



นิพนธ์ต้นฉบับ

ความชุกของภาวะดื้อต่ออินซูลินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ที่ไม่ได้เป็นเบาหวานชาวไทย

บัญญัติ สติระพจน์, อุปลัมภ์ ศุภสินธุ์ และ พรรณนบุปผา ชูวิเชียร

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ: ภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) เป็นภาวะที่มีความสัมพันธ์กับการเสื่อมหน้าที่ไต การรักษาภาวะนี้อาจช่วยชะลอการเสื่อมของไต แต่ปัจจุบันยังขาดข้อมูลความชุกของภาวะ insulin resistance ในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ไม่ได้เป็นเบาหวานของประชากรไทย **วิธีการศึกษา:** ผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน ณ ห้องตรวจโรคผู้ป่วยนอก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า จำนวน 79 ราย แบ่งกลุ่มตามค่าอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate, GFR) เป็น 3 ระยะคือ ระยะที่ 2 มี GFR 60-89 มล.ต่อ นาที/ 1.73 ตารางเมตร ระยะที่ 3 มี GFR 30-59 มล.ต่อ นาที/ 1.73 ตารางเมตร และ ระยะที่ 4 มี GFR 15-29 มล.ต่อ นาที/ 1.73 ตารางเมตร ผู้ป่วยทุกรายทำการตรวจหา insulin resistance ด้วยวิธี Homeostasis Model Assessment (HOMA) **ผลการศึกษา:** ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยประมาณ 59 ปี เป็นเพศชายร้อยละ 69.8 ไตเรื้อรังจากความดันโลหิตสูงร้อยละ 63.3 ค่าเฉลี่ยของ insulin resistance ด้วยวิธี HOMA เท่ากับ 2.27 ± 2.12 และค่าเฉลี่ยของ fasting plasma insulin levels เท่ากับ 10.10 ± 10.12 ไมโครยูนิตต่อมล. ความชุกของภาวะ insulin resistance ในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ไม่ได้เป็นเบาหวานทั้ง 3 กลุ่ม พบร้อยละ 65.82 โดยมีความชุกของ insulin resistance ในแต่ละระยะคือ ระยะที่ 2 พบร้อยละ 80.00, ระยะที่ 3 พบร้อยละ 67.70 และระยะที่ 4 พบร้อยละ 65.10 ตามลำดับ **สรุป:** ความชุกของการเกิดภาวะ insulin resistance สูงมากในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ไม่ได้เป็นเบาหวานของประชากรไทย ดังนั้นจึงเป็นข้อมูลพื้นฐานสำหรับอนาคตถึงการวางแผนการรักษาภาวะ insulin resistance ในผู้ป่วยไตเรื้อรังต่อไป

Key Words: • ความชุก • การดื้อต่ออินซูลิน • ไตเรื้อรัง

เวชสารแพทย์ทหารบก 2552;62:3-10.

ไตเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) เป็นปัญหาที่จำเป็นต้องใช้คำรักษาพยาบาลสูงมากโดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยมีการดำเนินโรคเข้าสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (End Stage Renal Disease, ESRD) และต้องได้รับการรักษาทดแทนทางไต (renal replacement therapy) มีรายงานความชุกของผู้ป่วย ESRD ใน

ประเทศไทยปี 2548 มีจำนวน 15,736 รายคิดเป็น 275.39 ต่อประชากร 1 ล้าน และมีอุบัติการณ์ผู้ป่วยใหม่ประมาณ 128.61 ต่อประชากร 1 ล้านคน¹ และมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นทุกปี เมื่อถึงไตเรื้อรังระยะสุดท้ายผู้ป่วยจะมีคุณภาพชีวิต และอายุขัยลดลงเมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป² ดังนั้นจึงได้มีความพยายามที่จะชะลอการเสื่อมหน้าที่ไต ซึ่งจากหลายการศึกษา^{3,4} พบว่าการควบคุมความดันโลหิตสูง การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวาน การลดปริมาณโปรตีนในอาหาร การลดระดับ

