

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

โรคเบาหวาน

โรคเบาหวาน (diabetes mellitus) เป็นอาการที่แสดงถึง ความผิดปกติของระบบเผาผลาญ (metabolic syndrome) ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับน้ำตาลในกระแสเลือดที่ไม่เหมาะสม ซึ่งเป็นผลจากการที่มีระดับฮอร์โมนอินซูลินต่ำ หรือมีการตอบสนองของฤทธิ์ของอินซูลินน้อยลง หรือทั้งสองอย่างพร้อมกัน โดยมีสาเหตุจากจากตับอ่อนเสื่อมสภาพ ความอ้วน โรคต่อมไร้ท่อ หรือจากการได้รับยาต้านอินซูลินพวกคอร์ติโคสเตอรอยด์ ซึ่งทำให้มีปริมาณอินซูลินต่ำไม่เพียงพอต่อความต้องการ จึงทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง เป็นปัจจัยนำไปสู่การเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง [30]

เกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคเบาหวาน ใช้เกณฑ์จากการตรวจ fasting plasma glucose (FPG) และ oral glucose tolerance test (OGTT)

1. เกณฑ์จากการตรวจ fasting plasma glucose (FPG)

FPG < 110 mg/dl (6.1 mmol/l)	= Normal fasting glucose
FPG 110 – 125 mg/dl (6.1 - 6.9 mmol/l)	= Impaired fasting glucose
FPG > 125 mg/dl (7.0 mmol/l)	= Provisional diagnosis of diabetes

2. เกณฑ์จากการตรวจ Oral Glucose Tolerance Test (OGTT)

ตรวจวัดระดับ glucose หลังจากได้รับ glucose 2 ชั่วโมง

Glucose < 140 mg/dl (7.8 mmol/l)	= Normal fasting glucose
Glucose 140-199 mg/dl (7.8 - 11.1mmol/l)	= Impaired glucose tolerance
Glucose >200 mg/dl (11.1mmol/l)	= Provisional diagnosis of diabetes

3. การจำแนกชนิดของโรคเบาหวานตามสาเหตุ

3.1 โรคเบาหวานชนิดที่ 1 (type-I diabetes mellitus) หรือชนิดพึ่งอินซูลิน (insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM) เกิดจาก beta cell ในตับอ่อนถูกทำลาย จึงทำให้สร้าง insulin ไม่เพียงพอมี 2 ชนิด คือ immune mediated และ idiopathic

3.2 โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type-II diabetes mellitus) หรือชนิดไม่พึ่งอินซูลิน (non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM) เกิดจากประสิทธิภาพการทำงานของ insulin ลดลงหรือเกิดจากการดื้ออินซูลิน (insulin resistance) หรือมีการหลั่ง insulin ลดลง

3.3 โรคเบาหวานที่เกิดจากสาเหตุอื่น [31] เช่น

- 3.3.1 ความผิดปกติของ beta cell ของตับอ่อน
- 3.3.2 การออกฤทธิ์ของ Insulin ที่ผิดปกติ
- 3.3.3 โรคเกี่ยวกับตับอ่อน
- 3.3.4 ความผิดปกติของระบบฮอร์โมน
- 3.3.5 เกิดจากยาและสารเคมี
- 3.3.6 การติดเชื้อ
- 3.3.7 จากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน
- 3.3.8 ความผิดปกติในระดับยีนที่เกี่ยวข้องกับโรคเบาหวาน
- 3.3.9 โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (gestational diabetes)

โรคเบาหวานกับอนุมูลอิสระ

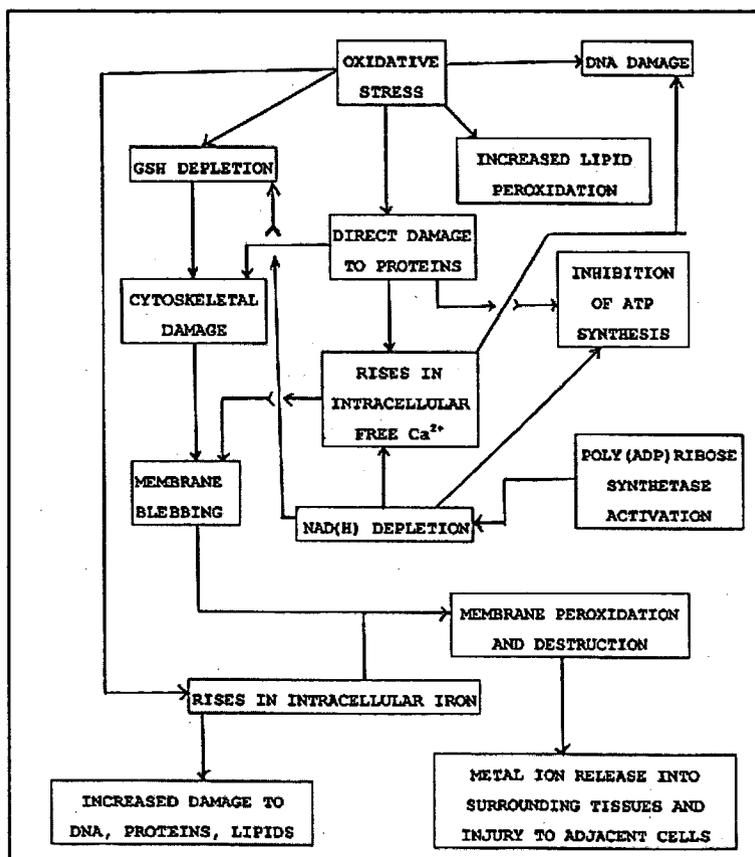
อนุมูล (radicals) คือ อะตอมหรือโมเลกุลที่ไม่เสถียร เนื่องจากโครงสร้างมีอิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยว (unpaired electrons) จึงทำให้ต้องไปแย่งอิเล็กตรอนจากโมเลกุลอื่นเพื่อให้ตัวมันนั้นเสถียรขึ้น (non-radicals) อนุมูลที่ไม่สามารถแย่งจับอิเล็กตรอนจากโมเลกุลอื่นๆ ได้ จะอยู่ในรูปอนุมูลอิสระ (free radicals) ซึ่งโดยปกติร่างกายได้รับอนุมูลจากทั้งภายในและภายนอกร่างกาย จากภายในร่างกายได้มาจาก กระบวนการ metabolism และกระบวนการทำลายเชื้อและสารพิษของพวกเซลล์ต่างๆ ในระบบภูมิคุ้มกัน ส่วนที่มาจากภายนอกร่างกายได้แก่ มลพิษต่างๆ ในอากาศ สารเคมี รังสีต่างๆ [8] อนุมูลอิสระจึงจัดเป็นทั้ง radicals และ non-radicals ดังตาราง 1

ตาราง 1 Reactive Oxygen Species

Radical		Non-radicals	
Hydroxyl	$\bullet\text{OH}$	Peroxynitrite	ONOO^-
Alkoxy	$\text{L(R)}\text{O}\bullet$	Hypochlorite	$^- \text{OCI}$
Hydroperoxyl	$\text{HOO}\bullet$	Hydroperoxide	$\text{L(R)}\text{OOH}$
Peroxy	$\text{L(R)}\text{OO}\bullet$	Singlet oxygen	$^1\Delta\text{O}_2$
Nitric oxide	$\text{NO}\bullet$	Hydrogen peroxide	H_2O_2
Superoxide	$\text{O}_2^{\bullet-}$		

ที่มา: Percival, M. [8]

ในขบวนการสร้างพลังงานของสิ่งมีชีวิตจะมีการใช้ oxygen จะเกิดอนุมูล superoxide ($\text{O}_2^{\bullet-}$) ในขั้นตอนการขนส่ง electron ใน mitochondria ประมาณ 1% ของ $\text{O}_2^{\bullet-}$ ที่เกิดขึ้นจะเปลี่ยนเป็นอนุมูลที่มีความ reactive มากกว่า นับว่า $\text{O}_2^{\bullet-}$ เป็นจุดเริ่มปฏิกิริยา oxidation ที่สำคัญ นอกจากนั้น $\text{O}_2^{\bullet-}$ ยังไปลด activity ของ endogenous antioxidant ที่เป็น enzyme เช่น catalase, glutathione peroxidase [32] การที่มีอนุมูลอิสระเป็นจำนวนมากโดยเฉพาะอนุมูลที่มี oxygen เป็นองค์ประกอบทำให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) ภาวะนี้ทำให้มีระดับสารต้านอนุมูลอิสระลดลง เกิดความไม่สมดุลก่อให้เกิดการทำลายเซลล์ และเป็นต้นเหตุให้เกิดโรคต่างๆ มากมาย นอกจากนี้ยังทำให้ภายในเซลล์มีระดับ calcium ion (Ca^{2+}) และ iron เพิ่มมากขึ้น ทำให้มีการทำลาย DNA มากยิ่งขึ้น ดังภาพ 1 [33, 34]

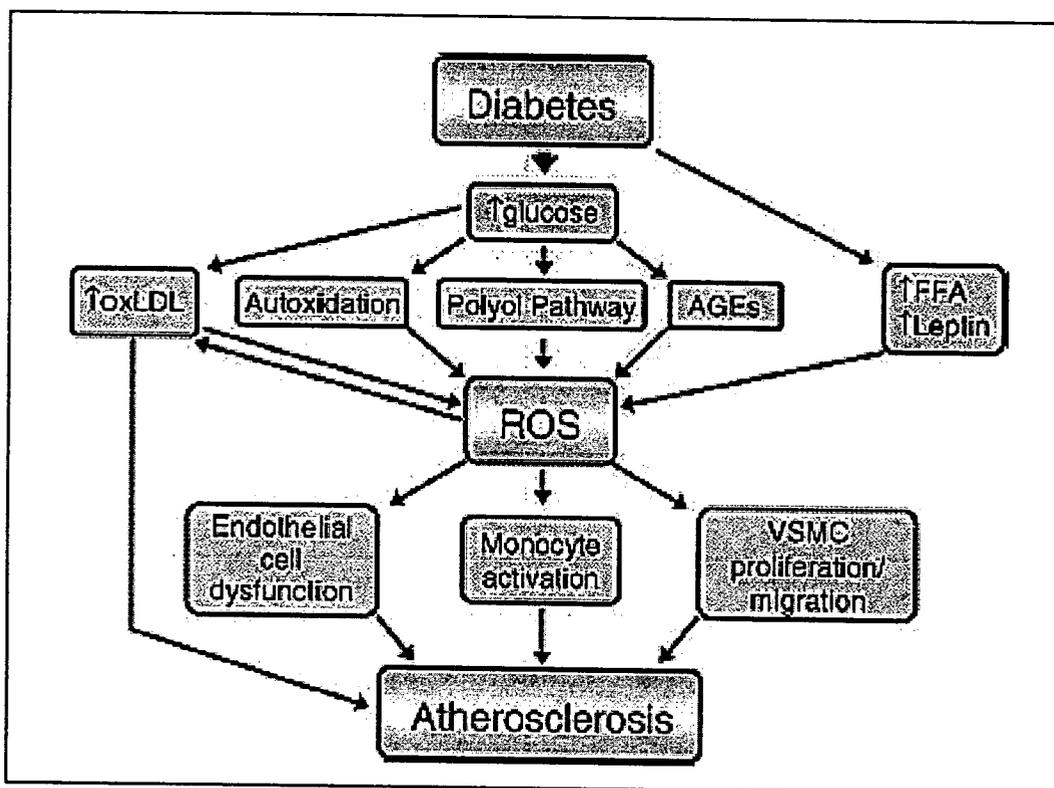


ภาพ 1 แสดงกลไกการทำลายเซลล์ของภาวะ oxidative stress

ที่มา: Orrenius, S. [34]

การมีระดับน้ำตาลสูงเรื้อรังเป็นเวลานานในโรคเบาหวานทั้งชนิดที่ 1 และ ชนิดที่ 2 นั้น เป็นสาเหตุให้เกิดการสร้างอนุมูลอิสระเพิ่มมากขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งโมเลกุลที่มี oxygen เป็นส่วนประกอบ (reactive oxygen species; ROS) ดังตาราง 1 ซึ่งเป็น oxygen ทำที่สามารถทำปฏิกิริยาได้ว่องไวมาก เกิดจาก oxygen ถูก reduce ไม่สมบูรณ์ เมื่อมีปริมาณอนุมูลอิสระเพิ่มมากขึ้นทำให้เกิดความไม่สมดุลของระบบการต้านอนุมูลอิสระที่มีอยู่ในร่างกาย (antioxidant defense) จึงเกิดภาวะ oxidative stress การเกิด ROS เป็นจำนวนมากนั้นจะไปทำลาย DNA โปรตีน และไขมัน ทำให้เกิดพยาธิสภาพอันตรายและรุนแรงต่อผู้ป่วย [35]

ในผู้ป่วยเบาหวานมีการแสดงให้เห็นทั้งในร่างกายและการทดลองว่าภาวะ oxidative stress ที่เกิดขึ้นนั้น มีบทบาทสำคัญในการเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวานต่างๆ ดังภาพ 2



ภาพ 2 แสดงการเกิดภาวะ oxidative stress และการเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน

ที่มา: Borg, D.C. [32]

