

ระยะเวลาในการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2: การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ และการวิเคราะห์เชิงอภิमान

กานต์มณี สังข์พันธ์¹ ปิยวรรณ แก้วทอง¹ พัชรี ขวัญกะโละ¹ วิภารัตน์ ยกพ่วง¹

ตัม บุญรอด¹ วิชชาดา สิมลา¹ ศิริรัตน์ ศรีรักษา¹

¹คณะวิทยาการสุขภาพและการกีฬา มหาวิทยาลัยทักษิณ

Received: March 24, 2020

Revised: June 3, 2020

Accepted: July 8, 2020

บทคัดย่อ

โรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังและเป็นปัญหาทางสาธารณสุขของประเทศไทย จากข้อมูลสมาคมเบาหวานโลก ปี พ.ศ. 2560 พบว่า ผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานมีจำนวนเพิ่มขึ้นร้อยละ 48 ของประชากรทั่วโลก ประเทศไทยเป็นประเทศใน Western pacific พบว่า ติด 1 ใน 5 ของประเทศที่มีคนเป็นเบาหวานมากที่สุด 4.4 ล้านคน ที่อาจส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนและจากรายงานของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย พบว่า ความชุกของโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ได้รับการดูแลรักษาสูงเกือบร้อยละ 30 คาดการณ์ว่า ผู้ป่วยมีจำนวนถึง 8 ล้านคนที่เป็นโรคไตจากเบาหวาน ดังนั้น ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาระยะเวลาในการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เพื่อให้ทราบถึงระยะเวลาของการเป็นโรคไตในแต่ละระยะ และใช้ข้อมูลที่ได้เป็นแนวทางป้องกันไม่ให้เกิดโรคไตเรื้อรังเพิ่มมากขึ้น จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงอภิमान ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2552 - 2562 โดยสืบค้นจากฐานข้อมูลทั้งหมดโดยค้นหางานวิจัยจากฐานข้อมูล PubMed, Web Of Science, Google Scholar และ Science Direct โดยคัดเลือกเฉพาะบทความวิจัยที่ตรงกับเกณฑ์การคัดเข้าได้บทความวิจัยทั้งหมด 24 ฉบับ จากนั้นทำการวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ STATA สรุปผล พบว่า ระยะเวลาของการเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 เมื่อเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะที่ 1 ใช้เวลาเฉลี่ย 7.5 ปี (95% CI = 6.73-8.28) ระยะที่ 2 ใช้เวลาเฉลี่ย 9.73 ปี (95% CI = 8.73-10.73) ระยะที่ 3 ใช้เวลาเฉลี่ย 12.08 ปี (95% CI = 10.09-14.07) และระยะที่ 4-5 ใช้เวลาเฉลี่ย 17.08 ปี (95% CI = 13.31-20.80) ข้อเสนอแนะ ผู้ป่วยเบาหวานควรประเมินอัตราการกรองของไตในแต่ละระยะอย่างต่อเนื่องเพื่อติดตามการเสื่อมลงของไต ทั้งนี้บุคลากรทางการแพทย์สามารถใช้เป็นแนวทางในการป้องกันและชะลอการเสื่อมของไตตามระยะเวลาในการเข้าสู่โรคไตเรื้อรังในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวาน

คำสำคัญ: โรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรคไตเรื้อรัง การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ การวิเคราะห์เชิงอภิमान

ผู้สนับสนุนประสานงาน:

ตัม บุญรอด

สาขาวิชาสาธารณสุขศาสตร์ คณะวิทยาการสุขภาพและการกีฬา มหาวิทยาลัยทักษิณ

222 หมู่ 2 ตำบลบ้านพร้าว อำเภอป่าพะยอม จังหวัดพัทลุง 93210

อีเมล: tumboonrod@hotmail.com

The duration of chronic kidney disease development amongst type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis

Kanmanee Sangkhaphan¹, Piyawan Kaewthorn¹, Patchari Kwankapho¹, Wiparat Yokphuang¹,
Tum Boonrod^{1,2}, Witchada Simla¹, Sirirat Sriraksa¹

¹Faculty of Health and Sports Science, Thaksin University

Abstract

Diabetes is chronic disease and it is public health problem in Thailand. The International Diabetes Federation (IDF) reported that number of diabetics has increased up to 48% of world population. Thailand is country in Western pacific region and reveals top five diabetic number which is about 4.4 million. Diabetes could lead complication to the individual patients. Kidney foundation of Thailand found that the prevalence of chronic kidney among diabetic has raised nearly 30%. It is estimated that eight million kidney patients are caused by type two diabetes. The researchers thus interested in studying the duration of chronic kidney disease (CKD) development amongst type 2 diabetics to know about photogenes of CKD in each stage. We can use the data as guideline to prevent diabetes patient from developing such disease. The systematic review and meta-analysis were based on papers published from 2009 to 2019 through PudMed, Web Of Science, Google Scholar and Science Direct. We included 24 papers that met the inclusion criteria. Later, we analysed the data using STATA program.

It concluded that type 2 diabetes patient took 7.5 years (95% CI = 6.73-8.28) to develop CKD stage 1; 9.73 years (95% CI = 8.73-10.73) to reach stage 2; 12.08 years (95% CI = 10.09-14.07) to progress stage 3. It showed 17.08 years (95% CI = 13.31-20.80) to become stage 4-5. Therefore, diabetes patients should check glomerular filtration rate regularly to screen renal dysfunction. Medical health providers can use the findings to prevent and delay the duration of renal dysfunction among diabetes patients.

Keywords: diabetes type 2, chronic kidney disease, systematic review, meta-analysis

Corresponding Author:

Tum Boonrod

Faculty of Public Health and Sport Science, Thaksin University

222 Moo 2, Banpraow Sub-District, Pa Phayom District, Phatthalung Province 93210, Thailand.

E-mail: tumboonrod@hotmail.com

บทนำ

โรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่เพิ่มมากขึ้นของประเทศ จากข้อมูลสมาคมเบาหวานโลก ปี พ.ศ. 2560 พบว่า ผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานมีจำนวนเพิ่มขึ้นร้อยละ 48 ซึ่งเมื่อแบ่งตามโซนภูมิภาคประเทศไทยจัดอยู่ใน Western pacific พบว่า ติด 1 ใน 5 ของประเทศที่มีคนเป็นเบาหวานมากที่สุดประมาณ 4.4 ล้านคน¹ จากการรายงานของโรคไตระยะสุดท้ายในสหรัฐอเมริกา พบว่า สาเหตุที่เกิดมากที่สุด ได้แก่ โรคเบาหวาน (38%) รองลงมาคือ โรคความดันโลหิตสูง (26%) โรคไตอักเสบ (16%) โรคอื่นๆ (15%) และไม่ทราบสาเหตุ (5%) ตามลำดับ ซึ่งจากการรายงานของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปี พ.ศ. 2555 พบโรคแทรกซ้อนในผู้ป่วยเบาหวานมากที่สุดคือ โรคไต จำนวน 542 คน โรคตา จำนวน 379 คน โรคหัวใจ จำนวน 43 คน และโรคหลอดเลือดสมอง จำนวน 12 คน²