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 27 มกราคม 2552 ได้ให้ตีพิมพ์เมื่อ 30 มกราคม 2552
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ร.อ.บัญญัติ สติระพจน์ แผนกโรคไต กองอายุรกรรม
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400

ไขมันในเลือด และการหยุดสูบบุหรี่ ช่วยชะลอการเสื่อมหน้าที่ไต แต่อย่างไรก็ตามอัตราการมีผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายยังคงเพิ่มมากขึ้น โดยข้อมูลปี 2541 จาก The United States Renal Data System (USRDS)⁵ พบว่ามีผู้ป่วยถึง 372,407 ราย ซึ่งเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าเมื่อเทียบกับเมื่อ 10 ปีก่อน และคาดว่าจะเพิ่มเป็นสองเท่าอีกใน 10 ปีข้างหน้า ดังนั้นน่าจะมียุทธศาสตร์อื่นๆ อีก ปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งคือ ภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) พบภาวะนี้ถึงร้อยละ 83.15 ในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มี glomerular filtration rate (GFR) น้อยกว่า 60 มล.ต่อนาที/ 1.73 ตารางเมตร⁶ และในประเทศญี่ปุ่นได้ทำการศึกษาประชากรจำนวน 2,446 คน โดยวัดระดับอินซูลินกับการทำงานของไต เมื่อติดตามไปพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการลดลงของหน้าที่ไต กับระดับอินซูลินที่สูงขึ้น แม้ผู้ป่วยจะไม่ได้เป็นโรคเบาหวานก็ตาม⁷ นอกจากนี้ในสหรัฐอเมริกาในประชากรเชื้อชาติ African American จะมีความชุกของภาวะ insulin resistance สูง และสัมพันธ์กับระดับ creatinine เช่นกัน⁸

Insulin resistance เป็นปัจจัยสำคัญของ metabolic syndrome และสัมพันธ์กับการเกิด endothelial dysfunction⁹ และการเกิดโรคหลอดเลือดอุดตัน (atherosclerosis disease)¹⁰ มีรายงานในประเทศสหรัฐอเมริกาประชากรเชื้อชาติ African American และประเทศญี่ปุ่นพบว่าภาวะ insulin resistance เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเสื่อมหน้าที่ไต^{7,8} ภาวะ insulin resistance พบร่วมกับ การรับประทานอาหารไขมันสูง (ร้อยละ 50 ของพลังงานมาจากไขมัน)¹¹ การเพิ่มระดับไขมัน triglyceride, low density lipoprotein, circulating plasminogen activator inhibitor, และการลดลงของระดับ HDL cholesterol¹² ในหลายการศึกษาพบความสัมพันธ์กับการเกิด การแข็งตัวของหลอดเลือด¹³ โรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน โรคไขมันในเลือดสูง โรคความดันโลหิตสูงและ โรคอ้วน ซึ่งทั้งหมดเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเสื่อมหน้าที่ไตของผู้ป่วยไตเรื้อรัง¹⁴ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาสนับสนุนว่าภาวะ insulin resistance มีผลเพิ่ม renal blood flow, เพิ่ม glomerular hydrostatic pressure เกิด glomerular hyperfiltration ตามมาทำให้การทำงานของไตลดลง¹⁵ และพบว่าภาวะ insulin resistance สัมพันธ์กับการเกิด microalbuminuria ในผู้ป่วยไม่ได้เป็นเบาหวานด้วย¹⁶ เป็นที่ทราบกันดีว่า เมื่อใดก็ตามที่มี microalbuminuria เกิดขึ้นการทำงานของไตจะลดลงตามมา

ด้วยสมมุติฐานที่ว่า insulin resistance เป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเสื่อมหน้าที่ไต หากลดระดับอินซูลินลงได้น่าจะช่วยชะลอการเสื่อมของไตได้ ปัจจุบันยาในกลุ่ม thiazolidinediones และยาในกลุ่ม angiotensin receptor blocker ได้นำมาใช้ในการลดระดับอินซูลิน แม้แต่ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวานพบว่าไม่มีผลข้างเคียงที่เป็นอันตราย และทำให้ระดับอินซูลินลดลงอาการผู้ป่วยดีขึ้น¹⁷ หากสามารถนำยาเหล่านี้มาใช้ในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มีภาวะ insulin resistance โดยไม่มีผลข้างเคียงก็น่าจะเป็นวิธีการหนึ่งที่จะสามารถช่วยผู้ป่วยชะลอการรื้อรักษาทดแทนทางไต

