



บทที่ 2

### ปริทัศน์วรรณกรรม

#### 1. การวิจัยในสัตว์ทดลอง

G.L. Duff, D.J.H. Brechin และ W.E. Finkelstein(12) ได้ศึกษาผลของ insulin ต่อกระต่ายที่เป็นเบาหวานจากการฉีด alloxan และเลี้ยงด้วย Cholesterol แบ่งกลุ่มกระต่ายเบาหวาน เป็นกลุ่มที่ฉีด insulin, ไม่ฉีด insulin เปรียบเทียบกับกลุ่มกระต่ายปกติที่ไม่เป็นเบาหวาน เลี้ยงไว้นาน 3 เดือน หลังจากนั้นตรวจ atherogenesis จาก aorta พบว่า atherosclerosis ของ aorta ในกลุ่มกระต่ายเบาหวานจาก alloxan ที่ไม่ได้ฉีด insulin น้อยกว่ากลุ่มกระต่ายปกติมาก ตรงกับที่เคยมีผู้ศึกษามาแล้วว่า alloxan มีผลยับยั้งการเกิด atherosclerosis ในกระต่ายที่เป็นเบาหวานจากการฉีด alloxan และเลี้ยงด้วย Cholesterol ส่วนกระต่ายกลุ่มที่ฉีด insulin พบว่าภาวะน้ำตาลในเลือดคืบขึ้น แต่กระต่ายกลุ่มนี้มี atherosclerosis เกิดขึ้นรุนแรงกว่าใน 2 กลุ่มแรกแสดงว่า insulin ทำให้คุณสมบัติการยับยั้ง atherogenesis ของ alloxan เสียไป

ในปี 1960 J. Stamler, R. Pick, และ L.N. Katz(13) ได้ศึกษาผลของ insulin กับการเกิด atherosclerosis ในลูกไก่ โดยแบ่งลูกไก่ตัวผู้ออกเป็นสามกลุ่ม โดยกลุ่มแรกให้ atherogenic diet สองสัปดาห์แล้วให้อาหารธรรมดาอีกสองสัปดาห์ ในสองสัปดาห์หลังแบ่งลูกไก่เป็นสองกลุ่มย่อย กลุ่มหนึ่งฉีด insulin และอีกกลุ่มหนึ่งไม่ฉีด insulin พบว่าในกลุ่มย่อยที่ไม่ฉีด insulin มี regression ของ atherosclerosis ใน coronary bed แต่กลุ่มที่ฉีด insulin ไม่มี regression ของ atherosclerosis และน้ำหนักลดเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มย่อยที่ไม่ฉีด

insulin แต่ไม่มีผลต่อ atherosclerosis กลุ่มสุดท้ายให้ atherogenic diet, estrogen และ insulin พบว่า insulin กด antiatherogenesis ของ estrogen

ปี 1961 A.B. Cruz, D.S. Amatzio, F. Grande และ L.J. Hay(14) ศึกษาผลของการฉีด insulin ต่อการสะสมไขมันผนังหลอดเลือดโดย ใช้ สุนัข 2 กลุ่ม คือ กลุ่มสุนัขปกติ และกลุ่มสุนัขที่เป็นเบาหวานจากการฉีด alloxan ฉีด insulin เข้าไปใน femoral artery ข้างขวาและฉีด sterile normal saline เข้าใน femoral artery ข้างซ้าย ใช้ระยะเวลาฉีดประมาณ 1 เดือน หลังจากนั้นศึกษา cholesterol และ total fatty acid content ใน femoral arteries, กล้ามเนื้อขาหลัง และศึกษาลักษณะของผนัง femoral artery โดยกล้องจุลทรรศน์ พบว่าปริมาณของ cholesterol และ total fatty acid ใน femoral artery ของขาข้างที่ฉีด insulin ของกลุ่มสุนัขที่เป็นเบาหวานมากกว่าข้างที่ฉีด normal saline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ปริมาณของ Cholesterol ในกล้ามเนื้อขาข้างที่ฉีด insulin มากกว่าข้างที่ฉีด normal saline แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ความแตกต่างของ Cholesterol และ Fatty acid ในกลุ่มสุนัขปกติน้อยกว่าในกลุ่มสุนัขเบาหวาน แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ส่วนการศึกษาลักษณะของผนังหลอดเลือดโดยกล้องจุลทรรศน์ พบว่าใน femoral artery ข้างที่ฉีด insulin มี intimal, medial proliferation ไม่พบลักษณะดังกล่าวในข้างที่ฉีด normal saline แสดงให้เห็นว่า insulin มีผลเฉพาะที่ต่อเนื้อเยื่อของหลอดเลือดแดง และกล้ามเนื้อด้านที่ฉีด ทำให้มีข้อสงสัยว่า insulin ที่ฉีดเป็นปัจจัยที่สำคัญในการเกิด vascular degeneration ในกลุ่มที่เป็นเบาหวาน

