

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

โรคเบาหวาน

องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้กำหนดว่าโรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่เกิดจากความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมโดยมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงซึ่งมีผลต่อการเผาผลาญคาร์โบไฮเดรต ไขมันและโปรตีนที่เกิดจากความผิดปกติในการหลั่งอินซูลิน (insulin secretion) หรือความผิดปกติ การออกฤทธิ์ของอินซูลิน (insulin action) หรือทั้งสองประการ ผลกระทบระยะยาวของโรคเบาหวานประกอบด้วยการพัฒนาของภาวะแทรกซ้อนที่เฉพาะเจาะจง ได้แก่ ภาวะจอตาเสื่อม (retinopathy), ภาวะไตเสื่อม (nephropathy), ภาวะระบบประสาทเสื่อม (neuropathy) และภาวะแทรกซ้อนทางระบบหลอดเลือดและหัวใจ (22)

การแบ่งประเภทของโรคเบาหวาน

ตามสมาคมโรคเบาหวานสหรัฐอเมริกา (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION) ค.ศ. 2012 (23-26)

1. โรคเบาหวานชนิดที่ 1 (insulin dependent diabetes mellitus : IDDM) พบได้ร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วยโรคเบาหวาน ซึ่งเป็นโรคเบาหวานที่เกิดจากการขาดอินซูลิน จากการมีพยาธิสภาพที่กลุ่มเซลล์ที่ตับอ่อน (islet cell of langerhans) โดยไม่ทราบสาเหตุของการเกิดที่แน่นอนหรืออาจเกิดจากปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันต่อเนื้อเยื่อตนเองโดยมีการสร้างออโตแอนติบอดี (autoantibodies) ทำให้เกิดการทำลายเบต้าเซลล์ (β -cell) ของตับอ่อน ซึ่งความก้าวหน้าของการทำลายจะดำเนินอย่างรวดเร็วในเด็ก และจะดำเนินอย่างช้าๆ ในผู้ใหญ่ โดยทั่วไปผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 จะมีลักษณะดังนี้

1.1 พบในผู้ป่วยอายุน้อย

1.2 อาการเกิดขึ้นแบบฉับพลัน

1.3 ผู้ป่วยมีร่างกายซูบผอม

1.4 หากผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาด้วยอินซูลินจะเกิดภาวะที่เรียกว่า เบาหวานที่มีเลือดเป็นกรดจากคีโตน (diabetic ketoacidosis) ทำให้ร่างกายหันมาใช้พลังงานจากกรดไขมันและให้ผลผลิตเป็นคีโตน ทำให้มีอาการขาดน้ำ หายใจลึกเร็ว สับสนหรือหมดสติถึงขั้นโคม่า

2. โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (non-insulin dependent diabetes mellitus : NIDDM) พบได้ร้อยละ 90-95 ของผู้ป่วยโรคเบาหวานที่เกิดจากการหลังอินซูลินลดลง, ภาวะดื้อต่ออินซูลิน และความบกพร่องในการออกฤทธิ์ของอินซูลิน แต่อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด ภาวะดื้อต่ออินซูลินในระยะแรกหรือตลอดการรักษาไม่ควรใช้อินซูลิน เนื่องจากผู้ป่วยมีระดับอินซูลินที่ปกติหรือมากกว่าปกติอยู่แล้ว ซึ่งเป็นผลมาจากระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงขึ้นกระตุ้นให้ตับอ่อนหลั่งอินซูลินเพิ่มมากขึ้น ปัจจัยที่มีผลต่อการพัฒนาการเพิ่มขึ้นของโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้แก่ ความอ้วน (obesity), อายุที่มากขึ้น (aging), ภาวะเครียด (stress) และการขาดการออกกำลังกาย (lack of physical activity) เป็นต้น ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มักมีลักษณะดังนี้

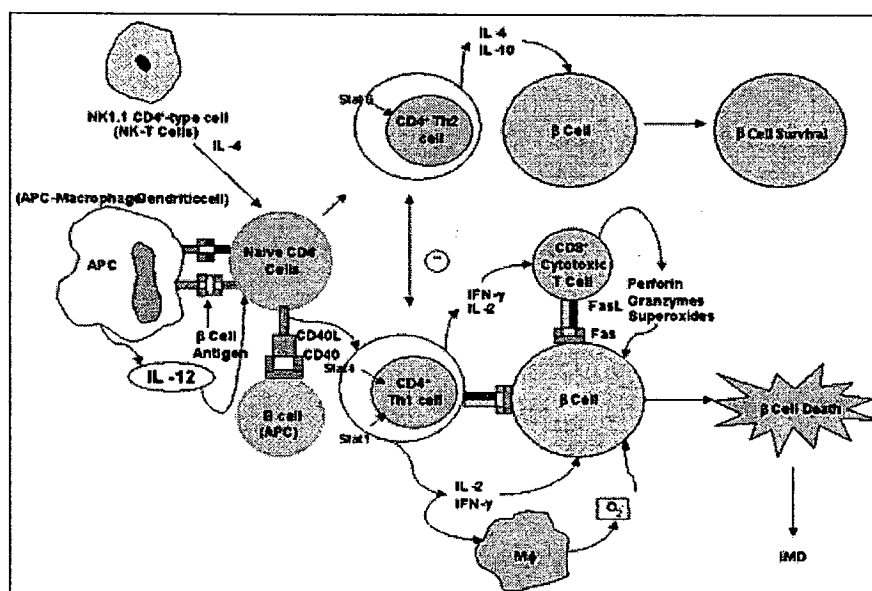
- 2.1 พบในผู้ป่วยอายุมาก
- 2.2 อาการมักเกิดขึ้นแบบค่อยเป็นค่อยไป หรือไม่มีอาการ
- 2.3 ส่วนใหญ่สาเหตุมาจากพันธุกรรม
- 2.4 ผู้ป่วยมีร่างกายอ้วน

3. โรคเบาหวานชนิดอื่นๆ (other specific types) มักพบในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 25 ปี ซึ่งมีสาเหตุมาจากความบกพร่องทางพันธุกรรมของการทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อน (pancreatic β -cell) และการออกฤทธิ์ของอินซูลิน (insulin action), โรคตับอ่อน, ความผิดปกติของฮอร์โมน, ยาและสารเคมี, การติดเชื้อ, โรคเบาหวานที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน และกลุ่มของอาการทางพันธุกรรมอื่นๆ ซึ่งสาเหตุที่กล่าวมาทั้งหมดนี้ทำให้มีการพัฒนากลายเป็นโรคเบาหวานในที่สุด

4. โรคเบาหวานในระยะตั้งครรภ์ (gestational diabetes mellitus) เกิดจากค่าทดสอบความทนทานต่อน้ำตาลกลูโคส (oral glucose tolerance test) สูงในระหว่างการตั้งครรภ์ โดยผู้ป่วยโรคเบาหวานในระยะตั้งครรภ์ ซึ่งพบในระยะแรกของการตั้งครรภ์ภายหลังจากการคลอดแล้ว ผู้ป่วยจะมีระดับน้ำตาลกลับสู่ภาวะปกติ

สาเหตุของการเกิดโรคเบาหวาน

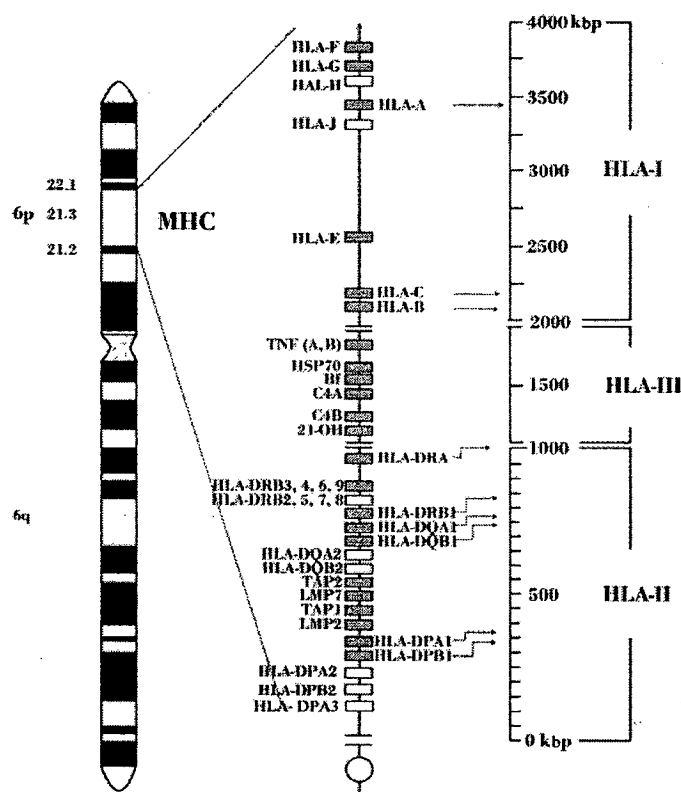
1. โรคเบาหวานชนิดที่ 1 มีสาเหตุเกิดจากระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายของผู้ป่วยทำลายเบต้าเซลล์ (β -cell) ของตับอ่อนที่มีหน้าที่ในการผลิตอินซูลินโดยเกิดจาก antigen presenting cell (APC) ได้แก่ macrophage และ dendritic cells (DC) นำเสนอแอนติเจน (autoantigen) บนโมเลกุลของ MHC class II ต่อ Naive CD4+ T cell (Th0 cell) จากนั้น antigen presenting cell หลั่ง interleukin-12 เพื่อที่จะเปลี่ยน Naive CD4+ T cell (Th0 cell) ให้กลายเป็น CD4+ helper T cell ชนิดที่ 1 (Th1 cell) และ Th1 cell หลั่ง interleukin 2 (IL-2) และ interferon gamma ($\text{IFN-}\gamma$) (27, 28) ซึ่งเป็น cytokine ที่สำคัญที่ไปยับยั้ง CD4+ T-helper cell ชนิดที่ 2 (Th2) ไม่ให้ผลิต cytokine ชนิด interleukin 4, 5 และ 10 แต่ไปกระตุ้น macrophage ในการผลิต interleukin-1 β ($\text{IL-1}\beta$), tumor necrosis factor alpha ($\text{TNF-}\alpha$) และอนุมูลอิสระ (free radical) (29, 30) ซึ่งสารเหล่านี้เป็นพิษต่อเบต้าเซลล์ (β -cell) ของตับอ่อนและนอกจากนี้ interferon gamma ($\text{IFN-}\gamma$) สามารถทำลายเบต้าเซลล์ได้โดยตรงจากการกระตุ้น cytotoxic CD8+ T cell ซึ่งมีผลทำให้เบต้าเซลล์ตายโดยการหลั่ง perforin และ granzymes หรือโดยผ่านวิธี Fas (31, 32) (ภาพที่ 1) ซึ่งกระบวนการเหล่านี้ อาจเกิดจาก 2 ปัจจัยดังนี้คือ ปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรม และปัจจัยเสี่ยงทางสิ่งแวดล้อม



ภาพที่ 1 แสดงถึงพยาธิสภาพของการทำลายเซลล์ตับอ่อน (33)

1.1 ปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรม

ยีน HLA class II ตำแหน่งของยีนของ human leukocyte antigens (HLA) ซึ่งอยู่บนแขนสั้นของตำแหน่งโครโมโซมที่ 6 (6p21.3) และบรรจุอยู่ในชิ้นส่วนดีเอ็นเอ (DNA) ขนาดใหญ่ประมาณ 3600 กิโลเบส ยีนที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 คือ HLA class II โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่บริเวณ DQ (ภาพที่ 2) ซึ่งเป็น heterodimer ที่ประกอบด้วยสายโกลโคโปรตีน 2 สายคือ สายแอลฟาและเบต้า (α and β chain) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและการนำเสนอแอนติเจนต่อ CD4 T-cells (34)



ภาพที่ 2 ตำแหน่งของยีนของ human leukocyte antigens II (HLA class II) (35)

ในชาวคอเคเซียน (Caucasians) สายแอลฟา (α chain) เรียกว่า DQA1 และสายเบต้า เรียกว่า DQB1 ซึ่งถูกแปลรหัสเป็น DQA1*0301, DQB1*0302 และ DQA1*0501, DQB1*0201 ซึ่งแอลลีล (allele) เหล่านี้เชื่อมกับ HLA-DR3 และ DR 4 โดยมีลักษณะเป็นแบบ linkage disequilibrium และสำหรับ HLA-DQB1*0302 และ DQA1*0201 แตกต่างจาก DQB1*0301 ชาติกรด aspartic ที่ตำแหน่ง 57 (Asp-57) ซึ่งโดยปกติที่ตำแหน่งนี้ทำหน้าที่ในการจับและตอบสนองต่อเปปไทด์ (peptide) (36) และแอลลีลชนิด DQB1 (allele) อื่นมีความเสี่ยงต่อการเกิด

โรคเบาหวานชนิดที่ 1 ได้แก่ DQB1*0302/DQB1*0201 (DR7), DQB1*0201 (DR3)/DQB1*0201 (DR3) และ DQB1*0201 (DR3)/DQB1*0201 (DR7) ในขณะที่ DQA1*0102/DQB1*0602/DRB1*1501(37) อาจจะสามารถป้องกันการพัฒนาโรคเบาหวานแต่ไม่สมบูรณ์ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงถึงความสัมพันธ์ของ haplotypes กับโรคเบาหวานชนิดที่ 1 (38)

High Risk Haplotypes			
DR 3	DQA1*0501	DQB1*0201	DRB1*0301
DR 4	DQA1*0301	DQB1*0302	DRB1*0401
DR 4	DQA1*0301	DQB1*0302	DRB1*0405
Predisposing Haplotypes			
DR2	DQA1*0102	DQB1*0502	DRB1*1601
DR4	DQA1*0301	DQB1*0302	DRB1*0402
DR4	DQA1*0301	DQB1*0302	DRB1*0404
Protective Haplotypes			
DR2	DQA1*0102	DQB1*0602	DRB1*1501
DR6	DQA1*0101	DQB1*0503	DRB1*1401
DR7	DQA1*0201	DQB1*0303	DRB1*0701

นอกจาก ยีน HLA จะมีแนวโน้มของการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 1 แล้วยังพบว่า ยีนอินซูลิน (insulin gene) ซึ่งมีหน้าที่ผลิตอินซูลิน โดยอินซูลินเป็นอโตแอนติเจนชนิดแรก (primary autoantigen) ที่เกี่ยวข้องกับ การเกิดโรคเบาหวาน (39) จากการตรวจเลือดในผู้ป่วยเบาหวานพบว่า มีอโตแอนติบอดีต่ออินซูลิน (insulin autoantibodies) (40) และยังมี การค้นพบว่า ยีน Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4 (CTLA- 4) ที่เกิดความผิดปกติมีผลทำให้ activated T-cells สามารถทำปฏิกิริยากับแอนติเจนที่ร่างกาย (self antigens) โดยที่ CTLA-4 อยู่บนผิวเซลล์ของ activated T-cells ทำให้เกิดการตอบสนองภูมิคุ้มกันต่อตนเองโดยการจับกันของ ligand ชนิด CD 80 หรือ 86 ที่แสดงอยู่บน antigen presenting cells (APC) ซึ่งมีผลทำให้ผลิต interleukin-2 (IL-2) ลดลงและอาจจะนำไปสู่การตายของเซลล์ในเซลล์ที่ถูกกระตุ้นหรือเบต้าเซลล์ทำให้ไม่สามารถผลิตอินซูลินได้ (35, 41) นอกจากนี้ยังพบว่า ยีน interleukin-2 และ interleukin-6 ที่ผิดปกติมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 1 (42, 43)