อย่างไรก็ตาม ต้องมีการศึกษาเพื่อแสดงความชุกของภาวะ insulin resistance ในผู้ป่วยประชากรไทยก่อน ทั้งนี้เพราะมีปัจจัยทางพันธุกรรมเข้ามาเกี่ยวข้อง¹⁸ หากอุบัติการณ์ของภาวะ insulin resistance ในผู้ป่วยไตเรื้อรังมีจำนวนมาก การศึกษาในกลุ่มนี้จึงน่าจะได้ผลดี จึงเป็นที่มาในการสำรวจภาวะ insulin resistance ในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะต่าง ๆ เพื่อจะได้เป็นศึกษานำร่องไปสู่การศึกษาต่อไป

วิธีการศึกษา

ผู้ป่วยที่เข้ารับการตรวจรักษาพยาบาล ณ ห้องตรวจโรคผู้ป่วยนอก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าจำนวน 79 ราย และ มีคุณสมบัติดังนี้

- 1) ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 16 ปี ขึ้นไป
- 2) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มีค่า GFR อยู่ระหว่าง 15 ถึง 90 มล.ต่อนาที/ 1.73 ตารางเมตร¹⁹
- 3) ผู้ป่วยต้องไม่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน หรือ ผลการตรวจเลือดพบระดับ fasting plasma glucose น้อยกว่า 126 มก. ต่อดล.

รวบรวมข้อมูลจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยร่วมกับการซักประวัติผู้ป่วย และการตรวจร่างกาย วัดความดันโลหิตในท่านั่งขณะซักประวัติอย่างน้อย 3 ครั้ง หลังนั่งพักอย่างน้อย 5 นาที การประเมิน anthropometry จากน้ำหนักตัว โดยชั่งน้ำหนักด้วยเครื่องมาตรฐาน และวัดส่วนสูงเพื่อคำนวณค่าดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) จากสูตร BMI = น้ำหนักเป็นกิโลกรัม/(ส่วนสูงเป็นเมตร)² การวัดเส้นรอบเอวตำแหน่งกึ่งกลางระหว่างกระดูกชายโครงซี่สุดท้ายกับส่วนขอบบนสุดของกระดูกเชิงกราน และวัดความยาวรอบสะโพกบริเวณกว้างสุด เพื่อคำนวณค่า waist to

hip ratio (WHR) จากสูตร เส้นรอบเอวเป็นเซนติเมตรหารด้วยความยาวรอบสะโพกเป็นเซนติเมตร และตรวจวัดด้วยวิธี bio-electrical impedance analyzer เพื่อตรวจหาร้อยละของไขมัน (percent of fat mass) ในร่างกายด้วยเครื่อง Maltron Bioscan 916

เจาะเลือด ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการหาระดับค่า blood urea nitrogen (BUN), creatinine, uric acid, lipid profile (cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride level), fasting plasma insulin, fasting plasma glucose และตรวจปัสสาวะ 24 ชั่วโมงตรวจ protein, creatinine และ urea

วิธีการตรวจ

- การตรวจหา insulin resistance ด้วยวิธี Homeostasis Model Assessment (HOMA)²⁰ ซึ่งประเมินว่าคนปกติ อายุ น้อยกว่า 35 ปี และน้ำหนักตัวปกติมีค่า insulin resistance เท่ากับ 1 โดยค่า insulin resistance คำนวณจากสูตร fasting plasma insulin (U/ml) x fasting plasma glucose (mmol/L)/22.5 ซึ่งค่าที่คำนวณได้สัมพันธ์กับวิธีมาตรฐาน euglycemic hyperinsulinemic clamp และมีการศึกษายืนยันว่าสามารถใช้ได้ในผู้ป่วยไตเรื้อรัง²¹

