

Thesis Title Microalbuminuria and Diabetic Nephropathy in Persons with Type 2 Diabetes: Risk Indicators, Screening Tool Development and Treatment Prognosis

Author Miss Sirima Mongkolsomlit

Degree Doctor of Philosophy (Clinical Epidemiology)

Thesis Advisory Committee

Assoc.Prof.Capt.Dr. Jayanton Patumanond, M.D.	Advisor
Mr. Petch Rawdaree, M.D.	Co-advisor
Assoc. Prof. Chamaiporn Tawichasri	Co-advisor

ABSTRACT

Type 2 diabetes is the chronic disease that can't completely cured, to protect the diabetes complication is important. Nephropathy is the most complication in the type 2 diabetes patient for the global and at the first of diabetic complication in diabetes patients. Diagnose for nephropathy be able to estimate from urine protein called microalbuminuria. The factors that related with cause of microalbuminuria in diabetes patient including age, gender, blood sugar, HbA1c, lipid profile, smoking, alcohol drinking, duration of diabetes, age onset of diabetes, waist circumference and body weight, etc. These various factors, some of which study were consistent result. But some studies provide conflicting results. In a recent study, by means of a literature review as well as systematic review and meta-regression concluded that the risk indicator of microalbuminuria after controlling influence of age and gender, found that smoking, waist circumference, longer duration of diabetes, high blood pressure and high blood sugar levels increased the risk for occurrence of microalbuminuria in type 2 diabetes. The result of the study with meta-regression indicated that higher of total cholesterol, LDL and HDL is likely to be a factor preventing for microalbuminuria but cannot obviously concluded.

At the present, the standard method for diagnosis microalbuminuria was Radio Immuno Assay (RIA). It is necessary to doing in the laboratory unit that has availability of equipment such as tertiary care hospital or a large community hospital but some of which cannot evaluated microalbuminuria by this method. In currently, developing screening tools, which are recognized as reliable and fast is Micral test has a sensitivity of 95% and the specificity 93%. But it still quite expensive for the patients and the method for collected urine has not available (three times). Thailand diabetes registry project (TPDR) in year 2003 showed that 40 percent of Thai diabetics did not diagnose to microalbuminuria or the check was not completed. This does not meet the standards of the American Diabetes Association and the recommendations of the Endocrine Society of Thailand for standard care Thai

diabetes patients that should be tested for microalbuminuria at least once a year. The Nephrology Society of the United States has developed a kidney disease screening tools for the American people by assessing risk factors such as blood sugar, blood pressure, glomerular filtration rate (GFR) and lipid profile. It also has limited application in Thai patients. In year 2012, Thai researchers have developed a screening tool for microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. This screening tool was based on factors assessment related to microalbuminuria, the six factors that can be easily obtained from the routine clinical examination including duration of diabetes, age onset of diabetes, systolic blood pressure, LDL, creatinine and alcohol drinking. The accuracy for screening microalbuminuria of this score approximately 75.8%. This tool was suitable to be used in community hospitals or private clinics that are not available in the laboratory to diagnose screening for nephropathy. It will save costs and increase opportunity for the patient has been screened and treated faster.

The patients with diabetes disease whose have microalbuminuria positive result 2 out of 3 times, the clinician should give the medicine to prevent and retard the deterioration of the kidney. The recommend of American Diabetes Association is angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin receptor blockers (ARBs). There were many study confirm that it does can retard the deterioration of the kidney and reduce incidence of renal failure mortality. However, both of medicines have the side effect nearby the patient such as nausea and vomiting, headache, urticaria, etc. However the diabetes patients with nephropathy should be treatment with ACEIs/ARBs. But there were no the previous study that the unknown nephropathy diabetes patient must have to obtain ACEIs/ARBs to prevent nephropathy. In Thailand, there was a study of effect of ACEIs/ARBs to prevent death from renal failure in patients without nephropathy and unknown nephropathy in year 2012. The result found that ACEIs/ARBs were not effect to prevent cause of death from renal failure both in without nephropathy and unknown nephropathy. And ACEIs/ARBs can prevent death from renal failure in diabetic patient with nephropathy.

