

บทความพิเศษ

Review article

ภาวะดื้ออินซูลินกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1

นพดล เกียรติศิริโรจน์ พ.บ. ปร.ด.*

รติกร พรอนวงค์ พ.ย.ม.*

เพชร รอดอารีย์ พ.บ.**

วันรับ:	29 ม.ค. 2567
วันแก้ไข:	11 ธ.ค. 2568
วันตอบรับ:	19 ธ.ค. 2568

* หน่วยต่อมไร้ท่อและเมแทบอลิซึม สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

** สาขาวิชาโรคต่อมไร้ท่อและเมแทบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

ติดต่อผู้เขียน: นพดล เกียรติศิริโรจน์ Email: noppadol.k@psu.ac.th

บทคัดย่อ

ภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 หรือ double diabetes กำลังได้รับความสนใจมากขึ้นเนื่องจากสถานการณ์ของโรคอ้วนที่เพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ความสำคัญในเรื่องนี้คือ การที่ภาวะดื้ออินซูลินสามารถเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือด แม้ว่าระดับน้ำตาลจะได้รับการควบคุมให้ดีแล้วก็ตาม แสดงให้เห็นว่า ภาวะดื้ออินซูลินเป็นสิ่งที่เพิ่มความเสี่ยงของโรคหัวใจหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 การวินิจฉัยภาวะ double diabetes นั้น ยังไม่มีการตกลงเกณฑ์การวินิจฉัยในปัจจุบัน ในอดีตเคยมีความพยายามในการใช้การมีเบาหวานชนิดที่ 1 ร่วมกับประวัติครอบครัวญาติสายตรงเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 หรือมีภาวะ metabolic syndrome มาเป็นเกณฑ์วินิจฉัยภาวะ double diabetes แต่ทั้งสองเกณฑ์ก็ยังมีข้อจำกัด ในบทความนี้ คณะผู้แต่งได้สรุปความเป็นมาของคำว่า double diabetes รวมถึงความพยายามในการหาเครื่องมือในการวินิจฉัย โดยเฉพาะการใช้ค่า estimated glucose disposal rate เข้ามาช่วยประเมินภาวะดื้ออินซูลินโดยตรง การจัดการภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 เป็นเรื่องท้าทาย เพราะการให้อินซูลินทางใต้ผิวหนังในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อาจส่งผลต่อภาวะดื้ออินซูลิน นอกจากนี้ ความกลัวต่อภาวะน้ำตาลต่ำอาจทำให้ผู้ป่วยปรับตัวโดยการกินมากขึ้นหรือหลีกเลี่ยงการออกกำลังกาย การใช้ยากลุ่มอื่นที่ไม่ใช่อินซูลิน ได้แก่ ยากลุ่ม sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors หรือ glucagon-like peptide-1 receptor agonists เพื่อช่วยลดน้ำหนักและระดับน้ำตาล อาจมีบทบาทในการรักษาภาวะ double diabetes ในอนาคต

คำสำคัญ: เบาหวานชนิดที่ 1; ภาวะดื้ออินซูลิน; ภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือด; เบาหวานลูกผสม

บทนำ

ภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 กำลังได้รับความสนใจมากขึ้นเนื่องจากสถานการณ์ของโรคอ้วนที่เพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งเปลี่ยนภูมิทัศน์ของโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ในอดีตที่ผู้ป่วยมักมีน้ำหนักตัวอยู่ในเกณฑ์ปกติหรือน้อยกว่าเกณฑ์ ความสำคัญในเรื่องนี้คือการที่ภาวะดื้ออินซูลินสามารถเพิ่มความเสี่ยง

ต่อภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือด แม้ว่าระดับน้ำตาลจะได้รับการควบคุมให้ดีแล้วก็ตาม ด้วยองค์ความรู้ในปัจจุบันทำให้เกิดความพยายามที่จะมองโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ที่มีภาวะอินซูลินร่วมให้เป็นโรคเบาหวานลูกผสมที่แตกต่างจากเบาหวานชนิดที่ 1 ทั่วไป โดยในบทความนี้จะเรียกว่า double diabetes

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมองค์ความรู้ ตั้งแต่ที่ต้นกำเนิดและการวินิจฉัย ความเสี่ยงของภาวะแทรกซ้อนที่เพิ่มมากขึ้น ขนาดของปัญหาในระดับนานาชาติและของประเทศไทย พยาธิกำเนิดและแนวทางการรักษา double diabetes

ความเป็นมาและการวินิจฉัย Double Diabetes

คำว่า double diabetes ถูกเสนอครั้งแรกในปี ค.ศ. 1991 โดย Teupe และ Bergis⁽¹⁾ ซึ่งใช้เรียกผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่มีประวัติครอบครัวสายตรงเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 และควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดี โดยต้องใช้ขนาดของอินซูลินสูง และมีน้ำหนักตัวมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีประวัติครอบครัวสายตรงเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 หลังจากนั้นการศึกษาขนาดใหญ่สองการศึกษาได้แก่ Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane) และ Diabetes Control and Complication study (DCCT) รวบรวมผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 จำนวน 1,860 คน และ 582 คน ตามลำดับ พบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 มีแนวโน้มที่จะมีน้ำหนักตัวและความต้องการขนาดยาอินซูลินที่สูงกว่า รวมถึงระดับไขมันในเลือดที่แย่กว่ากลุ่มที่ไม่มีประวัติครอบครัว ซึ่งสะท้อนถึงภาวะดื้ออินซูลิน^(2,3) อย่างไรก็ตามการใช้เพียงประวัติครอบครัวสายตรงเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 เพียงอย่างเดียวนั้น ไม่เพียงพอที่จะใช้วินิจฉัยภาวะ double diabetes เนื่องจากผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติครอบครัวสายตรงเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ก็สามารถพัฒนากลายเป็น double diabetes ได้ นอกจากนี้ความสัมพันธ์ระหว่างประวัติครอบครัวสายตรงเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ-หลอดเลือดนั้นยังไม่ชัดเจน^(4,5)

ความพยายามที่จะหาปัจจัยในการวินิจฉัยภาวะ double diabetes ในระยะต่อมา ได้ใช้ metabolic syndrome เข้ามาแทนประวัติครอบครัวเบาหวานชนิดที่ 2 เหตุผลหลักคือผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่มีภาวะ metabolic syndrome มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจหลอดเลือดสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ⁽⁶⁻⁸⁾ แต่การใช้ภาวะ metabolic syndrome

ในการวินิจฉัยก็ยังมีข้อจำกัดที่สำคัญคือ การลดทั้งน้ำหนัก ความดันโลหิต และระดับไขมันในเลือด ให้ลงมาต่ำกว่าเกณฑ์การวินิจฉัยทั้งหมดนั้นรวมถึงการติดตามผลการรักษาภาวะ double diabetes ว่าดีขึ้นหรือไม่ทำได้ยาก แม้ว่าจะให้การรักษาอย่างเหมาะสมแล้ว ซึ่งอาจสร้างความกังวลและทำให้ผู้ป่วยสูญเสียกำลังใจได้