- ตรวจคำนวณหาค่า GFR จากวิธี modification of diet in renal disease (MDRD) study²²: $GFR = 186.3 * (sCr)^{-1.154} * age^{-0.203} * (0.742 \text{ if female}) * (1.21 \text{ if black})$ และ GFR จากค่าเฉลี่ยของ urea clearance และ creatinine clearance 24 ชั่วโมงแล้วแบ่งแยกระยะต่างๆ ของไตเรื้อรังตาม National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) guideline¹⁹ ดังนี้ ระยะที่ 2 คือ GFR 60-89 มล.ต่อนาที/ 1.73 ตารางเมตร ระยะที่ 3 คือ GFR 30-59 มล.ต่อนาที/ 1.73 ตารางเมตร และ ระยะที่ 4 คือ GFR 15-29 มล.ต่อนาที/ 1.73 ตารางเมตร

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ข้อมูลที่ได้จะถูกนำมาตรวจสอบความถูกต้องและบันทึกในรูปแบบของแฟ้มข้อมูลในส่วนความจำคอมพิวเตอร์วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติโดยโปรแกรม SPSS 15.0 for windows โดยรายงานสถิติเชิงพรรณนาเป็นค่าเฉลี่ย (mean ± SD) การเปรียบเทียบ

ข้อมูลความสัมพันธ์ของภาวะ insulin resistance และไตเรื้อรังที่ไม่ได้เป็นเบาหวานใช้วิธีการทางสถิติเชิงอนุมานโดย Chi-square test และ Analysis of Variance (ANOVA) โดยค่า P value น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ไม่ได้เป็นเบาหวานจำนวน 79 รายแบ่งตาม K/DOQI guideline เป็น 3 กลุ่ม แต่ละกลุ่มมีข้อมูลพื้นฐานทางคลินิก และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 1 และ 2 จากผลการศึกษาผู้ป่วยไตเรื้อรังทั้งหมดพบว่า อายุเฉลี่ยประมาณ 59 ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศชายเฉลี่ยร้อยละ 69.8 ไตเรื้อรังจากความดันโลหิตสูงเฉลี่ยร้อยละ 63.3 ผู้ป่วยมีการสูบบุหรี่เฉลี่ยร้อยละ 20.3 และประวัติโรคเบาหวานภายในครอบครัวเฉลี่ยร้อยละ 15.2 ผลการตรวจค่าเฉลี่ยของผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมดพบ ค่า insulin resistance ด้วยวิธี HOMA เท่ากับ 2.27 ± 2.12 ค่า fasting plasma insulin levels เท่ากับ 10.10 ± 10.12 ไมโครยูนิตต่อมล. ซึ่งผลการตรวจค่าเฉลี่ยของ insulin resistance ด้วยวิธี HOMA-IR และค่า fasting plasma insulin levels ของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 2

จากกราฟที่ 1 แสดงจำนวนผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ไม่ได้เป็นเบาหวานสะสมตามระดับค่า HOMA-IR สามารถประเมินความชุกของภาวะ insulin resistance ขึ้นกับระดับของค่า HOMA-IR ที่ตรวจวัดได้ ซึ่งประเมินว่าประชากรปกติ อายุ น้อยกว่า 35 ปี และน้ำหนักตัวปกติมีค่า HOMA-IR เท่ากับ 1 ดังนั้นจะพบว่า ผู้ป่วยไตเรื้อรังในการศึกษาทุกรายเกิดภาวะ insulin resistance แต่จากการอ้างอิงข้อมูลค่าเฉลี่ย HOMA-IR ในประชากรปกติของต่างประเทศเท่ากับ 1.36 จะพบความชุกของภาวะ insulin resistance ในผู้ป่วยไตเรื้อรังทั้ง 3 กลุ่ม พบร้อยละ 65.82 โดยมีความชุกของ insulin resistance ในแต่ละระยะคือ ระยะที่ 2 (GFR 60-89 มล.ต่อนาที/ 1.73 ตารางเมตร) พบร้อยละ 80.00, ระยะที่ 3 (GFR 30-59 มล.ต่อนาที/ 1.73 ตารางเมตร) พบร้อยละ 67.70 และระยะที่ 4 (GFR 15-29 มล.ต่อนาที/ 1.73 ตารางเมตร) พบร้อยละ 65.10 ตามลำดับ