1.2 ปัจจัยเสี่ยงทางสิ่งแวดล้อมมีสาเหตุหลัก 2 ประเภทคือ

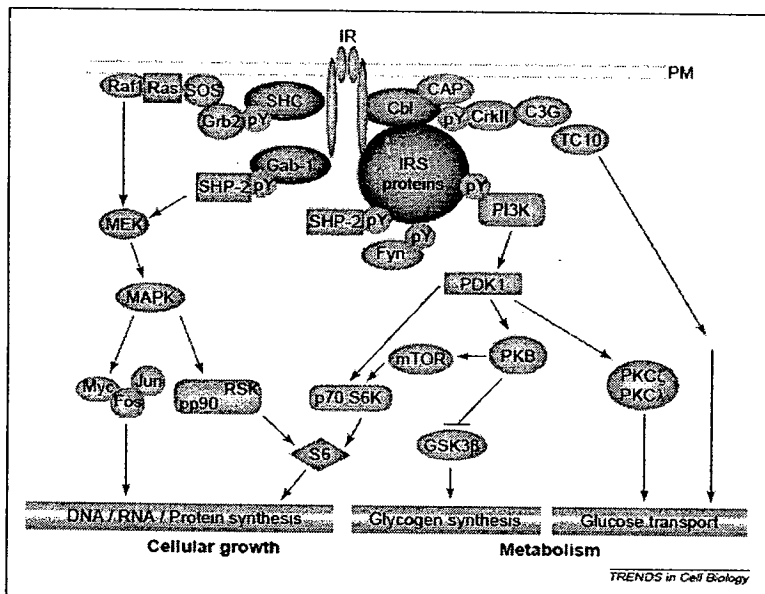
1.2.1 การติดเชื้อไวรัส

การติดเชื้อไวรัสพบในเด็ก ได้แก่ เชื้อไวรัส picornaviruses, rotaviruses, herpes-viruses, mumps, rubella, enteroviruses และ retroviruses (44, 45) โดยไวรัสชนิด Cosackie B4 ที่อยู่ในกลุ่ม enteroviruses เป็นไวรัสที่โมเลกุลโปรตีน PC-2 ลักษณะคล้ายกับโมเลกุล antigen glutamic acid decarboxylase 65 (GAD-65) ของเบต้าเซลล์จากตับอ่อนซึ่งทำให้การติดเชื้อระยะแรกจะมีการอักเสบ, การเสื่อมสลายของเนื้อเยื่อ และมีการปล่อย GAD-65 เป็นผลทำให้เกิดการกระตุ้น CD8 T cell ซึ่งมีผลต่อทำลายเซลล์ตับอ่อน (46-48)

1.2.2 สารอาหาร

การบริโภคอาหารในแต่ละวันของเด็กทารกมีโอกาสเสี่ยงต่อการเป็นโรคเบาหวาน โดยเฉพาะสารอาหารที่เป็นพิษในกลุ่มของไนเตรต (nitrates) และ ไนไตรต์ (nitrites) (49, 50) ซึ่งมีผลต่อการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันต่อตนเอง (autoimmune disease) การบริโภคอาหารที่มีไนเตรต (nitrates) และ ไนไตรต์ (nitrites) ปริมาณมากทำให้เกิดสารที่ชื่อว่า N-nitroso ซึ่งเกิดจากการทำปฏิกิริยาระหว่างไนไตรต์กับเอมีน (amines) (51) ซึ่งสาร N-nitroso มีโครงสร้างที่ใกล้เคียงกับ streptozotocin ที่เป็นสารพิษต่อเบต้าเซลล์ของตับอ่อน

2. โรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีสาเหตุมาจากการลดการหลังอินซูลินและภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) ภาวะดื้อต่ออินซูลินเกิดจากพยาธิสภาพในเซลล์เป้าหมายมีความผิดปกติในการตอบสนองต่ออินซูลิน (52, 53) ในภาวะปกติอินซูลินถูกหลั่งจากตับอ่อนซึ่งมีหน้าที่ในการรักษาสมดุลของระดับน้ำตาลในเลือด, การเจริญเติบโตของเซลล์และกระบวนการเมตาบอลิซึม (54, 55) เมื่อ insulin จับกับ insulin receptor ซึ่งเป็น transmembrane tyrosine kinase โดยมีโครงสร้างเป็น $\alpha_2\beta_2$ ซึ่ง insulin จับที่ α subunit แล้วทำให้เกิดการเปลี่ยนโครงสร้างของ receptor โดยมีการเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับ tyrosine residue ของ insulin receptor ที่ β subunit (IRK) แล้ว IRK จะไปเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับ substrate proteins เช่น SHC, Gab-1, Cbl-CAP และ insulin receptor substrate (IRS) proteins ซึ่ง tyrosine receptor residue ทำหน้าที่เป็น docking site ของ effector molecules และกระตุ้นให้เกิด 2 กระบวนการ (56, 57) ดังแสดงในภาพที่ 3



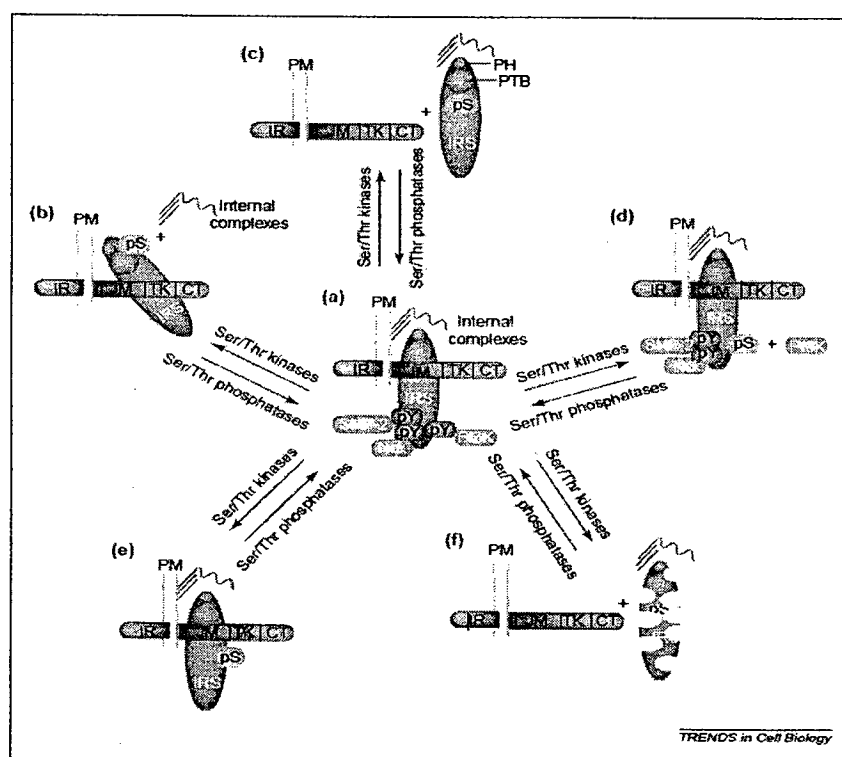
ภาพที่ 3 แสดงถึงการส่งสัญญาณของอินซูลิน (57)

- Mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway ซึ่งเกิดจาก SHC ที่ถูกเติมด้วยหมู่ฟอสเฟตที่ตำแหน่ง tyrosine มีการเกณฑ์ Grb-2 และ SOS เพื่อไปกระตุ้น Ras แล้ว Ras จะไปกระตุ้น MAPK cascade ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตของเซลล์ โดยมีการสังเคราะห์ ดีเอ็นเอ (deoxyribonucleic acid (DNA)), อาร์เอ็นเอ (ribonucleic acid (RNA)) และ โปรตีน (58, 59)

- Phosphoinositide 3-kinase (PI3K) pathway ซึ่งเกิดจากการกระตุ้น insulin receptor substrate proteins (IRS1-4) แล้วไปกระตุ้น PI3K ทำให้ผลที่ได้คือ phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate (PIP3) ซึ่งจะไปกระตุ้น PDK1 แล้วเกิด downstream effector kinase ที่ PKB (protein serine/threonine kinase B, Akt), mTOR, P70s6 และ isoform ของ PKC (PKC ζ /PKC λ) ซึ่งทั้งหมดนี้มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับ metabolic และ grow-promoting ของอินซูลิน เช่น การเคลื่อนที่ของ vesicle ซึ่งมี glucose transporter (GLUT) จากภายในเซลล์ไปที่เยื่อหุ้มเซลล์, กระตุ้นการสังเคราะห์ไกลโคเจนและโปรตีน และเกี่ยวข้องกับการถอดรหัสยีน(58, 59)

นอกจากนี้ยังพบว่า Cbl ที่ถูกเติมด้วยหมู่ฟอสเฟตเกี่ยวข้องกับการขนส่งกลูโคสโดยไม่ต้องผ่าน phosphoinositide 3-kinase (PI3K) pathway (58)

ภาวะดื้อต่ออินซูลินเป็นโอกาสเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และพบว่าภาวะดื้อต่ออินซูลินเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของสุขภาพร่างกายเช่น ความอ้วน ความดันสูง โรคติดเชื้อเรื้อรัง เป็นต้น (60, 61) กลไกที่ทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน คือ มีการเติมหมู่ฟอสเฟตที่ตำแหน่ง serine หรือ threonine ของ IRS proteins ซึ่งเป็นกลไกการควบคุมแบบ negative feedback ซึ่งเกิดจาก IRS proteins ได้ถูกแยกออกจาก upstream ซึ่งมีผลต่อ downstream signaling และทำให้หยุดการตอบสนองต่ออินซูลิน นอกจากนี้ยังพบว่า tumor necrosis factor α (TNF- α), free fatty acids (FFA) และ cellular stress ยับยั้งการนำส่งสัญญาณของอินซูลินและชักนำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินในที่สุด (52, 53) (ภาพที่ 4)



ภาพที่ 4 แสดงถึงภาวะดื้อต่ออินซูลินที่เกิดจากการเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับ IRS proteins (57)

(a) ส่วนประกอบภายในของ insulin receptor (IR) ประกอบด้วย juxtamembrane (JM) region, tyrosine kinase domain (TK) และ C-terminal (CT) region ซึ่งใน 4 isoforms นี้ ประกอบด้วย conserved pleckstrin homology (PH) domain ซึ่งอยู่ที่ N-terminus ซึ่งเป็นตำแหน่งที่อยู่ติดกับ receptor (14) IRS proteins ประกอบด้วย phosphotyrosine-binding (PTB) domain ตำแหน่ง C-terminal ติดกับ PH domain ซึ่ง domain จับอยู่กับ NPXY motif ของ

JM region ของ IR ซึ่งทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่าง IR และ IRS-1 (5) ที่ตำแหน่ง C-terminal ของ IRS proteins ประกอบด้วย multiple tyrosine-phosphorylation motifs ซึ่งเป็น docking sites สำหรับ Src-homology 2 (SH2)-domain-containing proteins ซึ่งเป็น downstream effector เช่น phosphoinositide 3-kinase (PI3K), phosphotyrosine phosphatase (PTP) SHP-2 หรือ adaptor protein Nck

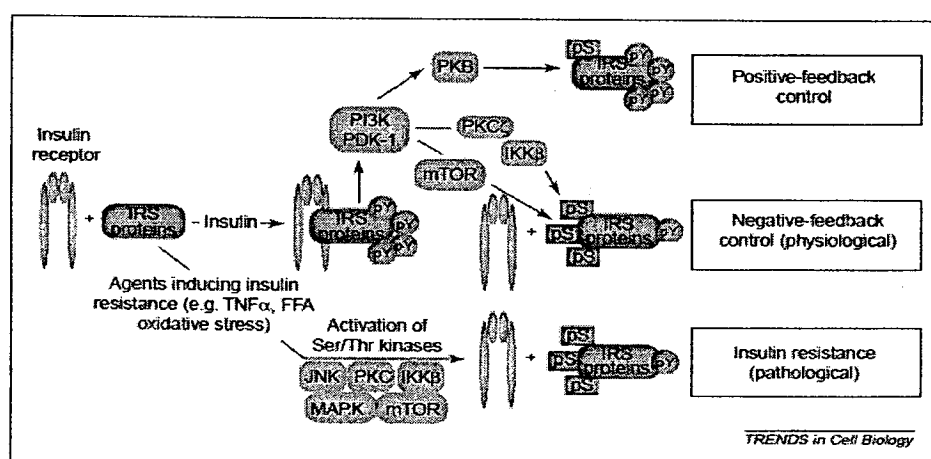
(b) การเติมหมู่ฟอสเฟตที่ตำแหน่ง serine ของ IRS proteins ทำให้เกิดผลมากมายอาทิเช่น การยับยั้งอินซูลินไม่ให้กระตุ้นการเติมฟอสเฟตที่ตำแหน่ง tyrosine ของ IRS proteins ซึ่งทำให้ IRS proteins หลุดออกจาก insoluble multiprotein complexes ที่อยู่ในเซลล์ ซึ่งประกอบด้วย cytoskeletal elements และ IRS proteins จะแยกออกจาก receptor (62)

(c) การเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับ IRS proteins ที่ตำแหน่ง serine ทำให้แยกออกจาก JM domain ของ insulin receptor

(d) การเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับ IRS proteins ที่ตำแหน่ง serine ยับยั้งความสามารถของ downstream effectors เช่น ยับยั้งไม่ให้ PI3K มาจับที่ตำแหน่ง tyrosine ที่ C-terminal ของ IRS proteins

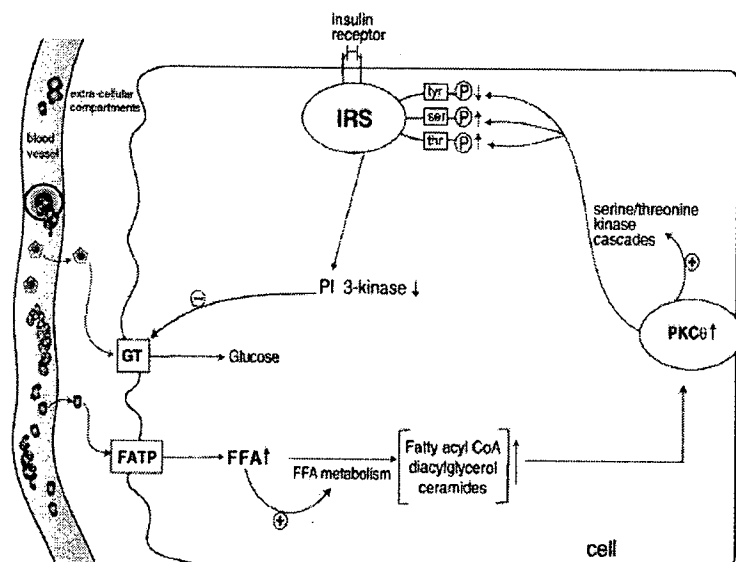
(e) การเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับ IRS proteins ที่ตำแหน่ง serine ยับยั้ง kinase activity ของ insulin receptor

(f) การเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับ IRS proteins ที่ตำแหน่ง serine มีผลทำให้ IRS proteins ถูกทำลาย



ภาพที่ 5 แสดงถึงภาวะดื้อต่ออินซูลินภาวะดื้อต่ออินซูลิน (57)

