



บทที่ 6

วิจารณ์

ความสัมพันธ์ของโรคเบาหวานและการเกิด macrovascular disease เป็นที่สนใจศึกษาอย่างมากรวมในช่วง 20 ปีมานี้ แม้ว่าผู้ป่วยเบาหวานทุกคนจะมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด atherosclerosis อยู่แล้วแต่อย่างน้อยแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล การที่ผู้ป่วย IDDM มี macrovascular complication โดยที่ระดับ cholesterol ต่ำ หรือการที่ความรุนแรงของโรคในผู้ป่วย NIDDM ไม่มีความสัมพันธ์กับระดับน้ำตาล หรือการที่ผู้ป่วยที่มี mild hyperlipoproteinemia มี atherosclerosis มากกว่าผู้ที่มีความผิดปกติของระดับ lipoprotein สูงกว่า ทำให้ต้องมองหาสาเหตุอื่นของ atherosclerosis ความผิดปกติของ glucose metabolism ใน IDDM เกิดจากความผิดปกติของ insulin secretion และใน NIDDM เกิดจาก insulin action ลดลงจากสาเหตุใด ๆ ก็ตามเป็นปัจจัยที่น่าสงสัยว่า insulin จะมีบทบาทในการเกิด atherosclerosis โดยที่การควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยเหล่านี้ ไม่ว่าจะด้วยการรับประทานยาหรือการฉีด insulin เพื่อให้ได้ระดับน้ำตาลที่เป็นที่พอใจ ทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้ต้องมีภาวะ chronic hyperinsulinemia ซึ่งภาวะนี้อาจเป็นตัวกระตุ้นให้เกิด macrovascular complication เร็วและรุนแรงมากขึ้น

จาก Kruskal-Wallis test เปรียบระดับน้ำตาลทั้ง 4 กลุ่มพบว่า ระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยกลุ่ม NIDDM without macrovascular disease สูงกว่ากลุ่มอื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 23,32) และการเปรียบเทียบระดับน้ำตาลใน non-diabetes ทั้ง 2 กลุ่ม พบความแตกต่างระหว่างระดับน้ำตาลที่ชั่วโมงที่ 2 หลังจากได้ glucose ในกลุ่ม non-diabetes with macrovascular disease สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 26)

ส่วนระดับน้ำตาลในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่าง (ตารางที่ 29) แสดงให้เห็นว่าระดับน้ำตาล ไม่น่าจะมีความสัมพันธ์โดยตรงกับ macrovascular disease ซึ่งตรงกับที่ได้มีผู้ศึกษาก่อนหน้านี้ (5)

Prospective study เกี่ยวกับ insulin และ cardiovascular disease ใน non-diabetes แสดงไว้ในตารางที่ 33 จะเห็นว่าใน Helsinki study ซึ่งศึกษาในตำรวจชาย 1,059 คน อายุระหว่าง 30-59 ปี พบความสัมพันธ์ระหว่าง fasting และ postprandial insulin กับการเกิด coronary heart disease ใน 5 ปี โดยที่ไม่ขึ้นอยู่กับการปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ส่วนใน Paris study ก็เช่นกัน พบความสัมพันธ์ระหว่าง coronary heart disease กับระดับ fasting และ 2 hour insulin: glucose ratio ใน Busselton study ก็พบความสัมพันธ์ระหว่าง coronary heart disease กับ ระดับ insulin ที่ 1 ชั่วโมงหลังได้ glucose ในผู้ชายอายุ 60 ปี เป็นการแสดงให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ insulin กับ macrovascular disease ในผู้ป่วย Non-diabetes

จากผลของการศึกษานี้ในผู้ป่วย non-diabetes ก็พบความสัมพันธ์ระหว่าง macrovascular disease และระดับของ insulin เช่นกัน ดังจะเห็นได้จากการเปรียบเทียบโดยใช้ Kruskal-Wallis test พบว่าระดับ insulin ที่ 1,2 ชั่วโมง หลังได้ glucose และระดับ C-peptide ในกลุ่ม non-diabetes with macrovascular disease สูงกว่ากลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 24, 25) ซึ่งเมื่อแยกออกมาเปรียบเทียบกับกลุ่ม normal control จะเห็นว่าระดับ insulin ที่ 2 ชั่วโมง หลังได้ glucose และ fasting C-peptide ในกลุ่ม non-diabetes with macrovascular complication สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 27, 28) แต่อย่างไรก็ตามยังตัดปัจจัยเสี่ยงอื่นคือการสูบบุหรี่ออกไปไม่ได้ จะเห็นว่าในกลุ่ม non-diabetes with macrovascular disease มีผู้สูบบุหรี่ถึง 80% ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีผู้สูบบุหรี่เพียง 8.02 % เท่านั้น (ตารางที่ 1) ความสัมพันธ์ระหว่างบุหรี่และระดับของ insulin ก็เป็นสิ่ง

