาลในเลือดสูงจากการวัดด้วย HA1C และ fasting plasma glucose สัมพันธ์กับการเกิดโรคไตจากเบาหวาน แม้ว่าหลังจากการวิเคราะห์ด้วยการปรับปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตจากเบาหวานให้เท่าเทียมกันทั้งสองไม่พบความสัมพันธ์ก็ตาม เนื่องจากจำนวนประชากรในการศึกษามีจำนวนจำกัดทำให้ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ดังกล่าวไม่ชัดเจน โดยเชื่อว่า ระดับน้ำตาลในเลือดสูงทำให้เกิดการสร้าง glucose transporters เช่น GLUT1, GLUT4 เพิ่มขึ้น และนำน้ำตาลกลูโคสเข้าสู่เซลล์ทำให้เกิดพยาธิสภาพทางไต ได้แก่ mesangial cell proliferation, hypertrophy และ apoptosis การสะสมของ mesangial matrix การหนาตัวของ glomerular basement membrane (GBM) endothelial cells injury podocytes injury และสุดท้ายทำให้การทำงานของไตลดลง ผ่านการกระตุ้น 4 กลไกหลัก คือ protein kinase C pathway, polyol pathway hexosamine pathway และ nonenzymatic glycosylation

ความดันโลหิตสูงเป็นปัจจัยสำคัญต่อการดำเนินโรคไตจากเบาหวาน ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยที่มีประวัติโรคความดันโลหิตสูงสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตจากเบาหวาน แม้ว่าระดับความดันโลหิตสูงจากการวัดค่า systolic และ diastolic ไม่พบความสัมพันธ์ก็ตาม เชื่อว่าเป็นผลมาจากผู้ป่วยในการศึกษานี้ได้รับการรับประทานยาควบคุมความดันโลหิตสูงทุกราย และจากการตรวจร่างกายวัดความโลหิตเพียงครั้งเดียวในการศึกษานี้ อาจไม่สามารถบอกระดับความดันโลหิตเฉลี่ยของผู้ป่วยในแต่ละรายได้ ความดันโลหิตสูงในร่างกายที่เพิ่มขึ้นส่งผลทำให้ความดันสูงภายในหลอดเลือดไต (intra-glomerular hypertension) เกิดการ

กระตุ้นระบบการทำงานของ RAAS และ endothelin systems ทำให้เกิดความผิดปกติของระบบการควบคุมอัตโนมัติ (auto-regulation) ของหลอดเลือดภายในไต ภาวะ intra-glomerular hypertension เชื่อว่าเป็นปัจจัยสำคัญของการเกิด microalbuminuria, macroalbuminuria การสร้าง mesangial matrix การหนาตัวของ GBM และการเกิดพยาธิสภาพของ glomerular epithelial cells หรือ podocytes<sup>30</sup>

ภาวะไขมันในเลือดสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่ออัตราการเจ็บป่วย และการเสียชีวิตของผู้ป่วยเบาหวานจากโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน<sup>31</sup> จากข้อมูลทางระบาดวิทยาพบว่า เมื่อผู้ป่วยเบาหวานเกิดโรคไตจะตรวจพบไขมันชนิด triglyceride เพิ่มขึ้น และ high density lipoprotein cholesterol (HDL) ลดลง<sup>32-34</sup> และภาวะไขมันในเลือดสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตจากเบาหวาน<sup>35,36</sup> และเมื่อลดระดับไขมันในเลือดสามารถชะลอการเสื่อมของไต<sup>37</sup> ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่า ระดับไขมันในเลือดชนิด HDL ต่ำ และ triglyceride ในเลือดสูง สัมพันธ์กับการเกิดโรคไตจากเบาหวาน เหมือนกับการศึกษาที่ผ่านมา

การศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการคือ กลุ่มผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานมีจำนวนจำกัด หลังจากแบ่งตามระยะดำเนินโรคไตจากเบาหวาน ทำให้การศึกษาความสัมพันธ์ของภาวะการดื้อต่ออินซูลิน และปัจจัยต่างๆ ต่อการเกิดโรคไตจากเบาหวานในแต่ละระยะการดำเนินโรคนั้นมีข้อจำกัดในการแปลผล และรูปแบบการศึกษานี้เป็นแบบ cross sectional study ทำให้ไม่สามารถบอกถึงความสัมพันธ์ดังกล่าวได้ว่า ภาวะการดื้อต่ออินซูลินเป็นสาเหตุของการเกิดโรคไตจากเบาหวาน จำเป็นต้องอาศัยการติดตามผู้ป่วยเบาหวานในระยะยาวต่อไป ตั้งแต่ระยะที่ไม่มีโรคไต