ในปี 1970 R.W. Stout(15) ได้ศึกษาผลของ insulin ต่อหลอดเลือดในสัตว์ทดลองที่ได้ให้อาหารปกติ โดยใช้ลูกไก่ 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งฉีด Zinc insulin suspension ส่วนกลุ่มควบคุมฉีดสารที่ใช้ละลาย insulin ฉีดนาน 19 สัปดาห์ แล้วศึกษาลักษณะผนังหลอดเลือดบริเวณ aorta พบว่ากลุ่มที่ฉีด insulin มีการสะสมของไขมันในชั้น intima มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นว่าการให้ long-acting insulin ทำให้ลูกไก่นี้มีรอยโรคที่ผนังหลอดเลือดแดง ในลักษณะเดียวกับ atherosclerosis ในระยะเริ่มแรกของคน ซึ่งได้มีการศึกษาไว้ก่อนหน้านี้ การศึกษานี้เป็น

รายงานแรก que แสดงให้เห็นผลของ insulin ต่อการสะสมไขมันในผนังหลอดเลือดของสัตว์ทดลองโดยที่ ไม่มีปัจจัยเรื่องอาหารเข้ามาเกี่ยวข้อง ทำให้มีข้อสมมุติฐานว่า atherosclerosis และความผิดปกติ ของ carbohydrate metabolism มีความเกี่ยวข้องกัน

ในปี 1971 R.W. Stout(16) ได้ศึกษาผลของ insulin ใน aorta ของหนูโดยการฉีด radioactive (Sodium ( $1-^{14}C$ )-acetate) labelled insulin intravenous แล้วผ่า หนูหลังจากนี้ดยา 1 ชั่วโมง extract lipids ออกจากผนังของ aorta พบ radioactive labelled lipids เปรียบเทียบกับหนูซึ่งได้รับการฉีด radioactive substance ที่ไม่มี insulin พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ insulin มีระดับ Cholesterol และ phospholipid fraction สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ insulin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่า insulin stimulates incorporation of sodium ( $1-^{14}C$ )-acetate into total lipids ซึ่งสนับสนุนสมมุติฐานที่ ว่า insulin อาจเป็นสาเหตุของ atheroma

จากนั้นในปี 1972 R.W. Stout, K.D. Buchanan และ J. Vallance-Owen(17) ได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง insulin, น้ำตาลในเลือด และ arterial lipid metabolism โดยนำเอาส่วนของ aortic bifurcation ของหนูกลุ่มที่เป็นเบาหวาน จากการฉีด streptozotocin และหนูกลุ่มควบคุมมาเลี้ยงในน้ำเลี้ยงซึ่งมี D-glucose และ D-glucose- $U-^{14}C$  และ insulin โดยได้เจาะเลือดหาระดับ insulin และน้ำตาลในเลือดด้วย พบว่า incorporation ของ glucose ู่ lipids ในกลุ่มที่ฉีด streptozotocin ซึ่งมี insulin deficiency น้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ และพบว่าระดับ insulin ในเลือดมีความสัมพันธ์ กับ glucose uptake ู่ aortic lipids. แสดงว่า insulin มีความสำคัญในการเกิดไขมันบน arterial wall มากกว่าระดับไขมันในเลือด ซึ่งน่าจะอธิบายความสัมพันธ์ระหว่าง insulin และ atheroma