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 79 ราย และแยกตามระยะของไตเรื้อรังตาม K/DOQI guideline

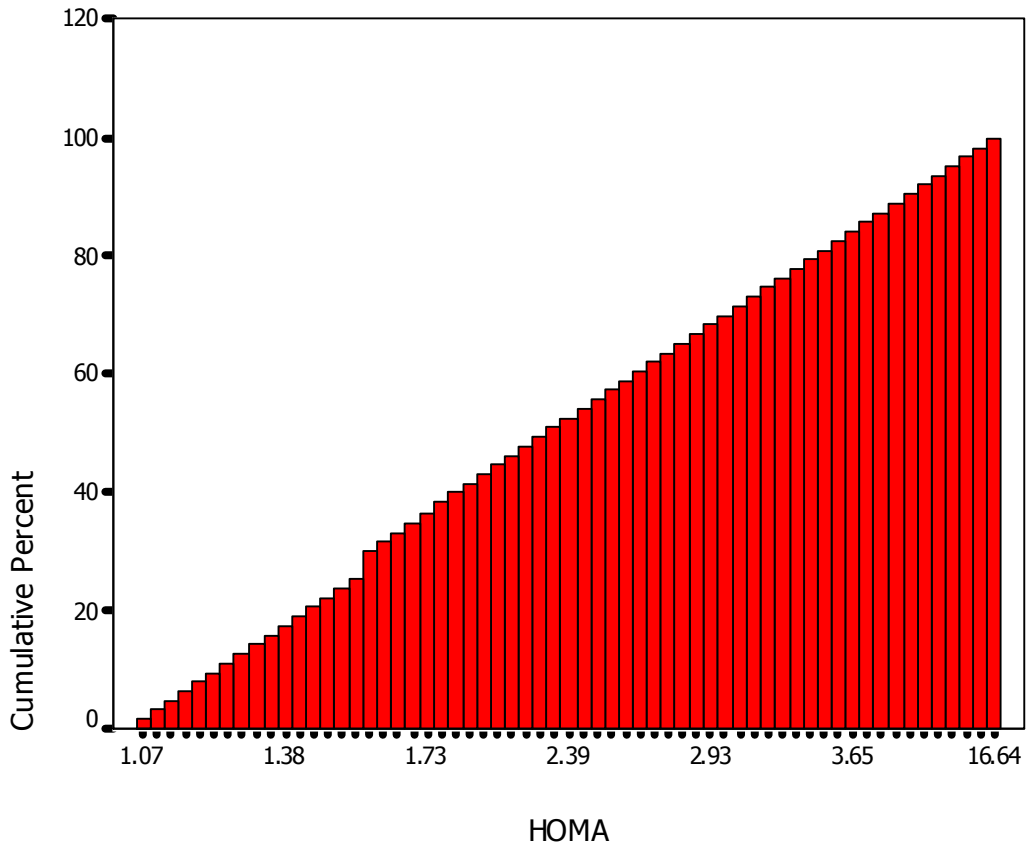
Characteristics	Group 1	Group 2	Group 3	Total
	(GFR 15-29)*	(GFR 30-59)*	(GFR 60-89)*	(N=79)
	(N=41)	(N=33)	(N=5)	
Age (yr)	62.54 ± 14.22	57.61 ± 15.05	52.00 ± 13.91	59.81 ± 14.71
Male (%)	28 (68.3)	22 (66.7)	5 (100)	55 (69.6)
Mean arterial pressure (mmHg)	103.50 ± 10.46	100.66 ± 11.20	106.00 ± 18.47	102.47 ± 11.31
Body mass index (kg/m ²)	23.73 ± 4.21	24.27 ± 3.50	22.95 ± 3.03	23.90 ± 3.84
Waist/Hip ratio	1.12 ± 0.10	1.10 ± 0.08	1.11 ± 0.05	1.11 ± 0.09
Underlying disease				
-Hypertension (%)	27 (65.9)	20 (60.6)	3 (60.0)	50 (63.3)
-Glomerulonephritis (%)	3 (7.3)	7 (21.2)	2 (40)	12 (15.2)
-Interstitial nephritis (%)	4 (9.8)	3 (9.1)	-	7 (8.9)
Family of diabetes (%)	5 (12.2)	6 (18.2)	1 (20.0)	12 (15.2)
Smoking (%)	7 (17.1)	6 (18.2)	3 (60.0)	16 (20.3)