ที่น่าสนใจศึกษาต่อไป นอกจากนี้ยังพบว่า กลุ่มที่มี macrovascular disease นั้นเป็นผู้ชายมากกว่าผู้หญิง นอกจากนี้ยังมีปัจจัยร่วมอื่น ๆ ที่มีความสัมพันธ์กับ Macrovascular disease ที่พบในการศึกษา คือ ระดับ cholesterol, triglyceride ในกลุ่มผู้ป่วยสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 9) แสดงให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปกติของ lipid metabolism และ macrovascular disease มีผู้รายงานถึงภาวะ hyperinsulinemia ทำให้มีการสร้าง triglyceride ใน arterial smooth muscle เพิ่มขึ้น (20, 22) แต่ก็มีรายงานที่ยืนยันว่า hyperinsulinemia ไม่มีความสัมพันธ์กับระดับ cholesterol และ triglyceride ในเลือด ความสัมพันธ์ระหว่าง insulin และ lipid metabolism ยังคงต้องมีการศึกษาต่อไป

ส่วนในผู้ป่วย NIDDM with macrovascular disease มีระดับของ fasting insulin สูงกว่ากลุ่มอื่น ๆ ระดับของ insulin, C-peptide สูงกว่ากลุ่ม NIDDM without macrovascular disease แต่เมื่อแยกออกมาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม NIDDM without macrovascular disease แล้วพบว่าระดับของอินซูลินที่ 1 ชั่วโมงหลังได้ glucose ในกลุ่มเบาหวานที่มี macrovascular disease สูงกว่า กลุ่มเบาหวานที่ไม่มี macrovascular disease อย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 30, 31) ในผู้ป่วยเบาหวานทั้ง 2 กลุ่มมีปัจจัยร่วมที่มีความสัมพันธ์กับ macrovascular disease คือ ระดับ uric acid ที่สูงกว่ากลุ่มควบคุมและระดับ HDL-cholesterol ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 10) ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ triglyceride และ macrovascular disease ในผู้ป่วยเบาหวาน เนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่ม NIDDM with macrovascular disease มีเพียง 8 รายเท่านั้น อาจเป็นปัจจัยที่ทำให้ไม่เห็นความแตกต่างที่ชัดเจน ซึ่งถ้าเปรียบเทียบกับ study ของ Standl และ Janka ที่ทำในผู้ป่วย 323 ราย (33) (ตารางที่ 34) โดยมีอายุเฉลี่ย 67 ปี อุบัติการณ์ของ coronary heart disease ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แล้วมาเทียบระดับ insulin ในร่างกาย ก็พบความสัมพันธ์ของ Fasting C-peptide, ขนาดของ insulin ที่ใช้และระดับ free insulin กับ coronary heart disease ผู้ป่วยเหล่านี้มีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ของ coronary heart disease หลายชนิด ซึ่งทำให้ไม่สามารถสรุปได้ว่า

ระดับ insulin เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญกว่าปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ

การที่จำนวนผู้ป่วยในกลุ่ม NIDDM with macrovascular disease มีเพียง 8 รายเท่านั้น ทำให้เกิดปัญหาว่า macrovascular disease ใน NIDDM ในประเทศไทยนี้เกิดขึ้นเร็วหรือรุนแรงกว่าคนปกติจริงดังที่ได้มีการศึกษามาแล้วในต่างประเทศหรือไม่ เพราะจากการคัดเลือกผู้ป่วยที่มี macrovascular disease ในช่วงอายุ 40-50 ปี มาทำการศึกษาจะเห็นว่าจำนวนผู้ป่วยโรคนี้ ในกลุ่ม non-diabetes มีมากกว่ากลุ่มเบาหวานมาก อย่างไรก็ตามยังมิได้มีการศึกษาอุบัติการณ์ของ macrovascular disease ในประเทศไทยอย่างจริงจัง

จากการศึกษาเปรียบเทียบกลุ่มศึกษาทั้ง 4 กลุ่มนี้ ก็ยังแสดงให้เห็นถึงแนวโน้มที่ระดับ insulin น่าจะมีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิด atherosclerosis โดยก่อนหน้านี้อีกมีการศึกษาทั้ง in vivo และ in vitro models แล้วว่า insulin มี atherogenic effect ดังแสดงไว้ในตารางที่ 35

ระดับของ C-peptide ในกลุ่มศึกษาทั้ง 4 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันชัดเจน นอกจากระดับ fasting C-peptide ของกลุ่ม non-diabetes with macrovascular disease นี้ น่าจะอธิบายได้จาก metabolism ของ C-peptide และ insulin

เป็นที่ทราบกันโดยทั่วไปว่า ตับอ่อน สร้าง C-peptide และ insulin ในจำนวนที่ equimolar กัน โดย C-peptide ไม่มี biological activity เป็นเพียงผลพลอยได้จากการสร้าง insulin เท่านั้น โดยทั่วไปใช้ C-peptide ในการตรวจระดับ endogenous insulin ในกรณีที่ได้รับ exogenous insulin หรือ มี insulin antibodies พบว่า endogenous insulin ที่ผ่าน portal system จะถูก extract โดยตับถึง 50% ในขณะที่ C-peptide ถูก extract น้อยมากทำให้ระดับของ insulin ใน peripheral blood น้อยกว่า C-peptide แต่