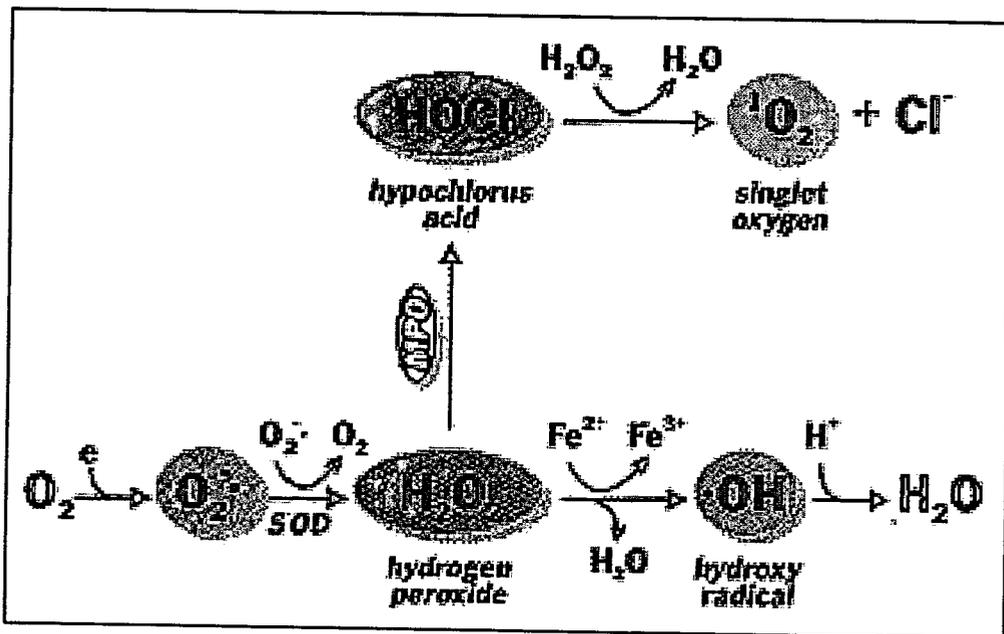
กลไกการเกิดการสร้างอนุมูลอิสระเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยเบาหวาน จะทำให้เกิดภาวะ oxidative stress จนนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนของเบาหวาน มี 3 กลไก คือ

1. Glucose Autoxidation

การเพิ่มขึ้นของกระบวนการ metabolism ของกลูโคส เนื่องจากมีกลูโคสจำนวนมาก จะทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ของ NADH และ FADH จำนวนมาก ซึ่งจะถูกนำไปใช้ในกระบวนการขนส่งอิเล็กตรอน (electron transport chain) ที่ไมโทคอนเดรีย ในช่วงท้ายๆ ของกระบวนการ ออกซิเจน จะถูกเปลี่ยนเป็นน้ำ และบางส่วนถูกรีดิวซ์ได้เป็น superoxide ซึ่ง superoxide เป็น radical ชนิดหนึ่งซึ่งไวต่อปฏิกิริยาต่างๆ มาก ROS จึงเป็นผลิตภัณฑ์ที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้ของ

กระบวนการหายใจในเซลล์ ยิ่งเมื่อมีสารตั้งต้นอย่างกลูโคสมาก จะทำให้เกิดผลิตภัณฑ์พวกนี้มากด้วย

ปัจจุบันเชื่อว่าขบวนการ glucose oxidation ทำให้เกิดอนุมูลอิสระมากที่สุด ปฏิกิริยา glucose autoxidation อยู่ในรูป enediol ของกลูโคส กลูโคสจะถูกออกซิไดซ์กับโลหะ เปลี่ยนแปลงเป็น enediol radical anion โดย enediol radical anion ที่เกิดขึ้นจะถูกเปลี่ยนกลับไปเป็น reactive ketoaldehydes และ superoxide anion radicals และ superoxide anion radicals ที่เกิดขึ้นนั้นเปลี่ยนไปเป็น hydrogen peroxide (H_2O_2) โดย superoxide dismutase (SOD) ซึ่ง H_2O_2 จะเปลี่ยนไปเป็น H_2O และ O_2 ด้วย catalase หรือ glutathione peroxidase ในขณะเดียวกัน H_2O_2 ก็สามารถทำปฏิกิริยากับโลหะ (transition metals) เช่น Cu^{2+} หรือ Fe^{2+} ในปฏิกิริยา Fenton reaction เกิดเป็น hydroxyl radicals ($OH\cdot$) [35, 36, 37] ซึ่งเป็น harmfully reactive radicals [38] ดังภาพ 3



ภาพ 3 แสดงการเกิด superoxide anion radicals และปฏิกิริยา Fenton reaction

ที่มา: <http://www.rndsystems.com>

นอกจากนั้น H_2O_2 ยังทำให้เกิด hypochlorite (OCI), peroxy radicals (ROO) และ alkoxy radicals (RO) ซึ่งอนุมูลอิสระเหล่านี้จะไปทำปฏิกิริยากับกรดไขมันไม่อิ่มตัว (polyunsaturated fatty acid: PUFA) เกิด end products ที่เป็นอันตรายต่อเซลล์ของอวัยวะต่างๆ เช่น conjugate diene, lipid hydroperoxides และ malonyldialdehyde (MDA) [39] นอกจากนี้แล้ว superoxide anion radical ยังทำปฏิกิริยากับ nitric oxide (NO) เกิดเป็น peroxynitrite radicals (ONOO) ซึ่งเป็น high reactive oxygen species อีกตัวหนึ่งที่มีผลต่อการควบคุม vascular tone และ blood pressure และขบวนการ lipid peroxidation ของ LDL-C นั้นเป็นขบวนการหนึ่งของ superoxide-dependent pathway ซึ่งจะพบได้ในผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลสูง ทำให้เกิดภาวะ atherosclerosis [40]

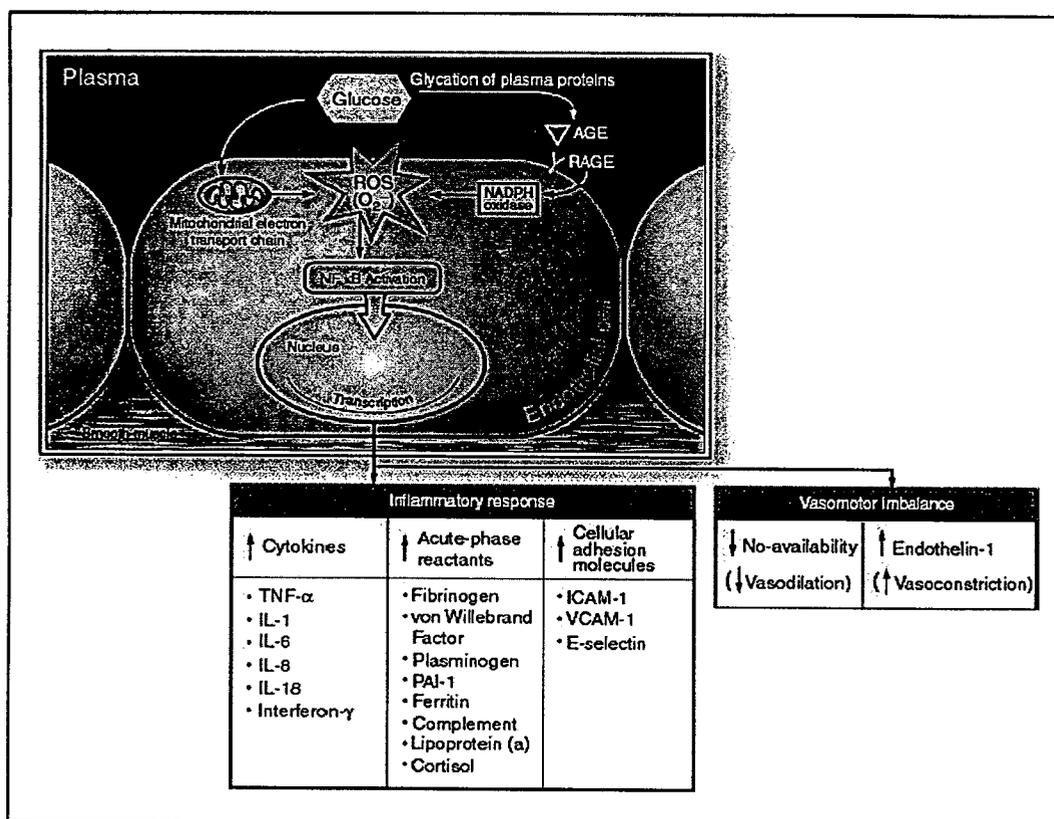
2. Advance Glycation End-products (AGEs)

เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดสูง หมู่อะมิโนของโปรตีนสามารถจับกับกลูโคส โดยกระบวนการที่ไม่ต้องใช้เอนไซม์เรียกว่า non-enzymatic glycosylation หรือ glycation การเกิด glycation ของโปรตีนทำให้โครงสร้างและหน้าที่ของโปรตีนที่ถูกจับเปลี่ยนไป ในระยะเริ่มแรก (early glycation adduct) ผลผลิตจากปฏิกิริยานี้สามารถเปลี่ยนกลับมาสู่ภาวะปกติได้ (reversible) ตัวอย่างที่เห็นได้ชัดคือฮีโมโกลบิน A1c (hemoglobin A1c, HbA1c) ซึ่งเกิดจากกลูโคสจับกับวาลีน (valine) และ ไลซีน (lysine) เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดลดลง HbA1c มีค่าลดลง รวมทั้งระดับของซีรัมโปรตีนอื่นๆ ที่เกิด glycation (glycated serum protein) ก็ลดลงด้วย อย่างไรก็ตามในภาวะที่น้ำตาลในเลือดสูงอยู่เป็นเวลานาน early glycation adduct สามารถเปลี่ยนแปลงรูปร่างให้ความเสถียรมากขึ้น (amadori rearrangement) เกิดเป็น advanced glycation end products (AGEs) ซึ่งไม่สามารถเปลี่ยนกลับสู่สภาวะเดิมได้ (irreversible) ระดับของ AGEs ขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่โปรตีนสัมผัสกับกลูโคส หรือน้ำตาลรีดิวซ์ (reducing sugar) อื่นๆ รวมทั้งโปรตีนที่มีอัตราการสลายต่ำ เช่น โปรตีนบนผนังเม็ดเลือดแดง, hemoglobin, LDL, HDL, อัลบูมิน (albumin), อิมมูโนโกลบูลินจี (IgG) และโปรตีนในเยื่อฐาน (basement membrane) ก็สามารถทำให้เกิด AGEs ได้มาก ซึ่ง AGEs เหล่านี้จะไปเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและการทำหน้าที่ของเอนไซม์ และโปรตีนภายในเซลล์ [41, 42] รวมถึงยังทำให้มีการสร้างอนุมูลอิสระเพิ่มมากขึ้นอีกด้วย นอกจากนี้ AGEs ยังไปกระตุ้น transcription factor คือ NF- κ B ซึ่งจะไปเพิ่มการเกิด nitric oxide (NO) มากขึ้น และ NO ที่เกิดขึ้นนั้นจะเปลี่ยนไปเป็น peroxynitrite radicals (ONOO) ทำให้เกิด lipid peroxidation ของ LDL-C เพิ่มมากขึ้น และเชื่อกันว่าการเกิด NO นั้นจะชักนำให้เบต้าเซลล์ถูกทำลาย [43]

การเกิด AGEs สามารถทำให้เกิดพยาธิสภาพในโรคเบาหวานได้หลายทางด้วยกัน การเกิด AGEs ภายในเซลล์สามารถเปลี่ยนโครงสร้างและหน้าที่ของโปรตีนภายในเซลล์ เช่น glycation ของ hemoglobin สามารถเพิ่มความชอบกับออกซิเจน (oxygen affinity) และลดการปลดปล่อยออกซิเจนสู่อวัยวะต่างๆ

นอกจากนี้ AGEs ที่เกิดขึ้นภายนอกเซลล์สามารถทำปฏิกิริยากับ receptor ต่างๆ บนเซลล์ เช่น สกาเวนเจอร์ (scavenger), แลคโตเฟอร์ริน (lactoferrin) และกาเลคติน-3 (galectin-3) อย่างไรก็ตาม receptor ที่ถูกค้นพบ และให้ความสนใจกันมากในระยะหลัง คือ receptor for AGEs (RAGE) เป็น receptor ในอิมมูโนโกลบูลิน ซูเปอร์แฟมิลี (immunoglobulin superfamily) ซึ่งพบได้ในเซลล์ผนังหลอดเลือด เซลล์กล้ามเนื้อเรียบในหลอดเลือด และโมโนนิวเคลียร์ฟาโกไซต์ (mononuclear phagocytes) ซึ่ง AGEs สามารถกระตุ้นเซลล์ให้เกิดปฏิกิริยาต่างๆ ผ่าน RAGE ในกระบวนการที่โมโนไซต์ จะไปทำหน้าที่เป็นแมคโครฟาจ (monocyte-derived macrophages) นั้น AGEs สามารถกระตุ้นให้เซลล์เกิดการย้ายที่ โดยขบวนการคีโมแทกซิส (chemotaxis) ในเซลล์บุผนังหลอดเลือด AGEs สามารถเพิ่มสภาพการซึมผ่านได้ของหลอดเลือด (vascular permeability) เพิ่ม tissue factor เพิ่ม thrombomodulin และ เพิ่ม thrombogenicity [42]

AGEs กระตุ้นให้เกิด oxidative stress ในเซลล์บุผนังหลอดเลือด โดยการกระตุ้นผ่านทาง RAGE ให้เกิด ROS ขึ้น การเกิด ROS ในเซลล์ทำให้มีการกระตุ้น transcription factor nuclear factor kappa B (NF- κ B) ในเซลล์ซึ่งผลที่ตามมาอย่างหนึ่งก็คือ การเพิ่มขึ้นของ vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) ซึ่งมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิด atherosclerosis ในระยะเริ่มต้น ใน atherosclerotic plaque พบว่า ระดับของ RAGE เพิ่มมากขึ้น ปฏิสัมพันธ์ระหว่าง AGEs กับ RAGE นี้ สามารถเพิ่มระดับของ RAGE ให้มากขึ้น เกิดเป็นการกระตุ้นย้อนกลับ (positive feedback loop) ทำให้เซลล์ถูกกระตุ้นเป็นเวลานานและนำไปสู่ความเสื่อมสภาพของเซลล์และอวัยวะได้ ดังภาพ 4 [41, 43, 48]