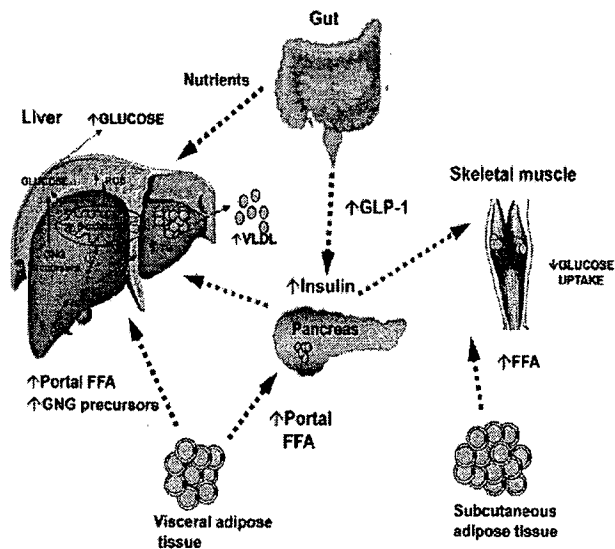
จากภาพที่ 5 ภาวะดื้อต่ออินซูลินที่เกิดจากการเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับ IRS proteins ที่ตำแหน่ง serine หรือ threonine ทำให้การเปลี่ยนแปลงปฏิกิริยาของอินซูลินดังนั้นการเติมหมู่ฟอสเฟตของ IRS proteins ทำให้เกิดการเร่งและหยุด insulin signaling และตำแหน่ง serine ที่ PTB domain ของ IRS proteins ซึ่งเป็นตำแหน่งที่สอดคล้องกับตำแหน่งของการเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับ protein kinase B (PKB) ซึ่งเป็น positive feedback control ของ insulin signaling ซึ่งป้องกัน IRS proteins จากปฏิกิริยา protein tyrosine phosphatases (PTPs) นอกจากนี้ อินซูลินยังกระตุ้น mTOR และ PKC ζ แล้วไปกระตุ้นการเติมหมู่ฟอสเฟตที่ตำแหน่ง serine หรือ threonine ผ่านการกระตุ้นของ IKK β ซึ่งเป็น negative-feedback ทำให้หยุดการนำส่งสัญญาณของอินซูลิน นอกจากนี้ยังมีตัวเร่งที่เกี่ยวกับกับการชักนำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน เช่น TNF- α , free fatty acid (FFA) และ oxidative stress โดยเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับ IRS proteins ที่ตำแหน่ง serine หรือ threonine (57)



ภาพที่ 6 แสดงถึง free fatty acid (FFA) ที่เพิ่มขึ้นทำให้เกิดภาวะดื้อต่อ insulin (63)

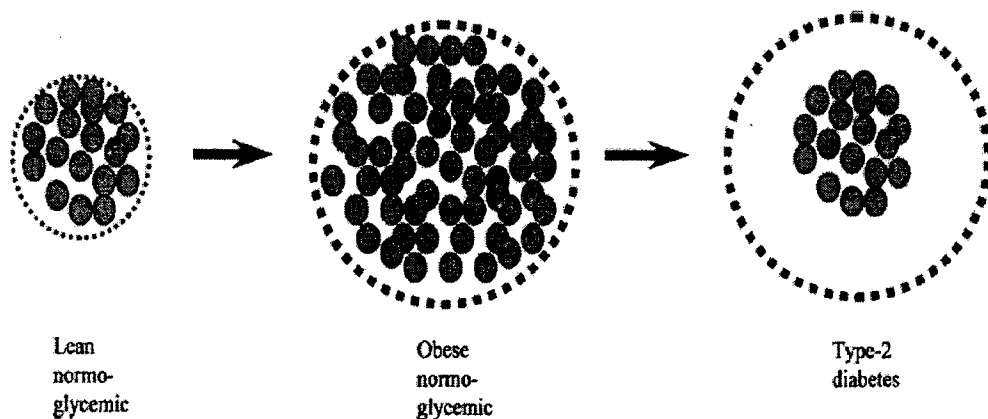
จากภาพที่ 6 แสดงให้เห็นว่า free fatty acid (FFA) ที่เพิ่มมากขึ้นได้เข้าสู่ body cell ผ่านทาง fatty acid transporter protein (FATP) แล้วเร่งปฏิกิริยากระบวนการเมตาบอลิซึมของกรดไขมัน แล้วไปกระตุ้นการสร้าง PKC θ ให้สร้างมากขึ้น ซึ่ง PKC θ กระตุ้นให้มีการเติมหมู่ฟอสเฟตที่ตำแหน่ง serine/threonine ที่ insulin receptor substrate (IRS) ซึ่งจะปลดการผลิต

phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) ทำให้ลดการนำเข้าของกลูโคสผ่านทาง glucose transporter ทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน (63)



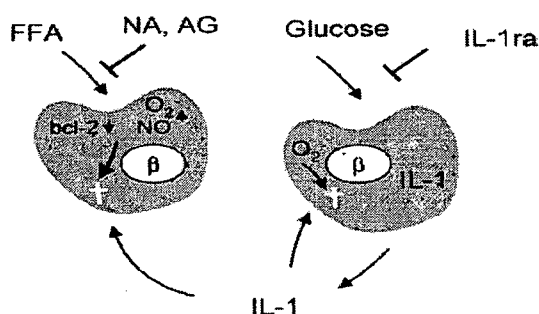
ภาพที่ 7 แสดงถึงการสะสมของ ectopic fat ในอวัยวะต่างๆ (64)

จากภาพที่ 7 แสดงให้เห็นว่า visceral fat adipose tissue และ subcutaneous adipose tissue ที่เพิ่มขึ้นส่งผลให้มีการสะสมของ ectopic fat ในตับ, ตับอ่อน, ลำไส้เล็ก, กล้ามเนื้อลาย โดยที่ตับจะมีการผลิตกลูโคสปริมาณมาก, ที่ตับอ่อนมีการหลั่งอินซูลินเพิ่มมากขึ้น, ที่ลำไส้มีการดูดซึมกลูโคสมากขึ้น, ที่กล้ามเนื้อลายลดการดูดซึมของกลูโคส (64)



ภาพที่ 8 แสดงถึงมวลของเบต้าเซลล์ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ลดลง (65)

นอกจากภาวะดื้อต่ออินซูลินที่ทำให้ความผิดปกติในการหลั่งอินซูลินแล้วยังพบว่าในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีความผิดปกติในการทำหน้าที่ของเบต้าเซลล์และ มวลของเบต้าเซลล์ลดลง (66, 67) จากการศึกษาพบว่ากลไกที่ทำให้เกิดการตายของเบต้าเซลล์ (beta-cell apoptosis) คือ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) ซึ่งสามารถชักนำให้เกิดการตายของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจของหนู (mouse myocardial cells), เซลล์ที่จอตาของมนุษย์ (human retinal pericytes) และ เซลล์ต่อมใต้สมอง (pituitary cells) ซึ่งเกี่ยวข้องกับ glucose transporter 2 (GLUT2) และ glucokinase และ กลูโคสที่สูงขึ้นมีผลในการกระตุ้น NFkB, mitochondrial cytochrome C-mediated caspase 3 activation และ reactive oxygen species (ROS) นอกจากนี้พบว่า กลูโคสที่สูงขึ้นชักนำให้เกิด lipo-toxicity ซึ่งเกี่ยวข้องกับ malonyl-CoA, peroxisome proliferator activated receptors (alpha and gamma) และ steroid regulatory element binding protein expression



ภาพที่ 9 แสดงถึงการตายของเบต้าเซลล์ในเบาหวานชนิดที่ 2 (65)

จากภาพที่ 9 แสดงให้เห็นว่า กรดไขมัน (free fatty acids) กระตุ้นให้มีการสังเคราะห์ nitric oxide (NO), free oxygen radicals (O_2^-) และ ceramide ในขณะที่เดียวกันมีลดการสังเคราะห์ bcl-2 ซึ่งเป็น anti-apoptotic proteins จากการศึกษาพบว่า nicotinamide (NA) และ aminoguanidine (AG) สามารถยับยั้งการสังเคราะห์ NO ได้ นอกจากนี้พบว่า กลูโคสสามารถชักนำให้เกิดการสังเคราะห์ O_2^- และ interleukin (IL-1) ซึ่งเป็น ligand ที่สามารถทำให้เกิด autocrine หรือ endocrine และเกิด beta-cell apoptosis การยับยั้ง pro-apoptotic effect ของกลูโคสสามารถใช้ interleukin-1 receptor antagonist (IL-1 ra) ซึ่งเป็น antagonist (65)

3. โรคเบาหวานชนิดอื่นๆ

3.1 ความผิดปกติของยีนของการทำหน้าที่ของเบต้าเซลล์ (genetic defects of beta-cell function) ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากการกลายพันธุ์ (mutation) บนโครโมโซมที่ 12 ใน hepatic nuclear transcription factor (HNF13) (68) นอกจากนี้ยังพบการกลายพันธุ์ของยีน glucokinase บนโครโมโซมที่ 7 แชนสัน (chromosome 7p) (69, 70) โดยภาวะปกติยีน glucokinase มีหน้าที่เปลี่ยน glucose ให้กลายเป็น glucose-6-phosphate ซึ่งจะทำงานเมื่อ glucose มีความเข้มข้นสูงเพื่อที่จะเก็บ glucose ในรูปของไกลโคเจน ดังนั้น glucokinase เปรียบเสมือน glucose sensor หากเกิดความผิดปกติของยีน glucokinase จะส่งผลให้มีระดับกลูโคสที่เพิ่มขึ้นจะไปกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน ยีนอีกชนิดหนึ่งที่พบว่ามีอาการกลายพันธุ์คือ ยีน HNF 43 อยู่บนโครโมโซมที่ 20 แชนยาว (chromosome 20q) โดยที่ HNF 43 เป็น transcription factor ที่ทำหน้าที่ควบคุมการแสดงออกของ HNF 13 (71) และยีน insulin promoter factor-1 (IPF-1) ซึ่งความผิดปกติของยีนนี้นำไปสู่ pancreatic agenesis หรือ เบาหวานในทารกแรกเกิด (72)

3.2 การกลายพันธุ์ของลำดับเบสในยีน tRNA leucine ที่ตำแหน่ง 3243 โดยการแทนที่ของ A ยัง G ทำให้เกิด mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic Acidosis และ stroke-like syndrome (MELAS syndrome) ซึ่งเกิดการกลายพันธุ์ของยีนแต่อย่างไรก็ตามโรคเบาหวานไม่ใช่ส่วนหนึ่งของ MELAS syndrome โดยที่ยังไม่ทราบการแสดงออกของ phenotype ของยีนนี้ (73) นอกจากนี้ยังพบความผิดปกติของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยน proinsulin ให้กลายเป็น insulin ซึ่งทำให้เกิด carbohydrate intolerance เพียงเล็กน้อย (74, 75)

3.3 ความผิดปกติของยีนในการทำหน้าที่ของอินซูลิน (genetic defects in insulin action) โดยมีสาเหตุมาจากการกลายพันธุ์ของยีน insulin receptor ซึ่งเป็นผลมาจากภาวะอินซูลินในเลือดสูง (hyperinsulinaemia) และน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycaemia) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรค acanthosis nigricans, cystic ovary, Leprechaunism และ Rabson-Mendenhall syndrome มีการกลายพันธุ์ของยีน insulin receptor ทำให้การทำงานของ insulin receptor ผิดปกติและนำไปสู่ภาวะดื้อต่ออินซูลิน (76, 77)

3.4 โรคตับอ่อน (disease of exocrine pancreas) เมื่อตับอ่อนถูกทำลายจาก ตับอ่อนอักเสบ, การบาดเจ็บ, การติดเชื้อ, มะเร็งตับอ่อน, และการผ่าตัดตับอ่อนจะทำให้ชักนำไปสู่โรคเบาหวาน (78, 79) ในขณะที่ มะเร็งชนิดต่อม (adenocarcinomas) มีผลต่อบางส่วนของตับอ่อนซึ่งก็สามารถนำไปสู่เบาหวานได้เช่นกัน นอกจากนี้ cystic fibrosis และ haemochromatosis มีผลต่อการทำลายเบต้าเซลล์และทำให้เกิดความผิดปกติในการหลั่งอินซูลิน (80, 81)

3.5 ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ (endocrinopathies) เกิดจากการหลั่งฮอร์โมนมากเกินไปซึ่งส่งผลต่อการทำหน้าที่ของอินซูลินและเป็นเบาหวานในที่สุด อาทิเช่น growth hormone, cortisol, glucagon และ epinephrine ซึ่งพบในโรค Acromegaly, Cushing's Syndrome, Glucagonoma และ Pheochromocytoma นอกจากนี้ยังพบว่า Somatostatinoma และ aldosteronoma-induced hypokalaemia สามารถทำให้เกิดโรคเบาหวานได้โดยการยับยั้งการหลั่งอินซูลิน (82)

3.6 โรคเบาหวานที่เกิดจากยาหรือสารเคมี (drug- or chemical-induced diabetes) ยาหลายชนิดทำให้เกิดความผิดปกติในการหลั่งอินซูลิน ซึ่งยาเหล่านี้อาจจะไม่ได้ทำให้เกิดเบาหวานจากฤทธิ์ของยาแต่อาจเกิดจากบุคคลซึ่งมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน (83, 84) ส่วนสารพิษ อาทิเช่น acor และ pentamidine มีฤทธิ์ในการทำลายเบต้าเซลล์และในที่สุดทำให้เป็นโรคเบาหวาน (85, 86)

3.7 การติดเชื้อไวรัส (infections) มีส่วนเกี่ยวข้องกับการทำลายเบต้าเซลล์ ซึ่งโรคเบาหวานสามารถพบในผู้ที่ติดเชื้อ rubella (87), Coxsackie B (88), cytomegalovirus (89) และ เช่น adenovirus และ mumps (90)

3.8 ความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน (uncommon but specific forms of immune-mediated diabetes mellitus) โรคที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติทางภูมิคุ้มกันทำให้เกิดการนำไปสู่โรคเบาหวานชนิดที่ 1 เช่น stiff man syndrome เป็นความผิดปกติของการสร้างภูมิคุ้มกันต่อตนเอง, ผู้ป่วยที่มีระดับแอนติบอดีชนิด GAD สูง และผู้ป่วยที่ได้รับ interferon alpha สามารถที่จะพัฒนาเป็นเบาหวานด้วยการสร้างแอนติบอดีต่อ islet cell (91, 92) นอกจากนี้ยังพบว่า anti-insulin receptor antibodies สามารถทำให้เกิดเบาหวานโดยการจับกับ insulin receptor ซึ่งลดการจับของ insulin ที่ target tissues 89 ซึ่งแอนติบอดีชนิดนี้พบในผู้ป่วย systemic lupus erythematosus และโรคความผิดปกติทางภูมิคุ้มกันอื่นๆ (93)

3.9 โรคทางพันธุกรรมอื่นๆที่เกี่ยวข้องกับโรคเบาหวาน (other genetic syndromes sometimes associated with diabetes)