โรคไตเรื้อรัง เป็นภาวะที่ไตไม่สามารถทำหน้าที่ในการขจัดของเสียออกจากร่างกายและไม่สามารถทำหน้าที่ในการรักษาสมดุลของน้ำ อิเล็กโทรไลต์ และกรดต่างของร่างกายหรือภาวะที่การทำงานของหน่วยไตลดลงอย่างถาวรที่แก้ไขไม่ได้ สามารถตรวจสอบพบความผิดปกติได้อย่างใดอย่างหนึ่งของหน้าที่ของไต (renal function test) หรือมีค่าอัตราการกรองของไตลดลงกว่าปกติ หรือมีค่าของครีเอตินินสูงกว่าปกติติดต่อกันมาเป็นเวลานาน³ โรคไตไม่ว่าจะเกิดจากสาเหตุที่ไตโดยตรงหรือจากโรคประจำตัว หากไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมจะทำให้การทำหน้าที่ของไตเสื่อมจนเกิดเป็นโรคไตเรื้อรัง และถ้าหากไม่มีการชะลอการเสื่อมของไตก็จะกลายเป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และมีจำนวนผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้นรวมถึงการรักษาที่ยุ่งยาก ค่าใช้จ่ายที่สูง ซึ่งในปัจจุบันพบผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (Chronic kidney disease, CKD) ประมาณ 8 ล้านคน และมีการดำเนินของโรคไปสู่ระยะสุดท้าย (End-stage renal disease, ESRD) ประมาณ

100,000 คน ต้องรับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดหรือล้างไตทางช่องท้อง ซึ่งต้องใช้งบประมาณในการดูแลรักษากว่า 20,000 ล้านบาทต่อปี และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องประมาณ 15-20% ต่อปี⁴ เนื่องจากคุณสมบัติด้านระบาดวิทยาการเพิ่มอัตราการตายและค่าใช้จ่ายด้านการรักษาพยาบาลทำให้ CKD เป็นปัญหาสาธารณสุขที่ได้รับการยอมรับในระดับสากล⁵ หากไม่รีบดำเนินการแก้ไขระดับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะเริ่มลดลง เมื่อการดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังระยะที่ 2-3 จะลดลงเรื่อยๆ เมื่อเข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายต้องได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไต⁶ และคนไทยประมาณสองถึงเก้าล้านคนส่วนใหญ่เป็นโรคไตเรื้อรังอยู่ในระยะที่ 2 และ 3 ความชุกของโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ได้รับการดูแลรักษาสูงเกือบถึงร้อยละ 30 ซึ่งคาดการณ์ว่าผู้ป่วยมีจำนวนถึง 800,000 รายที่เป็นโรคไตจากโรคเบาหวาน⁷ และเป้าหมายสูงสุดของการจัดการ CKD คือการชะลอการลุกลามของโรค ลดความยุ่งยากและปรับปรุงคุณภาพชีวิต⁸ ดังนั้น ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาระยะเวลาในการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เพื่อให้ทราบถึงระยะเวลาของการเป็นโรคไตในแต่ละระยะและใช้ข้อมูลที่ได้เป็นแนวทางป้องกันไม่ให้เกิดโรคไตเรื้อรังเพิ่มมากขึ้น

วัตถุประสงค์

เพื่อให้ทราบถึงระยะเวลาของการเป็นโรคไตเรื้อรังในระยะที่ 1 - 5 ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2

วิธีการศึกษา

1. **รูปแบบการศึกษา:** การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ และการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (Systematic review and Meta-analysis) โดยงานวิจัยที่คัดเลือกเข้ามาศึกษาในครั้งนี้ใช้ทั้งภาษาอังกฤษ และภาษาไทย

2. **วิธีการและคำที่ใช้ค้นหางานวิจัย** (Search strategy and term) : การศึกษานี้เป็นการ

ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ เพื่อศึกษาระยะเวลาในการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โดยค้นหางานวิจัยจากฐานข้อมูล Science Direct, Google Scholar, PubMed, Web Of Science, วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข โดยใช้คำค้น คือ (Type 2 Diabetes AND Chronic Kidney Disease AND eGFR) (Type 2 diabetes AND-chronic kidney disease AND Duration of T2DM (CKD AND T2DM AND eGFR) และ (Chronic Kidney Disease 5 stage AND inpatients with type 2 Diabetes) การศึกษาทางระบาดวิทยาของโรคไตเรื้อรังในประเทศไทย โดยจำกัดปีที่ศึกษา คือ ค.ศ. 2009 - 2019

3. การคัดเลือกงานวิจัยเพื่อนำมาทบทวน (Study Selection) : กระทำโดยนักวิจัย 6 คนเกณฑ์คัดเลือกวรรณกรรมเข้า คือ Duration of publication 2009 - 2019, Type 2 diabetes, Duration of type 2 diabetes, Chronic kidney disease, eGFR stage 1-5 และเป็นการศึกษาที่สามารถเข้าถึงฐานข้อมูลฉบับเต็ม (Full text database) หากไม่ใช่การศึกษาที่เป็นนิพนธ์ต้นฉบับ (Original article) และตรงกับเกณฑ์การคัดเลือกวรรณกรรม ได้แก่ Type 1 diabetes, Acute kidney failure และไม่มีระยะเวลาในแต่ละ Stage จะถูกคัดออก จากการทบทวนวรรณกรรมด้านต่างๆ และระยะเวลาในการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

4. คำจำกัดความ

ภาวะไตเรื้อรัง (Chronic kidney disease: CKD) คือ ภาวะที่ไตเสื่อมหน้าที่ลงอย่างช้าๆ หรือมีสัญญาณของการทำลายเนื้อไตที่ค่อยเป็นค่อยไปในระยะเวลาตั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไป^{9,10,11}

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 diabetes mellitus/T2DM) คือ การเกิดความผิดปกติของการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อนไม่เพียงพอและมีภาวะคืออินซูลินโรคไตจากเบาหวาน (Diabetic nephropathy) คือ เป็นภาวะแทรกซ้อนเรื้อรังในผู้ป่วยเบาหวานที่มีลักษณะประกอบด้วยการตรวจพบต่อไปนี้

1. มีภาวะโปรตีนชนิดอัลบูมินรั่วออกมาในปัสสาวะ (albuminuria) ซึ่งในระยะแรกมีปริมาณเล็กน้อย (microalbuminuria) และต่อมาปริมาณมากขึ้น (macroalbuminuria หรือ overt proteinuria) โดยไม่ได้เกิดจากสาเหตุอื่น

2. มีความดันโลหิตสูง (วินิจฉัยโดยมีความดันโลหิตสูงกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท)

3. การทำงานของไตในระยะแรกจะปกติ ต่อมาจะเริ่มเสื่อมและเสื่อมมากขึ้นจนเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายในที่สุด

ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (End-stage kidney disease) คือ โรคไตเรื้อรังที่มีการทำงานของไตต่ำมาก คือ GFR น้อยกว่า 5 มิลลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิว 1.73 ตารางเมตร (ตร.ม.)

ค่าการทำงานของไต (Glomerular filtration rate/GFR) คือ การตรวจหาค่าอัตราการไหลของเลือดผ่านตัวกรองไตในหนึ่งนาที

อัตราการกรองไต (Estimated glomerular filtration rate/eGFR) คือ หน่วยเป็น มล./นาที่/ตร.ม. โดยที่

- ระยะ 1 ไตเริ่มเสื่อม (eGFR \geq 90 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.)
- ระยะ 2 ไตลดลงเล็กน้อย (eGFR 60-89 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.)
- ระยะ 3A ไตลดลงอย่างเห็นได้ชัด (eGFR 45-59 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.)
- ระยะ 3B ไตลดลงปานกลางถึงรุนแรง (eGFR 30-44 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.)
- ระยะ 4 ไตลดลงอย่างรุนแรง (eGFR 15-29 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.)
- ระยะ 5 ไตวาย (eGFR < 15 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.)

โปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ (Albuminuria) คือภาวะโปรตีนชนิดอัลบูมินรั่วออกมาในปัสสาวะ ซึ่งในระยะแรกมีปริมาณเล็กน้อยหรือระยะที่เรียกว่าไมโครอัลบูมินูเรีย (Microalbuminuria) คือมี

Urine albumin excretion rate (UAE) 30-300 มิลลิกรัม/วัน ถ้าทิ้งไว้ไม่ได้รับการรักษาปริมาณโปรตีน ชนิดอัลบูมินในปัสสาวะมากขึ้น (Macroalbuminuria) คือ มี UAE > 300 มิลลิกรัม/วัน

5. การสกัดข้อมูล (Data extraction):

เมื่อคัดเลือกงานวิจัยตามเกณฑ์ได้แล้ว มีการสกัดข้อมูลของแต่ละงานวิจัยที่คัดเลือกเข้ามาตามหัวข้อต่อไปนี้

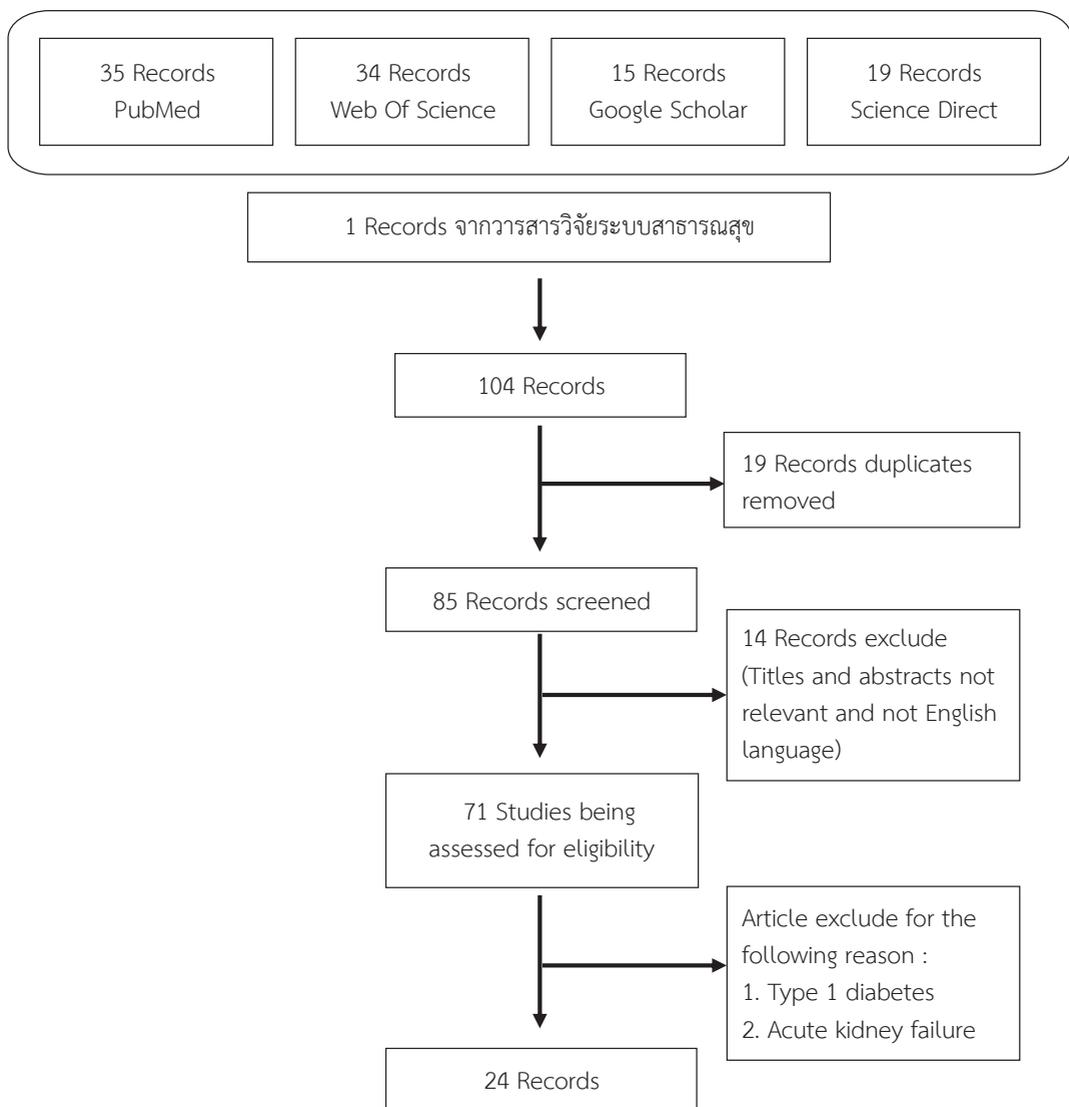
5.1 ข้อมูลพื้นฐานของงานวิจัย ประกอบด้วย ชื่อ ผู้นิพนธ์ ปีที่ตีพิมพ์ ประเทศที่ศึกษา

5.2 รูปแบบของการศึกษา

5.3 ขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย

5.4 ระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวานเข้าสู่โรคไตเรื้อรังในแต่ละระยะ

5.5 ข้อมูลทางคลินิก ประกอบด้วย HbA1c, triglyceride, albuminuria, cholesterol, HDL, LDL และการมีภาวะโรคร่วม