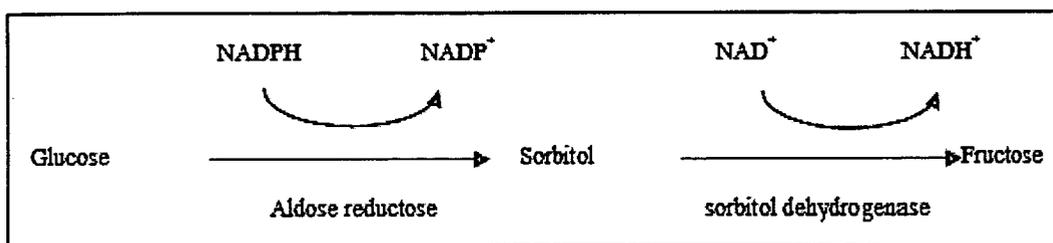


ภาพ 4 แสดงการเกิดและผลของ reactive oxygen species ในเซลล์ของหลอดเลือด โดยการกระตุ้นของ advance glycation end-products

ที่มา: Brownlee, M. [41]

3. Polyol pathway (Sorbitol Pathway)

กระบวนการ metabolism ของกลูโคสภายในเซลล์โดย polyol pathway ประกอบด้วย 2 ขั้นตอน คือ กลูโคสถูกเปลี่ยนเป็นซอร์บิทอล (sorbitol) ด้วยเอนไซม์อัลโดสรีดักเตส (aldose reductase) โดยใช้ NADPH เป็นโคแฟกเตอร์ (cofactor) และ sorbitol ถูกออกซิไดส์เป็นฟรุคโตส (fructose) โดยซอร์บิทอล ดีไฮโดรจีเนส (sorbitol dehydrogenase) และใช้ NAD⁺ เป็นตัวรับไฮโดรเจน (hydrogen acceptor) ดังภาพ 5 ผลจากขั้นตอนหลังนี้ทำให้ NADH ภายในเซลล์เพิ่มขึ้น และจะถูกออกซิไดส์ด้วยเอนไซม์ NAD(P)H oxidase ได้ผลิตภัณฑ์เป็น superoxide



ภาพ 5 แสดงกลไกใน polyol pathway (sorbitol pathway)

ที่มา: Stevens, M. [45]

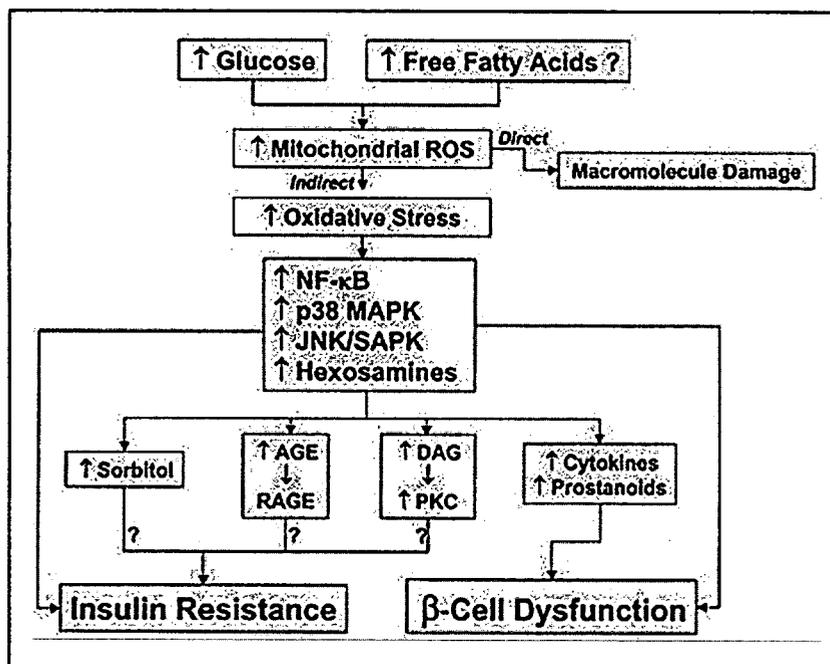
ในภาวะปกติกลูโคสถูก metabolize โดย polyol pathway เป็นส่วนน้อย แต่ในโรคเบาหวาน เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดสูง ระดับน้ำตาลจะสูงขึ้นภายในเซลล์ที่ไม่ต้องใช้อินซูลินสำหรับ glucose uptake กลูโคสที่เพิ่มขึ้นในเซลล์ทำให้การทำงานของ polyol pathway นี้เพิ่มขึ้น

aldose reductase เป็นเอนไซม์ที่พบได้ในจอตา (retina), โกลเมอรูล (glomeruli), เซลล์ชวาน (Schwann cells) และหลอดเลือด ซึ่งอวัยวะต่างๆ เหล่านี้เป็นอวัยวะที่พบภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวาน เมื่อกลูโคสถูกเปลี่ยนเป็น sorbitol ภายในเซลล์ โดย aldose reductase เซลล์จึงเกิดการสะสมของ sorbitol มากขึ้น เนื่องจากการเปลี่ยน sorbitol เป็น fructose โดย sorbitol hydrogenase นั้นเกิดขึ้นได้ช้า และ sorbitol ไม่สามารถแทรกซึมผ่าน plasma membrane ได้จึงเกิดการสะสมของ sorbitol ในเซลล์ทำให้เกิดการบวมจากแรงดันออสโมซิส (osmotic swelling) ซึ่งสามารถสร้างความเสียหายให้กับเซลล์ได้ เช่น เลนส์ตา เป็นต้น นอกจากนี้ sorbitol ยังพบเพิ่มขึ้นใน retina, glomeruli, เส้นเลือดเอออร์ตา (aorta) และเซลล์ในระบบประสาทอีกด้วย

การเพิ่มขึ้นของ sorbitol ในเซลล์ยังทำให้มีการลดลงของระดับมายโออินอสิทอล (myoinositol) ภายในเซลล์ ซึ่งอาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระดับฟอสโฟลิปิด (phospholipids) ในเซลล์ เนื่องจาก phospholipid จำเป็นสำหรับการถ่ายโอนสัญญาณ (signal transduction) การลดลงของ phospholipid (phosphatidyl inositol) ในเซลล์ อาจเป็นปัจจัยให้เกิดความผิดปกติของ signal transduction และการทำงานของผิดปกติของเซลล์และอวัยวะตามมา [45, 46, 47]

ผลที่เกิดจากภาวะ oxidative stress ในผู้ป่วยเบาหวาน

การมีระดับน้ำตาลสูงในผู้ป่วยเบาหวานมักชักนำให้มีระดับ free fatty acid (FFA) สูงขึ้นตามไปด้วย ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีภาวะดื้ออินซูลินอยู่มานานหลายปีก่อนที่จะเกิดอาการของโรคเบาหวาน จากหลายการศึกษาพบว่า การมีระดับ FFA สูง และระดับน้ำตาลสูงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 นั้นมีความสัมพันธ์กับภาวะ insulin resistance และ beta cell dysfunction [48, 49] เนื่องจากการมีระดับน้ำตาลสูง และระดับ FFA สูงนั้นทำให้ mitochondria มีการสร้าง ROS มากขึ้น จึงเกิดภาวะ oxidative stress ผลกระทบโดยตรงของ ROS จะไปทำลายอวัยวะต่างๆ ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน ผลกระทบโดยทางอ้อมของภาวะ oxidative stress คือ จะกระตุ้น stress-sensitive signaling pathways ประกอบด้วย nuclear factor kappa-bee (NF- κ B), p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK), NH₂-terminal Jun kinase/ stress activated protein kinases (JNK/SAPK) และ hexosamine ดังภาพ 6



ภาพ 6 แสดง Stress-sensitive Signaling Pathways

ที่มา: Evans, J.L. [9]

Stress-sensitive Signaling Pathways

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 นั้น มีการกระตุ้น stress-sensitive signaling pathways จากการที่มีระดับน้ำตาล และ FFA สูง ผลจากการกระตุ้น pathways นี้ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนตามอวัยวะต่างๆ ทำให้เกิดภาวะ insulin resistance เพิ่มมากขึ้น และทำให้เกิดภาวะ beta cell dysfunction อีกด้วย [50, 51, 52]

stress-sensitive signaling pathways ประกอบด้วย

1. Nuclear factor kappa-bee (NF- κ B) pathway

pathway นี้มีความสำคัญมากต่อการเกิดพยาธิสภาพของเบาหวาน ทำให้เกิดการกระตุ้นต่อระบบภูมิคุ้มกัน (immune) การตอบสนองการอักเสบ (inflammatory response) ทำให้เกิด apoptosis NF- κ B pathway นั้นจะควบคุมการสร้าง และแสดงออกของยีนที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน เช่น vascular endothelial growth factor (VEGF) และ RAGE ทำให้เกิดภาวะ atherosclerosis นอกจากนี้ NF- κ B ยังไปทำให้ PKC activity, AGEs และ sorbital มีระดับเพิ่มขึ้น จึงทำให้มี ROS เพิ่มมากยิ่งขึ้น เกิดผลต่อพยาธิสภาพมากขึ้น

2. p38 MAPK และ JNK/SAPK pathway

pathway ทั้ง 2 นี้เกิดจากการกระตุ้นจากทั้งภายในและภายนอกร่างกาย ได้แก่ ภาวะ hyperglycemia, ROS, oxidative stress, osmotic stress, pro-inflammatory cytokines และรังสี ultraviolet ผลจาก pathway ทั้ง 2 ทำให้เกิดผลต่อ nerve tissue ในผู้ป่วยเบาหวาน และยังทำให้เซลล์เกิด apoptosis [53, 54, 55]

3. Hexosamine pathway

การมีระดับน้ำตาลและไขมันในเซลล์มากจะกระตุ้น pathway นี้ ทำให้มีการเปลี่ยนแปลง gene expression ทำให้เกิดการแสดงออกของ Transforming Growth Factor - β 1 (TGF - β 1) และ plasminogen activator inhibitor1 (PAI-1) ผลทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือด นอกจากนี้ยังทำให้เกิดภาวะ insulin resistance มากขึ้น และพัฒนาไปเป็นภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวานต่อไป [52, 56, 57]

ภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน

โรคเบาหวาน ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular disease) ทำให้เกิดโรคแทรกซ้อนทางไต (nephropathy) ทางตา (retinopathy) และทางระบบประสาท (neuropathy) และโรคที่เกิดกับเส้นเลือดแดงขนาดใหญ่ (macrovascular disease) ได้แก่ โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) และโรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular disease) จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า การพบภาวะแทรกซ้อนขึ้นอยู่กับระยะเวลาในการเป็นโรค และการควบคุมระดับน้ำตาล โรคเบาหวานนั้นมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์ atherosclerotic cardiovascular ดังนั้น โรคเบาหวานจึงเป็นปัจจัยเสี่ยงหลักของโรคหัวใจและหลอดเลือด

ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด เนื่องจากการเกิดภาวะ atherosclerosis ซึ่งเป็นผลจากการการสสร้าง ROS มากขึ้น จึงเกิดภาวะ oxidative stress โดยพบว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จะมี lipoprotein oxidation เพิ่มมากขึ้นและมีความสัมพันธ์กับการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด [58] ภาวะแทรกซ้อนสำคัญที่เกิดจากโรคเบาหวาน ได้แก่

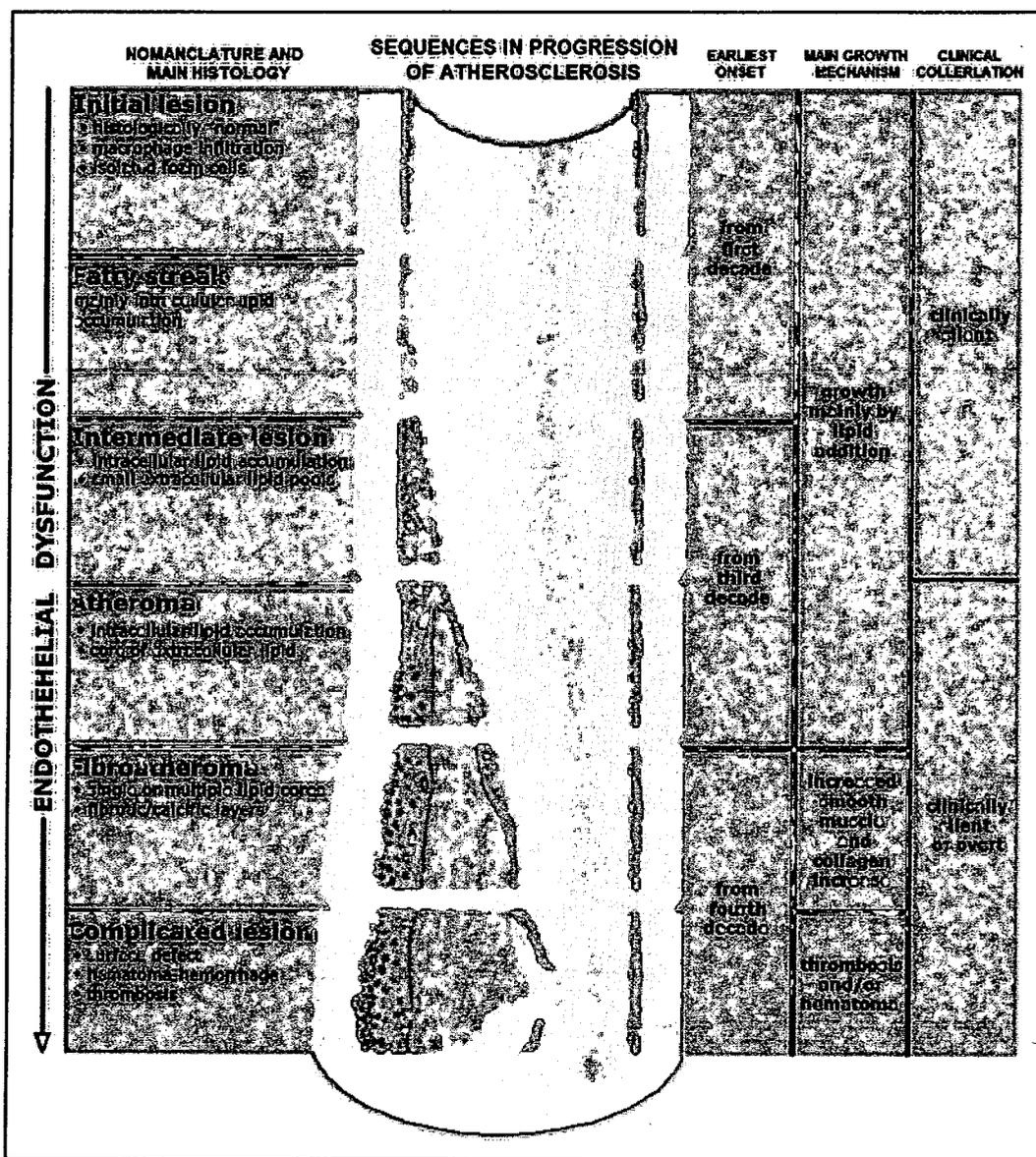
1. Arteriosclerosis

ภาวะ arteriosclerosis คือ การหนาตัว และแข็งขึ้นของผนังหลอดเลือดแดง ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตของคนทั่วโลก ภาวะ arteriosclerosis ชนิดหนึ่ง คือ atherosclerosis เป็นความผิดปกติที่หลอดเลือดแดงขนาดใหญ่ ซึ่งเป็นต้นเหตุที่สำคัญที่สุดของ coronary artery disease, aortic aneurysm และ arterial disease ส่วนปลาย

