

## บทความพินิจวิชา

### Metabolic Syndrome and the Kidney

#### บัญชา สติระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

กลุ่มอาการเมแทบอลิก (metabolic syndrome) เป็นกลุ่มอาการที่มีการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการเมแทบอลิซึมต่างๆ ในร่างกาย หรือเรียกอีกภาวะหนึ่งว่าภาวะดื้อต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลิน (insulin resistance) จัดเป็นปัญหาทางสุขภาพที่สำคัญของประชากรไทยในปัจจุบัน ความชุกของกลุ่มอาการขึ้นกับอายุ เชื้อชาติ และเพศ โดยอายุมากขึ้นมีความชุกของโรคเพิ่มมากขึ้นตามการศึกษาในต่างประเทศพบความชุกของโรคประมาณร้อยละ 25<sup>1</sup> สำหรับในประเทศไทยจากการศึกษาของ Inter-ASIA ของประชากรไทยทั่วประเทศที่อายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป จำนวน 5,091 ราย พบความชุกของกลุ่มอาการเมแทบอลิก ร้อยละ 21.9 โดยใช้เกณฑ์ของ NCEP ATPIII แต่ถ้าใช้เกณฑ์เส้นรอบเอวของคนเอเชียใน NCEP ATPIII ความชุกเพิ่มเป็นร้อยละ 29.3 เพศหญิงพบมากกว่าเพศชาย โดยเฉพาะผู้สูงอายุ จากการศึกษาในกลุ่มประชากรพนักงานการไฟฟ้าผลิตในกรุงเทพ เมื่อปี พ.ศ. 2538 อายุระหว่าง 35-54 ปี จำนวน 3,499 ราย พบความชุกของกลุ่มอาการเมแทบอลิก ร้อยละ 16.4 (เพศชายร้อยละ 18.2 และเพศหญิงร้อยละ 9.4) และจากการศึกษาในประชากรทหารไทยและครอบครัว อายุ 18-60 ปี จำนวน 15,375 ราย เมื่อปี พ.ศ. 2550 พบความชุกของกลุ่มอาการเมแทบอลิก ร้อยละ 24.4-30.1<sup>2</sup>

กลุ่มอาการเมแทบอลิกเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน โรคเส้นเลือดสมองตีบตัน โรคเส้นเลือดส่วนปลายตีบตัน ทำให้คุณภาพชีวิตลดลง และเพิ่มอัตราการเสียชีวิต โดยเฉพาะจากโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันประมาณ 1.5-3.5 เท่าของประชากรทั่วไป<sup>3,4</sup>

#### เกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มอาการเมแทบอลิก

กลุ่มอาการเมแทบอลิกเป็นกลุ่มความผิดปกติที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ ความผิดปกติของไขมันในเลือด ความดันโลหิตสูง ระดับน้ำตาลในเลือดสูง ตลอดจนเกิดภาวะการอักเสบในร่างกาย และพยาธิสภาพในหลอดเลือดขนาดเล็ก สามารถตรวจพบได้จากไมโครอัลบูมินในปัสสาวะของผู้ป่วย กลุ่มอาการเมแทบอลิกมีชื่อเรียกในช่วงแรกว่า syndrome

X โดย Reaven ในปี พ.ศ.2531<sup>5</sup> ต่อมาหลายชื่อ เช่น deadly quartet, insulin resistance syndrome เป็นต้น

ปัจจุบันมีเกณฑ์ในการวินิจฉัยกลุ่มอาการเมแทบอลิกหลายเกณฑ์ เช่น WHO 1999<sup>6</sup>, National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATPIII 2005)<sup>7</sup>, International Diabetes Federation (IDF) 2005<sup>8</sup> เป็นต้น ดังสรุปในตารางที่ 1

เห็นได้ว่าแต่ละเกณฑ์การวินิจฉัยโรคใช้แตกต่างกัน เช่น เกณฑ์ในการวินิจฉัยของ WHO 1999 เห็นว่าผู้ป่วยทุกรายควรมีโรคเบาหวาน หรือภาวะดื้อต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลินเป็นหลักก่อน ร่วมกับใช้ไมโครอัลบูมินในปัสสาวะเป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคข้อหนึ่งร่วมกับ สำหรับเกณฑ์ในการวินิจฉัยของ NCEP ATPIII 2005 เห็นว่าผู้ป่วยควรมีภาวะอ้วนลงพุง โดยใช้ค่าเส้นรอบเอวเป็นตัวกำหนดชัดเจน ซึ่งอาจมีปัญหาในการวินิจฉัยกลุ่มอาการเมแทบอลิกในประชากรแต่ละเชื้อชาติ โดยเฉพาะชาวเอเชีย และลดระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารเป็นมากกว่า 100 มก./ดล. และครอบคลุมในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาก่อน สำหรับเกณฑ์ในการวินิจฉัยของ IDF 2005 ปรับการวินิจฉัยภาวะอ้วนลงพุงตามเกณฑ์ของแต่ละเชื้อชาติ และเช่นเดียวกันลดระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารเป็นมากกว่า 100 มก./ดล. และครอบคลุมในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาก่อน แม้ผลการตรวจในขณะนั้นอยู่ในเกณฑ์ปกติ