รูปที่ 1 PRISMA flow diagram of study selection process

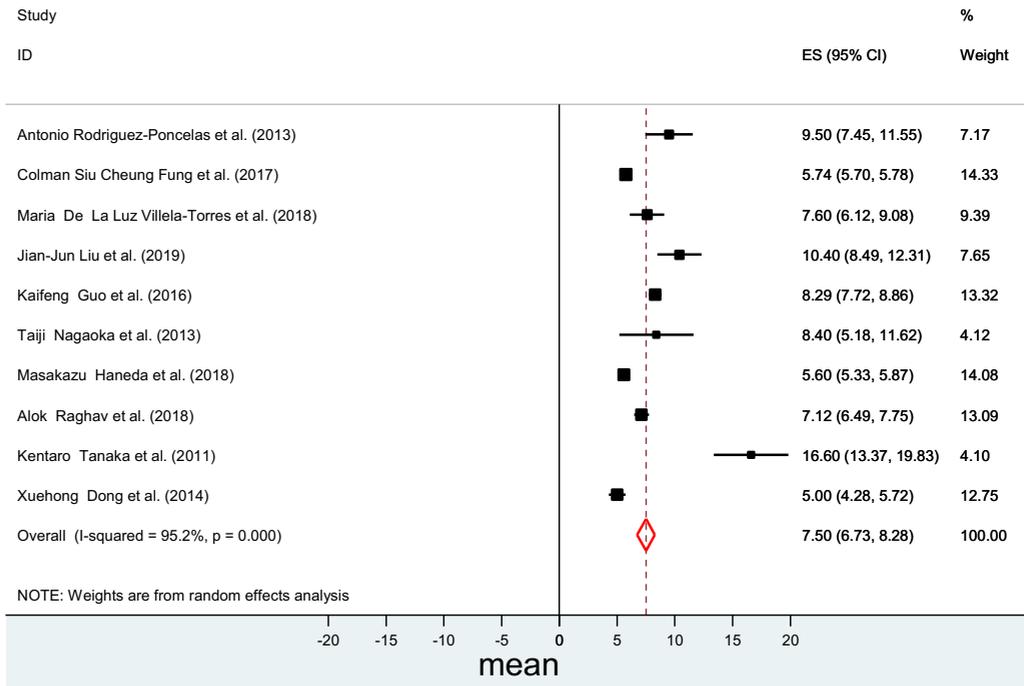
ผลการศึกษา

จากการค้นคว้านงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมด จำนวน 104 ฉบับโดยสืบค้นจากฐานข้อมูล PudMed ได้งานวิจัยจำนวน 35 ฉบับ Web Of Science ได้งานวิจัยจำนวน 34 ฉบับ Google Scholar ได้งานวิจัยจำนวน 15 ฉบับ Science Direct ได้งานวิจัยจำนวน 19 ฉบับ จากวารสารวิจัยระบบสาธารณสุข จำนวน 1 ฉบับ จากนั้นทำการคัดงานวิจัยที่ซ้ำออก 19 ฉบับ ต่อมาทำการคัดงานวิจัยที่ไม่มีเนื้อหาฉบับเต็มออก 19 ฉบับ เหลืองานวิจัย 85 ฉบับ และทำการศึกษางานวิจัยเพื่อคัดเลือกที่มีเนื้อหาตรงตามเกณฑ์การคัดเลือก จากการศึกษาแล้วพบว่า มีงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือก 24 ฉบับ ซึ่งมีผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะโรคไตเรื้อรังทั้งหมด 411,255 ราย โดยส่วนใหญ่ประเทศที่มีผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะโรคไตเรื้อรัง ได้แก่ สเปน ฮังการี แคนาดา จีน ญี่ปุ่น สวีเดน เม็กซิโก ฟินแลนด์ สหรัฐอเมริกา อินเดีย เกาหลี โปแลนด์ และ อิตาลี แสดงในตารางที่ 1

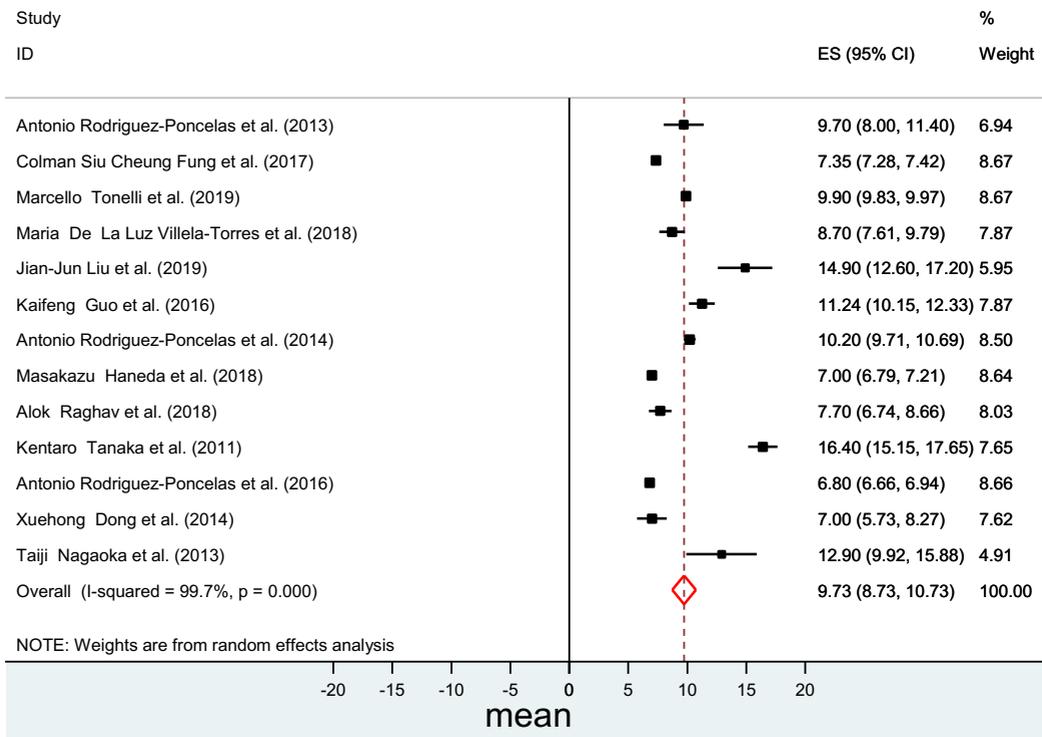
จากการศึกษางานวิจัยทั้งหมด 24 ฉบับ เพื่อนำมาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบโดยมีรูปแบบงานวิจัยแบบ Cross-sectional study จำนวน 17 ฉบับ Retrospective population-based จำนวน 1 ฉบับ Retrospective Cohort study จำนวน 2 ฉบับ retrospective chart review

จำนวน 1 ฉบับ RUBY post marketing surveillance จำนวน 1 ฉบับ Observational Analytic Study จำนวน 1 ฉบับ the Declaration of Helsinki จำนวน 1 ฉบับ โดยมีการตีพิมพ์ในวารสารต่างประเทศ ได้แก่ PLOS ONE, Journal of Diabetes and Its Complications, BMC Nephrology, Chinese Medical Journal, journal of the Endocrine society, Archives of Medical Research, Nephrol Dial Transplant, Diabetes & Metabolism journal (DMJ), Primary Care Diabetes, European journal of Endocrinology, diabetes & Metabolic Syndrome : Clinical Research & Reviews, Diabetes & Metabolism, diabetes therapy, diabetes research and clinical practice, clinical and experimental nephrology โดยทำการศึกษาในปี ค.ศ. 2009 - 2019

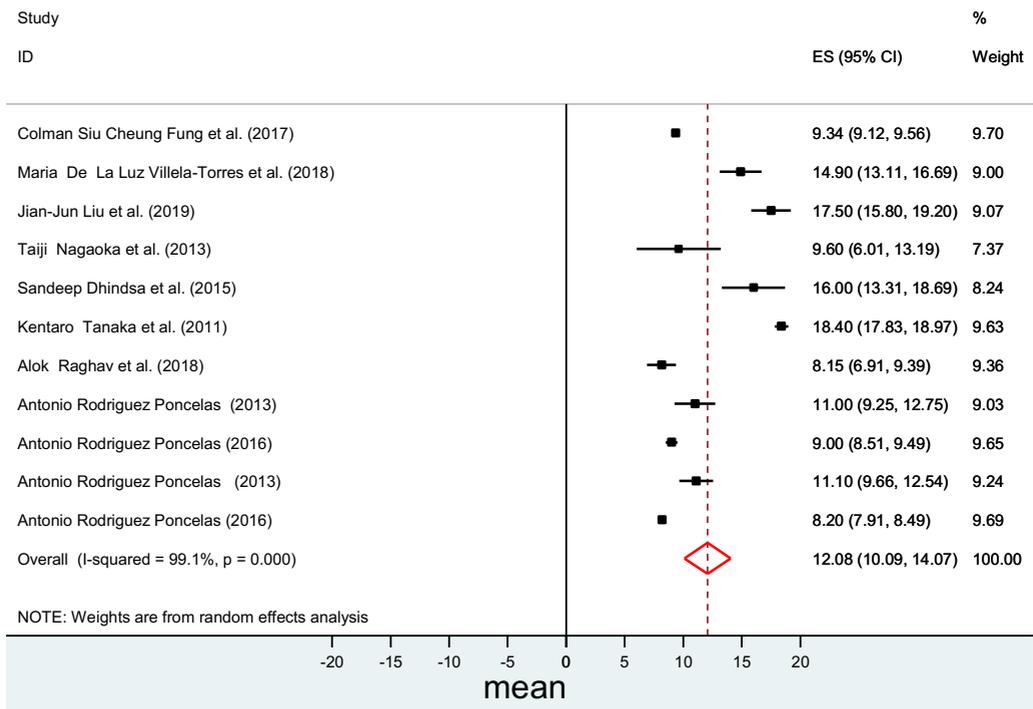
ผลการศึกษาพบว่า ระยะเวลาของการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่จะเข้าสู่โรคไตเรื้อรังใน ระยะที่ 1 ใช้เวลา 7.5 ปี (95%CI = 6.73 - 8.28) ระยะที่ 2 ใช้เวลา 9.73 ปี (95%CI = 8.73 - 10.73) ระยะที่ 3 ใช้เวลา 12.08 ปี (95%CI = 10.09 - 14.07) ระยะที่ 4-5 ใช้เวลา 17.08 ปี (95%CI = 13.31 - 20.80) และพบว่าระยะเวลาของการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เข้าสู่โรคไตเรื้อรัง ซึ่งแสดงรูปภาพที่ 2-5