ปี 1981 B. Pfeifle และ H. Ditschuneit(18) ศึกษาผลของ insulin ต่อ



การเจริญของ human arterial smooth muscle cells โดยเลี้ยง smooth muscle cell ที่ได้จากเส้นเลือดแดงของคนที่ได้รับการผ่าตัด aneurysmectomy และ aorto-aortic bypass อายุระหว่าง 40-60 ปี ในน้ำเลี้ยง cells ซึ่งมี insulin ในความเข้มข้นต่าง ๆ กัน ศึกษา morphology ของ cells ที่เลี้ยงนี้โดยใช้ electron microscope พบว่า insulin กระตุ้นให้ cell proliferation ในทุก ๆ ความเข้มข้นของ insulin ที่ทำการทดลอง แสดงว่า insulin เป็น growth factor ใน serum ที่สามารถกระตุ้น proliferation ของ smooth muscle cells ของผนังหลอดเลือด

ในปี 1985 K. Falholt, K.G.M.M. Alberti และ L.G. Heding(19) ได้ศึกษาผลของ hyperinsulinemia ต่อ metabolism ในเนื้อเยื่อที่สำคัญ เช่น aorta และ muscle ใน nondiabetic model โดยทำให้เกิด insulin antibody ขึ้นในหนู เปรียบเทียบกับหมูกุ่มควบคุม พบว่าในหนูที่ถูก immunized มี severe impaired glucose tolerance และระดับของ total insulin, Non-esterified fatty acid, triglyceride ในเลือด ปริมาณของ triglyceride ใน aorta, muscle สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นว่า hyperinsulinemia น่าจะมีความสัมพันธ์กับ macrovascular disease

ในปีเดียวกันนี้ K. Falholt, R. Cutfield, R. Alejandro, L. Heding และ D. Mintz ศึกษาผลของ hyperinsulinemia ต่อ lipid content, lipogenic และ glycolytic enzyme activity ในสุนัขที่เป็นเบาหวานจากการทำ pancreatectomy, แล้วใส่ Left pancreatic limb autograft โดย drain pancreatic duct สู่อุ้ง peritoneal cavity ซึ่งได้ศึกษามาแล้วว่าวิธีนี้จะทำให้มี hyperinsulinemia ในสุนัข พบว่าระดับ triglyceride ใน arterial smooth muscle และ striated muscle สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่า hyperinsulinemia มีความสัมพันธ์กับ lipid synthesis และน่าจะมีความเกี่ยวข้องกับ macrovascular disease

## 2. การวิจัยทางคลินิก

ในเดือนพฤษภาคม ปี 1965 N. Peters และ C.N. Hales(21) จากมหาวิทยาลัย Cambridge ได้รายงานระดับ plasma insulin โดยทำ oral glucose tolerance test (OGTT) ในผู้ป่วย myocardial infarction อายุระหว่าง 48 ถึง 65 ปี เทียบกับกลุ่มควบคุมอายุระหว่าง 27 ถึง 65 ปี พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วย myocardial infarction น้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 90 นาที และระดับ insulin ในกลุ่ม myocardial infarction สูงกว่ากลุ่มควบคุมที่ 30, 60 และ 150 นาที อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษาี้แสดงให้เห็นว่า ในคนไข้ myocardial infarction มีความผิดปกติของ carbohydrate metabolism ซึ่งแสดงให้เห็นโดยมีความผิดปกติทางระดับ insulin ในขณะที่ OGTT ปกติ