คำจำกัดความของโรคอ้วนและภาวะน้ำหนักเกิน ในประชากรของประเทศทางเอเชียพบว่าแตกต่างจากประชากรของประเทศซีกโลกตะวันตก<sup>9-11</sup> เนื่องจากความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานและความดันโลหิตสูงพบ เมื่อดัชนีมวลกายตั้งแต่ 23 กก./ม.<sup>2</sup> และเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนเมื่อดัชนีมวลกายมากกว่า 25 กก./ม.<sup>2</sup> ดังนั้นคำจำกัดความของโรคอ้วนในคนเอเชียควรเลือกใช้เกณฑ์มากกว่า หรือเท่ากับ 25 กก./ม.<sup>2</sup> และเช่นเดียวกันกับค่าเส้นรอบวงเอวในคนเอเชียควรเลือกใช้เกณฑ์มากกว่าหรือเท่ากับ 90 ซม. หรือ 36 นิ้วในผู้ชาย และมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ซม. หรือ 32 นิ้วในผู้หญิง<sup>12</sup> ดังนั้นค่าดัชนีมวลกาย และเส้นรอบวงเอวในการวินิจฉัยกลุ่มอาการเมแทบอลิก

**ตารางที่ 1** เกณฑ์ในการวินิจฉัยกลุ่มอาการเมแทบอลิก

WHO 1999	ATP III 2005	IDF 2005
<b>Diabetes or IGT or IR, plus two or more of the following:</b>	<b>Three or more of the following:</b>	<b>Central obesity plus any two of the following:</b>
<b>Obesity:</b> BMI >30 or WHR >0.9(M), >0.85(F)	<b>Central obesity:</b> Waistline >102 cm (M), >88 cm (F)	
<b>Dyslipidemia:</b> Triglycerides $\geq$ 150 mg/dL or HDL-C <35 mg/dL (M), <40 mg/dL (F)	<b>Hypertriglyceridemia:</b> Triglycerides $\geq$ 150 mg/dL or drug treatment	<b>Hypertriglyceridemia:</b> Triglycerides $\geq$ 150 mg/dL or medication
<b>Hypertension:</b> $\geq$ 140/90 mmHg or medication	<b>Low HDL-C:</b> <40 mg/dL (M), <50 mg/dL (F) or drug treatment	<b>Low HDL-C:</b> <40 mg/dL (M), <50 mg/dL (F) or medication
<b>Microalbuminuria:</b> Albumin excretion $\geq$ 20 $\mu$ g/min or albumin/creatinine ratio $\geq$ 30 mg/g	<b>High blood pressure:</b> $\geq$ 130/85 mmHg or drug treatment	<b>High blood pressure:</b> Blood pressure $\geq$ 130/85 mmHg or medication
	<b>High fasting glucose:</b> FPG $\geq$ 100 mg/dL or drug treatment	<b>High fasting glucose:</b> FPG $\geq$ 100 mg/dL or previous diagnosed diabetes

ในชาวเอเชียจึงควรใช้ค่า 25 กก./ม.<sup>2</sup> และ 90 ซม. ในผู้ชายหรือ 80 ซม. ในผู้หญิง<sup>13</sup>

ปัจจุบันตรวจพบความผิดปกติอื่นๆ ร่วมกับกลุ่มอาการเมแทบอลิก ได้แก่ ภาวะการอักเสบภายในร่างกาย หรือเรียกว่า pro-inflammatory state จากการเพิ่มขึ้นของระดับ C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha และ interleukin-6 ในเลือด<sup>14</sup> และภาวะ prothrombotic state จากการเพิ่มขึ้นของระดับ plasminogen activator inhibitor (PAI-1) และ fibrinogen ในเลือด<sup>15</sup> เป็นปัจจัยเสริมต่อการเกิดหลอดเลือดหัวใจตีบตัน นอกจากนี้พบปัจจัยอื่นๆ ที่มีความสัมพันธ์กับกลุ่มอาการเมแทบอลิกดังแสดงในรูปที่ 1

### กลไกการเกิดกลุ่มอาการเมแทบอลิก

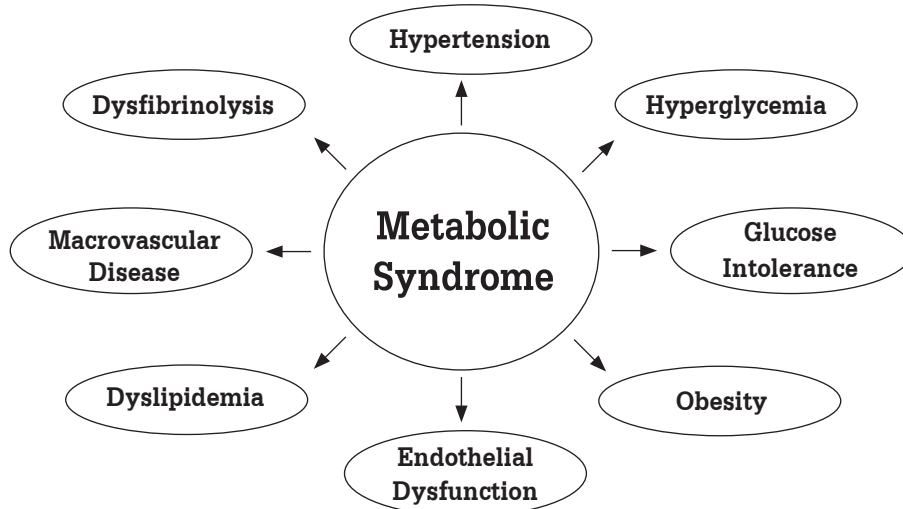
สาเหตุหลักของกลุ่มอาการเมแทบอลิกคือ ความอ้วน โดยเฉพาะอ้วนแบบลงพุงทำให้เกิดภาวะดื้อต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลิน<sup>16</sup> ความดันโลหิตสูง ไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง เอช-ดี-แอลโคเลสเตอรอลในเลือดต่ำ น้ำตาลในเลือดสูงแล้วเกิดพยาธิสภาพของหลอดเลือด หรือภาวะ endothelial dysfunction ตามมา การเพิ่มขึ้นของเซลล์ไขมันในร่างกายทำให้มีการหลั่ง cytokines/adipokines ต่างๆ ออกมาสู่กระแสเลือด เช่น leptin, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, PAI-1 และ angiotensin II เป็นต้น<sup>17</sup> เป็นผลให้เกิดความผิดปกติดังกล่าวข้างต้น นอกจากนี้