ในปี ค.ศ. 2000 William และคณะ⁽⁹⁾ ได้คิดค้นสูตรคำนวณภาวะดื้ออินซูลินทดแทนการทำ hyperinsulinaemic euglycaemic clamp จากผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 จำนวน 24 คน ในการศึกษา Pittsburgh EDC study เป็นครั้งแรก โดยเรียกค่านี้ว่า estimated glucose disposal rate (eGDR) ซึ่งสามารถคำนวณด้วยสูตรดังแสดง:

$$eGDR = 24.31 - (12.22 \times WHR) - (3.29 \times HTN) - (0.57 \times HbA1c) \text{ หรือ}$$

$$eGDR = 21.16 - (0.09 \times WC) - (3.41 \times HTN) - (0.55 \times HbA1c) \text{ หรือ}$$

$$eGDR = 19.02 - (0.22 \times BMI) - (3.26 \times HTN) - (0.61 \times HbA1c)$$

โดย WHR หมายถึง waist-hip-ratio, WC หมายถึง waist circumference (cm), HTN หมายถึง ความดันโลหิตมากกว่า/เท่ากับ 140/90 mmHg หรือ กำลังได้รับยาลดความดันโลหิต และ HbA1c หมายถึง Haemoglobin A1c (%)^(10,11)

เนื่องจากสูตรดังกล่าวถูกคิดค้นขึ้นจากการเปรียบเทียบกับ hyperinsulinaemic euglycaemic clamp ค่าความดื้ออินซูลินที่ได้จากสูตรจึงมีหน่วยเป็น มก./กก./นาที เช่นเดียวกับ glucose disposal rate ที่ได้จากการทำ clamp โดยจากสูตรการคำนวณจะเห็นได้ว่าการใช้ค่า body mass index (BMI) แทนค่าในสูตรสามารถทำได้ง่ายในเวชปฏิบัติทั่วไป

จากสูตรคำนวณจะเห็นได้ว่า eGDR มีความคล้ายคลึงกับภาวะ metabolic syndrome กล่าวคือใช้องค์ประกอบทั้งความอ้วน ความดันโลหิตและระดับน้ำตาลมาเป็นส่วนประกอบ แต่ค่า eGDR ซึ่งเป็นค่าต่อเนื่องนั้น สามารถใช้ในการติดตามการรักษาได้ต่างจากภาวะ metabolic

syndrome ที่เป็นค่าแบบ มี หรือ ไม่มี อย่างไรก็ตามการนำ eGDR มาใช้ในทางคลินิกในช่วงแรกนั้นยังไม่ได้แพร่หลาย เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาที่มากเพียงพอมารับรองประโยชน์ของการใช้ค่า eGDR ในการทำนายผลเสียภาวะแทรกซ้อนด้านหัวใจหลอดเลือด แม้ว่าจะมีข้อมูลที่แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างค่า eGDR กับภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 แล้วก็ตาม⁽¹²⁻¹⁵⁾ นอกจากนี้ยังมีข้อพึงระวังว่า eGDR ในแต่ละเชื้อชาติอาจมีค่าที่แตกต่างกัน หลังจากการคิดค้นสูตรคำนวณ eGDR Cleland และคณะ⁽¹⁶⁾ จึงเสนอให้ใช้ค่า eGDR เป็นหนึ่งในลักษณะของภาวะ Double Diabetes (ตารางที่ 1)

จนกระทั่งในปี ค.ศ. 2018 Nystrom และคณะ⁽¹¹⁾ ได้แสดงให้เห็นถึงความสามารถของค่า eGDR เป็นครั้งแรกในการทำนายอัตราการตายในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 จำนวนกว่า 17,050 ราย จากฐานข้อมูลระดับชาติของประเทศสวีเดนโดยผู้ป่วยที่มีค่า eGDR ต่ำจะมีอัตราการเสียชีวิตมากขึ้น และยิ่งไปกว่านั้น ผู้ป่วยที่มีค่า eGDR มากกว่าหรือเท่ากับ 8 มีอัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างจากประชากรทั่วไป การศึกษานี้เองที่มีอิทธิพลสำคัญต่อการศึกษานี้ๆ ในเวลาต่อมา นอกจากนี้ ผู้อ่านควรทราบว่ายังมีสูตรสำหรับคำนวณค่าความต้ออินซูลินที่พัฒนาขึ้นจากการศึกษาอื่น ได้แก่ SEARCH⁽¹⁹⁾ และ CACTI⁽²⁰⁾ ซึ่งคิดสูตรโดยใช้ hyperinsulinaemic euglycaemic clamp เช่น

เดียวกันกับค่า eGDR ที่ได้มาจากการศึกษา Pittsburgh EDC⁽¹⁰⁾ โดยปัจจัยที่ใช้ในการคำนวณ และสูตรคำนวณมีความแตกต่างกันขึ้นอยู่กับแต่ละการศึกษา ดังแสดง:

$$eGDR = 21.16 - (0.09 \times WC, \text{ cm}) - (3.41 \times \text{HTN, yes}) - (0.55 \times \text{HbA1c, \%})$$

$$eIS\text{-SEARCH} = \exp[4.64725 - (0.02032 \times WC, \text{ cm}) - (0.09779 \times \text{HbA1c, \%}) - (0.00235 \times \text{TG, mg/dl})]$$

$$eIS\text{-CACTI} = \exp[4.01299 - 1075 \times WC, \text{ cm} - (1.05819 \times \text{insulin dose, daily units/kg}) - (0.00354 \times \text{TG, mg/dl}) - (0.00802 \times \text{DBP, mmHg})]$$

โดย eGDR หมายถึง estimated glucose disposal rate, eIS หมายถึง estimated insulin sensitivity, exp หมายถึง exponential, WC หมายถึง waist circumference, HTN หมายถึง hypertension, TG หมายถึง triglyceride, DBP หมายถึง diastolic blood pressure

สังเกตได้ว่าสูตรคำนวณค่าความต้ออินซูลินที่ได้จากการศึกษา SEARCH และ CACTI นั้น มีการใส่ตัวแปรเพิ่มเติม เช่น ค่าไตรกลีเซอไรด์ ปริมาณอินซูลินที่ใช้ในแต่ละวัน หรือ ความดันโลหิตไดแอสโตลิก ซึ่งทำให้สูตรที่มีตัวแปรในสมการมากขึ้น ย่อมมีความแม่นยำในการทำนายภาวะต้ออินซูลินเพิ่มขึ้น แลกมากกับความยุ่งยากใน

ตารางที่ 1 ลักษณะสำคัญในการวินิจฉัยภาวะ Double Diabetes จาก 2 บทความทบทวนวรรณกรรม⁽¹⁷⁾

	Pozzilli และคณะ, 2007 ⁽¹⁸⁾	Cleland และคณะ, 2012 ⁽¹⁶⁾
	ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่มีลักษณะดังต่อไปนี้	
ประวัติครอบครัวเบาหวาน	มีประวัติครอบครัวเบาหวานชนิดที่ 1 หรือ 2	มีประวัติครอบครัวเบาหวานชนิดที่ 2
ภาวะอ้วน หรือ Metabolic syndrome	มีความดันโลหิตสูง BMI > 30 kg/m ² ระดับคอเลสเตอรอลสูง	มีความดันโลหิตสูง น้ำหนักเพิ่มขึ้นมากหลังจากได้อินซูลิน ระดับ high-density lipoprotein ต่ำ
ลักษณะของภาวะต้ออินซูลินหรือการตรวจแอนติบอดี การเกิดภาวะเลือดเป็นกรด	ตรวจพบระดับแอนติบอดีที่เกี่ยวข้องกับเบาหวานชนิดที่ 1 ต่ำ หรือ ตรวจไม่พบ มักไม่เกิดภาวะเลือดเป็นกรด	มีภาวะต้ออินซูลิน จากการคำนวณ estimated glucose disposal rate ใช้ขนาดของอินซูลินสูง