ในเดือนกันยายน ปีเดียวกันนี้ E.A. Nikkila, T.A. Miettinen, M.R. Vesene และ R. Pelkonen(22) จากมหาวิทยาลัย Helsinki ประเทศ Finland ก็ได้รายงานระดับของ insulin ในผู้ป่วย coronary heart disease โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่มคือ กลุ่มควบคุม, กลุ่มคนไข้ที่ไม่มีโรคหัวใจ, กลุ่ม coronary heart disease ที่นำหน้ากับปกติ และกลุ่มคนไข้ซึ่งมี coronary heart disease ทหารระดับ insulin โดยทำ OGTT, intravenous glucose tolerance test (IVGTT) และ intravenous tolbutamide test พบว่าผู้ป่วย post myocardial infarction ที่ไม่อ้วนมีระดับ insulin response ต่อ oral glucose สูงผิดปกติ 55% และมี decrease glucose tolerance 29% ส่วนระดับ plasma insulin response ต่อ IVGTT และ intravenous tolbutamide อยู่ในเกณฑ์ปกติ และพบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่าง hyperinsulinemia, glucose tolerance กับระดับ cholesterol, triglyceride ในเลือด แสดงว่า ความผิดปกติของ glucose metabolism ไม่มีความเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของระดับไขมัน

ในปี 1968 M. Tzagournis, R. Chiles, J. Ryan และ T.G. Skillman(23) ได้รายงานความสัมพันธ์ระหว่าง carbohydrate, insulin และ lipid metabolism ในผู้ป่วย coronary heart disease ที่อายุระหว่าง 26-49 ปี โดยดูระดับ cholesterol, triglyceride ในเลือดและ insulin response ต่อ 3-hour 75 g. OGTT ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง insulin และ triglyceride โดยใช้ oral hypoglycemic drug คือ phenformin พบว่าผู้ป่วย 90% มีความผิดปกติของระดับไขมัน, insulin, glucose tolerance อย่างใดอย่างหนึ่งหรือหลายอย่าง และพบว่าระดับ triglyceride ในเลือดมีความสัมพันธ์กับระดับ insulin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อให้ phenformin ซึ่งลดระดับของ insulin ทำให้ระดับ triglyceride ลดลงสู่ภาวะปกติตามไปด้วย การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วย coronary heart disease มักจะมีความผิดปกติของ insulin และไขมัน และภาวะที่มีระดับ insulin ในเลือดสูง อาจจะเป็นสาเหตุทำให้ระดับสร้าง triglyceride เพิ่มขึ้นจะทำให้ระดับ triglyceride ในเลือดสูงขึ้น

ในปีเดียวกันนี้ I. Christiansen, T. Deckert, K. Kjerulf, K. Midtgaard และ H. Warning(24) ได้ศึกษาการตอบสนองต่อ OGTT ในผู้ป่วย coronary heart disease ซึ่งไม่มีปัจจัยอื่นที่อาจทำให้มีความผิดปกติของ GTT และศึกษาความเปลี่ยนแปลงของระดับ insulin และ lipid ในเลือด เมื่อมีความผิดปกติของ glucose tolerance โดยทำ IVGTT ในผู้ป่วย coronary heart disease 25 ราย ซึ่งไม่เป็นเบาหวาน อายุต่ำกว่า 65 ปี ไม่มีปัญหาความดันโลหิตสูง และโรคไต พบว่าการตอบสนองต่อ IVGTT ในผู้ป่วยเหล่านี้แบ่งเป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มที่มี reduced glucose tolerance จะมีระดับของ insulin response ต่ำและเกิดขึ้นช้ากว่า และมีระดับไขมันในเลือดสูงมาก หลังจากฉีด glucose แล้ว เปรียบเทียบกับกลุ่มที่มี normal glucose tolerance ซึ่งจะมีระดับ insulin สูงมากทั้งในขณะที่ fasting และ หลังจากฉีด glucose ลักษณะของผู้ป่วยกลุ่มแรกใกล้เคียงกับระยะแรกของผู้ป่วยโรคเบาหวาน นอกจากนี้ยังพบว่าระดับไขมันในเลือด ไม่มีความสัมพันธ์กับ glucose tolerance