นี้พบว่ามีระดับฮอร์โมน adiponectin ในกระแสเลือดลดลง ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่สร้างจากเซลล์ไขมัน และทำหน้าที่ลดปริมาณ free fatty acid ในเลือด โดยการลดลงของ adiponectin สัมพันธ์กับเกิดเพิ่มขึ้นของภาวะดื้ออินซูลิน และเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานและโรคหลอดเลือดหัวใจได้<sup>18,19</sup>

### กลุ่มอาการเมแทบอลิกกับการเกิดโรคไต

จากการสำรวจของ NHANES III พบว่าผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิกมีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังเป็น 2.65 เท่า และการเกิดภาวะไมโครอัลบูมินในปัสสาวะเป็น 1.89 เท่าของประชากรทั่วไป<sup>20</sup> และการเพิ่มขึ้นของดัชนีมวลกายเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย<sup>21</sup> ซึ่งแสดงให้เห็นความสำคัญของกลุ่มอาการเมแทบอลิกต่อการเกิดโรคไตเรื้อรัง จากการสำรวจในประเทศไทยของผู้วิจัย พบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิกเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนจากร้อยละ 24.4 เป็นร้อยละ 30.1 ตามเกณฑ์ในการวินิจฉัยของ modified NCEP ATPIII หรือจากร้อยละ 23.1 เป็นร้อยละ 26.9 ตามเกณฑ์ในการวินิจฉัยของ modified IDF<sup>2</sup> และความชุกของโรคไตเรื้อรังเพิ่มขึ้นตามจำนวนเกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มอาการเมแทบอลิก ดังแสดงในรูปที่ 2

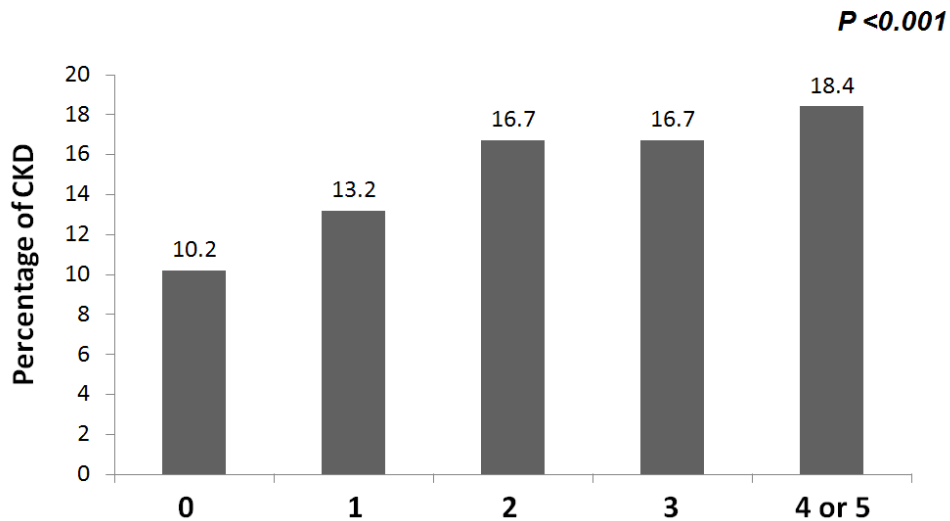
# Metabolic Syndrome



Adapted from McFarlane SI, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:713-8.

รูปที่ 1 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับกลุ่มอาการเมแทบอลิก

# Metabolic syndrome components



Satirapoj B, et al. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2011;42(1):176-183.

รูปที่ 2 ความชุกของโรคไตเรื้อรังกับเกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มอาการเมแทบอลิก<sup>2</sup>

สาเหตุ หรือปัจจัยกระตุ้นการเกิดกลุ่มอาการเมแทบอลิก ในผู้ป่วยโรคไตเช่นเดียวกับประชากรทั่วไป เช่น ภาวะดื้อต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลิน ความดันโลหิตสูง ไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง เอช-ดี-แอล โคเลสเตอรอลในเลือดต่ำ น้ำตาลในเลือดสูง เป็นต้น อย่างไรก็ตามมีปัจจัยอื่นๆ เสริมทำให้ภาวะดื้อต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลินในผู้ป่วยโรคไต คือ ภาวะขาดวิตามินดี ภาวะ secondary hyperparathyroidism ภาวะโลหิตจางจากขาดฮอร์โมน erythropoietin ภาวะเลือดเป็นกรด ภาวะของเสียจาก uremic toxin เพิ่มขึ้นในร่างกาย รวมทั้งภาวะการอักเสบภายในร่างกาย ในผู้ป่วยไตเรื้อรัง<sup>22</sup>

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นพบว่า กลุ่มอาการเมแทบอลิกพบเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคไต และเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคไต โดยสามารถสรุปความสัมพันธ์ของกลุ่มอาการเมแทบอลิกกับโรคไตเป็นกลุ่มๆ ได้ดังนี้<sup>23</sup>