สรุปผลการศึกษาพบว่า ภาวะการดื้อต่ออินซูลินสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตจากเบาหวานระยะ overt nephropathy ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับพบว่า ระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวาน ประวัติโรคความดันโลหิตสูง ภาวะแทรกซ้อนทางตาจากเบาหวาน และการเพิ่มขึ้นของระดับ ACR สัมพันธ์กับการเกิดโรคไตจากเบาหวาน ดังนั้นจากการศึกษานี้พบข้อมูลเบื้องต้นที่สำคัญในการตรวจคัดกรอง และวางแผนการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ของประชากรไทย เพื่อป้องกันการเกิดโรคไตในอนาคต



## เอกสารอ้างอิง

- Ngarmukos C, Bunnag P, Kosachunhanun N, et al.: Thailand diabetes registry project: prevalence, characteristics and treatment of patients with diabetic nephropathy. *J Med Assoc Thai* 2006;89 Suppl 1:S37-42.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-86.
- Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R: Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Intern Med* 1998;158(9):998-1004.
- Krimholtz M, Thomas S, Viberti G: Cigarette smoking and diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol* 2000;130:85-93.
- Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, et al.: Effect of hyperinsulinemia on renal function in a general Japanese population: the Hisayama study. *Kidney Int* 1999;55(6):2450-6.
- Falkner B: Insulin resistance in African Americans. *Kidney Int Suppl* 2003(83):S27-30.
- Kaartinen K, Syrjanen J, Porsti I, et al.: Insulin resistance and the progression of IgA glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(3):778-83.
- Orchard TJ, Chang YF, Ferrell RE, Petro N, Ellis DE: Nephropathy in type 1 diabetes: a manifestation of insulin resistance and multiple genetic susceptibilities? Further evidence from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study. *Kidney Int* 2002;62(3):963-70.
- Chaturvedi N, Sjoelie AK, Porta M, et al. Markers of insulin resistance are strong risk factors for retinopathy incidence in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(2):284-9.
- Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL: Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: "double diabetes" in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2007;30(3):707-12.
- DeFronzo RA, Alvestrand A, Smith D, Hendler R, Hendler E, Wahren J: Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest* 1981;67(2):563-8.
- Samanta A, Burden AC, Feehally J, Walls J: Diabetic renal disease: differences between Asian and white patients. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293(6543):366-7.
- Chandie Shaw PK, Baboe F, van Es LA, et al.: South-Asian type 2 diabetic patients have higher incidence and faster progression of renal disease compared with Dutch-European diabetic patients. *Diabetes Care* 2006;29(6):1383-5.
- Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27 Suppl 1:S5-S10.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-9.
- Shoji T, Emoto M, Nishizawa Y: HOMA index to assess insulin resistance in renal failure patients. *Nephron* 2001;89(3):348-9.
- Vareesangthip K, Tong P, Wilkinson R, Thomas TH: Insulin resistance in adult polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1997;52(2):503-8.
- Yip J, Mattock MB, Morocutti A, Sethi M, Trevisan R, Viberti G: Insulin resistance in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Lancet* 1993;342(8876):883-7.
- Groop L, Ekstrand A, Forsblom C, et al.: Insulin resistance, hypertension and microalbuminuria in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993;36(7):642-7.
- Ekstrand AV, Groop PH, Gronhagen-Riska C: Insulin resistance precedes microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(12):3079-83.
- Sarafidis PA, Ruilope LM: Insulin resistance, hyperinsulinemia, and renal injury: mechanisms and implications. *Am J Nephrol* 2006;26(3):232-44.
- Riserus U, Basu S, Jovinge S, Fredrikson GN, Arnlov J, Vessby B: Supplementation with conjugated linoleic acid causes isomer-dependent oxidative stress and elevated C-reactive protein: a potential link to fatty acid-induced insulin resistance. *Circulation* 2002;106(15):1925-9.
- Horie K, Miyata T, Maeda K, et al.: Immunohistochemical colocalization of glycoxidation products and lipid peroxidation products in diabetic renal glomerular lesions. Implication for glycoxidative stress in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 1997;100(12):2995-3004.
- Prabhakar SS: Role of nitric oxide in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2004;24(4):333-44.
- Knight SF, Imig JD: Obesity, insulin resistance, and renal function. *Microcirculation* 2007;14(4-5):349-62.
- Satirapoj B, Supasyndh O: Insulin resistance and the kidney. *J Nephrol Soc Thai* 2007;13:20-7.
- Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB: Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116(7):1793-801.
- Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR: Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63(1):225-32.
- Parving HH, Gall MA, Skott P, et al.: Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int* 1992;41(4):758-62.
- Soldatos G, Cooper ME: Diabetic nephropathy: important pathophysiologic mechanisms. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;