J.M. Sloan, J.S. Mackay, B. Scheridan ได้รายงาน glucose tolerance และ insulin response ใน atherosclerosis ในปี 1970 และ 1971(25,26) โดยศึกษาในผู้ป่วยที่มี intermittent claudication ซึ่งไม่มีประวัติ recent myocardial infarction 51 ราย อายุระหว่าง 38-64 ปี พบว่า ระดับ insulin และ glucose ของผู้ป่วยที่ 60,90,120 นาที สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับ total insulin response ของผู้ป่วยก็ สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน การศึกษานี้เป็นการยืนยันว่า atherosclerosis มีความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับความผิดปกติของ carbohydrate metabolism

ปี 1972 M.M. Gertler, H.E. Leetma, E. Saluste(27) ได้รายงานความสัมพันธ์ระหว่าง carbohydrate และ lipid metabolism ในผู้ป่วย ischemic heart disease โดยทำ OGTT ในผู้ป่วย 65 ราย อายุระหว่าง 45-69 ปี ใช้ age-matched control 69 ราย พบว่าในผู้ป่วย ischemic heart disease มี abnormal GTT และมักจะมี hyperlipoproteinemia type IV เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ระดับการตอบสนองของ insulin ในพวกที่มีความผิดปกติของ GTT จะสูงและตอบสนองช้าโดยมีระดับสูงสุดที่ชั่วโมงที่ 3 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม นอกจากนี้ยังพบว่าระดับ insulin มีความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับระดับน้ำตาล, free fatty acid และระดับ lactate แสดงว่า insulin มีความเกี่ยวข้องอย่างใกล้ชิดกับความผิดปกติของ carbohydrate และ lipid metabolism ในผู้ป่วย ischemic heart disease

ปี 1978 มีการศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ชาว Edinburgh ป่วยและเสียชีวิตจาก ischemic heart disease มากกว่าชาว Stockholm 3 เท่าในช่วงอายุเท่า ๆ กัน R.L. Logan, A.G. Olsson และคณะ(28) ได้ศึกษาในผู้ชายปกติชาย Edinburgh 107 ราย และ ชาว Stockholm 82 ราย เก็บข้อมูลเกี่ยวกับ physical characteristic, electrocardiographic findings และ metabolic test ต่าง ๆ พบว่าผู้ชายชาว Edinburgh มีส่วนสูงน้อยกว่าชาว

Stockholm น้ำหนัก, ความดันโลหิต, ต้มเหล้า, สูบบุหรี่, ความผิดปกติของ E.C.G. ทั้งในขณะพัก และหลังจากออกกำลังกายมากกว่าชาว Stockholm นอกจากนี้ยังมีระดับ V.L.D.L cholesterol สูงกว่าชาว Stockholm แต่ระดับ H.D.L cholesterol ต่ำกว่าชาว Stockholm ความแตกต่างของ metabolic test ที่สำคัญคือ การตอบสนองของ insulin ต่อ OGTT ของชาว Edinbargh สูงกว่าชาว Stockholm อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งเป็นการยืนยันผลการศึกษาที่เคยมีมาว่าระดับ insulin ที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับ atherosclerosis