1. กลุ่มอาการเมแทบอลิกกับโรคไตจากภาวะอ้วน ได้แก่ โรคไตจากเบาหวาน โรคไตจากความดันโลหิตสูง และ focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)
2. กลุ่มอาการเมแทบอลิกกับกับการทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็ว ได้แก่ ผู้ป่วย IgA nephropathy ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยที่มีไตข้างเดียว และการเพิ่มขึ้นของโปรตีนในปัสสาวะ
3. กลุ่มอาการเมแทบอลิกกับกับภาวะแทรกซ้อนทางไต ได้แก่ มะเร็งไต นิ่วในไตชนิด urate และ calcium oxalate ภาวะแทรกซ้อนระหว่างการผ่าตัดปลูกถ่ายไต และการลดลงของการทำงานของไตหลังปลูกถ่ายไต
4. กลุ่มอาการเมแทบอลิกกับไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ได้แก่ การเพิ่มอัตราการเข้าสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

### กลไกการเกิดโรคไตจากกลุ่มอาการเมแทบอลิก

ภาวะอ้วนเกิดการขยายตัวของหลอดเลือด afferent arteriole ของไต การลดลงของ renal resistance และการเพิ่มขึ้นของ filtration fraction ทำให้มีเลือดมาเลี้ยงไตเพิ่มขึ้นร้อยละ 31 และเกิดภาวะ glomerular hypertension<sup>24</sup> ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของยีนเกี่ยวข้องกับขบวนการเมแทบอลิซึมของไขมัน ภาวะดื้อต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลิน และขบวนการอักเสบภายในรอยโรคไตจากกลุ่มอาการเมแทบอลิก<sup>25</sup> โดยสามารถสรุปขบวนการเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิกกับการเกิดพยาธิสภาพไตดังต่อไปนี้

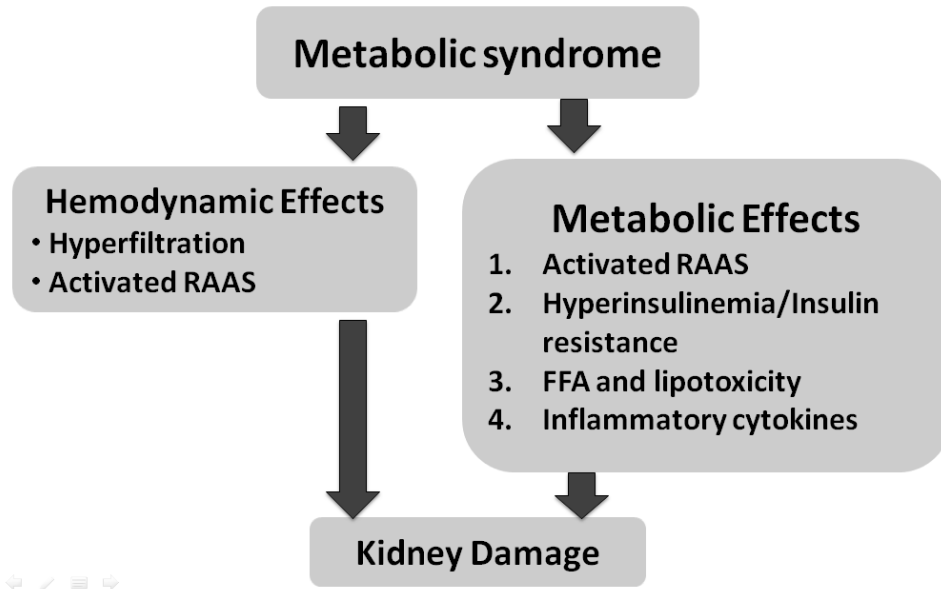
**1. Renin angiotensin aldosterone system (RAAS)** เชื่อว่าการเพิ่มขึ้นของไขมันทำให้มีการสร้างโปรตีนที่เป็นส่วนประกอบสำคัญของระบบ RAAS และการเพิ่มขึ้นของไขมันภายในช่องท้องมีการกดทับเนื้อไตจึงมีเลือดเลี้ยงไตลดลง แล้วเกิดการกระตุ้นระบบ RAAS ตามมา<sup>26</sup> ร่วมกับการกระตุ้นระบบ sympathetic และการเพิ่มขึ้นของ insulin กับ leptin ทำให้เกิดการดูดกลับของโซเดียมบริเวณท่อไตส่วนต้นเกิดขบวนการ tubuloglomerular feedback จากโซเดียมส่งผ่านไปท่อไตส่วนปลายลดลง ทำให้ร่างกายปรับตัวให้เลือดมาเลี้ยงไตเพิ่มขึ้น เกิดภาวะ glomerular hypertension ตามมา<sup>26</sup>

**2. Hyperinsulinemia/insulin resistance** มีฤทธิ์ในการขยายตัวของหลอดเลือดเลี้ยงไต ร่วมกับมีผลกระตุ้น IGF-1 receptor ทำให้เกิดภาวะ glomerular hypertension หรือ hypertrophy และ hyperinsulinemia มีผลเพิ่มการดูดกลับของโซเดียมบริเวณท่อไตส่วนต้นผ่าน insulin receptor substrate 2<sup>27,28</sup> นอกจากนี้ในสัตว์ทดลองพบว่า insulin ขนาดสูง ทำให้เกิดพยาธิสภาพไต โดยมีผลกระตุ้นการสร้าง extracellular matrix และ inflammatory collagens ของเซลล์ mesangium<sup>29</sup>