ภาวะดื้ออินซูลินกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1

การคำนวณ⁽²⁰⁾ อย่างไรก็ดี เมื่อเปรียบเทียบความสามารถในการทำนายความเสี่ยงของโรคหัวใจหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ทั้งค่า eIS-CAC²¹ หรือ eGDR มีประสิทธิภาพที่ดีในการทำนายความเสี่ยงได้ทั้งคู่ และดูเหมือนว่าค่า eGDR นั้นมีประสิทธิภาพที่ดีกว่า⁽²¹⁾

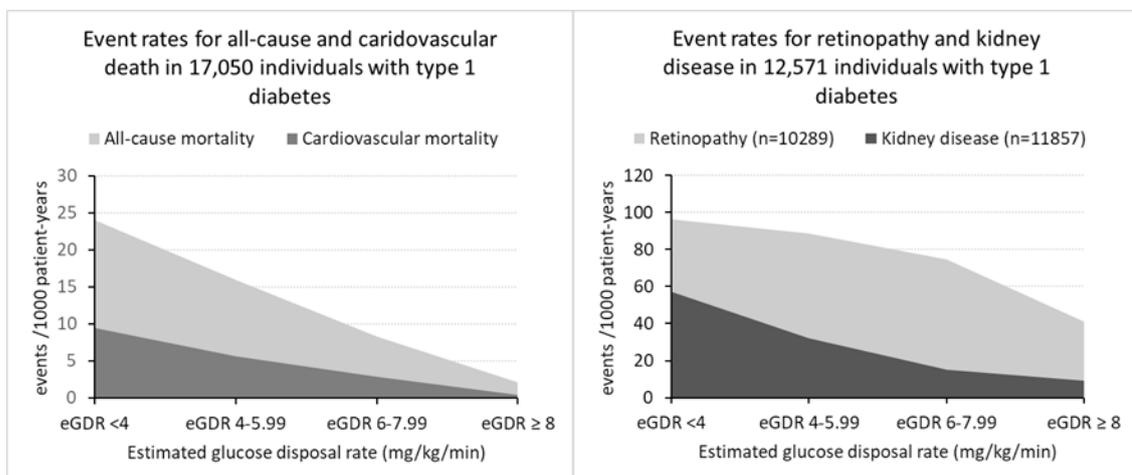
ภาวะดื้ออินซูลินกับภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1

ดังที่ได้กล่าวไปในข้างต้น การศึกษาขนาดใหญ่โดยใช้ฐานข้อมูลเบาหวาน Swedish national diabetes registry ในสวีเดน Nystrom และคณะ ติดตามผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่ได้รับการวินิจฉัยก่อนอายุ 30 ปี จำนวน 17,050 คน นาน 7.1 ปี (มัธยฐาน) ได้แสดงให้เห็นอัตราเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีค่า eGDR ต่ำกว่า 8 มก./กก./นาที โดยมีอัตราการตายจากทุกสาเหตุสูงขึ้นสำหรับผู้ป่วยที่มี eGDR 6.0–7.9, 4.0–5.9 และ <4 มก./กก./นาที เท่ากับ 1.73, 1.92 และ 2.78 เท่า ตามลำดับ และ อัตราตายที่มีสาเหตุจากโรคหัวใจหลอดเลือดเท่ากับ 2.17, 2.19 และ 3.07 เท่า ตามลำดับ⁽¹¹⁾ (ภาพที่ 1) ในส่วนของภาวะแทรกซ้อนทางตา (retinopathy) และไต (kidney disease) Linn และ Nystrom และคณะ รวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูล

Swedish national diabetes registry และ Swedish paediatric registry for diabetes ติดตามผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่ได้รับการวินิจฉัยก่อน อายุ 30 ปี และเป็นเบาหวานมานานเกิน 10 ปี จำนวน 12,571 คน นานประมาณ 5 ปี พบว่า อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางตาสำหรับผู้ป่วยที่มี eGDR 6.0–7.9, 4.0–5.9 และ <4 มก./กก./นาที เท่ากับ 1.29, 1.50 และ 1.74 เท่า และมีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตเท่ากับ 1.30, 1.58 และ 1.33 เท่า ตามลำดับ⁽²²⁾ (ภาพที่ 1) จากสองการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าภาวะดื้ออินซูลินซึ่งสะท้อนจากค่า eGDR ต่ำนั้น เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวานทั้งหลอดเลือดขนาดเล็กและขนาดใหญ่ได้อย่างชัดเจน

นอกจากนี้ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะดื้ออินซูลินกับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 นั้น อยู่นอกเหนือการควบคุมระดับน้ำตาล กล่าวคือ แม้ว่าผู้ป่วยสามารถการควบคุมระดับน้ำตาลได้ดีแล้ว แต่ผู้ป่วยมีลักษณะของภาวะดื้ออินซูลิน เช่น มีภาวะ metabolic syndrome ร่วมด้วย การเกิดภาวะแทรกซ้อนจะยังคงสูงกว่าผู้ที่ไม่มีความดื้ออินซูลิน⁽²³⁾ การศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ในประเทศอังกฤษ จำนวน

ภาพที่ 1 อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ในประชากรสวีเดน จำแนกตามค่า estimated glucose disposal rate (eGDR) ภาพซ้าย: อัตราตายจากทุกสาเหตุ และ อัตราตายจากโรคหัวใจหลอดเลือด ภาพขวา: อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางตาและทางไต (ภาพถูกสร้างขึ้นโดยใช้ข้อมูลจากการศึกษาของ Nystrom T และคณะ⁽¹¹⁾ และ Linn W และคณะ⁽²²⁾)



2,094 คน เพื่อสังเกตความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือด โดยนำภาวะดื้ออินซูลิน (วัดด้วยค่า eGDR) และ HbA1c เข้ามาประกอบกัน พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ eGDR ≥ 8 มก./กก./นาที จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่ำที่สุด ไม่ว่าจะระดับ HbA1c จะมีค่าเท่าไรก็ตาม ในขณะที่ผู้ที่มีระดับ eGDR ลดลงร่วมกับ HbA1c ที่สูงขึ้น จะยิ่งพบความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดแบบทบทวี (ภาพที่ 2)⁽²⁴⁾

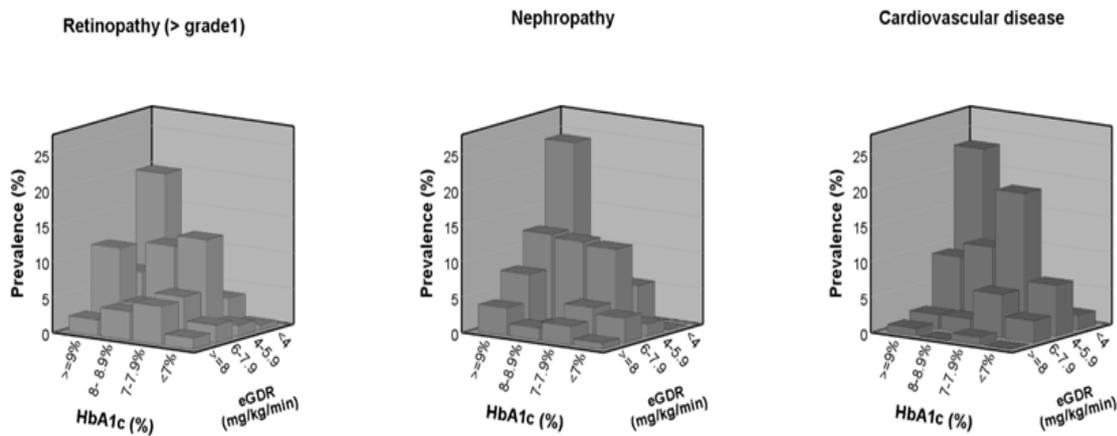
ด้วยเหตุนี้ภาวะดื้ออินซูลินจึงเป็นอีกปัจจัยสำคัญที่นอกเหนือจากระดับน้ำตาล (beyond glycaemic effect) ต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1^(25,26) ที่แพทย์ผู้รักษาจำเป็นต้องให้การดูแลควบคู่กัน