2. Arthrosclerosis

ภาวะ arteriosclerosis เป็นพยาธิสภาพส่วนใหญ่ที่นำไปสู่การเกิดโรค cardiovascular disease (CVD) ซึ่งเป็นโรคทางหลอดเลือดแดง เกิดจากการสสร้าง atherosclerosis plaques ซึ่งประกอบด้วย necrotic cores, calcified regions, accumulated modified lipids, inflamed smooth muscle cells, endothelial cells, leukocytes และ foam cells ภาวะหลอดเลือดแข็งตีบตันเป็นสาเหตุหลักของโรคเกิดขึ้นขณะที่ยังไม่เกิดอาการ (asymptomatic) กลไกการเกิดมี 2 ส่วน ส่วนแรก คือ เกิดคราบ atheromatous ในหลอดเลือด ในระยะยาวทำให้หลอดเลือดหนาตัวขึ้น นำไปสู่การเกิดแตกของคราบไขมันภายในหลอดเลือดแดง ดังนั้นเลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อ และอวัยวะไม่เพียงพอ ส่วนที่สอง คือ หลอดเลือดมีการขยาย และชดเชยมากเกินไป จนเกิดภาวะ หลอดเลือดโป่งพอง (aneurysm) ภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดจะเกิดขึ้นอย่างช้าๆ และสะสมเพิ่มขึ้นตามที่แสดงใน ภาพ 7 [59] การแตกอย่างกะทันหันของ soft plaque ทำให้การแข็งตัวของเลือดที่เกิดขึ้นในหลอดเลือดสะสมอย่างรวดเร็ว ทำให้การกระแสเลือดไหลช้าลง หรือหยุดการไหล นำไปสู่การตายของเนื้อเยื่อ ภายในเวลา

ประมาณ 5 นาที เพราะเลือดไปเลี้ยงไม่เพียงพอ หนึ่งในเส้นเลือดอยู่ในหลอดเลือดหัวใจ เกิด coronary thrombosis ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจตาย หรือ heart attack เกิดที่หลอดเลือดแดงในสมอง ทำให้เกิดภาวะ stroke นอกจากนี้ยังเกิดอยู่ในขา มักจะเรียกว่า claudication ภาวะหลอดเลือดแข็งตีบตันนั้น เป็นกระบวนการที่สามารถเกิดได้ทั่วร่างกาย โดยกลไกการเกิดเหมือนกับการเกิดในหลอดเลือดแดงหัวใจและสมอง [60, 61] กลไกการเกิดภาวะ atherosclerosis แสดงในภาพ 7



ภาพ 7 แสดงกลไกการเกิด atherosclerosis

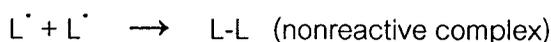
ที่มา: <https://www.wikipedia.org>

3. Lipid Peroxidation

lipid peroxidation เป็นกลไกที่ไขมันถูกดั่งไฮโดรเจนออกจาก methyl carbon ที่อยู่บน side chain ของโมเลกุลแล้วเกิดเป็นพันธะคู่ จำนวนพันธะคู่ในโมเลกุลนั้นยิ่งมากขึ้นเท่าใด การดั่งไฮโดรเจนออกจากโมเลกุลจะยิ่งง่ายมากขึ้นเท่านั้น ไขมันที่ไม่อิ่มตัวจะมีความไวต่อการเกิด peroxidation เรียกไขมันที่มีพันธะคู่หลายพันธะว่า polyunsaturated lipid

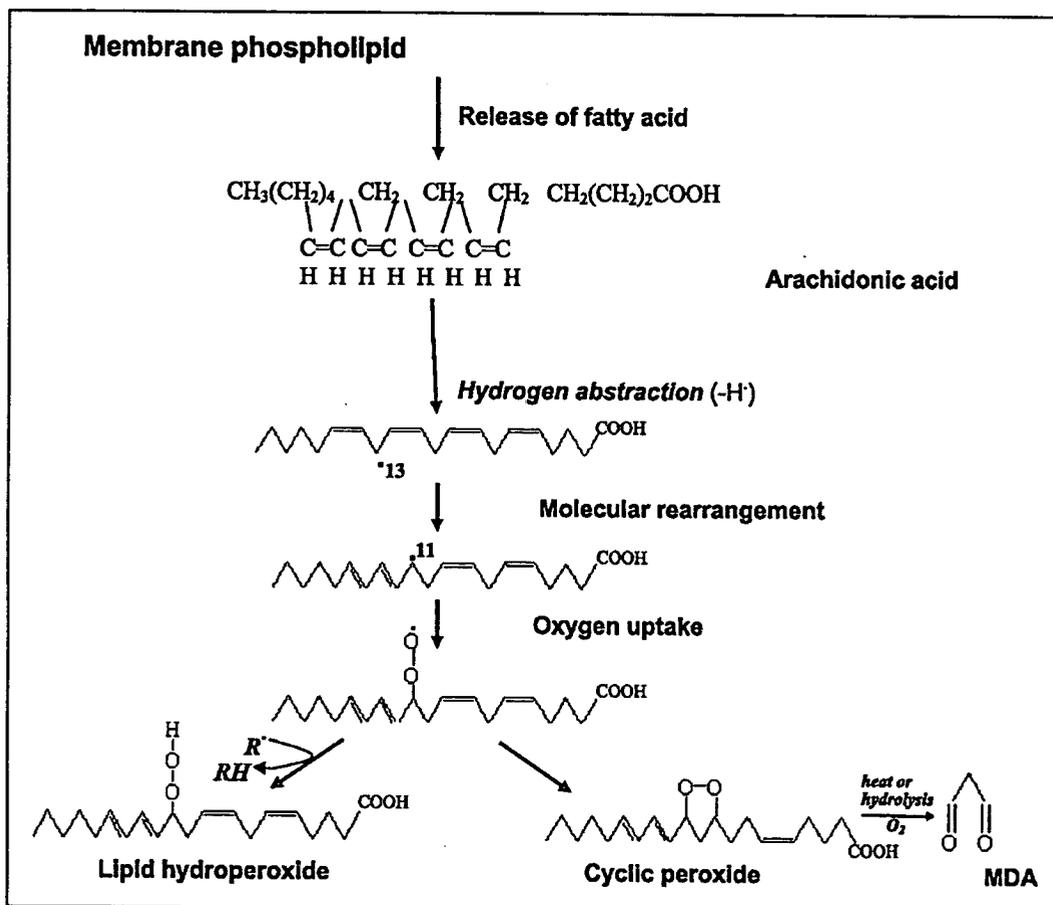
polyunsaturated lipid เป็นองค์ประกอบที่สำคัญของเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) เอนโดพลาสมิกเรติคูลัม (endoplasmic reticulum) และเยื่อหุ้มไมโทคอนเดรีย (mitochondrial membrane) กระบวนการ lipid peroxidation นั้นเป็นสาเหตุให้เกิดความเสียหายต่อการทำงานของ membrane เช่น สูญเสียความยืดหยุ่น เปลี่ยนแปลงทั้งการทำงานของเอนไซม์ และ receptors บนผิว membrane รวมถึงการเปลี่ยนแปลงของช่องทางแลกเปลี่ยนไอออน (ion-channel) และ permeability ของแคลเซียมไอออน (Ca^{2+}) ฯลฯ ก่อให้เกิดอันตรายต่อเซลล์ในร่างกาย และเกิดโรคต่างๆ เช่น atherosclerosis ความเสียหายของสมอง (brain damage) ตามมาด้วยการขาดเลือดเฉพาะที่ (ischemia) หรือเกิด trauma

อนุมูลอิสระ จะมีความจำเพาะสูงต่อพันธะโควาเลนต์ของสารไม่อิ่มตัว (unsaturated covalent bond) เช่น polyunsaturated fatty acid (PUFAs) ในปฏิกิริยานี้อนุมูลอิสระ เช่น ไฮดรอกซิล (hydroxyl), ลิโปกซิล (lipoxyl) และลิปิดเพอรอกซิล (lipid peroxy) radical (LOO^\cdot) จะรับอิเล็กตรอนจาก unsaturated covalent bond ของ PUFAs เกิดเป็น PUFA radical (L^\cdot), lipid radical (L^\cdot) จะเปลี่ยนแปลงโครงสร้างใหม่ในรูปคอนจูเกตไดอีน (conjugated diene) เพื่อคงตัวมากขึ้น หรืออาจจะรวมกับ lipid radical ตัวอื่นๆ เพื่อสร้างเป็นสารเฉื่อย (non-reactive complex) ดังสมการ



เมื่อ Lipid radical (L^\cdot) เปลี่ยนแปลงโครงสร้างเป็น conjugated diene แล้ว จะรวมกับออกซิเจนได้ลิปิดเพอรอกไซด์ (lipid peroxide, LOO^\cdot) ซึ่งจะเข้าทำลาย unsaturated covalent bond ของ PUFAs ทำให้เกิดลิปิดไฮโดรเพอรอกไซด์ (lipid hydroperoxide, LOOH) และยังให้ lipid radical (L^\cdot) อีกด้วย ซึ่ง L^\cdot สามารถเกิดปฏิกิริยาใหม่ได้เรื่อยๆ จึงเกิดอันตรายขึ้นกับเซลล์ บริเวณโครงสร้างไดเมอร์ (dimer) ของ PUFAs ภายใน membrane เป็นเหตุให้ cell membrane ลดความยืดหยุ่น อย่างไรก็ตามความเสียหายที่ cellular lipid เป็นตัวสำคัญ นำไปสู่การตายของเซลล์ ผลิตภัณฑ์สุดท้ายของกระบวนการ lipid peroxidation จะได้สารประกอบอัลดีไฮด์ชนิดหนึ่ง

คือ malondialdehyde, MDA ซึ่ง MDA สามารถทำปฏิกิริยากับหมู่ amino ของโปรตีนทำให้เซลล์เกิดอันตรายได้ [60, 61, 63] ดังแสดงในภาพ 8



ภาพ 8 แสดงกระบวนการเกิด lipid peroxidation

ที่มา: Powers, S.K. [64]

กลไกการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีสาเหตุมาจากภาวะ oxidative stress ซึ่งเป็นผลจากการที่มีภาวะดื้ออินซูลิน จึงทำให้มีระดับน้ำตาลสูงเป็นเวลานาน และภาวะ endothelial dysfunction โดยทั่วไป endothelial cell ทำหน้าที่ควบคุม vascular tone โดยหลังสารที่ทำให้หลอดเลือดขยายตัว (vasodilator) และทำให้หลอดเลือดหดตัว (vasoconstrictor) ในปริมาณที่สมดุลกัน สาร vasodilator ที่สำคัญ คือ nitric oxide (NO) มีบทบาทสำคัญในการยับยั้งการเจริญเติบโตที่ผิดปกติ และการเคลื่อนย้ายของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ รวมถึงการเกาะกันของเกล็ดเลือด การเกิดลิ้มเลือด และการอักเสบ ในขณะที่สาร vasoconstrictor เช่น angiotensin-2 ทำให้เกิด vascular damage และการอักเสบ [65] การที่ endothelial cell ไม่สามารถทำงานได้ตามปกตินี้เรียกว่า endothelial dysfunction พบว่า จะมีการสร้าง nitric oxide ลดลง ทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและตีบตัน (atherosclerosis)

การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดจากการดื้ออินซูลินและ endothelial dysfunction

ในภาวะปกติ insulin เป็น vasodilator โดยกระตุ้น endothelial cell ให้สร้าง NO โดยกระตุ้น ผ่าน 2 pathways [65, 66] คือ

1. Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3-K) pathway

เมื่อ insulin จับกับ receptor จะไปกระตุ้น PI3-K ทำให้มีการนำ glucose เข้าสู่เนื้อเยื่อ เช่น กล้ามเนื้อลาย หัวใจ และเนื้อเยื่อไขมัน [65, 67] นอกจากนี้ insulin ยังกระตุ้น endothelial nitric oxide synthase (eNOS) ให้มีการสร้าง NO และเพิ่มการทำงานของ Na^+ pump ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด [66]

2. Mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway

insulin เป็น growth factor นอกจากจะทำให้เซลล์เติบโตแล้วยังเพิ่มความสามารถในการทำงานของ endothelial cell ในการเคลื่อนย้ายของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ และ monocyte ซึ่งเป็น pro-atherogenic

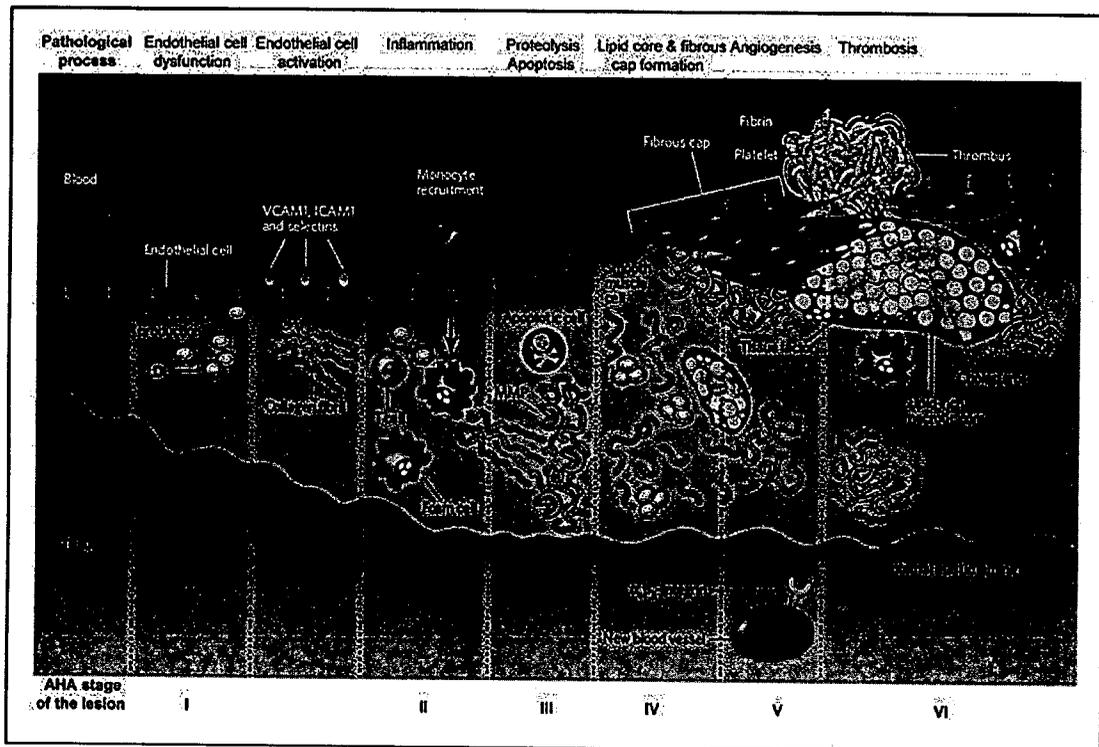
ภาวะ Insulin resistance ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ทำให้การออกฤทธิ์ของ insulin ทาง PI3-K pathway ผิดปกติ ทำให้มีการสร้าง NO และการทำงานของ Na^+ pump ลดลง มีการขนส่ง glucose เข้าสู่เนื้อเยื่อลดลง ซึ่งความผิดปกติของ PI3-K pathway จะสัมพันธ์กับการทำงานเพิ่มขึ้นของ MAPK pathway ใน vascular cell [65, 68] ทำให้เซลล์มีการเจริญเติบโต และมีการเคลื่อนย้ายเพิ่มการสร้าง plasminogen activator inhibitor -1 (PAI-1), intracellular adhesion molecule-1

(ICAM-1) และ monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของการเกิด atherosclerosis (pro-atherogenic)

นอกจากภาวะ insulin resistance ทำให้เกิด endothelial dysfunction แล้วปัจจัยอื่นๆ ในผู้ป่วย metabolic syndrome ที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด atherosclerosis เช่น HDL-C ต่ำ ความดันโลหิตสูง มีความสัมพันธ์กับภาวะ endothelial dysfunction นอกจากนั้นการเพิ่มขึ้นของ small dense LDL, ปฏิกริยา oxidation ของ LDL, uric acid, angiotensin-2 sensitivity และ free fatty acid มีความสัมพันธ์กับโรคหัวใจและหลอดเลือด ทำให้เกิดการสร้างอนุมูลอิสระมากขึ้น เกิดภาวะ oxidative stress ภาวะดังกล่าวทำให้ NO activity ลดลง จึงทำให้เกิด endothelial dysfunction มากยิ่งขึ้น [65]

นอกจากภาวะ Insulin resistance แล้วการมีระดับน้ำตาลสูงเป็นเวลานานก็มีความสัมพันธ์กับการเกิด endothelial dysfunction ด้วยเช่นกัน เนื่องจากการลดลงของ eNOS และ NO ทำให้มี superoxide anion ($O_2^{\cdot-}$) เพิ่มขึ้น เกิดภาวะ oxidative stress ทำให้มีการกระตุ้นการทำงานของ protein arginine N- methyltransferases (PRMT) และไปยับยั้งการทำงานของ dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH) ทำให้เกิด asymmetric dimethylarginine (ADMA) เพิ่มขึ้น ADMA ที่เกิดขึ้นนั้นจะไปยับยั้งการทำงานของ eNOS ทำให้การสร้าง NO ลดลงมากยิ่งขึ้น [69]

หลังจากเกิดภาวะ endothelial dysfunction แล้ว พบว่า จะมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของหลอดเลือด เนื่องจากเกิด inflammation การขยายตัวของหลอดเลือดลดลง เซลล์กล้ามเนื้อเรียบเกิดการเจริญเติบโตผิดปกติ เกิด atherosclerosis plaque ซึ่งเกิดมาจากการสะสมของ lipoprotein particle ในชั้น intima และกลายเป็น modified LDL (mLDL) จากกระบวนการ oxidation หรือ glycation เกิดภาวะ oxidative stress ซึ่งกระตุ้นให้มีการเพิ่มขึ้นของ adhesion molecules ที่ vascular endothelium และ chemoattractant protein-1 (MCP-1) โดย adhesion molecules จะจับกับ monocyte เกิดการเคลื่อนที่ของ monocyte จากชั้น media เข้าสู่ชั้น intima แล้ว monocytes เปลี่ยนไปเป็น activated monocytes และพัฒนาเป็น macrophages ภายในหลอดเลือดแดง มีการหลั่งเอนไซม์ myeloperoxidase ทำให้เกิด mLDL มากยิ่งขึ้นจากกระบวนการ lipid hydroperoxidase และ macrophages จะมีการตอบสนองต่อสาร chemoattractant ทำให้เกิดการ expression ของ scavenger receptor เพิ่มมากขึ้น scavenger receptor จะจับกับ mLDL particles เกิดเป็น foam cell และเกิดการเคลื่อนที่ของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบในชั้น media เข้าสู่ชั้น intima ทำให้ชั้น intima เกิดการหนาตัวขึ้นเป็นที่เกาะของเกร็ดเลือด เกิดเป็น plaque ซึ่งเป็นส่วนสำคัญของการเกิด atherosclerosis หากเกิดที่เส้นเลือดหัวใจทำให้เป็น cardiovascular disease หากเกิดกับเส้นเลือดสมองทำให้เป็น stroke ได้ ดังภาพ 9 [70]



ภาพ 9 แสดงกลไกการเกิด atherosclerosis plaque

ที่มา: Orbay, H. [62]

สารบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) ถึงภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยโรคเบาหวาน

สารบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) ถึงภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ประกอบด้วย

1. Malondialdehyde (MDA)

MDA เป็นผลิตภัณฑ์จาก lipid peroxidation โดยประกอบด้วย 3 คาร์บอน และมี 2 หมู่อัลดีไฮด์ สามารถทำปฏิกิริยากับสารประกอบต่างๆ ของโมเลกุลเซลล์ได้เช่น โปรตีน คาร์โบไฮเดรต และ DNA ซึ่งทำให้เซลล์เกิดความเสียหายได้

MDA นิยมใช้เป็น marker ของการเกิด lipid peroxidation [72] การวัดระดับของ MDA แบบ colorimetric method ทำได้โดยให้ MDA ทำปฏิกิริยากับกรดไทโอบารบิฟูริค (thiobabituric acid, TBA) ซึ่ง MDA 1 โมเลกุล สามารถทำปฏิกิริยากับ TBA ได้ 2 โมเลกุล โดยปฏิกิริยาจะเกิดขึ้นในสภาวะที่ค่าพีเอช (pH) ต่ำ และอุณหภูมิสูง สารผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นเป็นสารสีแดง ซึ่งสามารถวัดค่าการดูดกลืนแสงได้ด้วยเครื่องสเปกโตรโฟโตมิเตอร์ (spectrophotometer) ที่ความยาวคลื่น 525-532 นาโนเมตร

2. Total Antioxidant

เป็นการวัดสารต้านอนุมูลอิสระทั้งหมดภายในของร่างกายทั้งที่อยู่ใน body fluid และที่ได้จากอาหารที่บริโภค [73] หลักการของการทดสอบ คือ วัดการยับยั้งการเกิดอนุมูลอิสระ โดยความสามารถในการให้ hydrogen หรือให้ electron กับอนุมูลอิสระของสารต้านอนุมูลอิสระ แล้ววัดจำนวนอนุมูลอิสระที่ปล่อยออกมา โดยใช้ ABTS [2, 29- azinobis-(3ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)] เป็นตัวสร้างอนุมูลอิสระ แล้ววัดความสามารถในการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระในสารแต่ละตัว โดยดูความสามารถในการยับยั้งการเกิดปฏิกิริยา oxidation ของ ABTS ไปเป็น $ABTS^{+}$ โดย metmyoglobin แล้ววัด $ABTS^{+}$ ที่ได้จากปฏิกิริยาที่ 705 nm หรือ 405 nm สีที่เกิดขึ้นมีความสัมพันธ์ตรงกันข้ามกับปริมาณสารต้านอนุมูลอิสระทั้งหมดของร่างกาย [74]

3. C-reactive Protein (CRP) และ High sensitivity CRP (hsCRP)

เป็น acute phase proteins ชนิดหนึ่งสร้างจากตับโดยการกระตุ้นจาก pro-inflammatory cytokines ได้แก่ interleukin-6 ที่สร้างจาก macrophage และ adipocyte [75] โดย CRP ทำหน้าที่กำจัดเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมที่เข้าสู่ร่างกาย และเซลล์ที่ตายแล้ว โดย CRP จะไปจับกับ phosphocholine ที่อยู่บนผิวของเชื้อ และ enhances phagocytosis ของ macrophage โดยจะไปทำงานร่วมกับระบบ complements ในร่างกาย CRP จะสูงขึ้นเมื่อเกิดภาวะ inflammation ทั้ง acute และ chronic phase จึงใช้เป็น marker ที่สำคัญในการวินิจฉัยภาวะ inflammation [76] ผู้ที่สุขภาพดีจะมีค่าปกติ น้อยกว่า 10 mg/L ในผู้สูงอายุ หญิงตั้งครรภ์ ผู้ติดเชื้อไวรัส และผู้ที่เกิด mild inflammation จะมีค่า 10 - 40 mg/L ในผู้ที่มี active inflammation และ bacterial infection จะมีค่า 40 - 200 mg/L และใน severe bacterial infection และ burn จะมีค่ามากกว่า 200 mg/L [77] นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยที่ชี้ให้เห็นว่า CRP ยังมีส่วนเกี่ยวข้องกับระดับไขมันไม่อิ่มตัวที่เพิ่มขึ้นในการเกิดภาวะ atherogenesis และยังเกี่ยวข้องกับ biomarker ของภาวะ oxidative stress เช่น malondialdehyde และ F_2 -isoprostanes [78]

High sensitivity CRP (hsCRP) เป็นการวัดระดับ CRP ที่มีปริมาณต่ำ ในปัจจุบันพบว่า เป็น inflammatory marker ที่ดีที่สุด ในการทำนายความเสี่ยงในการเป็น cardiovascular disease โดยพบว่า ถ้า hsCRP น้อยกว่า 1 mg/L แสดงว่ามีความเสี่ยงต่ำ ถ้า hsCRP 1-3 mg/L มีความเสี่ยงปานกลาง ถ้า hsCRP 3-10 mg/L แสดงว่ามีความเสี่ยงสูง ในการเกิด cardiovascular disease แต่ถ้า hsCRP มากกว่า 10 mg/L จะไม่นำมาใช้ในการประเมินความเสี่ยง เนื่องจากอาจเกิดจากการติดเชื้อหรือเกิดการอักเสบ จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า การเพิ่มขึ้นของระดับ hsCRP ในผู้ป่วย metabolic syndrome นั้นทำให้เกิดความเสี่ยงเพิ่มขึ้น ในการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และการเพิ่มขึ้นของระดับ

hsCRP ในผู้ป่วยโรคเบาหวานทั้งชนิดที่ 1 และชนิดที่ 2 มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับระยะของการเกิด beta cell dysfunction และ insulin resistance รวมถึงการเกิด cardiovascular disease [79]