**3. Lipotoxicity** จากการเพิ่มขึ้นของไขมันสะสมภายในเซลล์ต่างๆ ของร่างกาย เช่น เซลล์ตับ เซลล์กล้ามเนื้อลาย เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ เซลล์ตับอ่อน รวมทั้งเซลล์ endothelium ทำให้เกิดพยาธิสภาพภายในหลอดเลือดตามมา รวมทั้งหลอดเลือดไต<sup>30</sup> นอกจากนี้ในสัตว์ทดลองพบว่า การเพิ่มขึ้นของไขมันอิสระ (free fatty acids) จับอัลบูมิน แล้วมีการดูดกลับบริเวณท่อไตส่วนต้นแล้วทำให้เกิดพยาธิสภาพไตบริเวณ tubulointerstitium<sup>31</sup> และไขมันกลุ่มไตรกลีเซอไรด์ และ เอช-ดี-แอล โคเลสเตอรอล กระตุ้นให้เซลล์ mesangium แบ่งตัวเพิ่มขึ้น<sup>32</sup> รวมทั้งไขมันจากขบวนการ oxidative stress และเป็นไขมันหลักของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเรียกว่า oxidized LDL ตรวจพบในพยาธิสภาพแบบไตเรื้อรัง<sup>33</sup> และสามารถกระตุ้นให้เซลล์ mesangium สร้าง extracellular matrix, MCP-1 and PAI-1 มากขึ้น ซึ่งมีผลทำให้เกิดพยาธิสภาพไตตามมา<sup>34,35</sup>

**4. Inflammatory cytokines** การเพิ่มขึ้นของเซลล์ไขมันจากภาวะอ้วนทำให้มีการหลั่ง cytokines ต่างๆ ในขบวนการอักเสบ เช่น leptin, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, C-reactive protein, resistin เป็นต้น<sup>36</sup> leptin เป็น cytokine ที่มีโครงสร้างคล้าย interleukin-2 สามารถผ่านเยื่อหุ้มสมองได้ มี

## Metabolic syndrome and kidney injury



รูปที่ 3 กลไกการเกิดโรคไตจากกลุ่มอาการเมแทบอลิก

ผลลดระดับ neuropeptide Y ในสมองส่วน hypothalamus จึงทำให้ความอยากอาหารลดลง และมีการใช้พลังงานมากขึ้น ผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิกเกิดภาวะ leptin resistance ทำให้ระดับ leptin ในเลือดเพิ่มขึ้น<sup>37</sup> จากหลักฐานในปัจจุบันพบว่า leptin สามารถจับกับ receptor ในไตกระตุ้นให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์ glomerular endothelium และ mesangium กระตุ้นการสร้าง tumor growth factor-beta และ type 4 collagen ทำให้เกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะ และพยาธิสภาพไตแบบ glomerulosclerosis ตามมา<sup>38,39</sup>

**5. Anti-inflammatory adipokines** คือ adiponectin มีผลยับยั้งขนาดการอักเสบ ลดการเกิดหลอดเลือดอุดตัน และช่วยให้อินซูลินออกฤทธิ์ดีขึ้น โดยพบว่าระดับ adiponectin ลดลงในภาวะอ้วน ความดันโลหิตสูง ภาวะดื้อต่อการออกฤทธิ์ต่ออินซูลิน และภาวะการอักเสบในกลุ่มอาการเมแทบอลิก<sup>40,41</sup> จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง knockout ยีน adiponectin ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของโปรตีนในปัสสาวะ เกิดภาวะ oxidant stress และการทำงานของ podocyte ผิดปกติ<sup>42</sup> อย่างไรก็ตามบทบาทของระดับ adiponectin ในเลือดกับการเกิดโรคทางหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตยังไม่ชัดเจน และมีความขัดแย้งกันอยู่<sup>43,44</sup>

### ลักษณะพยาธิสภาพไตของกลุ่มอาการเมแทบอลิก

ลักษณะพยาธิสภาพไตที่สำคัญของกลุ่มอาการเมแทบอลิก คือ obesity related glomerulomegaly (ORG) ในปี 1974 มีรายงานผู้ป่วย ORG รายแรก มีลักษณะพยาธิสภาพไตคือ glomerulomegaly ร่วมกับ segmental amorphous eosinophilic material ใน nodular lesions และ adhesions เข้าได้กับ secondary FSGS<sup>45</sup> โดยมีการศึกษาชิ้นอื่นในสัตว์ทดลองหลังการให้ไขมันปริมาณสูงมีผลทำให้เกิด glomerulomegaly, Bowman's capsule expansion, glomerular cell proliferation, mesangial matrix expansion และการหนาตัวของ glomerular กับ tubular basement membrane<sup>46</sup>

การวินิจฉัยแยกโรค ORG จาก idiopathic FSGS โดย ORG มีลักษณะเด่น โดยแตกต่างจาก idiopathic FSGS<sup>47</sup> คือ

- 1. อาการทางคลินิก** ส่วนใหญ่ของ ORG ไม่มีอาการ อาการแสดงของ nephrotic syndrome ชัดเจน หมายถึงระดับอัลบูมินในเลือดปกติ ไขมันในเลือดปกติ แต่สามารถตรวจพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะถึง nephrotic range proteinuria ได้
- 2. การดำเนินโรค** อาการทางคลินิกเป็นแบบค่อยเป็นค่อยไป โอกาสเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายน้อยกว่ากลุ่ม idiopathic FSGS
- 3. ลักษณะพยาธิสภาพไต** ส่วนใหญ่ตรวจพบ glomerulomegaly



เสมอ ขณะที่มีลักษณะการบาดเจ็บของเซลล์ podocyte คือ foot process effacement และ segmental sclerosis พบน้อย

### การรักษากลุ่มอาการเมแทบอลิก

การรักษาในกลุ่มอาการเมแทบอลิก ประกอบด้วย การแก้ไขปัจจัยที่เป็นสาเหตุได้แก่ โรคอ้วนและภาวะดื้อต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลิน ด้วยการเปลี่ยนแปลงวิถีการดำเนินชีวิตเป็นอันดับแรก<sup>48</sup> โดยเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมกรรมการบริโภคอาหารและการออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ 5-7 ครั้งต่อสัปดาห์ อย่างน้อยวันละ 30 นาทีด้วยความแรงของการออกกำลังกายที่เหมาะสมสามารถลดการเกิดกลุ่มอาการเมแทบอลิกได้ร้อยละ 41<sup>49</sup> เป้าหมายของการลดน้ำหนักคือ การลดน้ำหนักให้ได้อย่างน้อยร้อยละ 7-10 ในระยะเวลา 12 เดือน หรือลดดัชนีมวลกายน้อยกว่า 25 กก./ม.<sup>2</sup>