สถานการณ์ของ Double Diabetes ในระดับนานาชาติและประเทศไทย

การที่จะทราบจำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะ double diabetes ในปัจจุบันนั้น ยังคงเป็นเรื่องยากอันเนื่องมาจากคำจำกัดความหรือเกณฑ์การวินิจฉัยยังไม่ได้ถูกกำหนดขึ้น อย่างไรก็ตามก็ดีหากอาศัยเกณฑ์การวินิจฉัยเท่าที่มีการเสนอขึ้นได้แก่ภาวะอ้วน (BMI ≥ 30 kg/m²) metabolic syndrome หรือ

ใช้ค่า eGDR < 8 มก./กก./นาที ความชุกของ double diabetes อาจมีสัดส่วนสูงถึงร้อยละ 30-50⁽¹⁷⁾ ของจำนวนผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ทั้งหมด ทั้งนี้ความชุกที่เพิ่มมากขึ้นน่าจะเกี่ยวข้องกับสถานการณ์ความอ้วนที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้เช่นกัน จากการศึกษา Pittsburgh EDC ติดตามผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่ได้รับการวินิจฉัยก่อนอายุ 17 ปี จำนวน 658 คน นาน 18 ปี พบว่า จำนวนผู้ที่มีภาวะอ้วน (BMI ≥ 30 kg/m²) เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 3.4 เป็นร้อยละ 22.7 และภาวะน้ำหนักเกิน (BMI ≥ 25 to 29.9 kg/m²) เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 28.6 ในปี ค.ศ.1986-1988 เป็นร้อยละ 42 ในปี ค.ศ. 2004-2007⁽²⁷⁾ การเพิ่มขึ้นของภาวะอ้วนนั้นอาจแตกต่างออกไปในแต่ละพื้นที่และปีที่ทำการศึกษาด้วยด้วยเช่นกัน⁽²⁸⁾ ในประเทศไทย ความชุกของภาวะอ้วนในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่มีอายุมากกว่า 18 ปี จากฐานข้อมูลเครือข่ายบริบาลและการลงทะเบียนเบาหวานชนิดที่ 1 และเบาหวานวินิจฉัยก่อนอายุ 30 ปี Thai-Type 1 Diabetes and Diabetes diagnosed Age before 30 years Registry, Care and Network (TIDDAR-CN) มีสัดส่วนร้อยละ 28.7 ในปี ค.ศ. 2015-2016⁽²⁹⁾ ซึ่งใกล้เคียงกับสัดส่วนในอเมริกา (ร้อยละ 20 ในปี ค.ศ. 2016-2018)⁽³⁰⁾ และประเทศอังกฤษ

ภาพที่ 2 ความชุกของภาวะแทรกซ้อนทางตา ไต และหัวใจหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 จำแนกตามค่า eGDR และ HbA1c (n=2,094)



หมายเหตุ ภาพซ้าย, retinopathy grade>R1; ภาพกลาง, nephropathy; ภาพขวา, cardiovascular disease. *Nephropathy, n=1,270 ภาพจากนิพนธ์ต้นฉบับของ Helliwell และคณะ⁽²⁴⁾ ได้รับอนุญาตทางลิขสิทธิ์ตามข้อกำหนด CC-NY-NC 4.0

ภาวะดื้ออินซูลินกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1

(ร้อยละ 25.3 ในปี ค.ศ. 2019–2020: ข้อมูลจาก National Diabetes Audit, 2019–20, Type 1 Diabetes 2021) สะท้อนถึงความรุนแรงของสถานการณ์โรคอ้วน ในประชากรเบาหวานชนิดที่ 1 ของไทย และอาจหมายถึง โอกาสพบภาวะ double diabetes ที่สูงขึ้นด้วยเช่นเดียวกัน กับชาติตะวันตก

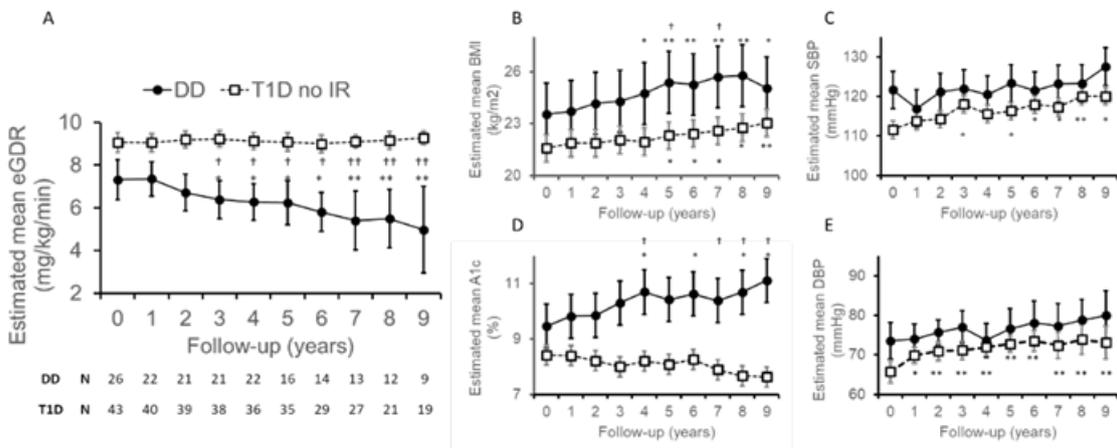
การศึกษาขนาดเล็กแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังในประเทศไทยได้แสดงให้เห็นถึงความชุกและธรรมชาติของภาวะ double diabetes ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 จำนวน 69 คน จากการศึกษานี้พบว่าร้อยละ 37.7 มีภาวะ double diabetes จำกัดความโดยใช้ค่า eGDR <8 มก./กก./นาที ในปีสุดท้ายของการติดตามการรักษา เมื่อติดตามผู้ป่วยย้อนหลัง 7.2 ปีมีฐาน พบว่าผู้ป่วยที่พัฒนาไปเป็น double diabetes นั้น มีแนวโน้มที่จะมีน้ำหนักมากกว่า และการควบคุมเบาหวานได้แยกว่ากลุ่มที่ยังคงเป็นเบาหวานชนิดที่ 1 และไม่มีภาวะดื้ออินซูลิน นอกจากนี้ภาวะดื้ออินซูลินยังมีแนวโน้มที่จะแยงเรื่อยๆ ควบคู่ไปกับน้ำหนักและระดับ HbA1c ที่เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนตลอดช่วงระยะเวลาการติดตามรักษา ในขณะที่

กลุ่มที่ยังคงเป็นเบาหวานชนิดที่ 1 และไม่มีภาวะดื้ออินซูลินนั้น มีการควบคุมระดับน้ำตาลที่ดีขึ้นโดยที่น้ำหนักเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย เน้นย้ำให้เห็นว่าการดำเนินโรคไปเป็นภาวะ double diabetes นั้นมีความสัมพันธ์ภาวะอ้วน และการระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1⁽³¹⁾ (ภาพที่ 3)