รายงานที่สนับสนุนสมมติฐานว่า insulin เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิด cardiovascular disease ที่สำคัญมี 3 รายงานคือ รายงานของ K. Pyorala ในปี 1979(29,30) ทำการศึกษาตำรวจชายชาว Helsinki ประเทศ Finland อายุระหว่าง 30-59 ปี ถึงการตอบสนองของ insulin ต่อ 2-hour OGTT ติดตามกลุ่มศึกษานี้เป็นเวลา 5 ปี พบว่าระดับ insulin ที่สูงขึ้นในช่วง fasting, 1 ชั่วโมง, 2 ชั่วโมงหลังจากได้รับ glucose และผลรวมของ insulin ที่หลัง มีความสัมพันธ์กับการเกิด coronary heart disease T.A Welborn และ K. Wearne(31) ได้ศึกษาประชากรชาย หญิงชาว Australia อายุระหว่าง 40-70 ปี ดูระดับ insulin ที่ตอบสนองต่อ 50 g. OGTT ที่ 1 ชั่วโมง ติดตามกลุ่มศึกษาเป็นเวลา 12 ปี เพื่อดูอุบัติการณ์และอัตราการตายของ coronary heart disease พบว่าระดับ insulin ที่ 1 ชั่วโมงหลังได้ glucose มีความสัมพันธ์กับการเกิด coronary heart disease ในผู้ป่วยชายที่อายุมากกว่า 60 ปี P. Ducimetiere, E. Eschwege, L. Papoz, L. Richard, J.R. Claude, และ G. Rossclin(32) ได้ทำการศึกษาอย่างเดียวกันในประชากรชายชาวฝรั่งเศส อายุระหว่าง 43-45 ปี ดูระดับ insulin ที่ fasting และ 2 ชั่วโมงหลังได้ glucose พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิด coronary heart disease

E. Standl และ H.U. Janka(33) ได้รายงานการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง hyperinsulinemia กับ macrovascular disease ในผู้ป่วยเบาหวาน โดยศึกษาอุบัติการณ์ของ



macrovascular disease และระดับ C-peptide ในผู้ป่วย NIDDM 323 ราย ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย insulin 169 ราย และไม่ได้ได้รับการรักษาด้วย insulin 154 ราย กลุ่มควบคุมที่มีอายุและเพศตรงกับกลุ่มศึกษา 178 ราย พบว่าในกลุ่มที่เป็นเบาหวานมีอุบัติการณ์ของ macrovascular disease 58% กลุ่มควบคุมมีอุบัติการณ์ของโรคนี้ 38 % ในผู้ป่วย macrovascular disease ของทั้งสองกลุ่ม มีระดับ C-peptide สูงกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่มเบาหวานที่รักษาด้วย insulin ที่มี macrovascular disease มีจำนวน insulin ที่ได้รับในแต่ละวัน, ระดับ fasting insulin สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่าความสัมพันธ์ระหว่าง hyperinsulinemia ไม่ว่าจะเกิดจาก endogenous หรือ exogenous insulin กับ macrovascular disease ไม่ขึ้นกับอายุ น้ำหนัก ระดับ fasting blood glucose แต่มีความสัมพันธ์กับระดับ fasting triglyceride HDL-cholesterol และ Hb A1

Y. Sato, K. Yamanouchi และ N. Sakamoto (34) ได้ติดตามผู้ป่วยเบาหวาน 526 ราย เป็นเวลาเฉลี่ย 10.3 ปี ศึกษาความผิดปกติของ ECG พบว่าในกลุ่มเบาหวานที่มีน้ำหนักมาก มีความผิดปกติของ ECG แบบ ischemia มากกว่ากลุ่มที่มีน้ำหนักอยู่ในเกณฑ์ปกติ ความผิดปกตินี้เกิดขึ้นในกลุ่มน้ำหนักมากที่รักษาด้วย oral hypoglycemic drug หรือ insulin มากกว่ากลุ่มที่รักษาด้วยการควบคุมอาหารเพียงอย่างเดียว ในขณะที่ลักษณะ ECG ในกลุ่มที่น้ำหนักปกติ ไม่มีความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาต่างกันแสดงว่า ความอ้วน และ ระดับ insulin ในร่างกาย มีอิทธิพลต่อการเกิด atherosclerosis ในร่างกายมีอิทธิพลต่อการเกิด atherosclerosis ในผู้ป่วยเบาหวาน

K. Pyorala, M. Uusitupa, M. Laakso, O. Siitonen, L. Niskanen และ T. R. Snnemaa (35) ได้ทำการศึกษาอุบัติการณ์ของ coronary heart disease และปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรค ในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวานชนิดไม่พึ่ง insulin จำนวน 133 ราย และกลุ่มควบคุมที่ไม่เป็นเบาหวาน 144 ราย อายุระหว่าง 45-64 ปี โดยทำ 75 g OGTT