4. Insulin

insulin เป็น peptide hormone ประกอบไปด้วยสาย peptide 2 สาย คือ สาย A และสาย B ถูกสร้างจากเบต้าเซลล์ของไอเลตส์ออฟแลงเกอร์ฮานส์ (islets of Langerhans) ของตับอ่อน โดย preproinsulin เป็นเซลล์ต้นกำเนิด โมเลกุลแรกที่สังเคราะห์ออกมาจะมีขนาดใหญ่ เรียกว่า โปรอินซูลิน (proinsulin) เชื่อมต่อกันด้วย C-peptide หลังจากนั้นจะมีการตัดโมเลกุลบางส่วนของส่วนที่นำออก เหลือเป็นอินซูลินและม้วนตัวเชื่อมด้วยพันธะไดซัลไฟด์ (disulfide bond) 3 จุด ซึ่งเป็นรูปที่ยังไม่ทำงานเก็บไว้ในแกรนูล เมื่อร่างกายต้องการใช้จะถูกย่อยด้วยเอนไซม์ทริปซิน (trypsin) เพื่อตัดเอาเปปไทด์ที่เชื่อม (connecting peptide) ออก ได้เป็นอินซูลิน [80] เมื่อร่างกายได้รับ glucose จะกระตุ้นให้มีการหลั่งอินซูลิน เพื่อนำ glucose เข้าสู่เซลล์ ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 นั้นมีอินซูลินต่ำ เนื่องจากตับอ่อนไม่สามารถสร้าง หรือหลั่งอินซูลินได้ แต่ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีระดับอินซูลินปกติ หรือสูง แต่ไม่สามารถทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพ เนื่องจากอินซูลินที่สร้างมานั้น มี sensitivity ต่ำ ทำให้เบต้าเซลล์ต้องทำงานหนัก เพื่อสร้างอินซูลินให้เพียงพอกับความต้องการ ดังนั้นระดับของเบต้าเซลล์จึงสูง [81] เกิดภาวะการดื้ออินซูลิน (insulin resistance)

การวัดระดับ insulin เป็นการวัด immunoreactive insulin คือ การวัด insulin ที่ไหลเวียนอยู่ในร่างกายโดยใช้ antibody ต่อ insulin ด้วยหลักการ microparticle enzyme immunoassay, MEIA วัดที่ความยาวคลื่น 448 nm การดูระดับ insulin นั้นจะต้องเทียบกับระดับ glucose ด้วยเสมอเนื่องจากมีตัวแปรที่เกี่ยวข้องมากมาย [82]

5. Homeostatic Model Assessment (HOMA)

เป็นวิธีการคำนวณหา ภาวะ insulin resistance และ การทำหน้าที่ในการหลั่งอินซูลินของเบต้าเซลล์ (beta cell function) จากระดับ fasting glucose และ fasting insulin levels จากสูตรดังนี้

5.1 กรณีที่ใช้หน่วยของ glucose เป็น mmol/L

$$\text{HOMA - IR} = \frac{\text{Glucose} \times \text{Insulin}}{22.5}$$

$$\% \text{ HOMA - B} = \frac{20 \times \text{Insulin}}{\text{Glucose} - 3.5}$$

5.2 กรณีที่ใช้หน่วยของ Glucose เป็น mg/dl

$$\text{HOMA - IR} = \frac{\text{Glucose} \times \text{Insulin}}{405}$$

$$\% \text{ HOMA - B} = \frac{360 \times \text{Insulin}}{\text{Glucose} - 63}$$

IR คือ insulin resistance และ % B คือ beta cell function หน่วยของ insulin คือ $\mu\text{Unit/ml}$ ทั้ง glucose และ insulin ต้องเป็น fasting โดยประมาณว่าผู้ที่อายุน้อยกว่า 35 ปีมีน้ำหนักปกติ จะมี beta cell function เท่ากับ 100% และมีระดับ insulin resistance เท่ากับ 1 [83]

6. Insulin Resistance และ Beta-cell Function

การดื้ออินซูลิน (insulin resistance) หมายถึง การที่อินซูลินมีประสิทธิภาพในการทำงานต่ำ ทำให้เบต้าเซลล์ต้องผลิตอินซูลินมากขึ้น การดื้ออินซูลินเกี่ยวข้องกับโรคมามากมาย ที่เกิดจากภาวะ metabolic syndrome ประกอบด้วย โรคอ้วน โรคความดันโลหิต โรคไขมันสูง และโรคหัวใจ ในโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ใช้เป็นค่าในการทำนายพยาธิสภาพ และความเสี่ยงเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด การดื้ออินซูลินทำให้เบต้าเซลล์ทำงานหนักมีความสัมพันธ์ตรงข้ามกับความไวของอินซูลิน [84]

7. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI)

เป็นการวัดความไว หรือประสิทธิภาพของอินซูลิน ที่ได้จากการคำนวณของ fasting insulin (I_0) และ glucose (G_0) โดยตัดตัวแปรต่างๆ ที่มีผลกระทบจากการใช้วิธีคำนวณจาก HOMA ด้วยการปรับสูตรคำนวณ

$$\text{QUICKI} = \frac{1}{\log I_0 + \log G_0}$$

QUICKI เป็นวิธีวัด insulin sensitivity ที่มีความถูกต้อง เมื่อเปรียบเทียบกับวิธี gold standard คือ วิธี hyperinsulinemic euglycemic glucose clamp [85, 86] มีการศึกษาถึงการประเมิน insulin sensitivity ด้วยการใช้ QUICKI ในกลุ่มคนปกติ คนอ้วน และกลุ่มผู้ป่วยเบาหวาน เปรียบเทียบกับวิธี gold standard พบว่าวิธี QUICKI มีความสัมพันธ์ที่ดีในทุกกลุ่ม และดีกว่าการใช้ส่วนกลับของ HOMA-IR เนื่องจากวิธี HOMA มีความสัมพันธ์ที่ไม่ดีเมื่อใช้กับกลุ่มผู้ป่วย ดังนั้นจึงใช้ QUICKI ในการวัด insulin sensitivity เนื่องจากใช้ได้กับทุกกลุ่ม นอกจากนั้นยังให้ค่าความสัมพันธ์ที่ดีกับวิธี gold standard อีกด้วย [87]

8. Triglyceride / HDL-cholesterol (TG/HDL) Ratio

ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มักมีระดับไขมันที่ผิดปกติ และยังเป็นตัวเร่งให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด คือ มีระดับ cholesterol, triglyceride ที่สูง มีขนาด LDL-C ที่เล็ก และระดับ HDL ที่ต่ำ นอกจากนี้ระดับ HDL ที่ต่ำนั้น ยังมีความสัมพันธ์กับปริมาณอินซูลิน และการดื้ออินซูลินอีกด้วย จึงใช้ระดับ triglyceride เพิ่มขึ้น และระดับ HDL ที่ลดลงเป็นตัววัดระดับการดื้ออินซูลิน ดังนั้นการใช้ภาวะไขมันที่ผิดปกติที่เกิดขึ้น โดยการใช้สัดส่วนของระดับ triglyceride ต่อ HDL-cholesterol นอกจากจะเป็นตัวบ่งชี้ภาวะการดื้ออินซูลินแล้ว ยังใช้ทำนายความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ที่มีภาวะอ้วน metabolic syndrome และผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้อีกด้วย [88, 89] จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง TG/HDL ratio กับระดับ serum insulin และ HOMA-IR ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่า มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นระดับของ TG/HDL ratio จึงเป็นอีกหนึ่ง marker ที่ช่วยประเมินภาวะการดื้ออินซูลิน และความเสี่ยงการเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โดยค่าปกติของ TG/HDL ratio คือ 2.0 [90]

9. Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)

เป็นการคำนวณค่าอัตราการกรองผ่านไต หรือเป็นการประเมินความสามารถในการกรองของไต ในการกำจัด creatinine ออกจากร่างกาย โดยวัดเป็นอัตราการกำจัด creatinine clearance rate เนื่องจากการคำนวณค่า creatinine clearance rate ค่อนข้างยุ่งยาก ในปัจจุบันจึงมีการคิดสูตรคำนวณค่าประมาณอัตราการกรองผ่านไต (estimate glomerular filtration rate, eGFR) ซึ่งมีความถูกต้องน้อยกว่าการใช้ creatinine clearance แต่ก็ถือว่ายอมรับได้ เนื่องจากมีความสะดวกกว่า โดยใช้ค่า serum creatinine และปัจจัยต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับ serum creatinine ได้แก่ muscle mass เชื้อชาติ และเพศ มาสร้างเป็นสูตรในการคำนวณ

สำหรับสูตรที่ใช้ในการคำนวณค่าประมาณการกรองผ่านไตมีหลายสูตร ได้แก่ Cockcroft-Gault formula, modification of diet in renal disease (MDRD) formula, chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) formula, Mayo quadratic formula ใช้ในผู้ป่วยโรคไต, Schwartz formula ใช้ในผู้ป่วยที่เป็นเด็ก แต่ละสูตรจะมีข้อจำกัดแตกต่างกัน เนื่องจากค่า eGFR ได้มาจากการคำนวณของ serum creatinine ดังนั้นวิธีที่ใช้ในการตรวจวัด serum creatinine ต้องเป็นวิธีที่เป็น gold standard คือวิธี isotope dilution mass spectrometry (IDMS) หรือเป็นวิธีที่ได้ผ่านการ calibrate กับวิธีที่ใช้เป็น gold standard มาแล้ว การใช้ serum creatinine จึงเป็นข้อจำกัดในการใช้สูตร eGFR ด้วยเช่นกัน เช่น การใช้สูตร CKD-EPI ค่า serum creatinine ต้องเป็นวิธีที่ผ่านการ calibrate กับวิธี IDMS มาแล้วเท่านั้น การใช้สูตร MDRD มีการแยกสูตรระหว่างการใช้ serum

creatinine โดยวิธีที่ผ่านการ calibrate IDMS มาแล้วและโดยวิธีที่ไม่ผ่านการ calibrate IDMS [91] สำหรับการศึกษานี้ใช้สูตร Cockcroft-Gault เนื่องจากเป็นวิธีที่สะดวกในการประเมินค่า creatinine clearance โดยใช้ค่า serum creatinine น้ำหนัก และอายุ เป็นที่สังเกตว่าเมื่ออายุเพิ่มขึ้นค่า creatinine clearance ลดลง และในผู้หญิงจะต่ำกว่าผู้ชายประมาณ 15% [92, 93] สูตร Cockcroft-Gault คือ

$$eGFR = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Mass}(\text{in kilogram}) \times 0.85(\text{if female})}{72 \times \text{Serum creatinine}(\text{in mg/dL})}$$

โดยค่าปกติของผู้หญิง ผู้ชายที่มีพื้นที่ผิวของร่างกายปกติคือ 100-130 ml/min/1.73m² แต่หลังอายุ 40 ปี ค่าจะลดลงไปเรื่อยๆ ในอัตรา 0.4-1.2 mL/min ต่อปี สำหรับผู้ที่มีความเสี่ยงในการเป็นโรคไต เช่น ผู้ป่วยเบาหวานจะใช้ค่า GFR 60 ml/min/1.73m² เป็นเกณฑ์ในการประเมินความเสี่ยงของไต โดยต้องป้องกันการเสื่อมของไต จนถึงขั้นต้องล้างไตด้วยการใส่ระวางดูแลไม่ให้ค่า eGFR ต่ำกว่า 60 ml/min/1.73m²

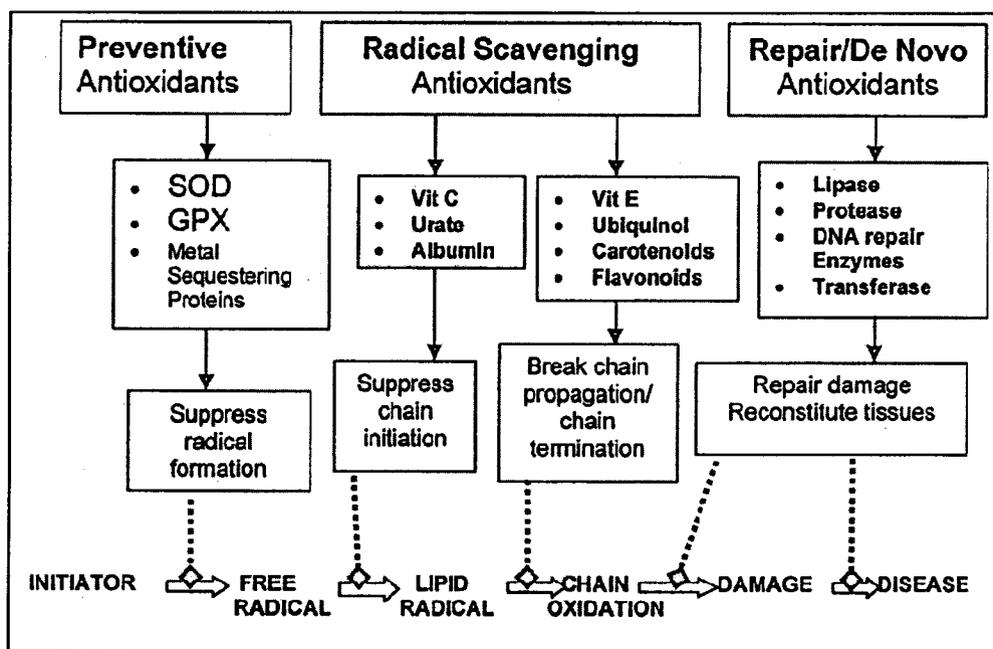
องค์กรที่ดูแลเกี่ยวกับโรคไตระดับโลก kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) ได้มีการแบ่งความรุนแรงของโรคไตตามระดับของ eGFR เป็น 6 Stage ดังแสดงในตาราง 2 [91]

ตาราง 2 แสดงการแบ่งระยะต่างๆ ของโรคไตตามระดับของ GFR

CKD Stage	GFR level (mL.min/1.73m ²)	Interpretation
Stage 0	>90	ไม่มีภาวะ proteinuria
Stage 1	>90	หลักฐานว่าไตถูกทำลาย
Stage 2	60 – 89	เป็น CKD ระยะ mild
Stage 3	30 – 59	เป็น CKD ระยะ moderate
Stage 4	15 – 29	เป็น CKD ระยะ severe
Stage 5	< 15	Kidney failure

Antioxidant

antioxidants คือ สารที่สามารถยับยั้ง ทำลาย หรือชะลอการเกิดอนุมูลอิสระหรือปฏิกิริยา oxidation จากอนุมูลอิสระนั้นๆ ถึงแม้ว่าจะมีความเข้มข้นในระดับต่ำเมื่อเทียบกับสารตั้งต้นที่สามารถเกิดปฏิกิริยา oxidation ก็ตาม [94] กลไกการทำลายอนุมูลอิสระโดยสารต้านอนุมูลอิสระของร่างกายมี 3 ขั้นตอน คือ ขั้นตอนแรก peroxidase และสารโลหะจับตัวกับโปรตีน (metal chelating protein) จะกุดการสร้างอนุมูลอิสระ เช่น glutathione peroxidase ขั้นตอนต่อไปจะเป็นการทำลายอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นมาแล้ว และป้องกันยับยั้งการเกิด และทำลายเส้นสายของปฏิกิริยา oxidation ที่เกิดขึ้นมาแล้ว เช่น vitamin C, E ขั้นตอนสุดท้ายจะเป็นการซ่อมแซมเซลล์ที่เสียหายไป หรือสร้างผนังเซลล์ขึ้นมาใหม่เพื่อทดแทน เช่น protease, lipase และ transferase ดังภาพ 10 [95]



Antioxidant groups and actions. SOD – Superoxide Dismutase, GPX – Glutathione Peroxidase, dotted lines – suppression.