การรักษาปัจจัยต่างๆ ของกลุ่มอาการเมแทบอลิก หรือกล่าวได้ว่าเป็นการควบคุมปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้แก่ การรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ การรักษาความดันโลหิตสูง และการรักษาน้ำตาลในเลือดสูง

**1. การรักษาไขมันในเลือดผิดปกติ** ในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิกตามความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยเป็นเกณฑ์<sup>50</sup> โดยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดอยู่เดิม ผู้ป่วยเบาหวาน รวมถึงผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง พิจารณาควบคุมไขมัน แอล-ดี-แอล โคลเลสเตอรอลน้อยกว่า 100 มก./ดล. โดยผู้ป่วยบางราย เช่น ผู้ป่วยหลอดเลือดหัวใจตีบตันจำเป็นต้องควบคุมไขมัน แอล-ดี-แอล โคลเลสเตอรอลน้อยกว่า 70 มก./ดล. ส่วนกลุ่มที่มีความเสี่ยงปานกลาง และต่ำ พิจารณาควบคุมไขมัน แอล-ดี-แอล โคลเลสเตอรอล น้อยกว่า 130 มก./ดล. และ 160 มก./ดล. ตามลำดับ การรักษาประกอบด้วย การควบคุมอาหารที่มีไขมันอิ่มตัวและอาหารที่มีโคเลสเตอรอลสูง ยาที่ควรใช้เป็นอันดับแรกในการลด แอล-ดี-แอล โคลเลสเตอรอลคือยาในกลุ่ม statin หลังจาก ที่ แอล-ดี-แอล โคลเลสเตอรอลได้ตามเป้าหมายแล้วให้พิจารณาที่ระดับไตรกลีเซอไรด์ ในกรณีที่ระดับไตรกลีเซอไรด์สูงเกิน 400 มก./ดล. หลังจากที่ควบคุมอาหารและออกกำลังกายแล้วควรพิจารณาให้ยาในกลุ่ม fibrates เพื่อป้องกันการเกิดโรคตับอ่อนอักเสบจากการที่ระดับไตรกลีเซอไรด์สูงมาก ในกรณีที่ระดับไตรกลีเซอไรด์อยู่ระหว่าง 200-400 มก./ดล. ให้พิจารณาค่า non-HDL โคลเลสเตอรอลเป็นเกณฑ์ คำนวณได้จากระดับโคเลสเตอรอลรวมลบด้วย เอช-ดี-แอล โคลเลสเตอรอล เป้าหมายของ non-HDL โคลเลสเตอรอล

ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงเท่ากับ 130 มก./ดล. ยาที่ช่วยลดระดับ non-HDL โคลเลสเตอรอล ให้ได้ตามเป้าหมายอาจใช้ยาในกลุ่ม statins หรือ กลุ่ม fibrates ก็ได้ บางรายอาจจำเป็นต้องได้รับยาในกลุ่ม statins และ fibrates ร่วมกันเพื่อให้ระดับ แอล-ดี-แอล โคลเลสเตอรอลและ non-HDL โคลเลสเตอรอลได้ตามเป้าหมาย การรักษาภาวะ เอช-ดี-แอล โคลเลสเตอรอลต่ำ เน้นการออกกำลังกายเป็นหลัก และอาจพิจารณาใช้ยาในกลุ่ม fibrates เพื่อเพิ่มระดับ เอช-ดี-แอล โคลเลสเตอรอลได้

**2. การลดความดันโลหิตในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิก** เป้าหมายของความดันโลหิตคือน้อยกว่า 140/90 มม.ปรอท สำหรับกรณีผู้ป่วยโรคเบาหวาน หรือโรคไตเรื้อรังควรน้อยกว่า 130/80 มม.ปรอท การเปลี่ยนแปลงพฤติกรรม ได้แก่ การควบคุมอาหารเค็ม และการออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอเป็นการรักษาอันดับแรก กรณีความดันโลหิตไม่ได้ถึงเกณฑ์ที่ต้องการหลังจากการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมแล้วพิจารณาใช้ยาลดความดันโลหิต

ยาลดความดันโลหิตกลุ่มแรกควรพิจารณาเลือกใช้คือ ยากลุ่ม ACE-Inhibitors (ACEI) และ angiotensin receptor blockers (ARB) เนื่องจากยาดังกล่าวสามารถลดการกระตุ้นของระบบ RAAS ซึ่งเป็นกลไกสำคัญในการเกิดกลุ่มอาการเมแทบอลิก และยากลุ่มนี้มีรายงานว่าสามารถลดอุบัติการณ์ในการเกิดโรคเบาหวานได้<sup>51,52</sup> นอกจากนี้ยากลุ่มนี้สามารถลดภาวะดื้อต่ออินซูลินได้ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง<sup>53,54</sup> กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม ACEI ผ่าน kinin antagonist ทำให้มีระดับ bradykinin เพิ่มขึ้นและลดระดับ angiotensin II ทำให้เพิ่มการไหลเวียนของเลือด ซึ่งมีผลทำให้มีการนำกลูโคส และอินซูลินไปใช้ในเนื้อเยื่อส่วนปลายมากขึ้น และยากลุ่ม ARB (Olmesartan) สามารถลดภาวะดื้อต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลินได้ นอกจากผลในการลดระดับความดันโลหิต ระดับน้ำตาลในเลือด และโปรตีนในปัสสาวะ<sup>55</sup> สุดท้ายนี้ ยากลุ่มนี้ยังสามารถลดภาวะดื้อต่ออินซูลินในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายขณะฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมได้<sup>56,57</sup>