พยาธิกำเนิดของภาวะ double diabetes

กลไกการกำเนิดภาวะ double diabetes นั้น ยังไม่เป็นที่ทราบอย่างแน่ชัด แต่เชื่อว่าเป็นผลมาจากการมีปัจจัยเสี่ยงหลายอย่างร่วมกัน โดยผู้ป่วยอาจมีพันธุกรรมที่มีความเสี่ยงต่อทั้งภาวะเบาหวานชนิดที่ 1 และภาวะดื้ออินซูลินในคนๆ เดียวกัน หลังจากนั้นการมีพฤติกรรมที่เสี่ยงต่อภาวะอ้วนและกิจกรรมทางกายที่ลดลง^(32,33) ยิ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะดื้ออินซูลิน จนเมื่อเวลาผ่านไประยะหนึ่ง เบต้าเซลล์ของตับอ่อนถูกทำลายจากภูมิของร่างกายตนเอง ร่วมกับภาวะอ้วน/ดื้ออินซูลินที่เพิ่มสูงขึ้น ผู้ป่วยจึงกลายเป็น double diabetes ในที่สุด นอกจากนี้การฉีดยาอินซูลินได้ผิวหนังในผู้ป่วยเบาหวาน

ภาพที่ 3 การเปลี่ยนแปลงของ (A) ค่าความดื้ออินซูลินที่คำนวณได้จากสูตร eGDR (B) ดัชนีมวลกาย (C) ความดัน systolic (D) ระดับ HbA1c และ (E) ความดัน diastolic ในผู้ป่วย double diabetes (DD, n=43) และเบาหวานชนิดที่ 1 ที่ไม่มีภาวะดื้ออินซูลิน (T1D no IR, n=26)



*p <0.05, **p <0.001 นัยสำคัญทางสถิติเทียบกับค่าเริ่มต้นภายในกลุ่มเดียวกัน

†p <0.05, ††p <0.001 นัยสำคัญทางสถิติเทียบกันระหว่างกลุ่มในช่วงเวลาเดียวกัน

ภาพจากนิพนธ์ต้นฉบับของ ธนศ จิราวัฒน์วรกุล และคณะ⁽³¹⁾ ได้รับอนุญาตทางลิขสิทธิ์ตามข้อกำหนด CC-NY-NC 4.0

ชนิดที่ 1⁽³⁴⁻³⁶⁾ และการปรับตัวเนื่องจากความกลัวต่อภาวะน้ำตาลต่ำ เช่นการกินอาหารเพิ่มขึ้น หรือการหลีกเลี่ยงการออกกำลังกายก็สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะอ้วนและดื้ออินซูลินได้เช่นกัน^(37,38) (ภาพที่ 4)

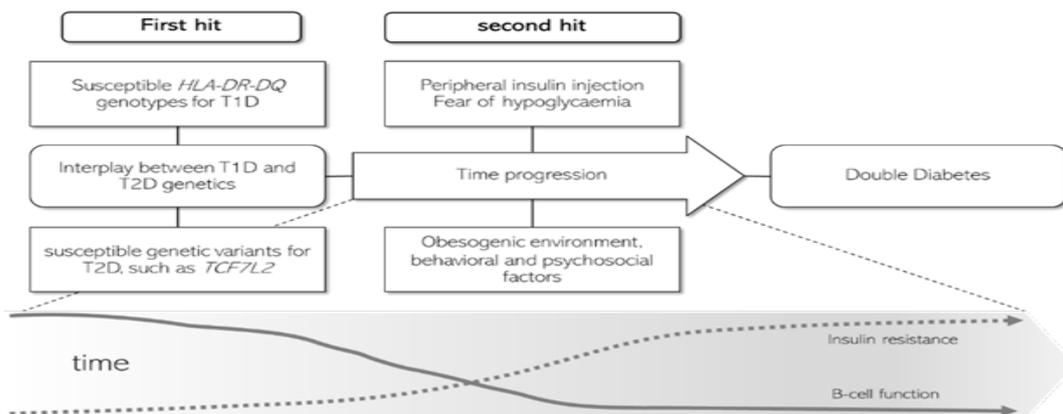
แนวทางการรักษา Double Diabetes

แม้ว่าจะยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบผลของการลดภาวะดื้ออินซูลินต่อความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 การวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลังโดยอาศัยข้อมูลจากการศึกษา DCCT/EDIC จำแนกผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 จำนวน 957 คน ว่าเป็นภาวะดื้ออินซูลิน (โดยใช้ค่า eGDR <5.6 มก./กก./นาที) ณ จุดที่เริ่มการศึกษาและที่ 12 ปีของการติดตาม แบ่งคนออกเป็น 4 กลุ่มได้แก่ กลุ่มที่ 1 ไม่มีภาวะดื้ออินซูลินทั้ง 2 ช่วงเวลา (SS group, n=669) กลุ่มที่ 2 เปลี่ยนจากไม่มีภาวะดื้ออินซูลินเป็นมีภาวะดื้ออินซูลิน (SR group, n=197) กลุ่มที่ 3 เปลี่ยนจากมีภาวะดื้ออินซูลินเป็นไม่มีภาวะดื้ออินซูลิน (RS group, n=42) และ กลุ่มที่ 4 มีภาวะดื้ออินซูลินทั้งสองช่วงเวลา (RR group, n=44) พบ

ว่าความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจหลอดเลือด ในกลุ่ม SR, RS และ RR สูงขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่ม SS โดยมีเท่ากับ 1.90, 2.27, และ 3.59 เท่า ตามลำดับ จากการศึกษาที่สะท้อนให้เห็นว่าหากผู้ที่ไม่มีภาวะดื้ออินซูลินกลายเป็นมีภาวะดื้ออินซูลินในเวลาต่อมาจะมีความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนมากกว่ากลุ่มที่ยังคงไม่มีภาวะดื้ออินซูลินทั้ง 2 ช่วงเวลา ในทางตรงกันข้าม ผู้ที่เคยมีภาวะดื้ออินซูลินแต่หากสามารถรักษาจนกลับมาเป็นไม่มีภาวะดื้ออินซูลินจะสามารถลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจหลอดเลือดได้เมื่อเทียบกับผู้ที่มีภาวะดื้ออินซูลินตลอด 2 ช่วงเวลา⁽³⁹⁾

แนวทางการรักษาภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 นั้น มีหลักการคือมุ่งเน้นไปที่การควบคุมน้ำหนักตัวและระดับน้ำตาลในเลือด การให้คำแนะนำในเรื่องอาหารและการออกกำลังกายโดยทั่วไปมีลักษณะไม่แตกต่างจากผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 แม้ในรายละเอียดจะมีจุดที่ต้องให้ความสนใจเป็นพิเศษ โดยเฉพาะเรื่องของการรับประทานอาหารจำพวกคาร์โบไฮเดรตและผลกระทบของการออกกำลังกายต่อระดับน้ำตาลไม่ว่าจะเป็นระดับน้ำตาลที่ลดลงใน aerobic exercise หรือ ที่เพิ่มขึ้นใน

ภาพที่ 4 พยาธิกำเนิดของภาวะ double diabetes



หมายเหตุ: เชื่อว่าปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมรวมถึงการฉีดอินซูลิน ส่งเสริมให้เกิดภาวะ double diabetes ร่วมกัน โดยการมีพันธุกรรมที่เสี่ยงต่อเบาหวานทั้งชนิดที่ 1 และ 2 ในคนเดียวกัน ถือเป็นกุญแจดอกแรก (first hit) หลังจากนั้นเมื่อเวลาผ่านไปอีกระยะหนึ่ง เบต้าเซลล์ของตับอ่อนถูกทำลายจากภูมิคุ้มกันของตนเอง ร่วมกับภาวะอ้วน/ดื้ออินซูลินที่เพิ่มสูงขึ้น ผู้ป่วยจึงกลายเป็น double diabetes ในที่สุด การฉีดอินซูลินได้ผิวหนังและการปรับตัวต่อภาวะน้ำตาลต่ำ เช่นการกินอาหารเพิ่มขึ้น หรือการหลีกเลี่ยงการออกกำลังกาย ยิ่งส่งเสริมให้เกิดภาวะอ้วนและดื้ออินซูลิน (T1D หมายถึง type 1 diabetes, T2D หมายถึง type 2 diabetes)