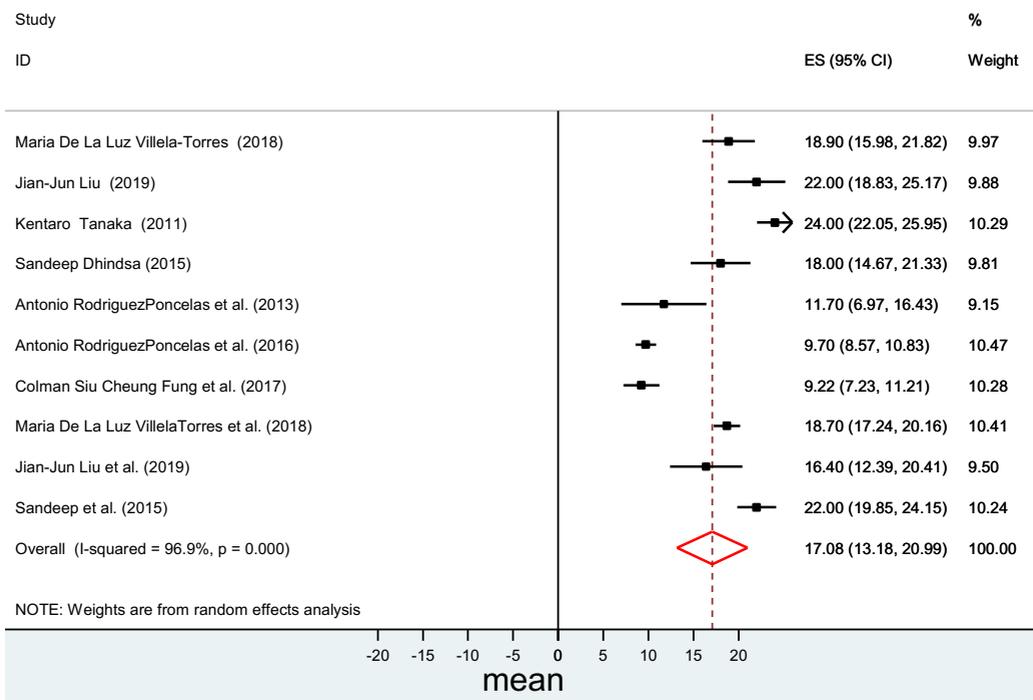
รูปที่ 2 แสดงผลระยะเวลาของการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เข้าสู่โรคไตเรื้อรังในระยะที่ 1



รูปที่ 3 แสดงผลระยะเวลาของการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เข้าสู่โรคไตเรื้อรังในระยะที่ 2



รูปที่ 4 แสดงผลระยะเวลาของการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เข้าสู่โรคไตเรื้อรังในระยะที่ 3



รูปที่ 5 แสดงผลระยะเวลาของการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เข้าสู่โรคไตเรื้อรังในระยะที่ 4-5

ตารางที่ 1 สรุปผลการศึกษาระยะเวลาของการเป็นโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน จำนวน 24 ฉบับ ที่คัดเข้าเพื่อทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

Study Author	Year	Country	Study design	Sample size	SBP/DBP (mmHg)	LDL (mmol/L)	HDL (mmol/L)	Triglyceride (mmol/L)	HbA1c (%)	Comorbidity	Time since T2DM diagnosis (year)					
											1	2	3A	3B	4	5
Antonio Rodriguez-Poncelas ¹²	2013	Spain	Cross-sectional study	1145	134.5/77	0.3	0.1	0.1	7.3	CVD, PVD, Stroke	9.5	9.7	11.1	11	11.7	
Colman Siu Cheung Fung ¹³	2017	Hong Kong	Retrospective, Cohort Study	66,311	136.69/75.57	3.14	4.4	1.69	7.31	Depression	5.74	7.35	9.34		10.14	9.22
Marcello Tonelli ¹⁴	2019	Canada	Cross-sectional study	260,903	-	-	-	-	-	CVD, CAD, Stroke, PAD, Dementia, Depression	6.8	9.9	10.4	12.5	15.1	
Kaj Metsarinne ¹⁵	2015	Finnish	Cross-Sectional study	625	145.25/80	2.28	1.18	1.6	7.1	CVD, HT, Dyslipidemia	11.8	10	10.8		18.4	
Maria De La Luz Villeda-Torres ¹⁶	2018	Mexican	Cross-Sectional study	480	130.2/80.2	-	-	-	-	CVD	7.6	8.7	14.9		18.9	18.7
Jian-Jun Liu ¹⁷	2019	Sweden	Cross-sectional study	326	151.4/78.8	2.75	1.28	1.64	7.72	-	10.4	14.9	17.5		22	16.4
Kaifeng Guo ¹⁸	2016	China	Cross-Sectional study	3301	139.25/81.34	3.21	1.08	2.18	9.06	Neuropathy Anemia	8.29	11.24	11.67			
Qing-Lin Lou ¹⁹	2012	China	Cross-Sectional study	1521	129/77.1	2.87	1.21	1.47	7.56	CVD, PAD	7.9		9.6			-
A.Mantovani ²⁰	2018	Italy	Cross-Sectional study	923	141.5/80	2.45	1.04	1.71	9.65	HT, COPD, Neuropathy, PAD	9	10	17		15	
Antonio Rodriguez-Poncelas ²¹	2014	Spain	Cross-sectional study	1141	134.5/77	2.79	1.29	1.69	7.3	CVD	8.4		10.2			

ตารางที่ 1 (ต่อ)