*หน่วยเป็น ml/min/1.73 m²**ตารางที่ 2** ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยไตเรื้อรัง 79 ราย

Laboratory profiles	Group 1	Group 2	Group 3	Total
	(GFR 15-29)*	(GFR 30-59)*	(GFR 60-89)*	(N=79)
	(N=41)	(N=33)	(N=5)	
Cholesterol (mg/dL)	186.49 ± 42.01	195.70 ± 43.22	204.60 ± 16.52	191.48 ± 41.47
LDL-cholesterol (mg/dL)	116.27 ± 38.32	118.52 ± 39.18	137.80 ± 34.48	118.57 ± 38.34
HDL-cholesterol (mg/dL)	50.24 ± 13.06	48.76 ± 16.25	48.00 ± 10.49	49.48 ± 14.21
Triglyceride (mg/dL)	131.73 ± 72.69	148.06 ± 153.98	121.20 ± 96.43	137.89 ± 113.99
Uric acid (mg/dL)	522.92 ± 116.78	460.40 ± 156.39	452.80 ± 124.91	492.37 ± 137.30
FPG** (mmol/L)	5.08 ± 0.50	5.06 ± 0.52	5.10 ± 0.59	5.07 ± 0.51
Fasting plasma Insulin (mU/mL)	11.15 ± 12.75	9.00 ± 6.47	8.7 ± 3.33	10.10 ± 10.12
HOMA-IR	2.50 ± 2.61	2.03 ± 1.49	2.01 ± 0.85	2.27 ± 2.12
Percentage of body fat (%)	29.61 ± 6.71	29.72 ± 6.75	27.81 ± 5.56	29.53 ± 6.59
Urine protein 24 hr (g)	0.59 ± 0.82	0.49 ± 0.81	0.23 ± 0.22	0.52 ± 0.79
GFR*	22.25 ± 4.86	40.22 ± 7.75	70.19 ± 6.48	32.80 ± 14.50

*หน่วยเป็น ml/min/1.73 m² ** FPG = Fasting plasma glucose

กราฟที่ 1 แสดงจำนวนผู้ป่วยไตเรื้อรังสะสมตามระดับค่า insulin resistance ด้วยวิธี HOMA (HOMA-IR)



วิจารณ์

จากการศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน 79 ราย พบว่ามีความชุกของภาวะ insulin resistance ด้วยวิธีการตรวจ HOMA-IR สูงถึงร้อยละ 65.82 ในกลุ่มผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มีค่า GFR น้อยกว่า 90 มล.ต่อนาที/ 1.73 ตารางเมตร โดยเทียบกับกลุ่มประชากรปกติที่เคยมีการศึกษารวมไว้ และถ้าประเมินว่าประชากรปกติ อายุต่ำกว่า 35 ปี และน้ำหนักตัวปกติ มีค่า insulin resistance เท่ากับ 1 จะพบภาวะ insulin resistance ในการศึกษาพบทุกราย ดังนั้นการประเมินความชุกของภาวะ insulin resistance ขึ้นกับเกณฑ์การตรวจวัด และวิธีที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะ insulin resistance

จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ไม่ได้เป็นเบาหวานพบความชุกของภาวะ insulin resistance สูงมาก เชื่อว่าการทำงานของไตที่ลดลงจะเป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิดภาวะนี้คือความผิดปกติที่เกิดขึ้นในระดับ cellular pathway²³ เช่น free fatty acid transport defect, post receptor defect, glucose transporter (GLUT 4) defect ทำให้เกิดการยับยั้ง insulin-