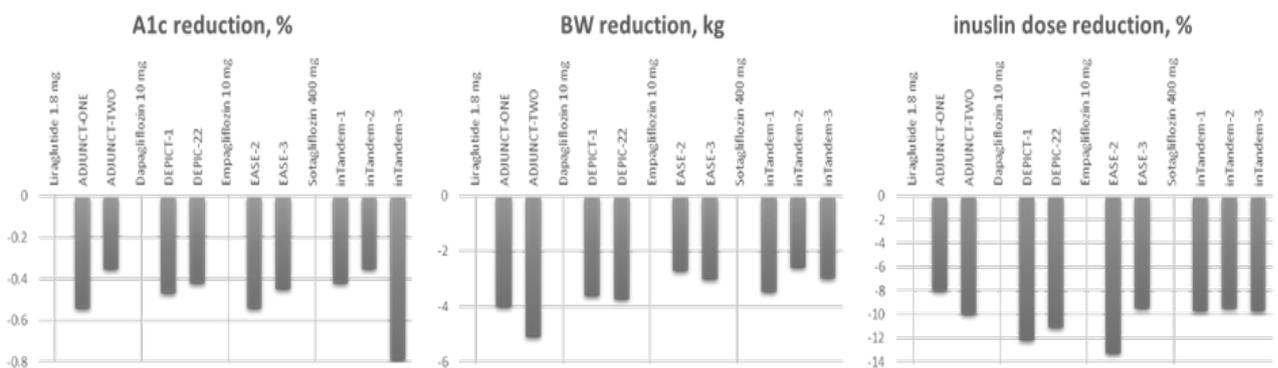
ภาวะดื้ออินซูลินกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1

anaerobic exercise^(40,41) สิ่งหนึ่งที่ควรระวังในเรื่องอาหารคือ ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งอาจเปลี่ยนการรับประทานอาหารไปเป็นไขมันเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลและน้ำหนักแบบคีโต (keto diet) แต่การรับประทานอาหารจำพวกไขมันโดยไม่คำนึงถึงปริมาณพลังงานทั้งหมดที่ได้รับในแต่ละวันอาจยังเพิ่มภาวะดื้ออินซูลินและส่งผลเสียต่อหัวใจหลอดเลือดได้⁽⁴²⁾ การรับประทานอาหารจึงยังแนะนำให้รับประทานอาหารครบ 5 หมู่ เน้นไปที่อาหารไม่แปรรูป และไขมันไม่อิ่มตัว เพิ่มการรับประทานอาหารที่มีเส้นใย ควบคุมไปกับการควบคุมพลังงานที่ได้ในแต่ละวัน ในส่วนของการออกกำลังกาย คำแนะนำคือให้ออกกำลังกายระดับกลางอย่างน้อย 150 นาทีต่อสัปดาห์ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่มีภาวะดื้ออินซูลินร่วม มักมีกิจกรรมทางกายน้อยและไม่กล้าออกกำลังกายเนื่องจากกลัวภาวะน้ำตาลต่ำ⁽³⁸⁾ การแนะนำให้ผู้ป่วยลุกขึ้นเดินบ่อยๆ ไม่นั่งนานจนเกินไป อาจมีประโยชน์ในแง่ของการลดระดับน้ำตาลและภาวะดื้ออินซูลินได้เช่นกัน⁽⁴³⁾ โดยการศึกษาที่ชื่อว่า the SIT-LESS ได้แสดงให้เห็นว่า การให้ผู้ป่วยลุกขึ้นเดินทุกๆ 30 นาที สามารถช่วยควบคุมระดับน้ำตาลได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มเปรียบเทียบ⁽⁴⁴⁾

การใช้ยาควบคุมระดับน้ำตาลที่ไม่ใช้อินซูลินเพื่อช่วยลดน้ำหนักในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่มีน้ำหนักเกิน อาจ

มีประโยชน์เช่นกัน ณ เวลาที่บทความนี้ถูกเขียนขึ้น metformin ยังคงเป็นเพียงยาตัวเดียวที่ได้รับอนุญาตให้ใช้ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ควบคู่ไปกับการใช้อินซูลิน อย่างไรก็ตามจากการศึกษา REMOVAL นั้นพบว่า ยา metformin สามารถลดระดับน้ำตาลและน้ำหนักได้เพียงเล็กน้อยเท่านั้น⁽⁴⁵⁾ ยากลุ่มอื่นๆ เช่น sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors หรือ glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists ซึ่งมีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักและระดับน้ำตาล ควบคู่ไปกับการลดขนาดยาอินซูลิน น่าจะเป็นทางเลือกที่ดีในการรักษาภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยกลุ่มนี้⁽⁴⁶⁾ จากการศึกษาแบบเปรียบเทียบขนาดใหญ่ พบว่าการใช้ยากลุ่ม GLP-1 receptor agonist ได้แก่ liraglutide ขนาด 1.2 มก. และ 1.8 มก.^(47, 48) หรือกลุ่ม SGLT2 inhibitor ได้แก่ dapagliflozin ขนาด 5 มก. และ 10 มก.^(49, 50) และ empagliflozin ขนาด 10 มก. และ 25 มก.⁽⁵¹⁾ หรือกลุ่ม SGLT1/2 inhibitor ได้แก่ sotagliflozin ขนาด 200 มก. และ 400 มก.⁽⁵²⁻⁵⁴⁾ ควบคู่ไปกับการใช้อินซูลิน สามารถช่วยลดระดับ HbA1c น้ำหนักและปริมาณอินซูลินที่ใช้ได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับยาหลอก แต่อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดเป็นกรด (ภาพที่ 5) อย่างไรก็ตามทั้งสองกลุ่มนี้ยังไม่ได้รับอนุญาตให้ใช้ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 เนื่องจาก

ภาพที่ 5 การศึกษาแบบ randomised control trial ขนาดใหญ่แสดงประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาล น้ำหนัก และขนาดยาอินซูลินของยากลุ่ม SGLT2 inhibitor และ GLP1 agonist ร่วมกับการใช้อินซูลินในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1



หมายเหตุ ประสิทธิภาพของยา liraglutide 1.8 มก. ที่ 24 สัปดาห์ (ADJUNCT-ONE และ ADJUNCT-TWO)^(47,48)

ยา dapagliflozin 10 มก. ที่ 24 สัปดาห์ (DEPICT-1 และ 2)^(49,50) ยา empagliflozin 10 มก. (EASE-2 และ 3) ที่ 26 สัปดาห์⁽⁵¹⁾ และยา sotagliflozin 400 มก. ที่ 24 สัปดาห์ (in Tandem 1 ถึง 3)⁽⁵²⁻⁵⁴⁾

ข้อมูลเรื่องของประโยชน์และความปลอดภัยยังไม่เพียงพอ ซึ่งต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