ดูการตอบสนองของ insulin เป็น base-line พบว่าในช่วงแรกที่ทำการศึกษาระดับ insulin ที่ fasting, 1 ชั่วโมง, 2 ชั่วโมงหลังได้ glucose ในผู้ป่วยเบาหวานหญิงที่มี coronary heart disease สูงกว่าผู้ป่วยเบาหวานหญิงที่ไม่มีโรคโดยที่ไม่ขึ้นอยู่กับปัจจัยเสี่ยงอย่างอื่น หลังจากได้ติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ไปเป็นเวลา 5 ปี พบว่าในกลุ่มเบาหวานนี้อัตราการเกิด coronary heart disease สูงกว่ากลุ่มควบคุม 5 เท่า และ อุบัติการณ์ของ symptomatic peripheral arterial disease สูงกว่ากลุ่มควบคุมมาก แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ insulin และการเกิด atherosclerotic vascular disease

นอกจากนั้น K. Pyorala และ คณะยังได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย NIDDM ซึ่งได้รับการรักษาด้วย insulin โดยแบ่งกลุ่มที่ระดับ C-peptide ในเลือดน้อยกว่า 0.02 nmol/l (Probable IDDM) และกลุ่มที่ระดับ C-peptide ในเลือดมากกว่า 0.02 nmol/l พบว่าในกลุ่มที่มีระดับ C-peptide สูงมีอุบัติการณ์ของ coronary heart disease และ peripheral vascular disease สูงกว่ากลุ่มที่ไม่มี endogenous insulin

K. Falholt, E. Hjelms, I. Jensen, Aa. Voelund, L.G. Heding และ W. Falholt(36) ได้ศึกษา OGTT ในผู้ป่วยที่จะทำ coronary artery bypass graft (CABG) 18 ราย ทั้ง 18 รายนี้ไม่เป็นเบาหวานเทียบกับกลุ่มควบคุม 8 รายทำ intercostal muscle aortic biopsy ในระหว่างทำ CABG เพื่อศึกษา triglyceride และ lipogenetic, glycolytic enzyme. พบว่า 11 ใน 18 รายมี impair GTT ระดับ fasting insulin, C-peptide ที่ 0, 1, 2 ชั่วโมงหลังได้ glucose, ระดับ fasting triglyceride ในกลุ่มที่ทำ CABG สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญส่วน triglyceride content, lipogenetic enzyme คือ G-6-PDH และ malic enzyme ใน aorta ของกลุ่ม CABG ที่มี impair GTT สูงกว่ากลุ่ม CABG ที่มี GTT ปกติ และกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ glycolytic enzyme คือ HK, PFK และ PK ใน aorta ของกลุ่ม CABG ทั้งหมดลดลงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นว่า ระดับ

insulin ที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับระดับ triglyceride และ lipogenesis ที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย CABG

H.U. Janka, A.G. Ziegler, E. standl, and H. Mehnert(37) ได้ติดตามผู้ป่วยเบาหวานทั้ง NIDDM และ IDDM 615 ราย อายุระหว่าง 17-84 ปี ในจำนวนผู้ป่วย 389 รายที่ไม่มี peripheral vascular disease เมื่อติดตามผู้ป่วยไป 5 ปี พบว่า 87 ราย มีหลักฐานของ peripheral vascular disease ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับ insulin จำนวนมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีโรคอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนในผู้ป่วยเบาหวานกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย insulin 197 ราย มี 31 ราย เป็น myocardial infarction ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับ insulin จำนวนมากกว่าผู้ที่ไม่เป็น myocardial infarction อย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกัน และปริมาณของ insulin ที่ใช้มีความสัมพันธ์โดยตรงกับระดับน้ำตาล และ triglyceride ในเลือด แสดงว่า hyperinsulinemic-hypertriglycerdemia syndrome น่าจะเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อ cardiovascular disease ในผู้ป่วยเบาหวาน