specific intracellular signal ที่ทำให้การนำกลูโคสเข้าเซลล์ลดลง โดยเฉพาะเซลล์กล้ามเนื้อ ความผิดปกติจากการกระตุ้นการทำงานของ renin angiotensin aldosterone system (RAAS) มากขึ้น ซึ่งหากให้ยากระตุ้น ระบบ RAAS จะพบว่าความสามารถในการออกฤทธิ์ของอินซูลินในการนำกลูโคสเข้าเซลล์กล้ามเนื้อลดลงชัดเจน²⁴ ความผิดปกติจากปฏิกิริยาการอักเสบที่เกิดขึ้นจาก proinflammatory cytokines ต่างๆ ที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคไต^{25,26} เช่น tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), และ plasminogen activator inhibitor (PAI-1)²⁷ เชื่อกันว่ามีบทบาทสำคัญต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด นอกจากนี้จากการศึกษาในปัจจุบันพบว่า ระดับ adiponectin ซึ่งเป็น adipocytokine ที่ทำหน้าที่ลด free fatty acid ในเลือด จะมีระดับลดลงเมื่อมีภาวะดื้อต่ออินซูลินเพิ่มขึ้น^{28,29}

ปัจจัยท้ายสุดที่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะ insulin resistance คือ ปัจจัยทางกรรมพันธุ์³⁰ ที่ส่งเสริมให้เกิดภาวะ insulin resistance ได้ เช่น ความผิดปกติของ β 3-adrenergic

receptor มีผลลด lipolysis ของไขมันที่สะสมในช่องท้อง จึงทำให้มีปริมาณไขมันสะสมตามอวัยวะในมากขึ้น การบกพร่องของ CD 36 มีผลทำให้การทำงานของ fatty acid transporter ลดลง แล้วเกิดภาวะ insulin resistance ตามมา

การศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการคือ ผู้ป่วยไตเรื้อรังในระยะที่ 2 (GFR 60-89 มล.ต่อนาที/ 1.73 ตารางเมตร) มีจำนวนเพียง 5 ราย ดังนั้นในการศึกษาความชุกของการเกิดภาวะ insulin resistance ในผู้ป่วยระยะนี้จึงมีข้อจำกัดในการแปลผล และเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะ insulin resistance จาก HOMA-IR ที่ใช้ในการศึกษานี้ยังไม่มีความชัดเจน ทำให้บอกถึงความชุกของโรคที่เกิดขึ้นได้ไม่ชัดเจน ซึ่งหากต้องการวินิจฉัยภาวะ insulin resistance อย่างแน่ชัด ควรทำการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี euglycemic hyperinsulinemic clamp

สรุปผลการศึกษาพบว่าความชุกของการเกิดภาวะ insulin resistance สูงมากในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ไม่ได้เป็นเบาหวานของประชากรประเทศไทย ดังนั้นจึงเป็นข้อมูลขั้นต้นในโอกาสตีพิมพ์บทความในการชะลอการเสื่อมของหน้าที่ไตต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. ถนอม สุภาพร. รายงานข้อมูลผลการลงทะเบียนรักษาทดแทนไต สหคมโรคไตแห่งประเทศไทยประจำปี พ.ศ. 2549. *J Nephrol Soc Thai* 2007;13:45-59.
2. US Renal Data System, *USRDS 2001 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States*, Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 2001.
3. Campbell RC, Ruggenti P, Remuzzi G. Halting the progression of chronic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:s190-195.
4. Burgess E. Conservative treatment to slow deterioration of renal function: evidence-based recommendation. *Kidney Int* 1999; 55(suppl 70): S17-25.
5. US Renal Data System, *USRDS 2000 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States*, Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 2000.
6. Chen J, Muntner P, Hamm et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:469-77.
7. Falkner B. Insulin resistance in African American. *Kidney Int* 2003;63(Suppl 83):S27-30.
8. Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, et al. Effect of hyperinsulinemia on renal function in a general Japanese population: The Hisayama study. *Kidney Int* 1999;55:2450-6.
9. Hsueh WA, Quinones MJ. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance. *Am J Cardiol* 2003;92(suppl):10J-17J.
10. DeFronzo R et al. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetics Care* 1991;14:173-94.
11. Lovejoy J, Windhauser M, Rood J, et al. Effect of a controlled high fat versus low fat diet on insulin sensitivity and leptin levels in Africa-American and Caucasian women. *Metabolism* 1998;47:1520-4.
12. Lebovitz HE. Insulin resistance: Definition and consequences. *Exper Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109(Suppl 2): S135-48.
13. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Inves* 2000; 106: 453-8.
14. RAO Goutham. Insulin resistance syndrome. *American Family Physician* 2001; 63:1159-63.
15. Dengel DR, Goldberg AP, Mayuga RS, et al. Insulin resistance, elevated glomerular filtration, and renal injury. *Hypertension* 1996; 28:127-32.
16. Mykkanen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE, et al. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects. *Diabetes* 1998;47:793-800.
17. Hadigan C, Yawetz, Thomas A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rosiglitazone for patients with HIV lipodystrophy. *Antiviral Therapy* 2003;8:L12.
18. Miyaoka, K, Kuwasako, T, Hirano, K, et al. CD36 deficiency associated with insulin resistance. *Lancet* 2001;357:686.
19. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) Advisory Board. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis.* 2002;39(suppl2):S32-33.
20. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
21. Shoji T, Emoto M, Nishizawa Y. HOMA index to assess insulin resistance in renal failure patients. *Nephron* 2001;89: 348-9.
22. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.