อย่างไรก็ตามในเวชปฏิบัติพบว่า ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงและกลุ่มอาการเมแทบอลิก ส่วนใหญ่ใช้ยาลดความดันโลหิตสูงมากกว่าหนึ่งชนิดขึ้นไป ดังนั้นแนะนำให้ใช้ยากลุ่ม ACEI หรือ ARB ร่วมกับขับปัสสาวะ เช่น กลุ่ม thiazide ขนาดที่เหมาะสมคือ 12.5-25 มก./วัน หรือ calcium channel blocker ส่วนยาในกลุ่ม beta blocker เป็นกลุ่มที่ควรหลีกเลี่ยง เนื่องจากผลข้างเคียงทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น ระดับไตรกลีเซอไรด์ และโคเลสเตอรอลเพิ่ม

ขึ้น และอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวาน<sup>58</sup>

**3. การรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในผู้ป่วยกลุ่มอาการเมแทบอลิก**  
เป้าหมายของระดับน้ำตาลในเลือดสะสม หรือ hemoglobin A1c (HbA1c) น้อยกว่าร้อยละ 6.5-7.0 กรณีนี้ยังไม่เป็นโรคเบาหวาน การรักษาหลักคือ การลดน้ำหนักโดยการควบคุมอาหารและออกกำลังกาย เนื่องจากการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมควบคุมอาหารและออกกำลังกายสามารถป้องกันการเกิดโรคเบาหวานได้ดีกว่าการใช้ยา metformin<sup>59</sup> สำหรับกรณีผู้ป่วยโรคเบาหวานหลังจากการควบคุมอาหารและออกกำลังกายเป็นเวลา 1-3 เดือน ควรพิจารณาใช้ยา metformin หรือ thiazolidinedione เป็นยาสองกลุ่มแรก เนื่องจากสามารถลดภาวะดื้อต่ออินซูลิน และลดอัตราการเกิดโรคเบาหวานได้<sup>59,60</sup> ข้อห้ามของการใช้ยา metformin คือ ภาวะไตเรื้อรังจากระดับ serum creatinine มากกว่า 1.4 มก./ดล. ในเพศหญิง หรือมากกว่า 1.5 มก./ดล. ในเพศชาย และข้อห้ามการใช้ยาในกลุ่ม thiazolidinediones คือภาวะบวม และภาวะหัวใจล้มเหลว โดยยาทั้งสองกลุ่มมีฤทธิ์เสริมในการลดระดับความดันโลหิตได้ สำหรับ thiazolidinedione ออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-gamma) มีผลควบคุมขบวนการเมแทบอลิซึมของไขมัน การทำงานของเซลล์ endothelium และคุณสมบัติต้านการอักเสบ จึงสามารถลดการเกิดผนังหลอดเลือดแดงหนาตัวได้<sup>61,62</sup>

## สรุป

กลุ่มอาการเมแทบอลิก หรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่าภาวะดื้อต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลินเป็นปัญหาทางสุขภาพที่สำคัญของประชากรไทยพบร้อยละ 24.4-30.1 เป็นกลุ่มความผิดปกติที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ ความผิดปกติของไขมันในเลือด ความดันโลหิตสูง ระดับน้ำตาลในเลือดสูง ตลอดจนเกิดการอักเสบในร่างกาย และเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และความชุกของโรคไตเรื้อรังเพิ่มขึ้นตามจำนวนเกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มอาการเมแทบอลิก กลไกการเกิดโรคไตผ่านการขยายตัวของหลอดเลือด การเพิ่มขึ้นของ filtration fraction ทำให้เกิดภาวะ glomerular hypertension ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของขบวนการเมแทบอลิซึมของไขมัน ภาวะดื้อต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลิน และขบวนการอักเสบภายในพยาธิสภาพไต ตรวจพบพยาธิสภาพไตที่สำคัญเรียกว่า obesity related glomerulomegaly การรักษามุ่งเน้นการแก้ไขปัจจัยที่เป็นสาเหตุ

การควบคุมการบริโภคอาหารและการออกกำลังกาย การควบคุมปัจจัยต่างๆ ของโรค ได้แก่ ระดับน้ำตาลในเลือด ความดันโลหิตสูง ด้วยยากลุ่ม ACEI หรือ ARB และการควบคุมระดับไขมันในเลือด

## เอกสารอ้างอิง

1. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427-36.
2. Satirapoj B, Supasyndh O, Mayteedol N, Chaiprasert A, Choovichian P. Metabolic syndrome and its relation to chronic kidney disease in a Southeast Asian population. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2011;42:176-83.
3. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
4. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
5. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
6. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 1998;15:539-53.
7. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
9. Snehalatha C, Viswanathan V, Ramachandran A. Cutoff values for normal anthropometric variables in asian Indian adults. *Diabetes Care* 2003;26:1380-4.
10. Ko GT, Chan JC, Cockram CS, Woo J. Prediction of hypertension, diabetes, dyslipidaemia or albuminuria using simple anthropometric indexes in Hong Kong Chinese. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:1136-42.
11. Choo V. WHO reassesses appropriate body-mass index for Asian populations. *Lancet* 2002;360:235.
12. McKeigue PM, Shah B, Marmot MG. Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians. *Lancet* 1991;337:382-6.