In summary, to prevent microalbuminuria in type 2 diabetes should be controlling blood sugar and blood pressure in the normal level and including with stop to drinking alcohol. In the additional, currently in Thailand have more one choice for screening microalbuminuria in type 2 diabetes is scoring sheet for microalbuminuria, moreover Micral test and RIA. The patients who did not confirm for nephropathy or without nephropathy, is not necessary to obtain the medicine ACEIs/ARBs.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ ไมโครแอลบูมินูเรียและภาวะแทรกซ้อนที่ไตในผู้ป่วยเบาหวานชนิด 2: ตัวชี้วัดความเสี่ยง การพัฒนาเครื่องมือคัดกรอง และการพยากรณ์การรักษา

ผู้เขียน นางสาวสิริมา มงคลสัมฤทธิ์

ปริญญา วิทยาศาสตร์สุขภาพบัณฑิต (ระบอดิทยาศาสตร์คลินิก)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

รศ.ดร.ร.อ.นพ. ชัยนรินทร์ ปทุมานนท์

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก

นพ. เพชร รอดอารีย์

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

รศ. ชไมพร ทวีศรี

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

เบาหวานชนิดที่ 2 เป็นโรคเรื้อรังที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ การป้องกันการเกิดโรคแทรกซ้อนจึงเป็นสิ่งสำคัญ โรคไตวายเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยในผู้ป่วยเบาหวานทั่วโลกและเป็นโรคแทรกซ้อนอันดับหนึ่งในผู้ป่วยเบาหวานไทย การวินิจฉัยโรคไตวายสามารถประเมินได้จากการตรวจโปรตีนในปัสสาวะที่เรียกว่า ไมโครแอลบูมินูเรีย ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดไมโครแอลบูมินูเรียในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เช่น อายุ เพศ น้ำตาลในเลือด น้ำตาลสะสมในเลือด ไขมันในเลือด การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ ระยะเวลาที่ป่วยเป็นเบาหวาน อายุที่เริ่มเป็นเบาหวาน เส้นรอบเอว และน้ำหนักร่างกาย เป็นต้น ปัจจัยต่าง ๆ เหล่านี้มีบางการศึกษาที่ให้ผลที่สอดคล้องกัน แต่บางการศึกษาให้ผลที่ขัดแย้งกัน ในการศึกษาล่าสุดโดยใช้วิธีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบร่วมกับการใช้สถิติที่เรียกว่า Meta regression ได้ข้อสรุปว่าตัวชี้วัดความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับไมโครแอลบูมินูเรียเมื่อมีการควบคุมอิทธิพลของอายุและเพศแล้ว พบว่า การสูบบุหรี่ เส้นรอบเอวใหญ่ ระยะเวลาที่ป่วยเป็นเบาหวานนาน ความดันโลหิตสูง ระดับน้ำตาลในเลือดสูง เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดไมโครแอลบูมินูเรียในเบาหวานชนิดที่ 2 มีสิ่งที่น่าสังเกตของการศึกษา meta regression คือ ไขมันชนิด Total cholesterol, LDL และ HDL ที่สูงขึ้นมีแนวโน้มเป็นปัจจัยป้องกันการเกิดไมโครแอลบูมินูเรีย แต่ทั้งนี้ยังไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจน

ปัจจุบันการตรวจคัดกรองไมโครแอลบูมินูเรียวิธีมาตรฐานเรียกว่า Radio Immuno Assay (RIA) จำเป็นต้องตรวจในห้องปฏิบัติการที่มีความพร้อมของเครื่องมือ เช่น โรงพยาบาลระดับตติยภูมิ หรือโรงพยาบาลชุมชนขนาดใหญ่ จึงเป็นข้อจำกัดของโรงพยาบาลชุมชนบางแห่งที่ไม่สามารถตรวจไมโครแอลบูมินูเรียด้วยวิธีการนี้ได้ ปัจจุบันมีการพัฒนาเครื่องมือคัดกรองซึ่งเป็นที่ยอมรับว่าน่าเชื่อถือและตรวจได้เร็ว คือ Micral test ซึ่งมีค่าความไว 95 % และค่าความจำเพาะ 93 % แต่ยังมีราคาค่อนข้างแพงสำหรับผู้ป่วยเบาหวานไทยและมีความยุ่งยากในการเก็บปัสสาวะตรวจ ในปี ค.ศ. 2003 โครงการลงทะเบียนผู้ป่วยเบาหวาน พบว่าผู้ป่วยเบาหวานไทยกว่าร้อยละ 40 ไม่ได้รับการตรวจไมโครแอลบูมินูเรีย หรือได้รับการตรวจไม่ครบซึ่งไม่เป็นไปตามมาตรฐานของสมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา และคำแนะนำของสมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทยในการดูแลผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ระบุว่าควรต้องได้รับการตรวจไมโครแอลบูมินูเรียอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง จากการศึกษาของสมาคมโรคไตแห่งสหรัฐอเมริกาได้พัฒนาเครื่องมือคัดกรองโรคไตสำหรับประชาชนอเมริกาโดยการประเมินจากปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ได้แก่ น้ำตาลในเลือด ความดันโลหิต อัตราการกรองของไต และไขมันในเลือด ซึ่งยังมีข้อจำกัดในการนำมาใช้กับผู้ป่วยเบาหวานไทย ในปี ค.ศ. 2012 ได้มีการพัฒนาเครื่องมือคัดกรองไมโครแอลบูมินูเรียสำหรับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในประเทศไทยขึ้นโดยอาศัยปัจจัยต่างๆ ที่เกี่ยวข้องทั้งหมด 6 ปัจจัยที่สามารถหาได้ง่ายในคลินิกจากการมารับการตรวจตามปกติ ได้แก่ ระยะเวลาที่ป่วยเป็นเบาหวาน อายุที่เริ่มเป็นเบาหวาน ความดันโลหิตตัวบน ไขมันชนิด LDL ครีอะตินิน และการตีบแอลลอกอฮอลล์ ซึ่งมีความแม่นยำในการประเมินไมโครแอลบูมินูเรียประมาณ 75.8 % เครื่องมือนี้นี้จึงเหมาะที่จะนำไปใช้ในโรงพยาบาลชุมชนที่ยังไม่มีความพร้อมในการตรวจทางห้องปฏิบัติการหรือคลินิกเอกชนที่ดูแลผู้ป่วยเบาหวานเพื่อคัดกรองโรคแทรกซ้อนที่ไตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในเบื้องต้น ซึ่งจะช่วยประหยัดค่าใช้จ่ายในการตรวจและเพิ่มโอกาสให้ผู้ป่วยได้รับการคัดกรองรวมถึงการรักษาที่เร็วขึ้น

ผู้ป่วยเบาหวานที่ตรวจพบไมโครแอลบูมินูเรียให้ผลบวก 2 ใน 3 ครั้ง แพทย์ผู้ทำการรักษาจะให้ยาเพื่อป้องกันและชะลอการเสื่อมของไตตามคำแนะนำของสมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา คือ angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือ angiotensin receptor blockers (ARBs) ซึ่งมีผลการศึกษายืนยันเป็นที่ชัดเจนว่าสามารถชะลอการเสื่อมของไต และลดอุบัติการณ์การเสียชีวิตจากโรคไตในผู้ป่วยเบาหวานได้ แต่อย่างไรก็ตาม ยาทั้งสองชนิดนี้มีผลข้างเคียงต่อผู้ป่วย เช่น ทำให้เกิดคลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ เกิดผื่นคัน เป็นต้น ดังนั้นผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไตจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วย ACEIs/ARBs แต่ยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อนว่าผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่ทราบว่าเป็นโรคไตมีความจำเป็นต้องได้รับ ACEIs/ARBs เพื่อป้องกันโรคไตวายเช่นเดียวกับผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นโรคไต

หรือไม่ ในประเทศไทยได้มีการศึกษาผลของ ACEIs/ARBs ต่อการเสียชีวิตด้วยโรคไตวายในผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่เป็นโรคไต และผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่ทราบว่าตนเองเป็นโรคไต ในปี ค.ศ. 2012 พบว่า ACEIs/ARBs ไม่มีผลต่อการป้องกันการเสียชีวิตจากโรคไตวายในผู้ป่วยเบาหวานทั้งสองกลุ่ม แต่ผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นโรคไตแล้วหากได้รับยา ACEIs/ARBs จะสามารถชะลอการเสียชีวิตจากโรคไตวายได้

โดยสรุปในการป้องกันการเกิดโรคไตวายในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 คือการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดและความดันโลหิตให้อยู่ในระดับปกติ รวมถึงการงดการดื่มสุรา นอกจากนี้ปัจจุบันประเทศไทยมีอีกหนึ่งทางเลือกในการคัดกรองไมโครแอลบูมินูเรียในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 คือ แบบคัดกรองจากคะแนนความเสี่ยง ซึ่งเดิมมีเพียงการตรวจด้วย Micral test และ RIA เท่านั้น ทั้งนี้ผู้ป่วยเบาหวานที่ยังไม่ได้รับการตรวจยืนยันว่าเป็นโรคไตวาย หรือผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคไตยังไม่มีควมจำเป็นต้องรับยา ACEIs/ARBs