23. บัญชา สติระพจน์, อุปถัมภ์ สุภสินธุ์. Insulin resistance and the kidney. *J Nephrol Soc Thai* 2007;13:20-7.
24. Satirapoj B, Yingwatanadej P, Chaichayanon S, Patumanond J. Effect of angiotensin II receptor blockers on insulin resistance in maintenance haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2007;12(4):342-7.
25. Lang CH, Dobrescu C, Bagby GJ. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology* 1992; 130: 43-52.
26. Kellerer M, Rett K, Renn W, Groop L, Haring HU. Circulating TNF-alpha and leptin levels in offspring of NIDDM patients do not correlate to individual insulin sensitivity. *Horm Metab Res* 1996; 28: 737-43.
27. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006 Jul;116(7):1793-801.
28. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb;89(2): 447-52.
29. Becker B, Kronenberg F, Kielstein JT, et al. Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1091-8.
30. Miyaoka K, Kuwasako T, Hirano K, Nozaki S, Yamashita S, Matsuzawa Y. CD 36 deficiency associated with insulin resistance. *Lancet* 2001;357:686-7.

Prevalence of Insulin Resistance in Patient with Non Diabetic Chronic Kidney Disease

Bancha Satirapoj, Ouppatham Supasynhd and Panbubpa Choovichian

Division of Nephrology, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital

Background: *Insulin resistance may predispose to renal injury by worsening renal hemodynamics through the elevation of glomerular filtration fraction (GFR). However, there are sparse data on the prevalence of insulin resistance in non-diabetes chronic kidney disease (CKD) among Thai population.* **Methods:** *The authors screened 79 non-diabetic CKD patients according to the K/DOQI definitions and the patients were enrolled into the study (CKD stages 2-4, GFR between 15 and 90 ml/min/1.73 m²). Insulin resistance was evaluated by homeostasis model assessment (HOMA-IR). Fasting plasma glucose and insulin levels were collected.* **Results:** *The mean age of patients were 59 years. Most patients were male (69.8%). The major cause of CKD in the present study was hypertension (63.3%). The mean HOMA-IR and fasting plasma insulin levels were 2.27±2.12 and 10.10±10.12 mU/mL, respectively. Insulin resistance was found in 52/79 patients (65.82%). Prevalence of insulin resistance in non diabetes CKD stage 2(GFR 60-89 mL/min/1.73 m²), stage 3 (GFR 30-59 mL/min/1.73 m²) and stage 4 (GFR 15-29 mL/min/1.73 m²) were 80.00%, 67.70% and 65.10%, respectively.* **Conclusion:** *The present study showed the high prevalence of insulin resistance in non-diabetic CKD patients of Thai population. Thus, this data is a useful for the further studies to prevent the progression of renal function in non diabetes CKD patients.*

Key Words: • Prevalence • Insulin resistance • Chronic kidney disease

RTA Med J 2009;62:3-10.