วิจารณ์

ภาวะดื้ออินซูลินเป็นอีกปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดนอกเหนือไปจากภาวะน้ำตาลสูงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งคาดการณ์ว่าสถานการณ์ของภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะยิ่งสูงมากขึ้นเรื่อยๆ ตามสถานการณ์ของโรคอ้วน การวินิจฉัยภาวะ double diabetes นั้นยังไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยที่ชัดเจน อย่างไรก็ตาม การใช้ eGDR เป็นเครื่องมือวัดค่าความดื้ออินซูลินอาจมีประโยชน์ทั้งในแง่ของการวินิจฉัยและการติดตามการรักษา ภาวะ double diabetes ในเรื่องของ การรักษา อินซูลิน ยังคงเป็นยาหลักควบคู่ไปกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเพื่อลดน้ำหนัก อย่างไรก็ตาม ยากลุ่มอื่นที่ไม่ใช่อินซูลิน แต่มีประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลและน้ำหนัก อาจจะมีบทบาทในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ในอนาคต

สำหรับประเทศไทย การศึกษาธรรมชาติของการดำเนินโรคจากเบาหวานชนิดที่ 1 ไปเป็น double diabetes รวมถึงปัจจัยเสี่ยงที่ส่งเสริมให้เกิดภาวะดื้ออินซูลิน ในประชากรเบาหวานชนิดที่ 1 ของประเทศไทย ถือว่ามีความสำคัญอย่างมาก เนื่องจากลักษณะพฤติกรรม การกิน ส่วนประกอบของอาหารไทย รวมถึงสภาพแวดล้อม การศึกษา การเข้าถึงการรักษา ตลอดจนสถานะทางเศรษฐกิจ และสังคม อาจส่งผลต่อการดำเนินโรคที่แตกต่างจากประชากรกลุ่มอื่นๆ นอกจากนี้ผลกระทบของภาวะดื้ออินซูลินต่อการแทรกซ้อนทางหลอดเลือดของผู้ป่วยกลุ่มนี้ในประเทศไทย ก็อาจมีความแตกต่างออกไปเช่นกัน ในด้านการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ตามบริบทของประเทศไทยยิ่งนับได้ว่าเป็นความท้าทายอันเนื่องมาจากข้อจำกัดในเรื่องของทรัพยากรทั้งเวชภัณฑ์และบุคลากร เพื่อเป็นการปิดช่องว่างด้านข้อจำกัดดังกล่าว การศึกษาเพื่อออกแบบระบบทำงานร่วมกันของบุคลากรทางการแพทย์ร่วมกับชุมชนซึ่งถือเป็นจุดเด่นของระบบสาธารณสุข

ของประเทศไทย อาจจะมีบทบาททั้งในแง่ของการรักษา และป้องกันการเกิดภาวะดื้ออินซูลินในประชากรเบาหวานชนิดที่ 1 ของไทย

เอกสารอ้างอิง

1. Teupe B, Bergis K. Epidemiological evidence for «double diabetes». *Lancet* 1991;337(8737):361–2.
2. Thorn LM, Forsblom C, Waden J, Soderlund J, Rosengard-Barlund M, Saraheimo M, et al. Effect of parental type 2 diabetes on offspring with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(1):63–8.
3. Purnell JQ, Dev RK, Steffes MW, Cleary PA, Palmer JP, Hirsch IB, et al. Relationship of family history of type 2 diabetes, hypoglycemia, and autoantibodies to weight gain and lipids with intensive and conventional therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 2003;52(10):2623–9.
4. Erbey JR, Kuller LH, Becker DJ, Orchard TJ. The association between a family history of type 2 diabetes and coronary artery disease in a type 1 diabetes population. *Diabetes Care* 1998;21(4):610–4.
5. Roglic G, Colhoun HM, Stevens LK, Lemkes HH, Manes C, Fuller JH. Parental history of hypertension and parental history of diabetes and microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetic Medicine: a Journal of the British Diabetic Association* 1998;15(5):418–26.
6. Gingras V, Leroux C, Fortin A, Legault L, Rabasa-Lhoret R. Predictors of cardiovascular risk among patients with type 1 diabetes: a critical analysis of the metabolic syndrome and its components. *Diabetes & Metabolism* 2017;43(3):217–22.
7. Thorn LM, Forsblom C, Waden J, Saraheimo M, Tolonen N, Hietala K, et al. Metabolic syndrome as a risk factor

- for cardiovascular disease, mortality, and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(5):950-2.
8. Davis TM, Bruce DG, Davis WA. Prevalence and prognostic implications of the metabolic syndrome in community-based patients with type 1 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007;78(3):412-7.
 9. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes* 2000;49(4):626-32.
 10. Epstein EJ, Osman JL, Cohen HW, Rajpathak SN, Lewis O, Crandall JP. Use of the estimated glucose disposal rate as a measure of insulin resistance in an urban multiethnic population with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(8):2280-5.
 11. Nystrom T, Holzmann MJ, Eliasson B, Svensson AM, Sartipy U. Estimated glucose disposal rate predicts mortality in adults with type 1 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2018;20(3):556-63.
 12. 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 International* 2002; 62(3):963-70.
 13. Olson JC, Erbey JR, Forrest KY, Williams K, Becker DJ, Orchard TJ. Glycemia (or, in women, estimated glucose disposal rate) predict lower extremity arterial disease events in type 1 diabetes. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2002;51(2):248-54.
 14. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K, Forrest KY, Smithline Kinder L, et al. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2003;26(5):1374-9.
 15. Pambianco G, Costacou T, Orchard TJ. The prediction of major outcomes of type 1 diabetes: a 12-year prospective evaluation of three separate definitions of the metabolic syndrome and their components and estimated glucose disposal rate: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes Care* 2007;30(5):1248-54.
 16. Cleland SJ. Cardiovascular risk in double diabetes mellitus--when two worlds collide. *Nature Reviews Endocrinology* 2012;8(8):476-85.
 17. Kietsiriroje N, Pearson S, Campbell M, Ariens RAS, Ajjan RA. Double diabetes: a distinct high-risk group? *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2019;21(12):2609-18.
 18. Pozzilli P, Buzzetti R. A new expression of diabetes: double diabetes. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2007;18(2):52-7.
 19. Dabelea D, D'Agostino RB, Mason CC, West N, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, et al. Development, validation and use of an insulin sensitivity score in youths with diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Diabetologia* 2010;54(1):78-86.
 20. Duca LM, Maahs DM, Schauer IE, Bergman BC, Nadeau KJ, Bjornstad P, et al. Development and validation of a method to estimate insulin sensitivity in patients with and without type 1 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2016;101(2):686-95.
 21. Cano A, Llauradó G, Albert L, Mazarico I, Astiarraga B, González-Sastre M, et al. Utility of insulin resistance in estimating cardiovascular risk in subjects with type 1 diabetes according to the scores of the steno type 1 risk engine. *Journal of Clinical Medicine* 2020; 9(7):2192.