4. โรคเบาหวานในระยะตั้งครรภ์ (gestational diabetes mellitus) เป็นผลมาจากความสามารถทนต่อคาร์โบไฮเดรต (carbohydrate intolerance) ซึ่งทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงในช่วงการตั้งครรภ์ไตรมาสแรก บุคคลที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคเบาหวานในระยะตั้งครรภ์ คือ ผู้หญิงที่มีอายุเยอะ, ผู้ที่มีประวัติความไม่ทนต่อน้ำตาล (glucose intolerance) ก่อนหน้านี้, ผู้หญิงที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นเบาหวานเนื่องมาจากชนชาติ และผู้หญิงตั้งครรภ์ที่มี fasting

blood glucose ที่สูง ภาวะการตั้งครรภ์ทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินโดยมีสาเหตุเกิดจากการเพิ่ม maternal adiposity และผลของฮอร์โมนจากรกทำให้เกิด insulin desensitizing ซึ่งถือเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เป็นโรคเบาหวานในขณะตั้งครรภ์ ซึ่งรกจะผลิตฮอร์โมนที่ชื่อว่า human chorionic somatomammotropin (HCS), cortisol, estrogen และ progesterone โดยที่ฮอร์โมน HCS กระตุ้นการหลั่งอินซูลินในทารกในครรภ์และยับยั้งการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ในมารดา (95) ดังนั้น ทำให้ทารกในครรภ์มีภาวะอินซูลินเลือดสูง (hyperinsulinemic) ซึ่งเป็นผลทำให้น้ำหนักของทารกในครรภ์เพิ่มขึ้น (macrosomia) และอินซูลินที่สร้างจากรกในครรภ์ไม่สามารถข้ามผ่านรกไปยังมารดาได้ ดังนั้นมารดาจึงมีน้ำตาลในเลือดที่สูง (hyperglycemia) (96)

ภาวะแทรกซ้อนจากภาวะน้ำตาลในเลือดสูง

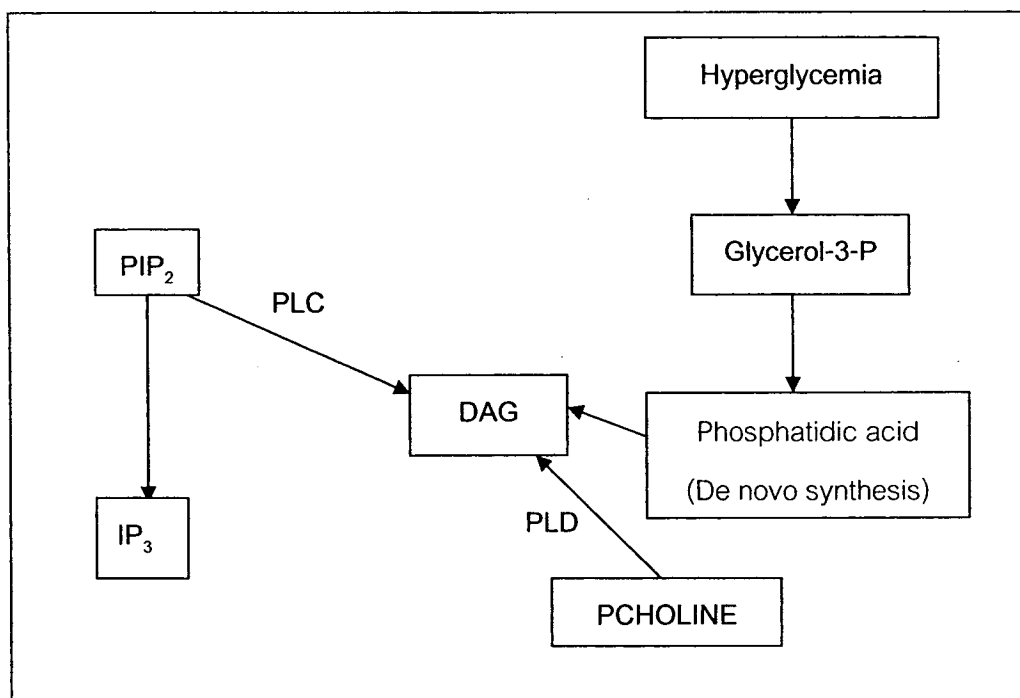
Protein kinase C (PKC) เป็นโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับระบบของการส่งสัญญาณภายในเซลล์โดยที่ protein kinase C จะถูกกระตุ้นโดย second messenger ซึ่งก็คือ diacylglycerol (DAG) และ เป็นกลุ่มของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมโปรตีนชนิดอื่นผ่านการเติมฟอสเฟตที่หมู่ไฮดรอกซิล ของกรดอะมิโนชนิด serine และ threonine ซึ่ง PKC enzymes จะถูกกระตุ้นสัญญาณโดยความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้นของ diacylglycerol หรือ แคลเซียม (Ca^{2+}) (97)

PKC enzymes มีอย่างน้อย 11 isoforms คือ $\alpha, \beta_1, \beta_2, \gamma, \delta, \epsilon, \zeta, \eta, \theta, \lambda, \mu$ โดยแบ่งออกเป็น 3 subfamilies (98)

- Classical PKC isoforms ($\alpha, \beta_1, \beta_2, \gamma$) ซึ่งมี 4 isoforms นี้ต้องการ diacylglycerol (DAG), Ca^{2+} และ phospholipids สำหรับการกระตุ้นการทำงานของมัน โดยมีตำแหน่ง C1 region (two cysteine-rich, zinc finger like motifs) ซึ่งเป็นที่ diacylglycerol และ phorbol ester เข้ามาจับ และมี C2 region ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ Ca^{2+} / phospholipids เข้ามาจับ

- Novel PKC isoforms ($\delta, \epsilon, \eta, \theta$) ต้องการการกระตุ้นจาก diacylglycerol แต่ไม่ต้องการการกระตุ้นจาก Ca^{2+} เนื่องจาก isoforms เหล่านี้ไม่มี C2 region

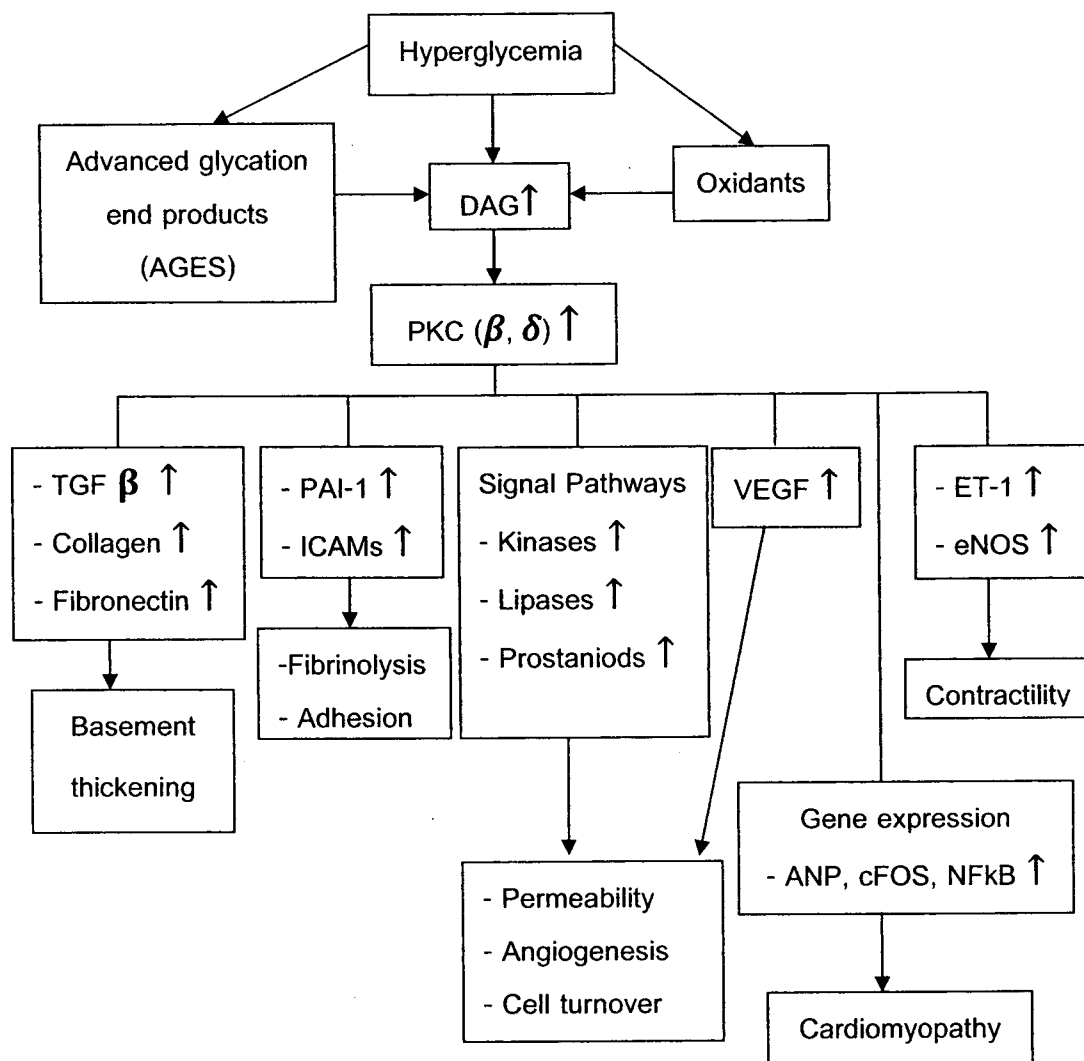
- Atypical PKC isoforms (ζ, λ) ไม่ต้องการกระตุ้นจาก diacylglycerol เนื่องจากไม่มี C1 region



ภาพที่ 10 แสดงถึงการเกิด diacylglycerol (DAG) (98)

- ภาวะที่มีน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) อันเนื่องมาจากการเป็นโรคเบาหวาน ซึ่งทำให้เกิด diacylglycerol (DAG) ในภายในเซลล์ผ่านกระบวนการ de novo pathway

- Phospholipid ชนิด phosphatidylinositol 4, 5 bisphosphate (PIP₂) โดยเอนไซม์ phospholipase C (PLC) ทำให้เปลี่ยนจาก PIP₂ ให้กลายเป็น DAG และ IP₃ (inositol triphosphate) และ เอนไซม์ phospholipase D (PLD) เปลี่ยน phospholipid ชนิด phosphatidylcholine (PCHOLINE) โดย ให้กลายเป็น diacylglycerol



ภาพที่ 11 แสดงถึงน้ำตาลในเลือดส่งผลกระทบต่ออวัยวะต่างๆของร่างกาย (99)

- ระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงขึ้นส่งผลทำให้เกิดการเติมน้ำตาลให้กับโปรตีนซึ่ง เรียกว่าภาวะ advanced glycation end products (AGES) นอกจากนี้ยังให้เกิดสารอนุมูลอิสระในร่างกายเพิ่มขึ้น

- Diacylglycerol ที่เพิ่มขึ้นกระตุ้นการแสดงออกของ tumor growth factor ($TGF-\beta$) และเพิ่มปริมาณของคอลลาเจนชนิดที่ 4 และ 6 และยังเพิ่มปริมาณ fibronectin อีกด้วย ในเซลล์ชนิด mesangium ซึ่งทำให้มีการขยายของ mesangium และทำให้เกิด basement thickening ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน

- การเพิ่มขึ้นของ protein kinase C (PKC) ทำให้เกิดการเจริญเติบโตและการเคลื่อนย้ายของเซลล์เพิ่มการสร้าง plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1) และ intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) ซึ่งทำให้เกิดการสลายของไฟบริน (fibrinolysis) และการยึดเกาะของเม็ดเลือดขาว

- การกระตุ้น protein kinase C ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ lipase และ prostanoids ก่อให้เกิดการทำงานของไตมากขึ้น (glomerular hyperinfiltration) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน นอกจากนี้ prostanoids ที่มากขึ้นยังไปยับยั้ง Na^+ , K^+ ATPase activities ในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบที่เอออร์ตา (aortic smooth muscle cell) และ เซลล์ชนิด mesangial

- การเพิ่มขึ้นของ protein kinase C ทำให้ vascular endothelial growth factor (VEGF) เพิ่มขึ้นซึ่งมีผลต่อการเพิ่มของ permeability และเส้นเลือดฝอยโป่งพอง (microaneurysms)

- การเพิ่มขึ้นของ protein kinase C ทำให้มีการแสดงออกของยีนเพิ่มขึ้น อาทิเช่น atrial natriuretic peptide (ANP), cellular proto-oncogene (cFOS) และ nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NFkB) ซึ่งส่งผลทำให้เกิดการทำลายเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจจนในที่สุดเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจ

- การกระตุ้น protein kinase C ทำให้การแสดงออกของ endothelin-1 (ET-1) เพิ่มขึ้น และ ไปกระตุ้น endothelial nitric oxide synthase (eNOS) ซึ่งทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดที่เรตินา

โรคแทรกซ้อนในผู้ป่วยโรคเบาหวาน

1. ภาวะเบาหวานขึ้นตา (diabetic retinopathy)

ความรุนแรงของภาวะเบาหวานขึ้นจอตาแบ่งได้ดังต่อไปนี้ (100-102)

1.1 ความผิดปกติเพียงเล็กน้อยโดยที่ไม่มีการเพิ่มจำนวนของเส้นเลือด (mild non-proliferative abnormalities) ซึ่งมีการเพิ่มการซึมผ่านของหลอดเลือด

1.2 ภาวะเบาหวานขึ้นจอตาในระดับปานกลางและรุนแรงโดยที่ไม่มีการเพิ่มจำนวนของเส้นเลือดที่ตา (nonproliferative diabetic retinopathy หรือ NPDR) ซึ่งเกิดการปิดของหลอดเลือด (vascular closure)

1.3 ภาวะเบาหวานขึ้นจอตาโดยมีการเพิ่มจำนวนของเส้นเลือด (proliferative diabetic retinopathy หรือ PDR) โดยที่มีการเจริญเติบโตของหลอดเลือดใหม่ที่เรตินาและพื้นผิวด้านหลังของรู้นลูกตา การสูญเสียการมองเห็นเนื่องด้วยเบาหวานขึ้นจอตามีหลายกลไกประกอบด้วย

จอร์รับภาพบวมจากการขาดเลือด (macular edema), เส้นเลือดที่เกิดขึ้นใหม่บนจอร์รับภาพทำให้จอร์รับภาพบิดงั้นจึงมีผลทำให้หลุดออกจากเส้นประสาท (retinal detachment) และเส้นเลือดใหม่ทำให้เกิดเลือดออกบนจอร์รับภาพหรือที่วุ้นลูกตา (retinal hemorrhage)

ภาวะเบาหวานขึ้นตาพบในทั้งผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และ 2 การป้องกันภาวะเบาหวานขึ้นตาคือ การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด, ความดัน และไขมัน (103-105)

2. ภาวะแทรกซ้อนทางไต (diabetic nephropathy)

โรคไตจากเบาหวานเป็นสาเหตุหลักของการเกิดโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage renal disease หรือ ESRD) ซึ่งเกิดจากภาวะน้ำตาลในเลือดสูงทำให้อัตราการกรองของเพิ่มมากขึ้นนำไปสู่การรั่วซึมของหลอดเลือดขนาดเล็กของไต ทำให้พบโปรตีนในปัสสาวะ เพราะว่าไตไม่สามารถทำหน้าที่การกรองได้ปกติซึ่งโปรตีนขนาดเล็กที่พบในปัสสาวะเรียกว่า microalbuminuria ซึ่งเป็นอาการที่ตรวจพบในระยะแรก ต่อมาพบโปรตีนขนาดใหญ่ในปัสสาวะเรียกว่า macroalbuminuria ซึ่งเกิดจากการที่ไตไม่สามารถที่จะกรองโปรตีนขนาดใหญ่ได้ เมื่อการทำงานของไตเสื่อมลงไปเรื่อยๆ ในที่สุดก็จะเข้าสู่ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (106-108) ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่สามารถพัฒนามากลายเป็นโรคไตได้นั้นขึ้นอยู่กับปัจจัยเสี่ยงดังต่อไปนี้ได้แก่ พันธุกรรม, น้ำตาลในเลือด, ความดันเลือด และภาวะอ้วน การป้องกันที่สำคัญในการเกิดโรคไตคือการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด (109-112)

3. ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท (diabetic neuropathy)

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทมักพบที่บริเวณส่วนปลายของอวัยวะ (diabetic peripheral neuropathy หรือ DPN) ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 ประเภทหลักคือ (113-117)

3.1 ความผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลายแบบเฉียบพลัน (acute sensory neuropathy) พบไม่ได้บ่อยนักในผู้ป่วยเบาหวาน ซึ่งเกิดจากการควบคุมเมตาบอลิซึมได้ไม่ดีหรือที่เรียกว่า ภาวะเลือดเป็นกรด (ketoacidosis) หรือการเปลี่ยนแปลงระดับน้ำตาลแบบทันที ซึ่งพบความผิดปกติของอาการที่ขานั้นน้อย

3.2 ความผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลายแบบเรื้อรัง (chronic sensorimotor DPN) ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยเบาหวาน มักมีอาการปวด (burning pain), ความรู้สึกเหมือนโดนไฟช็อต (electrical or stabbing sensations), ความรู้สึกที่ไวต่อการกระตุ้น (hyperesthesia), ชา (parasthesia) อาการเหล่านี้มักพบที่บริเวณเท้าและแขน ในบางรายอาจพบที่มือ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยมีแผลที่เท้าแต่ไม่รู้สึกเจ็บปวด

ดังนั้นการป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ดีที่สุดคือ การลดระดับน้ำตาลในเลือด นอกจากนี้ยังรวมถึงการควบคุมความดัน ไขมัน และการหลีกเลี่ยงการสูบบุหรี่ (114, 118-121)

4. ภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดและหัวใจ

โรคเบาหวานเป็นความผิดปกติของกระบวนการเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต ไขมัน และโปรตีนซึ่งโรคเบาหวานเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูง (hypercholesterolemia) ซึ่งทำให้มีแนวโน้มในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (atherosclerosis) ทำให้เลือดไม่สามารถเข้าสู่อวัยวะต่างๆได้ ซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะหัวใจขาดเลือดหรือหัวใจวายได้โดยที่ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญได้แก่ ระดับน้ำตาลและไขมันในเลือด, การสูบบุหรี่, ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ และความดันเลือด ภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดและหัวใจมักพบในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน ทำให้กระบวนการเมตาบอลิซึมในร่างกายผิดปกติ การป้องกันโรคหลอดเลือดและหัวใจ คือการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคเบาหวาน (122-124)

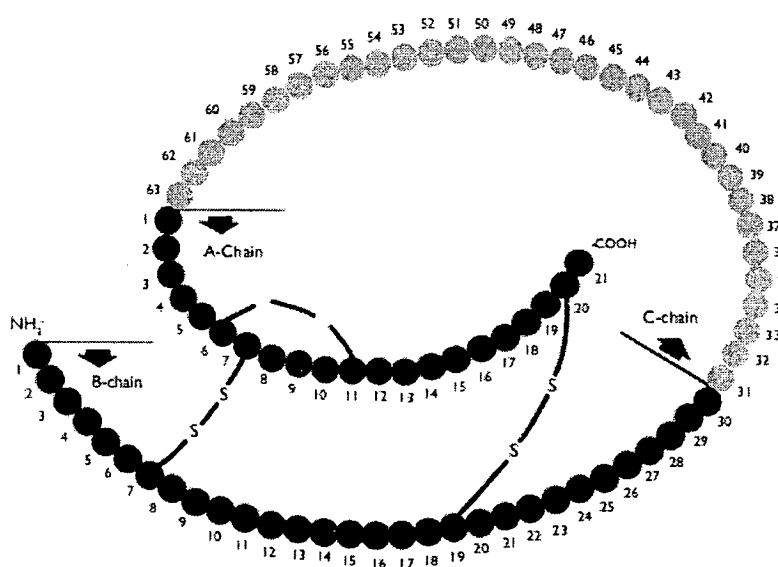
1. เมื่อทดสอบระดับน้ำตาลเฉลี่ยในช่วง 2-3 เดือนก่อนหน้านี (hemoglobin A1C) มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 6.5 เปอร์เซ็นต์
2. มีระดับน้ำตาลหลังอดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมง (fasting plasma glucose (FPG)) มากกว่าหรือเท่ากับ 126 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (7.0 มิลลิโมลต่อลิตร)
3. เมื่อทดสอบระดับน้ำตาล (oral glucose tolerance test (OGTT)) โดยรับประทานน้ำตาลกลูโคส 75 กรัม แล้ววัดระดับน้ำตาลกลูโคสที่เวลา 2 ชั่วโมงมีระดับมากกว่าหรือเท่ากับ 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (11.1 มิลลิโมลต่อลิตร)
4. มีอาการของระดับน้ำตาลในเลือดสูง ร่วมกับมีระดับน้ำตาลที่เวลาใดๆ (casual (random) plasma glucose) มากกว่าหรือเท่ากับ 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (11.1 มิลลิโมลต่อลิตร) โดยอาการของระดับน้ำตาลในเลือดสูง ได้แก่ ปัสสาวะมาก หิวบ่อย น้ำหนักลด

การรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวาน

การรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานแบ่งออกเป็น 2 เป้าหมาย คือ การรักษาชีวิตของผู้ป่วยและบรรเทาอาการ และ ป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวานโดยการกำจัดปัจจัยเสี่ยง ซึ่งการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานแบ่งออกเป็น 4 ประเภท

1. การรักษาโดยใช้อินซูลิน (insulin treatment)

อินซูลิน (insulin) สร้างมาจากเบต้าเซลล์ (β cell) ที่ islet of Langerhans ของตับอ่อน เป็น polypeptide hormone ประกอบด้วยกรดอะมิโน 51 หน่วย แยกเป็น 2 สาย คือ สาย A มีกรดอะมิโน 21 หน่วย และ สาย B มีกรดอะมิโน 30 หน่วย โดยทั้งสองสายเชื่อมกันด้วยพันธะ disulfide (125) การใช้อินซูลินในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานเพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือด โดยแบ่งประเภทของอินซูลินตามระยะเวลาเริ่มต้นของปฏิกิริยา (onset of action), การออกฤทธิ์สูงสุดของอินซูลิน (peak effect) และ ระยะเวลาของอินซูลินในการออกฤทธิ์ (duration of action) ซึ่งแบ่งอินซูลินที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานเป็น 3 ประเภทหลักคือ

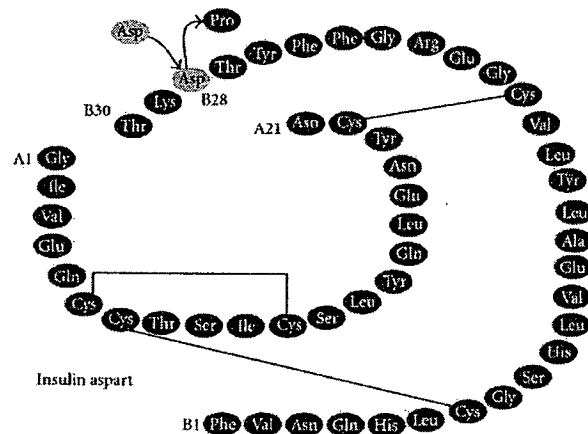


ภาพที่ 12 แสดงถึงโครงสร้างของอินซูลิน (126)

1.1 อินซูลินออกฤทธิ์เร็วและสั้น (rapid onset and short acting insulin)

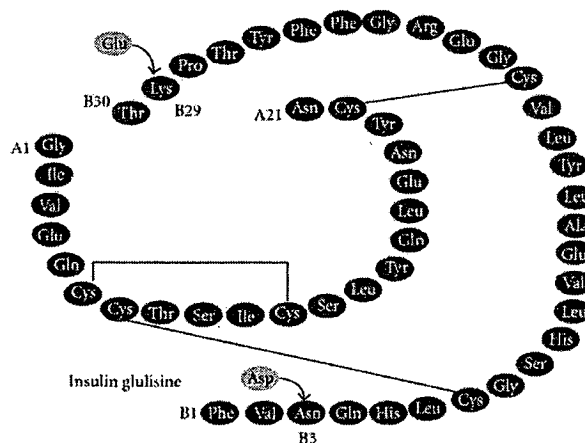
อินซูลินออกฤทธิ์เร็ว (rapid acting insulin) เป็นอินซูลินที่ดูดซึมอย่างรวดเร็วโดยใช้เวลาน้อยกว่า 30 นาทีภายหลังจากการฉีดเข้าผิวหนังและออกฤทธิ์สูงสุดที่ 1-2 ชั่วโมง และมีระยะเวลาของการออกฤทธิ์ที่สั้นกว่าอินซูลินทั่วไป (regular insulin) โดยออกฤทธิ์ได้เพียง 3-4 ชั่วโมงและผลิตจากหมู ได้แก่ insulin aspart, insulin glulisine และ insulin lispro ในขณะที่อินซูลินออกฤทธิ์สั้น (short acting insulin) ใช้เวลาการดูดซึม 50-60 นาที, ออกฤทธิ์สูงสุดที่ 2-3 ชั่วโมง และออกฤทธิ์ได้นานถึง 6 ชั่วโมง ได้แก่ regular insulin (127, 128) ตัวอย่างของอินซูลินออกฤทธิ์เร็วและสั้น ได้แก่

1.1.1 Insulin aspart หรือ NovoRapid ซึ่งเป็นอินซูลินออกฤทธิ์เร็วสังเคราะห์ขึ้นที่มีโครงสร้างแตกต่างจากอินซูลินของมนุษย์ที่ตำแหน่ง 28 โดยมีการแทนที่ proline ด้วย aspartic acid ที่มีประจุ โดยที่อินซูลินชนิดนี้ควบคุมน้ำตาลได้ดีเมื่อได้รับอินซูลินชนิดนี้ก่อนรับประทานอาหาร ซึ่งอินซูลินชนิดนี้เหมาะกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 (ผู้หญิง) ซึ่งลดความเสี่ยงต่อระดับน้ำตาลในเลือดลดลงในช่วงตอนกลางคืน (nocturnal hypoglycaemia) (129)



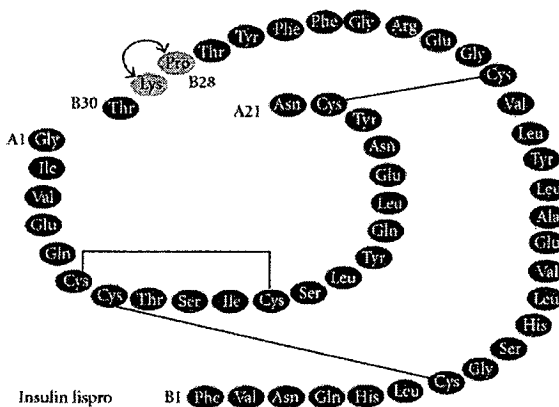
ภาพที่ 13 แสดงถึงโครงสร้างของ insulin aspart (130)

1.1.2 Insulin glulisine หรือ Apidra เป็นอินซูลินออกฤทธิ์เร็วสังเคราะห์ขึ้นที่มีโครงสร้างแตกต่างจากอินซูลินของมนุษย์ 2 ตำแหน่ง คือ asparagine ที่ตำแหน่งที่ 3 ถูกแทนที่ด้วย lysine และ lysine ที่ตำแหน่ง 29 ถูกแทนที่ด้วย glutamic acid ทำให้มีผลต่อการลด hexamers formation และเร่งการดูดซึมจากการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง อินซูลินชนิด insulins glulisine และ lispro มีผลต่อการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 เท่ากันแต่อินซูลินชนิดนี้เมื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าเพิ่มความเข้มข้นของอินซูลินมากขึ้นและระยะเวลาของการเริ่มต้นการออกฤทธิ์เร็วกว่า ชนิด glulisine นอกจากนี้อินซูลินชนิดนี้ไม่มีผลต่อดัชนีมวลร่างกาย (body mass index) และความหนาของชั้นไขมันที่ใต้ผิวหนัง (129, 131, 132)



ภาพที่ 14 แสดงถึงโครงสร้างของ insulin glulisine (130)

1.1.3 Insulin lispro หรือ Humalog เป็นอินซูลินออกฤทธิ์เร็วชนิดที่สังเคราะห์ขึ้นที่มีความแตกต่างจากอินซูลินของมนุษย์ในสาย B ซึ่ง proline ที่ตำแหน่ง 28 และ lysine ที่ตำแหน่ง 29 สลับกันเป็นผลทำให้โมเลกุลลดความสามารถในการเกิด self-association ในสารละลายมีการดูดซึมอย่างรวดเร็วด้วยระดับของอินซูลินในซีรัมที่สูงกว่าและระยะเวลาในการเริ่มต้นออกฤทธิ์สั้นกว่าอินซูลินออกฤทธิ์สั้น (regular insulin) (129, 133)



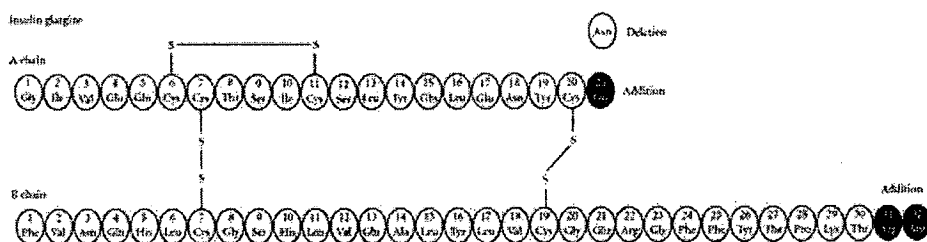
ภาพที่ 15 แสดงถึงโครงสร้างของ insulin lispro (130)

1.1.4 Regular insulin เป็นอินซูลินออกฤทธิ์สั้น (short acting insulin) ซึ่งเป็นสารละลายใสและมีการเติม 0.4 เปอร์เซ็นต์ของสังกะสี (zinc) ทำให้โมเลกุลเกิด self-association เป็น hexamers และเพื่อป้องกันการเชื่อมจลชีพโดยการเติม phenol และ m-cresol (133)

1.2 อินซูลินที่ออกฤทธิ์ปานกลาง (intermediate acting insulin) เป็นอินซูลินที่ผลิตขึ้นเพื่อยืดระยะเวลาของปฏิกิริยาให้ยาวนานขึ้นโดยการเติมโปรตีนที่มีประจุบวกที่เรียกว่า protamine ในอัตราส่วนของ protamine 1 โมลาร์ต่อ regular insulin 6 โมลาร์ ซึ่งมันจะจับกับอินซูลินที่มีประจุลบในสภาวะเป็นกลางของสารละลายฟอสเฟตโดยมีการเติมสังกะสีและ m-cresol ตัวอย่างของอินซูลินชนิดนี้ คือ neutral protamine hagedorn (NPH) หรือ isophane insulin ซึ่งถูกดูดซึมอย่างช้าผ่านเนื้อเยื่อได้ผิวหนัง โดยมีจุดสูงสุดของการออกฤทธิ์ที่ 5-7 ชั่วโมง และอยู่ได้นาน 12-15 ชั่วโมง โดยทั่วไปนิยมใช้ร่วมกับ regular insulin (126)