13. Tan CE, Ma S, Wai D, Chew SK, Tai ES. Can we apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to Asians? *Diabetes Care* 2004;27:1182-6.
14. Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2003;168:351-8.
15. Anand SS, Yi Q, Gerstein H, et al. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation* 2003;108:420-5.
16. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-8.
17. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:1793-801.
18. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:447-52.
19. 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.
20. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004;140:167-74.
21. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, Iseki C, Takishita S. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney international* 2004;65:1870-6.
22. Satirapoj B, Supasyndh O. Insulin resistance and the kidney. *J Nephrol Soc Thai* 2007;13:20-7.
23. Kopple JD, Feroze U. The effect of obesity on chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2011;21:66-71.
24. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafter U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *American Journal of Physiology Renal Physiology* 2000;278:F817-22.
25. Wu Y, Liu Z, Xiang Z, et al. Obesity-related glomerulopathy: insights from gene expression profiles of the glomeruli derived from renal biopsy samples. *Endocrinology* 2006;147:44-50.
26. Montani JP, Antic V, Yang Z, Dulloo A. Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(Suppl 2):S28-38.
27. Dengel DR, Goldberg AP, Mayuga RS, Kairis GM, Weir MR. Insulin resistance, elevated glomerular filtration fraction, and renal injury. *Hypertension* 1996;28:127-32.
28. Zheng Y, Yamada H, Sakamoto K, et al. Roles of insulin receptor substrates in insulin-induced stimulation of renal proximal bicarbonate absorption. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2005;16:2288-95.
29. Abrass CK, Spicer D, Raugi GJ. Insulin induces a change in extracellular matrix glycoproteins synthesized by rat mesangial cells in culture. *Kidney international* 1994;46:613-20.
30. Bagby SP. Obesity-initiated metabolic syndrome and the kidney: a recipe for chronic kidney disease? *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2004;15:2775-91.
31. Kamijo A, Kimura K, Sugaya T, et al. Urinary free fatty acids bound to albumin aggravate tubulointerstitial damage. *Kidney international* 2002;62:1628-37.
32. Nishida Y, Oda H, Yorioka N. Effect of lipoproteins on mesangial cell proliferation. *Kidney international Supplement* 1999;71:S51-3.
33. Bancha S, Ouppatham S, Amnart C, et al. The Relationship between Serum Uric Acid levels with Chronic Kidney Disease in a Southeast Asian Population. *Nephrology* 2009;9999.
34. Song CY, Kim BC, Hong HK, Lee HS. Oxidized LDL activates PAI-1 transcription through autocrine activation of TGF-beta signaling in mesangial cells. *Kidney international* 2005;67:1743-52.
35. Grone EF, Abboud HE, Hohne M, et al. Actions of lipoproteins in cultured human mesangial cells: modulation by mitogenic vasoconstrictors. *Am J Physiol* 1992;263:F686-96.
36. Ramkumar N, Cheung AK, Pappas LM, Roberts WL, Beddhu S. Association of obesity with inflammation in chronic kidney disease: a cross-sectional study. *J Ren Nutr* 2004;14:201-7.
37. Sharma K, Considine RV. The Ob protein (leptin) and the kidney. *Kidney international* 1998;53:1483-7.
38. Wolf G, Hamann A, Han DC, et al. Leptin stimulates proliferation and TGF-beta expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis [see comments]. *Kidney international* 1999;56:860-72.
39. Han DC, Isono M, Chen S, et al. Leptin stimulates type I collagen production in db/db mesangial cells: glucose uptake and TGF-beta type II receptor expression. *Kidney international* 2001;59:1315-23.
40. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-56.
41. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;148:293-300.
42. Sharma K, Ramachandrarao S, Qiu G, et al. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *J Clin Invest* 2008;118:1645-56.
43. 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. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2005;16:1091-8.



44. Menon V, Li L, Wang X, et al. Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2006;17:2599-606.
45. Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge FL, Swenson RS. The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. *Annals of internal medicine* 1974;81:440-7.
46. Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK, Tyagi SC, Hall JE. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2001;12:1211-7.
47. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney international* 2001;59:1498-509.
48. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Jr., Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004;109:551-6.
49. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Annals of internal medicine* 2005;142:611-9.
50. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
51. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *The New England Journal of Medicine* 2000;342:145-53. *N Engl J Med*
52. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
53. Kinoshita M, Nakaya Y, Harada N, Takahashi A, Nomura M, Bando S. Combination therapy of exercise and angiotensin-converting enzyme inhibitor markedly improves insulin sensitivities in hypertensive patients with insulin resistance. *Circ J* 2002;66:655-8.
54. Tomiyama H, Motobe K, Zaydun G, et al. Insulin sensitivity and endothelial function in hypertension: a comparison of temocapril and candesartan. *American Journal of Hypertension* 2005;18:178-82.
55. de Vinuesa SG, Goicoechea M, Kanter J, et al. Insulin resistance, inflammatory biomarkers, and adipokines in patients with chronic kidney disease: effects of angiotensin II blockade. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2006;17:S206-12.
56. Fishman S, Rapoport MJ, Weissgarten J, et al. The effect of Losartan on insulin resistance and beta cell function in chronic hemodialysis patients. *Ren Fail* 2001;23:685-92.
57. Satirapoj B, Yingwatanadej P, Chaichayanon S, Patumanond J. Effect of angiotensin II receptor blockers on insulin resistance in maintenance haemodialysis patients. *Nephrology* 2007;12:342-7.
58. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
59. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England Journal of Medicine* 2002;346:393-403. *N Eng J Med*
60. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-105.
61. Bell DS, O'Keefe JH. Lowering the triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol and its association with the beneficial impact of pioglitazone on coronary atherosclerosis in the PERISCOPE study is likely due to lowering insulin resistance. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:778.
62. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Annals of Internal Medicine* 2001;134:61-71.