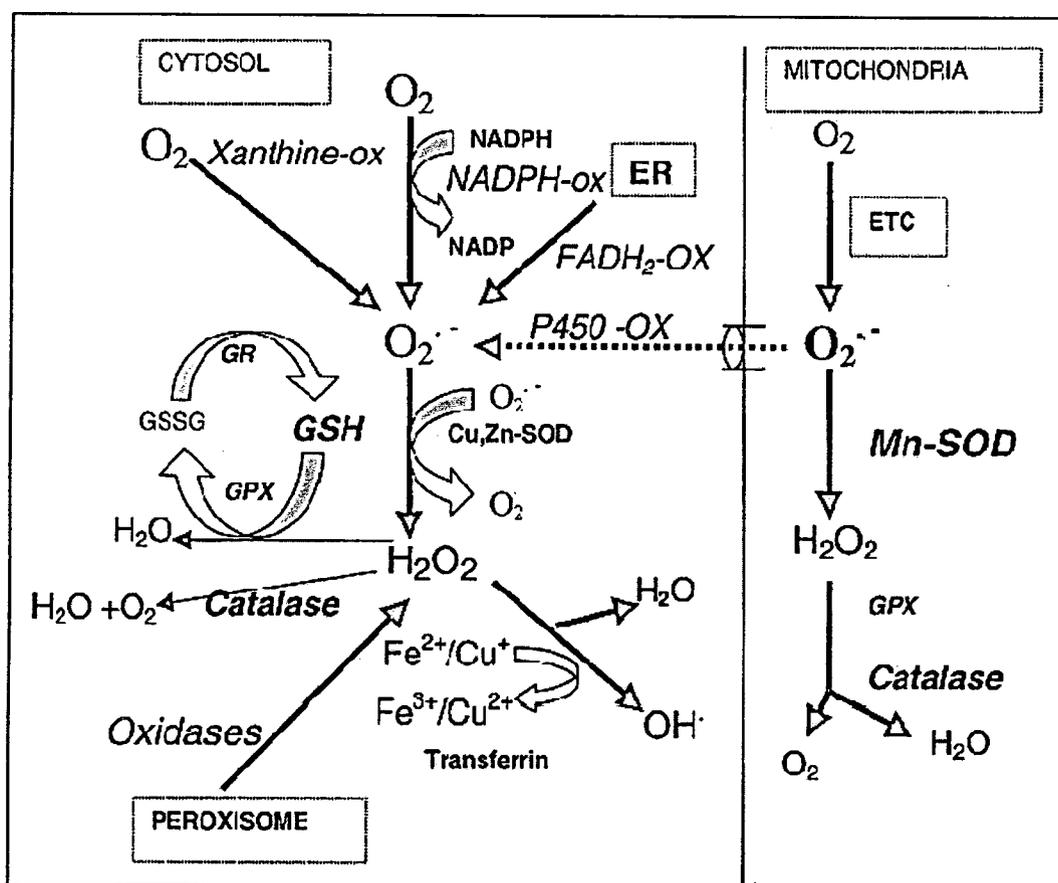
ภาพ 10 กลไกการทำงานของ antioxidants ในการป้องกันการเกิด oxidative damage

ที่มา: Willcox, J.K. [17]

สารต้านอนุมูลอิสระแบ่งแหล่งที่มาออกเป็น 2 ชนิด คือ

1. Endogenous Antioxidant

เป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่มีอยู่ภายในร่างกายอยู่แล้ว ทั้งภายในเซลล์ และภายนอกเซลล์ มีหน้าที่ป้องกัน และกำจัดอนุมูลอิสระตามจุดต่างๆ ในแต่ละชนิดจะอยู่หลายจุด เช่น membrane และ cytosolic สารต้านอนุมูลอิสระชนิดนี้ส่วนมากจะเป็น enzymatic antioxidants ที่สำคัญ คือ catalase ทำหน้าที่เปลี่ยน H_2O_2 ไปเป็น H_2O และ O_2 , superoxide dismutase ทำหน้าที่เปลี่ยน $O_2^{\cdot -}$ ไปเป็น H_2O_2 และ O_2 และ glutathione peroxidase ทำหน้าที่เหมือน catalase ดังแสดงในภาพ 11



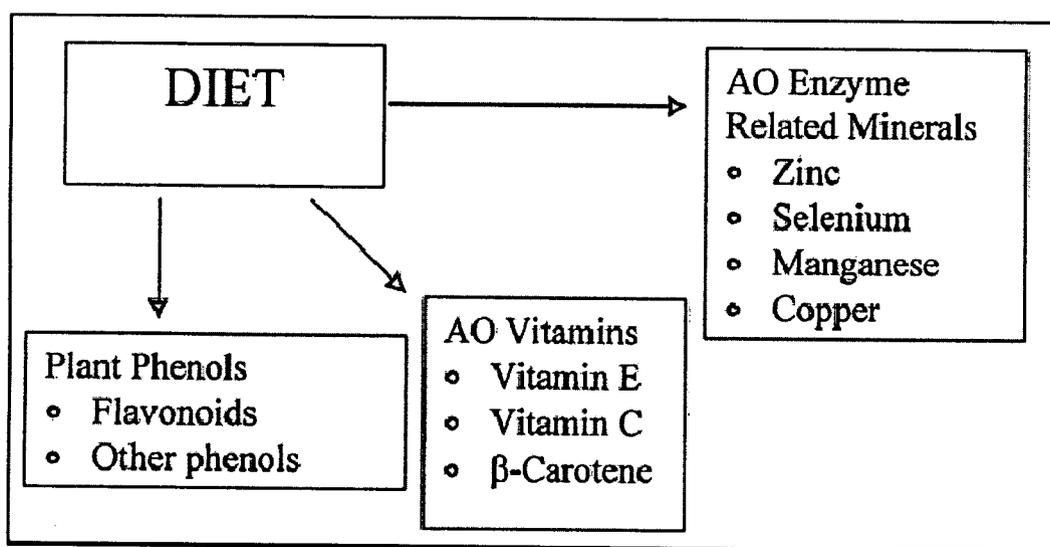
ภาพ 11 แสดงกลไกการกำจัดอนุมูลอิสระของ endogenous antioxidants ในจุดต่างๆ

ที่มา: Willcox, J.K. [17]

กลไกการทำงานของสารต้านอนุมูลอิสระภายในเซลล์นั้น จะกำจัด $O_2^{\cdot -}$ และ H_2O_2 ก่อนที่จะทำปฏิกิริยากับโลหะในปฏิกิริยา Fenton แล้วได้อนุมูลอิสระที่มีความ reactive มากขึ้น คือ OH^{\cdot} ในปฏิกิริยาของ peroxidation chain ต่างๆ ที่เกิดขึ้นในร่างกายนั้น เกิดจากอนุมูลอิสระที่หลุดจากการกำจัดของ enzymatic antioxidants เหล่านี้ แต่สุดท้าย peroxidation chain ที่เกิดขึ้นเหล่านี้ก็จะถูกกำจัดโดยสารต้านอนุมูลอิสระที่ละลายในน้ำหรือไขมัน [96]

2. Exogenous Antioxidants

เป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่ร่างกายได้รับภายนอก หรือจากอาหารที่รับประทานเช่น vitamin C, E, beta carotene, แร่ธาตุที่เป็นส่วนประกอบสำคัญของสารต้านอนุมูลอิสระที่เป็น enzyme เช่น zinc เป็นส่วนประกอบสำคัญของ superoxide dismutase ส่วน selenium เป็นส่วนประกอบสำคัญของ glutathione peroxidase และส่วนประกอบของสาร phenol ที่มาจากพืช ประกอบด้วย flavanoids ดังภาพ 12 [97]



Contribution of diet to antioxidant defenses. AO = Antioxidant.

ภาพ 12 แสดง exogenous antioxidants ที่ร่างกายได้รับจากอาหาร

ที่มา: Willcox, J.K. [17]

Antioxidants ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

การมีระดับน้ำตาลสูงในผู้ป่วยเบาหวาน จะชักนำให้ระดับไขมันสูงไปด้วย ทำให้มีการสร้างอนุมูลอิสระขึ้นมากมาย อนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นนั้น นอกจากจะมีผลกระทบต่อ cell membrane แล้วยังทำให้เกิดความไม่สมดุลของ endogenous antioxidants ด้วย จากหลายการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยเบาหวานมีระดับสารต้านอนุมูลอิสระโดยรวมต่ำ [98] นอกจากนั้นยังพบว่า ในผู้ป่วยเบาหวานมีระดับ glutathione ซึ่งเป็น major endogenous antioxidants ลดลง และมีระดับ malondialdehyde ซึ่งเป็น oxidative marker เพิ่มขึ้น [35]

มีหลักฐานมากมายที่ชี้ให้เห็นว่าการที่ผู้ป่วยเบาหวานมีระดับน้ำตาล และไขมัน (free fatty acid, FFA) สูง จะไปทำให้ insulin sensitivity ลดลง เนื่องจาก FFA จะไปยับยั้ง insulin-stimulated gene transport และยับยั้ง gene ที่ควบคุมการ metabolism ของ lipid และ carbohydrate [99] การให้สารต้านอนุมูลอิสระเช่น glutathione กับผู้ป่วยเบาหวานจะทำให้ผู้ป่วยมี insulin sensitivity ดีขึ้น [100] นอกจากนั้น การที่มีระดับน้ำตาลและไขมันสูง ยังไปทำให้เกิด beta cell dysfunction จากอนุมูลอิสระที่ไปทำลาย beta cell โดยตรง หรือกระตุ้นผ่าน stress sensitive signaling pathways ก็ตาม [101, 102] บริเวณ beta cell ของตับอ่อน จะมีความไวต่ออนุมูลอิสระมาก ทั้ง ROS และ RNS เนื่องจากโดยปกติที่บริเวณ beta cell ของตับอ่อน จะมีสารต้านอนุมูลอิสระต่ำอยู่แล้ว การเกิด H_2O_2 เป็นจำนวนมากที่ beta cell จะทำให้มีการสร้าง insulin mRNA, cytosolic ATP ลดลง มี calcium ไหลออกไปที่ cytosol และ mitochondria ทำให้ beta cell เกิด apoptosis [103]

โดยปกติ mitochondria จะเป็นตัวส่งสัญญาณให้ beta cell เกิดการหลั่ง insulin เมื่อเกิดภาวะ oxidative stress ทำให้เกิดปัญหาในการส่งสัญญาณของ mitochondria ทำให้การหลั่ง insulin ลดลง นอกจากนั้นการที่เซลล์ของต่อม islet's of Langerhans สัมผัสกับ lipid peroxidation products ทำให้เกิดการยับยั้งการหลั่ง insulin ด้วยเช่นกัน [104]

ดังนั้นการให้สารต้านอนุมูลอิสระกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 นั้นจะช่วยป้องกันการเกิด beta cell toxicity และยับยั้งการสร้าง AGEs ยับยั้งการกระตุ้น stress sensitive signaling pathways ต่างๆ ที่สำคัญ คือ NF- κ B และ hexosamine pathway ซึ่งเป็น pathway ที่ไปยับยั้งการทำงานที่ของ beta cell คือ glucose stimulated insulin secretion [105]

วิตามินซี (vitamin C, L-ascorbic acid, L-ascorbate)

วิตามินซีเป็นสารอาหารที่จำเป็นต่อร่างกาย โดยร่างกายไม่สามารถสร้างได้เอง ต้องได้รับจากอาหารเท่านั้น ในสิ่งมีชีวิตนั้น ascorbate (คืออนของ ascorbic acid) มีคุณสมบัติเป็น strong reducing agent จึงเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ ช่วยปกป้องร่างกายจากปฏิกิริยา oxidation จากภาวะ oxidative stress ด้วยการกำจัดอนุมูลอิสระไม่ให้เกิดเส้นสายของปฏิกิริยา (reaction chain) เมื่อ ascorbate อยู่ในรูป oxidized form (dehydroascorbate) สามารถ recycling กลับมาอยู่ใน reduced form ได้ โดย glutathione [106] นอกจากนี้ยังทำหน้าที่เป็น cofactor ให้กับ enzyme ในการสร้าง collagen นอกจากนี้จะมีคุณสมบัติในการเป็นสาร antioxidant แล้วยังมีคุณสมบัติการเป็น pro-oxidant อีกด้วย คือช่วยกำจัด transition metals เช่น cupric ions (Cu^{2+}) ไปเป็น cuprous (Cu^{1+}) และ ferric ions (Fe^{3+}) ไปเป็น ferrous (Fe^{2+}) ในระหว่างการเปลี่ยนจาก reduced form ไปเป็น oxidized form จึงทำให้เกิดการสร้าง superoxide และการสร้างอนุมูลอิสระอื่นๆ ลดลง [107]