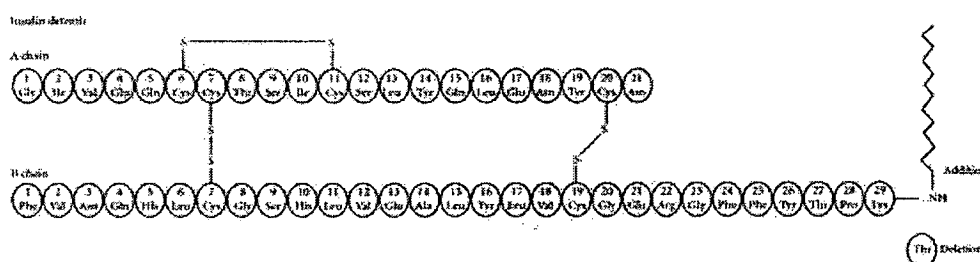
1.3 อินซูลินที่ออกฤทธิ์ยาว (long acting insulin) เป็นอินซูลินชนิดที่ใสและละลายในสารละลายที่เป็นกรด เช่น insulin glargine และ insulin detemir ใช้ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทำให้ระดับอินซูลินในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างช้าๆ ทำให้มีฤทธิ์ลดกลูโคสในเลือดได้ (126)

1.3.1 Insulin glargine หรือ Lantus เป็นอินซูลินที่มีการปรับเปลี่ยนทั้งสองสาย คือ ในสาย A asparagines ถูกแทนที่ด้วย glycine และในสาย B ถูกทำให้ยาวที่ปลาย C-terminus ด้วยการเติมของ arginine 2 ตัว insulin glargine เป็นโมเลกุลที่มีการเปลี่ยนแปลง isoelectric เป็นสภาวะกลางเพื่อลดการละลายซึ่งทำให้ตกตะกอนภายหลังจากการฉีดเข้าใต้เนื้อเยื่อผิวหนังและทำให้เกิดระดับของ insulin hexamer คงที่และมีการดูดซึมอย่างช้าๆ ประมาณ 1-2 ชั่วโมงและอยู่ได้นานถึง 24 ชั่วโมง อินซูลินชนิดนี้ลดการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycaemic events) , ลดการขึ้นๆลงๆของอินซูลิน และลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในช่วงกลางคืน (nocturnal hypoglycaemia) (134, 135)



ภาพที่ 16 แสดงถึงโครงสร้างของ insulin glargine (130)

1.3.2 Insulin detemir หรือ Levemir เป็นอินซูลินที่มีการเติม acyl ของ myseric acid ที่ปลาย lysine ที่ตำแหน่ง 29 ในสาย B และมีการดิง threonine ในสาย B ที่ตำแหน่ง 30 ออก ซึ่งเป็นผลทำให้เกิดการดูดซึมช้าโดยการเพิ่มขึ้นของ self-association และการจับของ albumin แบบกลับกันบริเวณที่ฉีดซึ่งการจับของ albumin มีผลต่อความเข้มข้นของอินซูลิน อินซูลินชนิดนี้สามารถควบคุมน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นได้เป็นอย่างดี (134, 136)



ภาพที่ 17 แสดงถึงโครงสร้างของ insulin detemir (130)

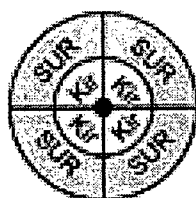
แม้ว่าอินซูลินจะประโยชน์ในการรักษาโรคเบาหวาน แต่ก็พบว่าอินซูลินที่นำมาใช้ในการรักษานั้นมีผลข้างเคียง ได้แก่ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ, น้ำหนักเพิ่มขึ้น, อาการแพ้, การติดเชื้อ และ ก้อนไขมันที่ผิวหนัง (lipohypertrophy) (126)

2. การรักษาโดยการให้ยารับประทาน (pharmacological treatment) ซึ่งพิจารณาจากปัจจัยหลัก คือ การขาดอินซูลิน (insulin deficient) และ ภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) หรือ ทั้งสองอย่าง โดยแบ่งชนิดของยาเป็น 3 ชนิดคือ ยากลุ่มที่เพิ่มการหลั่งของอินซูลินจากตับอ่อน (insulin secretagogue), ยากลุ่มที่ลดการดื้อต่ออินซูลิน (insulin sensitizer) และ กลุ่มที่ยับยั้ง เอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส (α -glucosidase inhibitor)

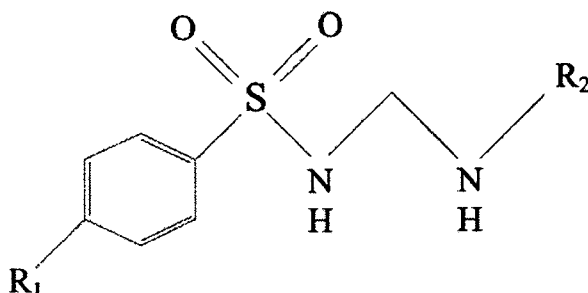
2.1 ยากลุ่มที่เพิ่มการหลั่งของอินซูลินจากตับอ่อน (insulin secretagogue) เป็นยาที่กระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากเบต้าเซลล์ของตับอ่อนโดยการลดการสร้างกลูโคสที่ตับ ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 ประเภทย่อยคือ

2.1.1 ยากลุ่ม sulfonylurea เป็นยาที่กระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากเบต้าเซลล์ของตับอ่อนและนิยมใช้ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ tolbutamide และ gliclazide ซึ่งจะยับยั้ง channels ที่มี sulfonylurea receptor 1 (SUR1) ของเบต้าเซลล์เท่านั้น ในขณะที่ glibenclamide, glimepiride, repaglinide และ meglitinide ยับยั้ง channel ที่มี SUR1 ของเบต้าเซลล์ และ SUR2 ของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบที่หัวใจ (137) เป้าหมายของกลุ่มยา

sulphonylurea คือ adenosine triphosphate-sensitive potassium channel (K_{ATP} channel) ภายในประกอบด้วย 2 หน่วยย่อย (2 subunits) คือ pore-forming subunit Kir6.x (Kir6.1 หรือ Kir6.2) และ regulatory subunit sulphonylurea receptor SUR (SUR1 or SUR2) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการควบคุมศักย์ไฟฟ้าที่เยื่อหุ้มเซลล์ของเบต้าเซลล์ โดย sulphonylurea จับกับ sulphonylurea receptor (SUR) แล้วมีผลไปยัง K_{ATP} channels โดย glucose หรือ sulphonylureas ทำให้เกิด depolarization ของเยื่อหุ้มเซลล์ของเบต้าเซลล์แล้วกระตุ้นการเปิดของ voltage-gated Ca^{2+} channels ส่งผลให้ Ca^{2+} ไหลเข้าสู่เซลล์ซึ่งจะไปกระตุ้นกระบวนการ exocytosis ของ secretory granules (138) ซึ่งภายในมีอินซูลินแล้วทำให้อินซูลินถูกหลั่งออกมาจาก granules โดยทั่วไป K_{ATP} channels พบได้ที่เซลล์หลายชนิด เช่น เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ, เซลล์กล้ามเนื้อและเซลล์ประสาทของสมอง ถ้าหากว่า sulphonylurea จับกับ sulphonylurea receptor ของเซลล์เหล่านี้จะมีผลต่อการสนองของ metabolic stress นำไปสู่การยับยั้งของ ศักย์ไฟฟ้า และทำให้เกิดอาการขาดออกซิเจนที่หัวใจและสมอง (139) ดังนั้นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยจากการใช้ sulphonylurea คือ น้ำหนักเพิ่มขึ้นและน้ำตาลในเลือดลดลงอย่างรุนแรง (severe hypoglycemia)

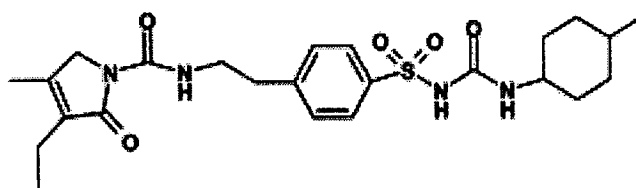


ภาพที่ 18 แสดงถึงโครงสร้างของ adenosine triphosphate-sensitive potassium channel (K_{ATP} channel) (137)



ภาพที่ 19 แสดงถึงโครงสร้างของยาในกลุ่ม sulphonylurea (140)

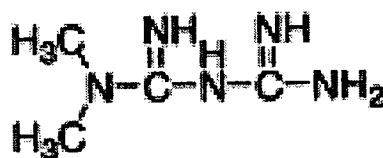
2.1.2 ยากลุ่ม non-sulfonylurea ออกฤทธิ์โดยกระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อน โดยการจับกับ receptor คนละตำแหน่งกับ sulfonylurea ที่เบต้าเซลล์ของตับอ่อน ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ repaglinide (141) ซึ่งเป็นตัวควบคุมกลูโคสในอาหารมื้อกลางวันสำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (142) repaglinide เป็นยารับประทานที่ดูดซึมได้อย่างรวดเร็วและเข้าถึงจุดสูงสุดของความเข้มข้นในเลือดที่ 30-60 นาที ดังนั้นยานี้ควรรับประทานก่อนอาหารมื้อกลางวัน ซึ่งจะเร่งการตอบสนองของอินซูลินและลดระดับน้ำตาลในเลือดสูงภายหลังจากการรับประทานอาหาร (143)



ภาพที่ 20 แสดงถึงโครงสร้างของ repaglinide (144)

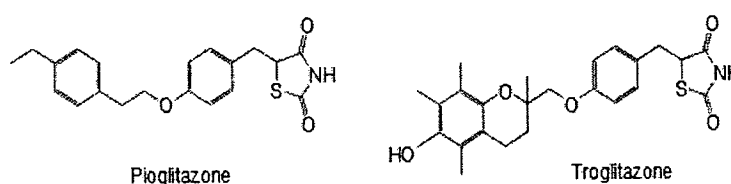
2.2 ยากลุ่มที่ลดการต่อต้านอินซูลิน (Insulin sensitizer) แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มย่อยคือ

2.2.1 ยากลุ่ม biguanide ได้แก่ metformin ซึ่งออกฤทธิ์ในการลดการสร้างกลูโคสที่ตับและเพิ่มการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อ (145-147) เป้าหมายของกลุ่มยานี้คือ AMP-activated protein kinase (AMPK) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีหลายหน่วยย่อยและเป็นตัวควบคุมหลักของการสังเคราะห์ไขมันเนื่องด้วยบทบาทในการเติมฟอสเฟตและการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ต่างๆ เช่น acetyl-CoA carboxylase (ACC) (148) การกระตุ้น AMPK ทำให้มีการแสดงออกของโปรตีนชนิด small heterodimer partner (SHP) ซึ่งยับยั้งการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างกลูโคสที่ตับ ได้แก่ phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) และ glucose-6-phosphatase (G6Pase) (149) การกระตุ้น AMPK อย่างต่อเนื่องทำให้มีการแสดงออกของ hexokinases และ glucose transporters (GLUT4) (150)

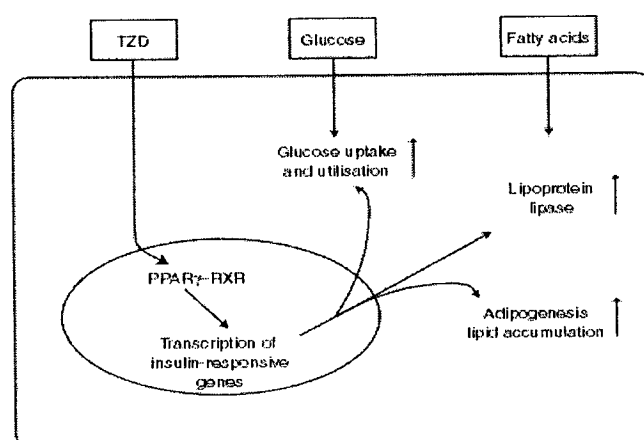


ภาพที่ 21 แสดงถึงโครงสร้างของ metformin (151)

2.2.2 ยากลุ่ม thiazolidinediones (TZDs) ได้แก่ rosiglitazone, pioglitazone และ troglitazone เป็นยากลุ่มที่ปรับปรุงการควบคุมเมตาบอลิซึมของ insulin sensitivity ซึ่งการออกฤทธิ์ของ thiazolidinediones คือ การกระตุ้น gamma isoform ของ peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR γ) ซึ่งเป็น receptor ในนิวเคลียส (nuclear receptor) โดยเปลี่ยนการถอดรหัส (transcription) ของหลายยีนในกระบวนการทางเมตาบอลิซึมของกลูโคสและไขมันและสมดุขของพลังงานซึ่งเป็นรหัสของเอนไซม์ lipoprotein lipase, fatty acid transporter protein, adipocyte fatty acid binding protein, fatty acyl-CoA synthase, malic enzyme, glucokinase และ GLUT4 glucose transporter (152) ผลของ TZDs ผ่านทาง PPAR γ ในเนื้อเยื่อไขมัน คือ การกระตุ้นการนำกลูโคสเข้าสู่เนื้อเยื่อไขมันและกล้ามเนื้อ, ลดกรดไขมันอิสระ, ลด tumor necrosis factor และลด leptin (153) ผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยาในกลุ่ม TZDs คือ น้ำหนักเพิ่ม, บวม และหัวใจวาย (154)

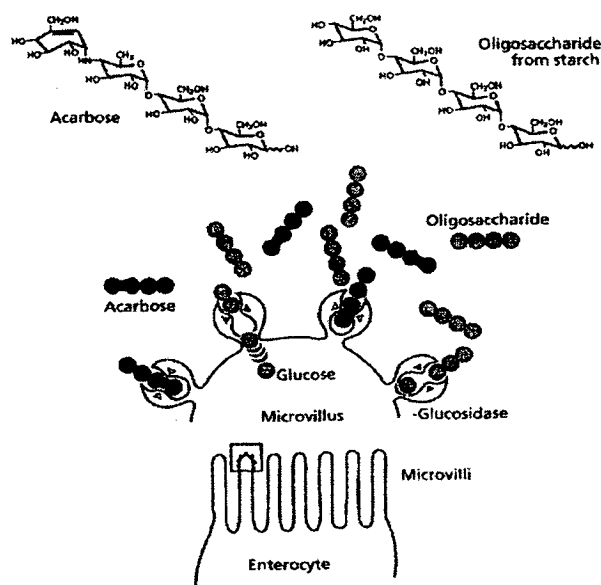


ภาพที่ 22 แสดงถึงโครงสร้างของยาในกลุ่ม thiazolidinediones (TZDs) (153)



ภาพที่ 23 แสดงถึงฤทธิ์ของยา thiazolidinediones จับกับ PPAR γ และกระตุ้นการถอดรหัสของยีนที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองของอินซูลิน (152)