Study Author	Year	Country	Study design	Sample size	SBP/DBP (mmHg)	LDL (mmol/L)	HDL (mmol/L)	Triglyceride (mmol/L)	HbA1c (%)	Comorbidity	Time since T2DM diagnosis (year)				
											1	2	3A	3B	4
Taiji Nagaoka ²²	2013	Japan	The Declaration of Helsinki	169	140.46/74.36	3.03	1.36	8.5	7.4	HT	8.4	12.9	9.6	-	-
Suma Vupputuri ²³	2014	Portland	A Retrospective cohort study	25,576	134	2.69	1.17	-	7.2	CVD, Heart Failure, Retinopathy, Neuropathy, Depression	4.9	7.1	8.7		
Roland F Dyck ²⁴	2012	Canada	Cross-sectional study	885	132.2/75.5	2.38	1.21	4.52	8.14	PVD, Stroke, CAD	9.3	12.3	14.3	20.1	
Masakazu Haneida ²⁵	2018	Japan	RUBY post marketing surveillance	11,677	-	-	-	-	7.51	HT, Renal Disease, Heart Disease, Dyslipidemia	5.6	7	8.97	10.54	13.78
Hiroyuki Ito ²⁶	2010	Japan	Cross-sectional study	1,197	128.5/74	2.8	1.5	-	6.8	HT, CVD, CAD, PVD	8.3	11.5			-
Won Jun Kim ²⁷	2012	Korea	Cross-Sectional study	269	134/79	2.53	1.1	1.57	7.53	-	6	10	15		
Jin Ook Chung ²⁸	2015	Korea	Cross-sectional	2,062	128.75/77.75	2.8	1.1	1.49	8.65	HT	4.7	12.1			

ตารางที่ 1 (ต่อ)

Study Author	Year	Country	Study design	Sample size	SBP/DBP (mmHg)	LDL (mmol/L)	HDL (mmol/L)	Triglyceride (mmol/L)	HbA1c (%)	Comorbidity	Time since T2DM diagnosis (year)				
											1	2	3A	3B	4
Alok Raghav ²⁹	2018	India	Observational Analytic Study	355	157/94.26	2.41	1.29	-	8.18	-	7.12	7.7	8.15	8.91	
Kentaro Tanaka ³⁰	2011	Japan	Cross-Sectional study	1,493	132.2/72.4	2.77	1.33	2	-	HT, Hyperlipidemia, Retinopathy, CHD, Stroke,	16.6	16.4	18.4	24	24.9
Keitaro Yokoyama ³¹	2012	Japan	Cross-Sectional study	410	-	-	-	-	-	-	5	10	11	11	16
Antonio Rodriguez-Poncelas ³²	2016	Spain	Cross-sectional study	28,344	134.9/76.4	-	-	-	7.4	CVD, CHD, Stroke, HT	6.8		8.2	9	9.7
Xuehong Dong ³³	2014	China	Cross-sectional study	448	126.5/73.5	2.39	1.12	1.72	9.15	-	5	7	-	-	-
Xue Sun ³⁴	2017	China	Cross-sectional study	1,401	146.4/82.3	2.8	1.15	1.65	9.25	CHD, HT, Stroke	9.2		13.1		
Sandeep Dhindsa ³⁵	2015	USA	Retrospective chart review	293	-	-	-	-	7.1	HT	10		16		

อภิปรายผล

จากผลการทบทวนวรรณกรรมจำนวน 24 เรื่อง จากทั้งหมด 13 ประเทศ จำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 411,255 คน ระหว่างปี ค.ศ. 2009 - 2019 มีรูปแบบการศึกษา 7 รูปแบบ ได้แก่ Cross-sectional study, Retrospective population-based, Retrospective Cohort study, retrospective chart review, RUBY post marketing surveillance, Observational Analytic Study, the Declaration of Helsinki

ผลการศึกษาพบว่า ระยะเวลาของการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่จะเข้าสู่โรคไตเรื้อรังในระยะที่ 1 ใช้เวลา 7.5 ปี (95%CI = 6.73 - 8.28) เนื่องจากในระยะที่ 1 พบว่าไตมีขนาดและอัตราการกรองของไตเพิ่มขึ้น (renal hypertrophy และ glomerular hyperfiltration) เป็นระยะที่มี renal plasma flow เพิ่มขึ้น ตรวจพบ eGFR สูงขึ้นกว่าคนปกติ ร้อยละ 20.0 - 40.0 ในขณะที่ผู้ป่วยร้อยละ 25.0 - 40.0 อาจมี eGFR ปกติได้ ซึ่งอาจมีการตรวจพบโปรตีนไข่ขาวรั่วในปีสภาวะเป็นครั้งแรก และอาจมีภาวะความดันโลหิตสูง³⁶ รวมถึงยังไม่แสดงความผิดปกติและไม่ปรากฏอาการในระยะนี้³⁷ สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Alok Raghav และคณะ²⁹ พบว่า ระยะเวลาของการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่จะเข้าสู่โรคไตเรื้อรังในระยะที่ 1 ใช้เวลา 7.12 ปี (95%CI = 6.49 - 7.75) และ Maria De La Luz Villela-Torres และคณะ¹⁶ พบว่า ระยะเวลาของการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่จะเข้าสู่โรคไตเรื้อรังในระยะที่ 1 ใช้เวลา 7.60 ปี (95%CI = 6.12 - 9.08) นอกจากนี้ จากการศึกษาของ ทวี ศิลารักษ์ และคณะ³⁸ พบว่า ปัจจัยที่ทำนายการเกิดโรคไตเรื้อรัง ประกอบด้วย การใช้ยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ การบริโภคอาหารหวาน มัน เค็ม การเข้ายาสมนไพร การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด โรคหัวใจในระบบทางเดินปัสสาวะ และการสูบบุหรี่

จากการทบทวนวรรณกรรมระยะเวลาของการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่จะเข้าสู่โรคไตเรื้อรังในระยะที่ 2 ใช้เวลา 9.73 ปี (95%CI = 8.73 - 10.73) เนื่องจากในระยะนี้การทำงานของไตยังไม่ลดลงมากพอที่จะเกิดการเสียสมดุลของน้ำและเกลือแร่ตลอดจนการกำจัดของเสียยังคงเพียงพออยู่³⁶ และตรวจพบ normoalbuminuria ซึ่งไตเริ่มมีการเปลี่ยนแปลงด้านพยาธิสภาพ เริ่มมีการหนาตัวของ glomerular basement - membrane (GBM)³⁹ ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมักไม่มีการผิดปกติใดๆ ทำให้ผู้ป่วยอาจไม่ทราบว่าตนเองมีโรคไตถ้าไม่เคยได้รับการตรวจเพิ่มเติมทางด้านโรคไตมาก่อนหรืออาจถูกบดบังด้วยอาการของโรคประจำตัวที่ผู้ป่วยเคยทราบอยู่ก่อนแล้ว เช่น โรคความดันโลหิตสูง³⁶ สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Antonio Rodriguez-Poncelas และคณะ¹² พบว่า ระยะเวลาของการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่จะเข้าสู่โรคไตเรื้อรังในระยะที่ 2 ใช้เวลา 9.70 ปี (95%CI = 8.00 - 11.40) นอกจากนี้ จากการศึกษาของพัชราภรณ์ ไชยสังข์ และคณะ⁴⁰ พบว่า ปัจจัยที่เป็นตัวทำนายโรคไตเรื้อรังของผู้ป่วยโรคเรื้อรังในชุมชนคือ รับประทานยามากกว่า 10 เม็ดต่อวัน กลุ่มอายุ 51-60 ปี และความเครียด