Alan, R. and Gaby, M.D. ผู้เชี่ยวชาญด้าน nutritional therapies พบว่า ในผู้ป่วยเบาหวานนั้น การได้รับยาลดระดับน้ำตาลรวมกับการได้รับวิตามินซี 500 mg ต่อวัน สามารถป้องกันโรคหัวใจ ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนจากเบาหวานได้ โดยไปลดความแข็งของเส้นเลือด และลดระดับความดันโลหิต systolic ลง 9.8 mmHg และลดระดับความดันโลหิต diastolic ลง 4.4 mmHg เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม นอกจากนี้ยังพบว่าวิตามินซียังสามารถป้องกันภาวะแทรกซ้อนของเบาหวานอื่นๆ เช่น การทำลายระบบประสาทและตา โดยวิตามินซี จะไปยับยั้งปฏิกิริยา 3 ชนิดที่เชื่อกันว่ามีส่วนที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน คือ 1) การสร้างอนุมูลอิสระ 2) การเกิด sorbital ในเซลล์ และ 3) การทำลายเนื้อเยื่อจากการเกิด glycosylation [108]

มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้วิตามินซีกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ขนาด 1,000 และ 500 mg ต่อวันเป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับ glucose, total cholesterol, triglyceride, HDL, LDL, HbA1c และ insulin พบว่า เฉพาะที่ขนาด 1,000 mg ต่อวัน เท่านั้นที่ทำให้ระดับ glucose, total cholesterol, triglyceride, LDL, HbA1c และ insulin ลดลง ดังนั้น การให้วิตามินซีกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 1,000 mg ต่อวัน จึงเป็นการลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวานได้ [19] นอกจากนี้ยังเพิ่ม intracellular glutathione reduced form ได้อีกด้วย [109]

มีการศึกษาในประชากรวัยกลางคนของประเทศญี่ปุ่นว่า ระดับของวิตามินซีสามารถป้องกันความเสี่ยงในการเกิดโรค CVD ได้หรือไม่ โดยวัดระดับวิตามินซี เปรียบเทียบกับระดับ hsCRP พบว่า ระดับของวิตามินซีมีความสัมพันธ์ตรงข้ามกับระดับ hsCRP ทั้งในเพศหญิงและเพศชาย [110] นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยมากมายที่แสดงให้เห็นว่าวิตามินซี สามารถลดระดับ hsCRP ซึ่งเป็น inflammatory marker ที่ใช้ทำนายความเสี่ยงในการเกิด CVD ได้ ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงเช่น ผู้ที่เป็น

โรคเบาหวาน และผู้ที่มีภาวะอ้วน คือมีระดับ CRP ที่ baseline มากกว่า 1 mg/L น้อยกว่า 10 mg/L เท่านั้น ดังนั้นวิตามินซีสามารถลดระดับ CRP ได้จึงลดความเสี่ยงในการเกิด CVD ได้เช่นเดียวกัน [20]

The North American Dietary Reference Intake แนะนำว่า ร่างกายควรได้รับวิตามินซี 90 mg ต่อวัน และไม่ควรมากเกิน 2,000 mg ต่อวัน การให้วิตามินซีในระดับสูงนั้น เหมาะสำหรับผู้ที่เป็น chronic disease ช่วยให้สุขภาพดีขึ้น [111] มีข้อควรระวังในการใช้กับผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะแทรกซ้อนทางไตแล้ว หรือเกิดพยาธิสภาพทางไตอย่างรุนแรง จนไม่สามารถรักษาสมดุลของวิตามินซีได้นั้น ในการให้วิตามินซี มากกว่า 1,000 mg ต่อวัน ในผู้ป่วยดังกล่าว สามารถสะสมและกลายเป็น oxalate สามารถทำลายหัวใจ และเนื้อเยื่อได้ [112] โดยทั่วไประดับ toxicity ของวิตามินซี คือ 1.2% ของน้ำหนักร่างกาย หรือประมาณ 8,400 mg ต่อน้ำหนักตัว 70 กิโลกรัม [20]

อบเชย (cinnamon)

อบเชยเป็นพืชในกลุ่ม *Cinnamomum spp.* เป็นเครื่องเทศที่ใช้มานาน มีรสหวาน กลิ่นหอม ได้มาจากเปลือกไม้ชั้นในที่แห้งแล้วของต้นอบเชย พืชตระกูล Lauraceae วงศ์ Cinnamomum มีลักษณะเป็นแท่ง สีน้ำตาล มีลักษณะมันวาว หดงอ หลังจากที่ได้โดนความชื้น มีหลายสายพันธุ์ที่นิยมนำมาใช้มีเพียง 4 สายพันธุ์ [60, 113] คือ

1. อบเชยศรีลังกา (Sri Lanka cinnamon)

อบเชยศรีลังกา (Sri Lanka cinnamon) มีชื่อเรียกหลายชื่อ คือ *Cinnamomum zeylanicum* หรือ *Cinnamomum verum* และ Cylon cinnamon คนไทยเรียก อบเชยเทศ เป็นสายพันธุ์ที่มีราคาแพงมากที่สุด เรียกว่าเป็นอบเชยแท้ (true cinnamon) มีกลิ่นหอมจางๆ รสชาติจืดกว่า (mild sweet) สายพันธุ์อื่นๆ มีลักษณะเปลือกบาง สีเหลืองทอง นิยมนำมาบดเป็นผงเติมลงในอาหารต่างๆ

2. อบเชยอินโดนีเซีย (Indonesia cinnamon)

อบเชยอินโดนีเซีย (Indonesia cinnamon) หรืออบเชยชวา *Cinnamomum burmarnii* ปัจจุบันกำลังเป็นที่นิยมใช้กันมาก ราคาถูก มีกลิ่นแรง รสชาติเผ็ดร้อน (Spicy) มีลักษณะเปลือกหนา มีสีน้ำตาลแดงเข้ม มีระดับ coumarin สูง

3. อบเชยญวน (Vietnamese cinnamon)

อบเชยญวน (Vietnamese cinnamon) หรือ *Cinnamomum loureiroi* มีเปลือกหนา สีน้ำตาลแดงเข้ม มีกลิ่นแรง รสชาติหวานและเผ็ดร้อน (spicy sweet) มากกว่าสายพันธุ์อื่น มีน้ำมันเป็นส่วนประกอบมากที่สุด นิยมนำมาสกัดเป็นน้ำมัน มีระดับ coumarin สูงที่สุด

4. อบเชยจีน (Chinese cinnamon)

อบเชยจีน (Chinese cinnamon) หรือ *Cinnamomum cassia* เป็นชนิดที่หาง่าย ราคาถูก ลักษณะเปลือกหนามีสีน้ำตาลแดงเข้ม และหยาบกว่าสายพันธุ์ศรีลังกา มีกลิ่นแรง รสชาติเข้มข้น ขม เผ็ดร้อน (spicy bitter) มากกว่าอบเชยศรีลังกา

ในทุกสายพันธุ์มีคุณสมบัติเหมือนกัน ต่างกันที่กลิ่นและรสชาติ โดยส่วนประกอบของอบเชยที่มีผลดีกับสุขภาพนั้น ประกอบไปด้วยสาร 3 ชนิด ได้แก่ 1) สาร polyphenol พบว่าเป็นส่วนประกอบในปริมาณมาก ซึ่งสารนี้มีคุณสมบัติที่มีความเป็น antioxidants สูง ชื่อว่า methylhydroxychalcone polymerase (MHCP) มีคุณสมบัติละลายน้ำ และยังมีฤทธิ์เป็นคล้ายอินซูลิน ช่วยเพิ่ม insulin sensitivity โดยการเพิ่ม insulin receptor kinase activity [114] ทำให้เพิ่มการ uptake glucose เข้าไปใน cell ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง นอกจากนี้ยังช่วยเพิ่มการสร้างพลังงานจาก glycogen ที่ตับและกล้ามเนื้อในขณะที่ร่างกายต้องการพลังงานมาก [115] 2) cinnamaldehyde ซึ่งมีอยู่ในส่วนที่เป็นน้ำมันของเปลือกอบเชย สารนี้จะไปยับยั้งการทำงานของ macrophage ในการไปกระตุ้นให้สร้าง pro-inflammatory cytokine ทำให้ระดับ cytokine เช่น TNF- α , IL-1 β , IL-6 ลดลง ทำให้ลดการกระตุ้น NF- κ B ลง จึงทำให้การอักเสบของหลอดเลือดลดลง จึงพบว่า ระดับ CRP ลดลงด้วยเช่นกัน ดังนั้นการที่ cinnamon เป็นสาร antioxidant ทำให้ลดภาวะ oxidative stress จึงทำให้ผลหรือ marker ที่เกิดจากภาวะ oxidative stress ลดลงตามไปด้วย [116]

นอกจากนี้ยังมีการศึกษา พบว่า การให้ออบเชยในหนูทดลองที่อ้วนมีภาวะ insulin resistance และ metabolic syndrome ทำให้หนูมีระดับ TNF- α ระดับ lipoprotein และระดับ triglyceride ลดลง [117] การให้ออบเชยในรูปสารสกัดจากน้ำ (aqueous extract) สามารถลด lipid peroxidation ได้ โดยพบว่า มีระดับ malondialdehyde ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม [118] นอกจากนี้ยังพบว่า ในน้ำมันสกัดของอบเชย อบเชยยังอุดมไปด้วยแมงกานีส เหล็ก และแคลเซียม ใช้ในการกำจัดเชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา ปาราสิต และช่วยให้สมองของผู้ป่วยที่เป็นโรคอัลไซเมอร์มีความจำดีขึ้น เมื่อสูดดม น้ำมันสกัดของอบเชย [119] จากการศึกษาของ Alam Khan, et al. (2003) พบว่า อบเชยนั้นสามารถลดระดับน้ำตาลและไขมันในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ โดยให้ผู้ป่วยวันละ 1, 3 และ 6 กรัม พบว่า สามารถลดระดับน้ำตาล 18-29% ลดระดับ triglyceride 23-30% ลดระดับ LDL-C 7-27% และลดระดับ total cholesterol 12-26 % แต่ระดับ HDL-C นั้นไม่เปลี่ยนแปลง และผลจากการได้รับอบเชยวันละ 1, 3 และ 6 กรัมต่อวันนั้น ไม่แตกต่างกัน และยังพบว่า การให้ออบเชยในปริมาณต่อวัน ในระดับที่น้อย (1 กรัม) นั้นฤทธิ์ในการรักษาจะอยู่ได้นานกว่า [24] และ 3) สาร coumarin อบเชยมีสารนี้เป็นส่วนประกอบ ซึ่งมีอยู่ในส่วนที่เป็นน้ำมัน เป็นสารต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) จึงต้องระมัดระวังในการใช้

กับผู้ที่ได้รับยา coumarin อาจทำให้ได้รับ coumarin มากเกินไป หากจำเป็นต้องให้ควรให้ในรูปสารสกัดจากน้ำจะปลอดภัยมากกว่า ปริมาณสาร coumarin ในอบเชยนั้น เมื่อแยกตามสายพันธุ์แล้วนำมาเรียงลำดับตามสายพันธุ์ที่มีปริมาณสูงไปต่ำ พบว่า อบเชยญวน มีปริมาณ coumarin 6.97 g/kg, อบเชยอินโดนีเซีย มีปริมาณ coumarin 2.15 g/kg, อบเชยจีน มีปริมาณ coumarin 0.31 g/kg และอบเชยศรีลังกา มีปริมาณ coumarin 0.017 g/kg ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าสายพันธุ์เวียตนาม มีปริมาณ coumarin สูงที่สุด และสายพันธุ์ศรีลังกา มีปริมาณ coumarin ต่ำที่สุด ดังนั้นสายพันธุ์ศรีลังกา จึงมีความปลอดภัยจากสาร coumarin มากที่สุด [119, 120]

จากการศึกษาในหนูทดลองพบว่า หากได้รับสาร coumarin มากจะทำให้ตับถูกทำลายได้ แต่จากการศึกษาในคน พบว่า แต่ละคนมีการตอบสนองต่ออบเชยแตกต่างกัน การได้รับอบเชยขนาดสูงมาก อาจเกิดหรือไม่เกิดการทำลายตับก็ได้ ขนาดของอบเชยที่มี treatment effect นั้นมีการศึกษาทั้งในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานและกลุ่มปกติ จึงมีความแตกต่างกันไป บางการศึกษาใช้ขนาด 2-4 กรัมต่อวัน ในขณะที่บางการศึกษาใช้ขนาด 1-6 กรัมต่อวัน อย่างไรก็ตามการได้รับปริมาณสูงมาก อาจจะเป็นอันตรายได้ จากข้อตกลงจากการประชุม Food Agriculture Organization (FAO)/ WHO ในเรื่อง food additives specification มีข้อสรุปว่า อบเชยขนาดที่ร่างกายได้รับในแต่ละวันแล้วไม่เกิดอันตรายแน่นอน คือขนาด 0-1.25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัว แต่ไม่ได้กำหนดขนาด toxicity แต่อย่างใด [120]