2.3 กลุ่มที่ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส (α -glucosidase inhibitor) ได้แก่ acarbose และ voglibose ซึ่งยาในกลุ่มออกฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส, การดูดซึมคาร์โบไฮเดรตช้าและการย่อยของคาร์โบไฮเดรตทั้งหมดช้า ดังนั้นจึงลดอัตราการดูดซึมกลูโคส ภายหลังจากการรับประทานยา มีผลทำให้การเพิ่มขึ้นของกลูโคสหลังจากการรับประทานอาหารนั้นลดลงและกลูโคสที่กระตุ้นการหลั่งอินซูลินนั้นลดลงด้วย ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับปริมาณของยาที่ใช้ นอกจากนี้ยังพบว่ายาในกลุ่มนี้สามารถลดปริมาณโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิด advanced glycation end-products (AGEs) (155) โดยทั่วไปการยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสคือ acarbose ซึ่งเป็น pseudotetrasaccharide โดยมีลักษณะคล้ายกับ oligosaccharide ที่มาจากการย่อยแป้ง การออกฤทธิ์ของ acarbose คือ การจับกับเอนไซม์กลูโคซิเดส (glucosidase enzyme) ที่ตำแหน่งจับคาร์โบไฮเดรต ภายในโมเลกุลของ acarbose มีการเชื่อมกันของคาร์บอนกับไนโตรเจนซึ่งไม่สามารถถูกตัดได้ด้วยเอนไซม์ นอกจากนี้ acarbose สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์แพนครีเอติคอะไมเลส (pancreatic amylase), กลูโคอะไมเลส (glucoamylase), มอลเตส (maltase), ซูเครส (sucrase), เดกซ์ทรินเนส (dextrinase) ยกเว้น แลคเตส (lactase) (156, 157) การจับของ acarbose เป็นแบบผันกลับได้ (reversible) และแบบแย่งจับ (competitive) กับเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสที่ลำไส้ ผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยากลุ่ม TZDs คือ ผลกระทบเกี่ยวกับทางเดินอาหาร

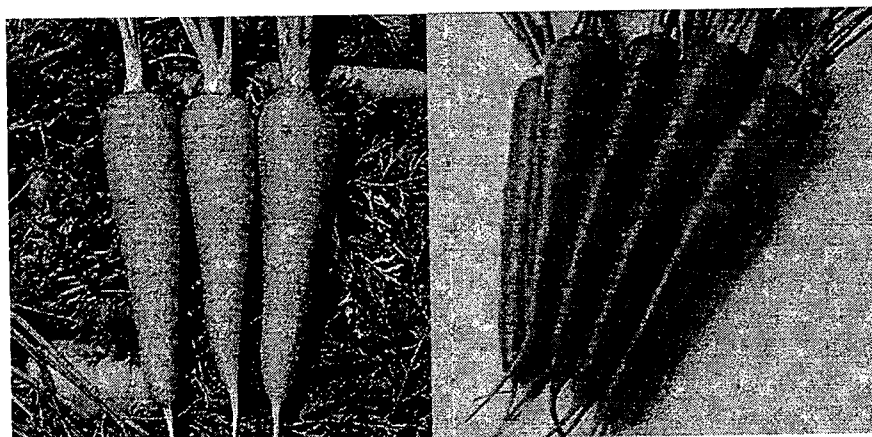


ภาพที่ 24 แสดงถึงการแย่งของ acarbose กับ oligosaccharide ที่เอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสของลำไส้เล็ก (155)

3. การรักษาโดยการควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย (diet and exercise) โดยทั่วไปผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มักมีรูปร่างที่อ้วนและมีความผิดปกติทางกระบวนการเมตาบอลิซึมจากภาวะดื้อต่ออินซูลิน ดังนั้นเป้าหมายหลักคือ การลดน้ำหนัก และการควบคุมน้ำตาลเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจ ซึ่งการลดน้ำหนักมีส่วนช่วยในการลดภาวะดื้อต่ออินซูลิน, ลดการสร้างกลูโคสที่ตับ และอาจมีส่วนในการปรับปรุงการทำงานของเบต้าเซลล์ (158) และในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 มีเป้าหมายในการควบคุมอาหาร คือ ลดระดับน้ำตาลในเลือด รองลงมาคือ การลดความเสี่ยงของภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน และลดระดับไขมันในเลือด สำหรับการออกกำลังกายมีผลต่อการป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 แต่ในผู้ป่วยเบาหวานการออกกำลังกายไม่ค่อยมีประโยชน์เท่าใดนัก (159)
4. การรักษาโรคเบาหวานด้วยสมุนไพร เป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการรักษาโรคเบาหวานซึ่งพบว่ามีมากกว่า 600 ชนิด (160) ตัวอย่างเช่น *Momordica charantia* อยู่ในวงศ์ Cucurbitaceae และพืชชนิดนี้ปลูกในอินเดีย, จีน, แอฟริกาตะวันออก, อเมริกากลางและใต้ ผลของ *Momordica charantia* หรือ มะระ นำมาทำเป็นน้ำมะระสดสามารถรักษาอาการของโรคเบาหวานซึ่งประกอบด้วย รักษาอาการปัสสาวะบ่อย (polyuria) ลดลง, อาการหิ้ออก (polydipsia) ลดลง และการกระหายน้ำ (polyphagia) ลดลง นอกจากนี้ยังพบว่ากรับน้ำตาลทางปัสสาวะลดลง และหยุดการใช้อินซูลินในการรักษา (161) จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า สารสกัดจาก *Momordica charantia* (162) ไม่มีผลข้างเคียงเกิดขึ้น และส่วนที่มีฤทธิ์ในการลดระดับน้ำตาลในเลือด คือ น้ำมะระคั้นและมะระแห้ง (163-165) นอกจากนี้อีกตัวอย่างหนึ่งที่น่าสนใจคือ *Elephantopus scaber* อยู่ในวงศ์ Acaee ชื่อภาษาไทยเรียกว่า โดไม่รู้ลืม พบได้ทั่วไปในตะวันตกกลางของกัทซ์ (Ghats) สารสกัดของโดไม่รู้ลืมสามารถกระตุ้นการหลั่งของอินซูลินและสร้างเซลล์ใหม่ของกลุ่มเซลล์ของตับอ่อน (166) สารสกัดจากรากของ *Sarcopoterium spinosum* ที่พบในแถบอาหรับ สามารถกระตุ้นการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ตับและเซลล์กล้ามเนื้อ (AML-12 cells และ L6 cells), เพิ่มการหลั่งอินซูลินและยับยั้งการสลายไขมันในเซลล์ไขมัน (3T3-L1 adipocytes) และเพิ่มการสร้างไกลโคเจน (167)

แครอทและเบบีแครอท หรือ *Daucus carota* Linn. subsp. *sativus* Thell

ชื่อสามัญ	Carrot, Baby carrot
ชื่อวิทยาศาสตร์	<i>Daucus carota</i> Linn. subspecies. <i>sativa</i> Thell
ชื่อวงศ์	Umbelliferae
แหล่งกำเนิด	อัฟกานิสถาน
ชื่ออื่นๆ	ผักกาดแดง (กลาง) ผักกาดเหลือง (ลำปาง) ผักชีแดง ผักชีหัว ผักชีหัวแดง



ภาพที่ 25 แสดงถึงแครอท (ภาพซ้าย) และเบบีแครอท (ภาพขวา) จากมูลนิธิโครงการหลวง

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

แครอทและเบบีแครอทเป็นไม้ล้มลุก อายุ 1-2 ปี หัวเป็นสีส้ม รากแก้วอวบหนา รูปสามเหลี่ยมหรือรูปทรงกระบอก สีส้ม สีม่วงปนแดง สีเหลือง หรือสีขาว ใบเรียงเวียน ใบประกอบแบบขนนกหลายชั้น ใบย่อยเป็นรูปแถบแคบๆ มีก้านใบยาว โคนใบมักแผ่เป็นกาบ ช่อดอกเป็นช่อแยกแขนง ช่อย่อยเป็นช่อซี่ร่ม ผลแบบผลผักชี รูปไข่แกมรูปขอบขนานใบมีลักษณะเป็นฝอย หัวมีหลายขนาดตั้งแต่ขนาดเล็กเท่าแท่งดินสอดหรือที่เรียกว่า เบบีแครอทไปจนถึงขนาดใหญ่ นั่นก็หมายความว่าหัวแครอทที่เรารับประทานก็คือรากแก้วซึ่งเป็นรากสะสมอาหาร ข้อแตกต่างระหว่างเบบีแครอทกับแครอทคือ ระยะเวลาในการปลูกซึ่งเบบีแครอทใช้ระยะเวลาสั้น (2-3 เดือน) ในการปลูกและปลูกในพื้นที่ที่มีขนาดเล็กได้ แต่แครอทใช้เวลานานกว่าจะเก็บเกี่ยวได้ (12-24 เดือน) และเบบีแครอทให้ผลผลิตตลอดทั้งปีแต่แครอทให้ผลผลิตในช่วงหน้าหนาวโดยการเพาะปลูกเบบีแครอทและแครอทมักปลูกที่บริเวณภาคเหนือซึ่งมีลักษณะเป็นดินละเอียดและดิน

ร่วนซุย จากการศึกษาพบว่าเบบี้แครอทมีสารต้านอนุมูลอิสระชนิดเบต้าแคโรทีน, ลูทีนและสารประกอบฟีนอล มากกว่าแครอทซึ่งเป็นพืชที่เจริญเต็มที่ (168) และเบบี้แครอทยังมีปริมาณคาร์โบไฮเดรตและแป้งน้อยกว่าแครอทอีกด้วย

ตารางที่ 2 แสดงถึงสารอาหารในแครอท 100 กรัม (ข้อมูลจาก U.S. Department of Agriculture)

พลังงาน	173 กิโลจูล (41 กิโลแคลอรี)
น้ำ (water)	88.29 กรัม
โปรตีน (total protein)	0.93 กรัม
ไขมัน (total fat)	0.24 กรัม
คาร์โบไฮเดรต (carbohydrates)	9 กรัม
- น้ำตาล (sugars)	5 กรัม
- เส้นใยอาหาร (dietary fibre)	3 กรัม
วิตามินเอ (vitamin A Equivalent)	835 ไมโครกรัม
- แอลฟาแคโรทีน (α -carotene)	3477 ไมโครกรัม
- เบต้าแคโรทีน (β -carotene)	8285 ไมโครกรัม
- ไลโคพีน (lycopene)	1 ไมโครกรัม
- ลูทีนและซีแซนทีน (Lutein + zeaxanthin)	256 ไมโครกรัม
วิตามินบี (vitamin B)	
- วิตามิน บี1 (Thiamin)	40 ไมโครกรัม
- วิตามิน บี2 (Riboflavin)	50 ไมโครกรัม
- วิตามิน บี3 (Niacin)	900 ไมโครกรัม
- วิตามิน บี6	100 ไมโครกรัม
- วิตามิน บี9 (Folate)	19 ไมโครกรัม
วิตามินซี (vitamin C หรือ total ascorbic acid)	1900 ไมโครกรัม
แร่ธาตุ (minerals)	
- แคลเซียม (Calcium)	33 มิลลิกรัม
- เหล็ก (Iron)	0.3 มิลลิกรัม
- แมกนีเซียม (Magnesium)	12 มิลลิกรัม

- ฟอสฟอรัส (Phosphorus)	35 มิลลิกรัม
- โพแทสเซียม (Potassium)	320 มิลลิกรัม
- โซเดียม (Sodium)	69 มิลลิกรัม

จากตารางข้างต้นแสดงให้เห็นว่าสารอาหารในแครอทนั้นมีมากมายหลายชนิด ซึ่งที่เราทราบกันโดยทั่วไปว่าแครอทเป็นสมุนไพรที่มีเบต้าแคโรทีนอยู่เป็นจำนวนมาก นอกจากนี้ยังพบว่ามีวิตามินบี, วิตามินซี, แร่ธาตุและเส้นใยซึ่งเป็นสารอาหารที่มีประโยชน์ต่อร่างกาย

สรรพคุณ

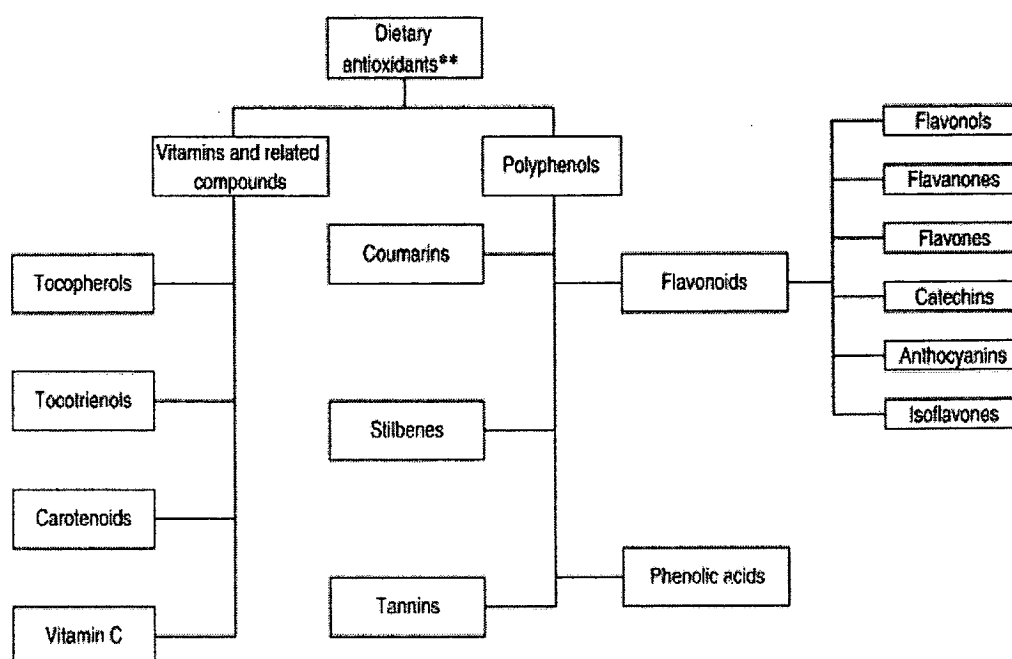
ส่วนที่สำคัญในการรักษาโรคของสมุนไพรชนิดแครอทคือ ราก และ เมล็ด ซึ่งมีฤทธิ์ในการรักษาโรคต่างๆมากมาย ดังรายละเอียดดังต่อไปนี้