จากการทบทวนวรรณกรรมระยะเวลาของการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่จะเข้าสู่โรคไตเรื้อรังในระยะที่ 3 ใช้เวลา 12.08 ปี (95%CI = 10.09 - 14.07) เนื่องมาจากในระยะนี้มีการตรวจพบ microalbuminuria มีโปรตีนไข่ขาวรั่วในปีสภาวะระหว่าง 30-300 มิลลิกรัมต่อวัน³⁹ ได้ไม่สามารถปรับสมดุลของน้ำ ของเสีย ทำให้มีอาการแสดงต่างๆ เช่น อาการบวม, metabolic acidosis, hypercalcemia³ และมีปัจจัยที่สำคัญ ได้แก่ อายุของผู้ป่วยที่เพิ่มขึ้น, ค่า BMI เพิ่มขึ้น, ค่าระดับความดันโลหิตสูง, HbA1c เกินเกณฑ์ (มากกว่า 6.5%), มีพฤติกรรมการสูบบุหรี่ ซึ่งเป็นปัจจัยที่ทำให้การทำงานของไตลดลง^{19,15} สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Antonio-Rodriguez

Poncelas และคณะ¹³ พบว่า ระยะเวลาของการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่จะเข้าสู่โรคไตเรื้อรังในระยะที่ 3 ใช้เวลา 11.10 ปี (95%CI = 9.66 - 12.54) นอกจากนี้ จากการศึกษาของเกศริน บุญรอด⁴¹ พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนระยะโรคไตวายเรื้อรังโรงพยาบาลไชยา จังหวัดสุราษฎร์ธานี คือ ค่า Hematocrit (HCT) ระดับความดันซิสโตลิก (SBP) และระดับ Hemoglobin A1C (HbA1C)

จากการทบทวนวรรณกรรมระยะเวลาของการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่จะเข้าสู่โรคไตเรื้อรังในระยะที่ 4-5 ใช้เวลา 17.08 ปี (95%CI = 13.31 - 20.80) เนื่องจากในระยะนี้การทำงานของไตเสื่อมลง ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานมานานหลายสิบปีหรือผู้ที่ควบคุมเบาหวาน ได้ไม่ดี เนื้อไตจะถูกทำลายไปเรื่อยๆ ซึ่งเห็นได้จากการตรวจพบโปรตีนรั่วออกมาในปัสสาวะมากกว่า 300 มิลลิกรัมต่อวัน⁴² การดูดกลับของโซเดียมและน้ำบริเวณหลอดเลือดฝอยไตส่วนต้นมากขึ้นและส่วนท้ายน้อยลง ทำให้หลอดเลือดแดงฝอยขาเข้าขยายตัว ส่งผลให้ปริมาณเลือดมาเลี้ยงไตและแรงดันในกรวยไตเพิ่มขึ้นการทำงานของไตลดลงหากไม่ได้ควบคุมระดับน้ำตาล หรือความดันโลหิตให้ตีค่าอัตราการกรองของไตจะลดลงเฉลี่ยปีละ 10-12 มิลลิลิตรต่อนาที เกิดการเสื่อมของไตและพบภาวะยูรีเมีย (Uremia) ได้ระยะนี้^{39,43} สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Jian-jun Liu และคณะ¹⁷ พบว่า ระยะเวลาของการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่จะเข้าสู่โรคไตเรื้อรังในระยะที่ 4-5 ใช้เวลา 16.40 ปี (95%CI = 12.39 - 20.41) และ Sandeep Dhindsa และคณะ³⁵ พบว่า ระยะเวลาของการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่จะเข้าสู่โรคไตเรื้อรังในระยะที่ 4-5 ใช้เวลา 18.00 ปี (95%CI = 14.67 - 21.33) นอกจากนี้ จากการศึกษาของณิษานันท์ วงษ์ประกอบ⁴⁴ พบว่า ปัจจัยทำนายการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยเบาหวานและความดันโลหิตสูง คือ การควบคุมระดับน้ำตาลสะสม HbA1C ไม่ได้ การรับประทานอาหารที่มีไขมันสูง Diastolic

blood pressure สูง Triglyceride สูง และ LDL-Cholesterol สูง

สรุปผล

ผลจากการทบทวนวรรณกรรมผลของระยะเวลาของการเป็นโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานชนิดที่ 2 สรุปได้ว่า ระยะเวลาของการเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 เมื่อเข้าสู่โรคไตเรื้อรังในระยะที่ 1 ใช้เวลา 7.5 ปี ระยะที่ 2 ใช้เวลา 9.73 ปี ระยะที่ 3 ใช้เวลา 12.08 ปี และระยะที่ 4-5 ใช้เวลา 17.08 ปี

ข้อเสนอแนะ

หน่วยงานทางด้านสาธารณสุขที่เกี่ยวข้องควรมีการอบรมให้ความรู้เกี่ยวกับความรุนแรงของโรคเบาหวานเมื่อเข้าสู่โรคไตเรื้อรังในแต่ละระยะเพื่อเป็นแนวทางในการป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนของตนเอง และควรมีการติดตามประเมินอัตราการกรองของไตเป็นระยะๆ เพื่อติดตามการเสื่อมลงของไต ตรวจติดตามระดับโพแทสเซียมในเลือด การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอย่างสม่ำเสมอในระหว่างการรักษา นอกจากนี้ เพื่อการชะลอไตเสื่อมผู้ป่วยควรงดการสูบบุหรี่ ออกกำลังกาย ควบคุมการรับประทานอาหารที่มีโปรตีนสูง และมีรสหวาน/เค็ม/มัน

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณงานวิจัยทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ ที่เกี่ยวข้องกับระยะเวลาการเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 เมื่อเข้าสู่ภาวะไตเรื้อรังในแต่ละระยะโดยที่ผู้วิจัยได้นำมาใช้ในการศึกษาทบทวนวรรณกรรม ประกอบการศึกษาวิจัยในครั้งนี้จนประสบผลสำเร็จเป็นอย่างดี ท้ายที่สุดขอขอบคุณสาขาวิชาสาธารณสุขศาสตร์ คณะวิทยาการสุขภาพและการกีฬา มหาวิทยาลัยทักษิณที่ทำให้ผู้วิจัยได้พัฒนาศักยภาพในการสืบค้นข้อมูล การทบทวนวรรณกรรม การอ่านและกระบวนการในการทำงานวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. National Institutes of Health. USRDS Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. United States of America: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases United States; 2018.
2. Ram Rangsin. An Assessment on Quality of Care among Patients Diagnosed with Type 2 Diabetes and Hypertension Visiting Hospitals of Ministry of Public Health and Bangkok Metropolitan Administration in Thailand. Thailand: Phramongkutklao College of Medicine; 2012.
3. Sisidhorn Chidnayee. The Nursing Care of Chronic Renal Failure Patients after Hemodialysis. Thailand: Praboromarajchanok Institute of Health Workforce Development Nonthaburi; 2007.
4. Sapon Mekthon. The tendency of Thai people with chronic kidney disease is increasing. Ministry of Public Health accelerated the growth of kidney degene. Ration clinic in Hospital nationwide. [Internet], 2017 [cited 2014 Sep 9]. Available from: <https://www.hfocus.org/content/2017/08/14351>.
5. Department of disease control Ministry of public health. Operation Manual for Chronic Kidney Reduction (CKD) in diabetes and hypertension patients. Bangkok: Office of Printing Service The War Veterans Organization of Thailand Under Royal Patronage of His Majesty the King; 2016.
6. Pugh-Clarke K, Naish PF, Mercer TM. Quality of life in chronic kidney disease. *J Ren Care* 2006;32:167-71.
7. Chatchalit Rattarasarn. Current situation and cooperation for diabetes care reform in Thailand. Bangkok: Novo Nordisk Pharma (Thailand) Ltd; 2017.
8. Rettig RA, Norris K, Nissenson AR. Chronic kidney disease in the United States: a public policy imperative. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1902-10.
9. Sureeporn Konlaeaid. Clinical practice guidelines for prevention, treatment of complications from diabetes (eyes, kidneys, feet). Bangkok: O-Wit Thailand Co., Ltd.; 2010.
10. The Nephrology Society of Thailand. Hemodialysis and treatment guide Plasma filtration for kidney disease patients. Bangkok: The Nephrology Society of Thailand; 2018.
11. Adjima Kanchanapa. Diabetic nephropathy and how to check. *R&D Newsletter* 2015;22:22-4.
12. Rodriguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol* 2013;14:46.
13. Fung CS, Wan EY, Chan AK, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and urine albumin-to-creatinine ratio with incidence of cardiovascular diseases and mortality in chinese patients with type 2 diabetes mellitus-a population-based retrospective cohort study. *BMC Nephrol* 2017;18:47.