เมื่อมีภาวะที่ทำให้ตับ extract insulin น้อยลง เช่น เบาหวาน หรือการได้รับ glucose ทำให้ insulin ใน peripheral blood มีระดับสูงขึ้นโดยการเปลี่ยนแปลงของ C-peptide มีน้อยมาก เชื่อว่า mechanism นี้ เป็นสาเหตุของ hyperinsulinemia ในผู้ป่วยเบาหวาน หรือผู้ที่มี impair GTT(40) ดังนั้นความแตกต่างของ insulin หลังทำ GTT จึงเห็นได้ชัดเจนมากกว่าความแตกต่างของระดับ C-peptide

การศึกษาี้ มีปัญหาในการหาผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามที่กำหนดไว้มาศึกษาได้น้อยกว่าเท่าที่ควรจะเป็น เนื่องจากมีข้อจำกัดค่อนข้างมาก เช่น อายุ ระดับความดันโลหิตและการทำงานของไต จึงเป็นผลทำให้ไม่เห็นความแตกต่างของอินสุลิน ที่ต้องการศึกษาอย่างชัดเจน แต่ก็เห็นแนวโน้มว่าอินสุลินน่าจะเป็นปัจจัยสำคัญในการเกิด macrovascular disease ทั้งในกลุ่ม diabetes และ non-diabetes

การศึกษาที่จะทำต่อไปในอนาคต จำเป็นต้องเพิ่มช่วงอายุที่กว้างขึ้นอาจจะเป็นระหว่าง 40-60 ปี จะทำให้มีจำนวนผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตรงตามที่กำหนดไว้มากขึ้นแต่ก็จะมี อายุ เข้ามาเกี่ยวข้องกับ macrovascular disease นอกจากนี้ จำเป็นต้องยืดเวลาในการทำ OGTT ให้นานขึ้นเป็น 4 ชั่วโมง เพื่อให้สามารถคำนวณ total insulin secretion โดยใช้ area under curve ได้จะ ทำให้สรุปผลได้ชัดเจนยิ่งขึ้น

ตารางที่ 33 Prospective Studies of Insulin and Macrovascular Disease in
Non-Diabetes

| | Helsinki(29) | Busselton(30) | Paris(32) | Present stud |
|---------------|--------------------|-------------------|-----------------|--------------|
| * Age | 30-59 | 40-70+ | 43-54 | 40-50 |
| * Sex | Men | Men & Women | Men | Men & Women |
| * Blood | Fasting, 1h,2h | 1 hr after | Fasting, | Fasting, 1h |
| Sampling | after 75 g or | 50 g glucose | 2 h after | 2 h after |
| for insulin | 90 g glucose | (nonfasting) | 75 g glucose | 75 g glucos |
| * Other risk | | | | |
| factors | Blood pressure | Blood pressure | Blood pressure | Triglycerid |
| | Blood glucose | Blood glucose | Blood glucose | Cholesterol |
| | Body mass index | Body mass index | Body mass index | HDL-cholest |
| | Cholesterol | Uric acid | Cholesterol | Smoking |
| | Triglyceride | | Triglyceride | |
| | Smoking | | Smoking | |
| * End point | MI | 6 year incidence | MI | MI |
| | CHD death | 12-year mortality | CHD | |
| | Other CHD(5 years) | of CHD | (63 months) | |
| * Relation to | Fasting,1h,2h | 1 h insulin | Fasting and | 2 h |
| CHD | and sum insulin | in men aged | 2 h insulin: | insulin |
| | in whole group | 60+ | glucose ratio | fasting |
| | | | | C-peptide |
| | | | | Men |

ตารางที่ 34 Prospective Studies of Insulin and Cardiovascular Disease in
Diabetics

| Investigation | Standl and Janka(33) | Present study |
|--|---|--|
| * Location | Schwabing Germany | Bangkok Thailand |
| * Age | 67 years (mean) | 40-50 Years |
| * Blood Sampling for C-peptide insulin | Fasting | Fasting, 1h, 2h, after 75 g glucose |
| * Other risk factors | Smoking | Uric acid |
| | Blood pressure | HDL-cholesterol |
| | Blood glucose | |
| | Cholesterol | |
| | Triglycerides | |
| * End point | CHD | CHD |
| | Peripheral vascular disease | CVD |
| * Relation to macrovascular disease | Fasting C-peptide Insulin dose free insulin | Fasting insulin (non significant) |

ตารางที่ 35 ATHEROGENIC EFFECT OF INSULIN (41)

In vivo models

Atherosclerosis

Decrease atherosclerosis in induced insulin deficiency
restored by insulin

Insulin replacement

Prevents natural regression of lesion
Diminishes protective effect of estrogen
Enhances lesion occurrence by local perfusion of insulin
Increase levels of tissue plasminogen activator inhibitor

In vitro models

Stimulates LDL receptor activity
Increase cholesterol synthesis in smooth muscle cells
Stimulates smooth muscle cell growth and proliferation