- 82Suppl 1:S75-9.
31. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361(9374):2005-16.
  32. Jerums G, Allen TJ, Tsalamandris C, et al.: Relationship of progressively increasing albuminuria to apoprotein(a) and blood pressure in type 2 (non-insulin-dependent) and type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993;36(10):1037-44.
  33. Groop PH, Elliott T, Ekstrand A, et al.: Multiple lipoprotein abnormalities in type I diabetic patients with renal disease. *Diabetes* 1996;45(7):974-9.
  34. Attman PO, Knight-Gibson C, Tavella M, Samuelsson O, Alaupovic P: The compositional abnormalities of lipoproteins in diabetic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(11):2833-41.
  35. Hirano T: Lipoprotein abnormalities in diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 1999;71:S22-4.
  36. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR: Hypercholesterolemia—a determinant of renal function loss and deaths in IDDM patients with nephropathy. *Kidney Int Suppl* 1994;45:S125-31.
  37. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL: Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001;59(1):260-9.

## Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Patients in Difference Stage of Nephropathy

Bancha Satirapoj<sup>1</sup>, Ouppatham Supasyndh<sup>1</sup>, Rattanawan Dispan<sup>2</sup>, Dollapas Punpanich<sup>2</sup>, Siriwan Tribanyatkul<sup>2</sup> and Panbubpa Choovichian<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Nephrology, <sup>2</sup>Research Unit, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital

**Background:** Diabetic nephropathy (DN) is one of the most serious complications of diabetes mellitus due to high morbidity and mortality. In type 2 diabetic patients resistance to the action of insulin has been documented, but only a few studies have evaluated the risk of diabetic subjects with insulin resistance for developing DN. In this study, we assessed insulin resistance in different stage of DN. **Methods:** This is a cross-sectional study of 230 patients with type 2 diabetes. Patients were divided into three groups according to levels of urinary albumin-to-creatinine ratio (ACR) and urine protein: normoalbuminuria (ACR < 30 mg/g), incipient nephropathy (ACR 30-299 mg/g), and overt nephropathy (ACR <sup>3</sup> 300 mg/g and/or persistent proteinuria). Insulin resistance was evaluated by homeostasis model assessment (HOMA-IR). **Results:** There was a trend toward a higher HOMA-IR in overt and incipient nephropathy, but failed to reach statistic significance. Compared with the first quartile of HOMA-IR, the fourth quartile of HOMA-IR was associated with a significantly higher risk of overt nephropathy: crude odds ratio (OR) 4.14; 95% CI 1.69-10.11 and adjusted OR 5.79; 95% CI 1.72-19.52. In contrast, HOMA-IR quartiles were not significantly associated with the development of incipient nephropathy. Known duration of diabetes (adjusted OR 1.09; 95% CI 1.05-1.14), history of hypertension (adjusted OR 2.83; 95% CI 1.24-6.47), diabetic retinopathy (adjusted OR 6.48; 95% CI 3.01-13.96), and urinary albumin-to-creatinine ratio (adjusted OR 1.29; 95% CI 1.14-1.47), were also associated with development of diabetic nephropathy. **Conclusion:** In addition to known risk factors of DN, high insulin resistance was independently associated with development of overt nephropathy in type 2 diabetes, but not incipient nephropathy.

**Key Words:** • Insulin resistance • Diabetic nephropathy • Overt nephropathy • Incipient nephropathy

*RTA Med J* 2009;62:113-22.