14. Tonelli M, Wiebe N, Richard JF, et al. Characteristics of Adults With Type 2 Diabetes Mellitus by Category of Chronic Kidney Disease and Presence of Cardiovascular Disease in Alberta Canada: A Cross-Sectional Study. *Canadian journal of kidney health and disease* 2019;6: 2054358119854113.
15. Metsarinne K, Broijersen A, Kantola I, et al. High prevalence of chronic kidney disease in Finnish patients with type 2 diabetes treated in primary care. *Prim Care Diabetes* 2015;9:31-8.
16. Villela-Torres ML, Higareda-Mendoza AE, Gomez-Garcia A, et al. Copeptin Plasma Levels are Associated with Decline of Renal Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Med Res* 2018;49:36-43.
17. Liu JJ, Liu S, Gurung RL, et al. Relationship Between Fasting Plasma Glucagon Level and Renal Function-A Cross-Sectional Study in Individuals With Type 2 Diabetes. *J Endocr Soc* 2019;3:273-83.
18. Guo K, Zhang L, Zhao F, et al. Prevalence of chronic kidney disease and associated factors in Chinese individuals with type 2 diabetes: Cross-sectional study. *J Diabetes Complications* 2016;30:803-10.
19. Lou, Q. L., Ouyang, X. J., Gu, L. B., et al. (2012). Chronic kidney disease and associated cardiovascular risk factors in chinese with type 2 diabetes. *Diabetes Metab J* 2012;36:433-42.
20. Mantovani A, Rigolon R, Turino T, et al. Association between decreasing estimated glomerular filtration rate and risk of cardiac conduction defects in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2018;44:473-81.
21. Rodriguez-Poncelas A, Coll-De Tuero G, Turro-Garriga O, et al. Impact of chronic kidney disease on the prevalence of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol* 2014;15:150.
22. Nagaoka T, Yoshida A. Relationship between retinal blood flow and renal function in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes care* 2013;36:957-61.
23. Vupputuri S, Kimes TM, Calloway MO, et al. The economic burden of progressive chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2014;28:10-6.
24. Dyck RF, Hayward MN, Harris SB, et al. Prevalence, determinants and co-morbidities of chronic kidney disease among First Nations adults with diabetes: results from the CIRCLE study. *BMC Nephrol* 2012;13:57.
25. Haneda M, Kadowaki T, Ito H, et al. Safety and Efficacy of Teneigliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Renal Function: Interim Report from Post-marketing Surveillance. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders* 2018;9:1083-97.

26. Ito H, Takeuchi Y, Ishida H, et al. High frequencies of diabetic micro- and macroangiopathies in patients with type 2 diabetes mellitus with decreased estimated glomerular filtration rate and normoalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1161-7.
27. Kim WJ, Park CY, Lee KB, et al. Serum 1,5-anhydroglucitol concentrations are a reliable index of glycemic control in type 2 diabetes with mild or moderate renal dysfunction. *Diabetes care* 2012;35:281-6.
28. Chung JO, Cho DH, Chung DJ, et al. Relationship between serum C-peptide level and diabetic retinopathy according to estimated glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2015;29:350-5.
29. Raghav A, Ahmad J, Noor S, et al. Glycated albumin and the risk of chronic kidney disease in subjects with Type 2 Diabetes: A study in North Indian Population. *Diabetes Metab Syndr* 2018;12:381-5.
30. Tanaka K, Hara S, Kushiyama A, et al. Risk of macrovascular disease stratified by stage of chronic kidney disease in type 2 diabetic patients: critical level of the estimated glomerular filtration rate and the significance of hyperuricemia. *Clin Exp Nephrol* 2011;15:391-7.
31. Yokoyama K, Nakashima A, Urashima M, et al. Interactions between serum vitamin D levels and vitamin D receptor gene FokI polymorphisms for renal function in patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2012;7:e51171.
32. Rodriguez-Poncelas A, Mundet-Tuduri X, Miravet-Jimenez S, et al. Chronic Kidney Disease and Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS One* 2016;11:e0149448.
33. Dong X, Wu D, Jia C, et al. Low ankle-brachial index is associated with early-stage chronic kidney disease in type 2 diabetic patients independent of albuminuria. *PLoS One* 2014;9:e10964.
34. Sun X, He J, Ji XL, et al. Association of Chronic Kidney Disease with Coronary Heart Disease and Stroke Risks in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: An Observational Cross-sectional Study in Hangzhou, China. *Chinese medical journal* 2017;130:57-63.
35. Dhindsa S, Reddy A, Karam JS, et al. Prevalence of subnormal testosterone concentrations in men with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Eur J Endocrinol* 2015;173:359-66.
36. Thananda Trakarnvanich, Ornatcha Sirimongkolchaiyakul. Guide for citizens How to prevent kidney failure. Bangkok: B.N.S. Advance Ltd., Part; 2014.
37. Philip McFarlane, P., Cherney, D., Gilbert, R. E., & Senior, P.. Chronic kidney disease in diabetes. *Canadian journal of diabetes* 2018;42:S201-S209.
38. Tawee Silarak. Predictive Factors of Chronic Kidney Disease in Patients with Diabetes Mellitus at Sisaket Province. *Songklanagarind Journal of Nursing* 2020;40:109-121.

39. Warangkana pichaiwong. Diabetic nephropathy. Journal of the Department of Medical Services 2015;40:20-25.
40. Phatcharaphan Chaiyasung. Factors Predicting Chronic Kidney Disease of Patients with Chronic Disease in the Community. J Prapokklao Hosp Clin Med Educat Center 2018;35:128-139.
41. Ketsarin Bunrod. Factor association for changing stage in Chronic Kidney Disease, Chaiya Hospital, Surat-Thani. Reg 11 Med J 2019;33:367-78.
42. Tanyarat Teerapornlertratt. Kidney Medicine textbook 1. Bangkok: Department of Internal Medicine Faculty of Medicine Siriraj Hospital Mahidol University; 2012.
43. Chonlatip Pongsakul. The concept of kidney degeneration. Khon kaen: Khon kaen university; 2542.
44. Nitchakan Wongprakob. Predictive Factors of Chronic Kidney Disease in Patients with Diabetes Mellitus and Hypertension. The Journal of Baromarajonani College of Nursing, Nakhonratchasima 2017;23: 95-139.