22. Linn W, Persson M, Rathsmann B, Ludvigsson J, Lind M, Andersson Franko M, et al. Estimated glucose disposal rate is associated with retinopathy and kidney disease in young people with type 1 diabetes: a nationwide observational study. *Cardiovascular Diabetology* 2023; 22(1):61.
23. Merger SR, Kerner W, Stadler M, Zeyfang A, Jehle P, Muller-Korbsch M, et al. Prevalence and comorbidities of double diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2016;119:48–56.
24. Helliwell R, Warnes H, Kietsiroje N, Campbell M, Birch R, Pearson SM, et al. Body mass index, estimated glucose disposal rate and vascular complications in type 1 diabetes: beyond glycated haemoglobin. *Diabetic Medicine: a Journal of the British Diabetic Association* 2021;38(5):e14529.
25. Miller RG, Costacou T. Cardiovascular disease in adults with type 1 diabetes: looking beyond glycemic control. *Current Cardiology Reports* 2022;24(10):1467–75.
26. Miller RG, Orchard TJ, Costacou T. 30-year cardiovascular disease in type 1 diabetes: risk and risk factors differ by long-term patterns of glycemic control. *Diabetes Care* 2022;45(1):142–50.
27. Conway B, Miller RG, Costacou T, Fried L, Kelsey S, Evans RW, et al. Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine: a Journal of the British Diabetic Association* 2010;27(4):398–404.
28. Van der Schueren B, Ellis D, Faradji RN, Al-Ozairi E, Rosen J, Mathieu C. Obesity in people living with type 1 diabetes. *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2021; 9(11):776–85.
29. Dejkhamron P, Santiprabhob J, Likitmaskul S, Deeroe chanawong C, Rawdaree P, Tharavanij T, et al. Type 1 diabetes management and outcomes: a multicenter study in Thailand. *J Diabetes Investig* 2021;12(4):516–26.
30. Foster NC, Beck RW, Miller KM, Clements MA, Ricki-els MR, DiMeglio LA, et al. State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D exchange in 2016–2018. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2019; 21(2):66–72.
31. Jirawatwarakul T, Pruktanakul T, Churuangsuk C, Aunjitsakul W, Tsutsumi WD, Leelawattana R, et al. Progression of insulin resistance in individuals with type 1 diabetes: a retrospective longitudinal study on individuals from Thailand. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2023;20(6):14791641231221202.
32. De Keukelaere M, Fieuws S, Reynaert N, Vandoorme E, Kerckhove KV, Asscherickx W, et al. Evolution of body mass index in children with type 1 diabetes mellitus. *European Journal of Pediatrics* 2018;177(11):1661–6.
33. Saelens BE, Sallis JF, Frank LD, Couch SC, Zhou C, Colburn T, et al. Obesogenic neighborhood environments, child and parent obesity: the Neighborhood Impact on Kids study. *American Journal of Preventive Medicine* 2012;42(5):e57–64.
34. Edgerton DS, Moore MC, Winnick JJ, Scott M, Farmer B, Naver H, et al. Changes in glucose and fat metabolism in response to the administration of a hepato-preferential insulin analog. *Diabetes* 2014;63(11):3946–54.
35. Donga E, Dekkers OM, Corssmit EP, Romijn JA. Insulin resistance in patients with type 1 diabetes assessed by glucose clamp studies: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology* 2015; 173(1):101–9.
36. Hother-Nielsen O, Schmitz O, Bak J, Beck-Nielsen H. Enhanced hepatic insulin sensitivity, but peripheral insulin resistance in patients with type 1 (insulin-

- dependent) diabetes. *Diabetologia* 1987;30(11):834-40.
37. Martyn-Nemeth P, Quinn L, Penckofer S, Park C, Hofer V, Burke L. Fear of hypoglycemia: influence on glycemic variability and self-management behavior in young adults with type 1 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2017;31(4):735-41.
38. Alobaid AM, Zulyniak MA, Ajjan RA, Broz J, Hopkins M, Campbell MD. Barriers to exercise in adults with type 1 diabetes and insulin resistance. *Can J Diabetes* 2023; 47(6):503-8.
39. Mao Y, Zhong W. Changes of insulin resistance status and development of complications in type 1 diabetes mellitus: Analysis of DCCT/EDIC study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2022;184:109211.
40. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2017;5(5):377-90.
41. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. *Diabetes Care* 2019;42(5):731-54.
42. Kietsiriroje N, Shah H, Zare M, O'Mahoney LL, West DJ, Pearson SM, et al. Dietary fat intake is associated with insulin resistance and an adverse vascular profile in patients with T1D: a pooled analysis. *European Journal of Nutrition* 2023;62(3):1231-8.
43. Alobaid AM, Dempsey PC, Francois M, Zulyniak MA, Hopkins M, Campbell MD. Reducing sitting time in type 1 diabetes: considerations and implications. *Can J Diabetes* 2023;47(3):300-4.
44. Campbell MD, Alobaid AM, Hopkins M, Dempsey PC, Pearson SM, Kietsiriroje N, et al. Interrupting prolonged sitting with frequent short bouts of light-intensity activity in people with type 1 diabetes improves glycaemic control without increasing hypoglycaemia: The SIT-LESS randomised controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2023;25(12):3589-98.
45. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, Brouwers MCGJ, Greenelaw N, Tillin T, et al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2017; 5(8):597-609.
46. Warnes H, Helliwell R, Pearson SM, Ajjan RA. Metabolic control in type 1 diabetes: is adjunctive therapy the way forward? *Diabetes Therapy: Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders* 2018;9(5):1831-51.
47. Mathieu C, Zinman B, Hemmingsson JU, Woo V, Coleman P, Christiansen E, et al. Efficacy and safety of liraglutide added to insulin treatment in type 1 diabetes: The Adjunct One Treat-To-Target Randomized Trial. *Diabetes Care* 2016;39(10):1702-10.
48. Ahrén B, Hirsch IB, Pieber TR, Mathieu C, Gómez-Peralta F, Hansen TK, et al. Efficacy and safety of liraglutide added to capped insulin treatment in subjects with type 1 diabetes: the adjunct two randomized trial. *Diabetes Care* 2016;39(10):1693-701.
49. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Griffen SC, Tschöpe D, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2017;5(11):864-76.
50. Mathieu C, Dandona P, Gillard P, Senior P, Hasslacher C, Araki E, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (the DEPICT-2 study): 24-week results from

- a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2018; 41(9):1938–46.
51. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, Neubacher D, Kaspers S, Cherney DZ, et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: the EASE Trials. *Diabetes Care* 2018;41(12):2560–9.
52. Buse JB, Garg SK, Rosenstock J, Bailey TS, Banks P, Bode BW, et al. Sotagliflozin in combination with optimized insulin therapy in adults with type 1 diabetes: the North American inTandem1 Study. *Diabetes Care* 2018;41(9):1970–80.
53. Danne T, Cariou B, Banks P, Brandle M, Brath H, Franek E, et al. HbA1c and hypoglycemia reductions at 24 and 52 weeks with sotagliflozin in combination with insulin in adults with type 1 diabetes: the European inTandem2 Study. *Diabetes Care* 2018;41(9):1981–90.
54. Garg SK, Henry RR, Banks P, Buse JB, Davies MJ, Fulcher GR, et al. Effects of sotagliflozin added to insulin in patients with type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2017;377(24):2337–48.

Insulin Resistance in Type 1 Diabetes

Noppadol Kietsiroje, M.D., Ph.D.*; Ratikorn Phonanuwong, M.N.S*; Petch Rawdaree, M.D.**

** Endocrinology and Metabolism Unit, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University; ** Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Vajira Hospital, Navamindradhiraj University, Thailand*
Journal of Health Science of Thailand 2026;35(1):182–94.

Corresponding author: Noppadol Kietsiroje, Email: noppadol.k@psu.ac.th

Abstract: During recent years, the condition whereby insulin resistance and type 1 diabetes combine, namely Double Diabetes, has become more widely recognised by scientific communities, in line with the increasing prevalence of obesity among populations with type 1 diabetes. Ample evidence shows that insulin resistance plays an important role in the increased risk of vascular complications, independent of glycaemic control. Given the increased prevalence of individuals with features of double diabetes, pragmatic diagnostic criteria are paramount. In this review, we discuss the potential role of estimated glucose disposal rate as an assessment of insulin resistance for individuals with type 1 diabetes. We also discuss the challenges of managing insulin resistance given that factors including peripheral insulin administration and fear of hypoglycaemic impede weight management in this group. Non-insulin therapy such as sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors or glucagon-like peptide-1 receptor agonists may also have an additional role in improving insulin resistance but more studies on this topic are required before drawing any robust conclusion.

Keywords: type 1 diabetes; insulin resistance; vascular complication; double diabetes