1. ส่วนของรากแครอทประกอบด้วย วิตามินซี, สารประกอบฟีนอล, สารแคโรทีนอยด์, แคมเปสเตอร์ (campesterol), สติกมาสเตอร์ (stigmasterol), เบต้าซิโทสเตอร์ (β -sitosterol) (169), โพลีเอซีทีลีน (polyacetylene) พบมากในแครอทม่วงซึ่งประกอบด้วย falcarinol, falcarindiol และ falcarindiol-3-acetate (170-172), isocoumarin 6-methoxymellein (6-MM), แอลฟาโทเคอเฟอรอล (α -tocopherol), โปรวิตามินเอ (pro-vitamin A carotenoids) พบมากในแครอท, แอนโทไซยานิน (anthocyanin) พบมากในแครอทสีม่วง, ไลโคพีน (lycopene), ลิวทีน (lutein) (168) จากการศึกษาพบว่า polyacetylene ในรากแครอทมีฤทธิ์ในการต้านเชื้อรา (173) และต้านการอักเสบ (anti-inflammatory) และเบต้าแคโรทีนสามารถป้องกันการเกิดมะเร็ง (174) และโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (175) นอกจากนี้ยังพบว่าสารสกัดน้ำคั้นของรากแครอทสามารถป้องกันการเกิดแผลที่กระเพาะได้ (176) และสารสกัดจากรากแครอทสามารถป้องกันการทำลายของตับซึ่งถูกชักนำด้วยคาร์บอนเตตระคลอไรด์ (CCl_4) โดยทำให้ระดับของเอนไซม์ serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT), serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT), lactate dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (ALP), sorbitol dehydrogenase และ glutamate dehydrogenase ลดลงเมื่อเทียบกับหนูที่ไม่ได้รับสารสกัด (177) และสารสกัดเอทานอลจากรากแครอทสามารถรักษาบาดแผลให้หายได้อย่างรวดเร็ว (178)
2. ส่วนของเมล็ดแครอท พบว่าสารสกัดเมทานอลของน้ำมันเมล็ดแครอทดำ (seed oil of black carrot) มีสารประกอบฟีนอลและสามารถต้านอนุมูลอิสระ ($\text{ABTS}^{\bullet+}$, DPPH^{\bullet} , Fe^{2+}) ได้ และสามารถยับยั้งการออกซิเดชันของไขมันชนิดเลว (low density lipoprotein (LDL)) (179) และสาร

สกัดปีโตรเลียมอีเทอร์ของเมล็ดแครอทสามารถที่จะยับยั้งการทำงานของสเตียรอยด์ในรังไข่ของหนูได้ (anti-steroidogenic activity) โดยการยับยั้งเอนไซม์ 2 เอนไซม์ คือ $\Delta 5,3\text{-}\beta\text{-hydroxy steroid dehydrogenase}$ และ $\text{glucose-6-phosphate dehydrogenase}$ ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างสเตียรอยด์ในรังไข่ (180) และยังพบอีกว่าสารสกัดปีโตรเลียมอีเทอร์ของเมล็ดแครอทสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งชนิด ehrlich ascites ในหนู (181) นอกจากนี้ยังพบว่าน้ำมันในเมล็ดแครอทมีสารคารอทีนอล (carotol), ดอลคอลล (daucol) และเบต้าแคโรทีน (beta-carophyllene) (182) และผลของสารสกัดเอทานอลของเมล็ดแครอทพบว่าหนูตัวผู้ที่ได้รับสารสกัดสามารถสร้างสเปิร์มได้มากขึ้นโดยมีระดับฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน (testosterone) และป้องกันสารพิษที่เกิดจากยาเจนตาไมซินได้ (gentamycin) (183) และ ยังพบอีกว่าสารสกัดเอทานอลของเมล็ดแครอทสามารถยับยั้งการอักเสบทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรังได้ (acute and chronic inflammation) (184) และมีรายงานว่าสารสกัดเอทานอลของเมล็ดแครอทสามารถป้องกันการโรคสมองเสื่อม (anti-dementia) ในหนูได้ (185)

สารต้านอนุมูลอิสระ

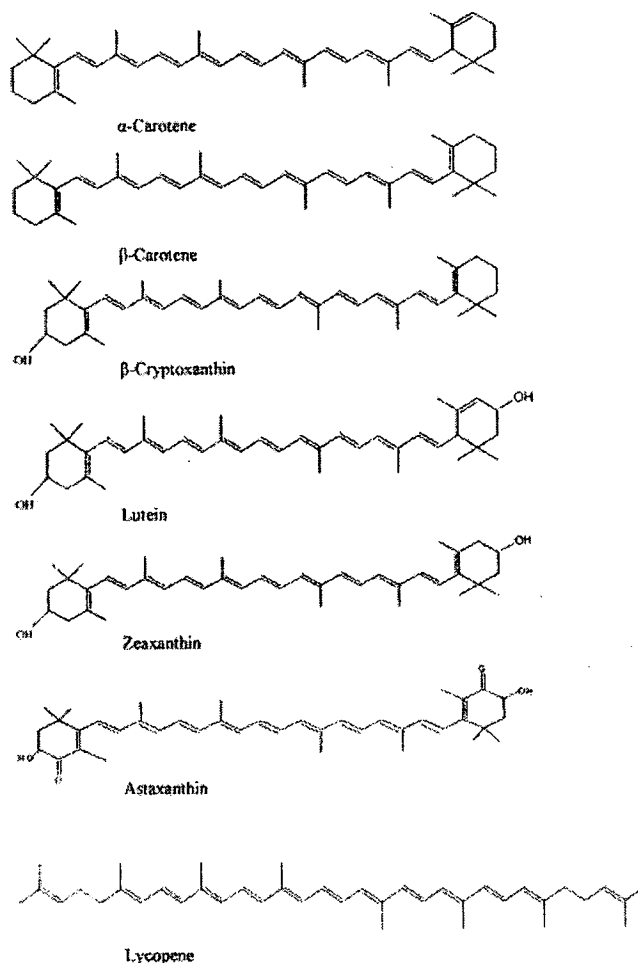
สารต้านอนุมูลอิสระแบ่งได้เป็นหลายกลุ่มแต่ที่พบมากในสมุนไพรแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ วิตามินและสารที่เกี่ยวข้องกับวิตามิน และ โพลีฟีนอล (polyphenols)



ภาพที่ 26 แสดงถึงชนิดของสารพฤกษเคมีในสมุนไพรที่มีคุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (186)

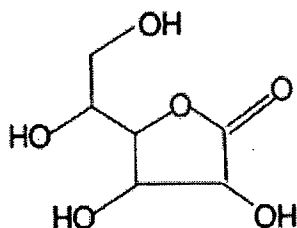
1. วิตามินและสารที่เกี่ยวข้องกับวิตามิน ในที่นี้กล่าวถึง 2 สารที่พบในแครอทคือ แคโรทีนอยด์ (carotenoids) และวิตามินซี (vitamin C)

1.1 แคโรทีนอยด์ (carotenoids) เป็นสารที่เป็นทั้งสารต้านอนุมูลอิสระและโปรวิตามิน (provitamin) ซึ่งแคโรทีนอยด์มีมากถึง 600 ชนิดในธรรมชาติ และพบได้ในพืช, เชื้อจุลินทรีย์และสัตว์ โดยโครงสร้างของแคโรทีนอยด์ประกอบด้วยคาร์บอน 40 ตัวของหน่วยไอโซพรีน (isoprene units) ซึ่งคาร์บอนอาจอยู่ที่ปลายด้านหนึ่งหรือทั้งสองด้านและอาจจะมีหมู่ที่มีออกซิเจนด้วย ตัวอย่างเช่น เบต้าแคโรทีน (β -carotene) มีวงอยู่ที่ปลายทั้ง 2 ด้านแต่ไลโคพีน (lycopene) ไม่มีวงของคาร์บอน เป็นต้น ลักษณะส่วนใหญ่ของแคโรทีนอยด์คือ พันธะคู่ที่กลางของโมเลกุลซึ่งทำให้สารในกลุ่มแคโรทีนอยด์มีหลากหลายรูปแบบ, ปฏิกริยาทางเคมีที่แตกต่างกัน และคุณสมบัติในการดูดกลืนแสงแตกต่างกัน ซึ่งเบต้าแคโรทีน (β -carotene), แอลฟาแคโรทีน (α -carotene) และเบต้าคริปโตแซนทิน (β -cryptoxanthin) ทำหน้าที่เป็นโปรวิตามินเอ (provitamin A) ส่วนซีแซนทิน (zeaxanthin) และลิวทีน (lutein) เป็นสารที่พบในจอประสาทตาที่เรตินาของมนุษย์ และสำหรับผักและผลไม้สีส้มอาทิเช่น แครอท, มันฝรั่ง, ฟักทองเทศ, ฟักทอง, มะละกอ, มะม่วงและแคนตาลูป เป็นแหล่งที่อุดมไปด้วยเบต้าแคโรทีน ในขณะที่มะเขือเทศ, แตงโม, ฟิงค์เกรฟฟรุต (pink grapefruit), ลูกพีช และฝรั่งชมพู (pink guavas) เป็นแหล่งที่เต็มไปด้วยไลโคพีน นอกจากนี้ สารรงควัตถุของแคโรทีนอยด์มีหน้าที่ที่สำคัญในเนื้อเยื่อของพืชคือ การสังเคราะห์ด้วยแสง (photosynthesis) และการป้องกันแสงแดด (photoprotection) ซึ่งบทบาทในการป้องกันแสงของแคโรทีนอยด์เกิดจากการยับยั้งอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species) จากแสงและอากาศ ซึ่งทำให้คุณสมบัตินี้มีความสำคัญในการต้านอนุมูลอิสระในร่างกายของมนุษย์ ตัวอย่างเช่น แอสตาแซนทิน (astaxanthin), ซีแซนทิน (zeaxanthin) และลิวทีน (lutein) เป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่ละลายในไขมันได้ดี และสารในกลุ่มแคโรทีนอยด์สามารถป้องกันการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของไขมัน (lipid peroxidation) และสภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) (187)



ภาพที่ 27 แสดงถึงโครงสร้างของสารในกลุ่มแคโรทีนอยด์ (187)

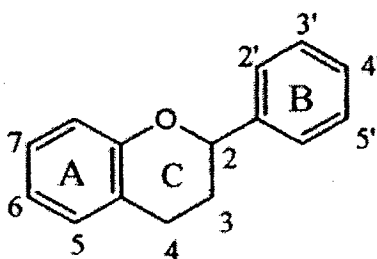
1.2 วิตามินซี (vitamin C) หรือกรดแอสคอร์บิก (L-ascorbic acid) เป็นสายแลคโตน (lactone) ซึ่งมีคาร์บอน 6 คาร์บอนโดยถูกสังเคราะห์ขึ้นจากตับของสปีชีส์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ยกเว้นมนุษย์และหนูตะเภาซึ่งไม่มีเอนไซม์กลูโคโนแลคโตนออกซิเดส (gulonolactone oxidase) ที่สำคัญต่อการสังเคราะห์วิตามินซี ดังนั้นถ้าหากมนุษย์ไม่ได้รับวิตามินซีก็จะทำให้เกิดภาวะขาดวิตามินซี, เลือดออกตามไรฟันและอาจจะถึงขั้นเสียชีวิตถ้าไม่ได้รับการรักษา วิตามินซีเป็นวิตามินที่ละลายน้ำและเป็นสารที่ให้อิเล็กตรอน (electron donor) หรือตัวรีดิวซ์ (reducing agent) โดยวิตามินซีได้ให้ 2 อิเล็กตรอนจากพันธะคู่ระหว่างคาร์บอนตำแหน่งที่ 2 และ 3 และส่วนใหญ่มนุษย์ได้รับวิตามินจากการรับประทานผักและผลไม้ อาทิเช่น แคนตาลูป, กีวี, มะม่วง, ส้ม, สตอเบอร์รี่, แตงโม, มันฝรั่ง, มะเขือเทศ, พริก และกะหล่ำ เป็น วิตามินซีช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจ และโรคมะเร็ง (188)



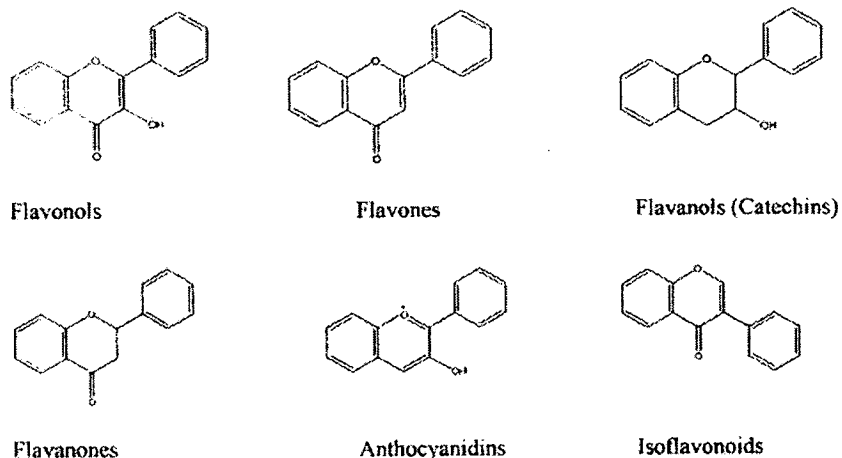
ภาพที่ 28 แสดงถึงโครงสร้างของวิตามินซี (189)

2. สารประกอบโพลีฟีนอลที่พบในพืชและผลไม้แบ่งออกเป็น 5 ชนิดคือ คูมาริน (coumarins), สติบีน (stibenes), แทนนิน (tannins), ฟลาโวนอยด์ (flavonoids) และกรดฟีนอลิก (phenolic acids) ในที่นี้กล่าวถึง 2 ชนิดที่พบในแครอทคือ ฟลาโวนอยด์ (flavonoids) และกรดฟีนอลิก (phenolic acids)

2.1 ฟลาโวนอยด์ (flavonoids) เป็นสารในกลุ่มของสารประกอบฟีนอลซึ่งมีความสามารถในการต้านอนุมูลอิสระ ฟลาโวนอยด์พบได้ในผลไม้, ผักและพืช และสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเรื้อรังได้ ในปัจจุบันพบว่าสารฟลาโวนอยด์มีมากกว่า 400 ชนิด โดยโครงสร้างทั่วไปของฟลาโวนอยด์ประกอบด้วยอะโรมาติก 2 วง หรือวง เอ และ บี (A และ B rings) ที่เชื่อมกันด้วยคาร์บอน 3 คาร์บอน ในวงที่มีออกซิเจนหรือ วงซี (C ring) (ภาพที่ 28) ความแตกต่างของสารในกลุ่มฟลาโวนอยด์อยู่ที่ตำแหน่งของวงซี (C ring) ได้แก่ ฟลาโวนอล (flavonols), ฟลาโวน (flavones), ฟลาวานอล (flavanols (catechins), ฟลาวานอน (flavanones), แอนโทไซยานิดิน (anthocyanidins), และ ไอโซฟลาโวนอยด์ (isoflavonoids) (ภาพที่ 29) (187)

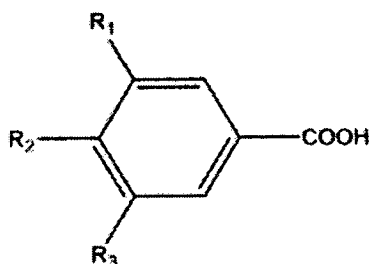


ภาพที่ 29 แสดงถึงโครงสร้างทั่วไปของฟลาโวนอยด์ (187)

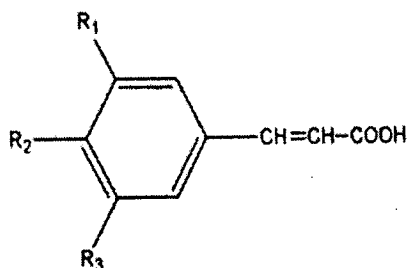


ภาพที่ 30 แสดงถึงโครงสร้างของสารในกลุ่มฟลาโวนอยด์ (187)

2.2 กรดฟีโนลิก (phenolic acid) แบ่งเป็น 2 กลุ่มหลักคือ กรดไฮดรอกซีเบนโซอิก (hydrobenzoic acids) และกรดไฮดรอกซีซินนามิก (hydroxycinnamic acids) สารในกลุ่มกรดไฮดรอกซีเบนโซอิกประกอบด้วย กรดไฮดรอกซีเบนโซอิก (p-hydroxybenzoic acid), กรดโปรโตแคตเชอิก (protocatechuic acid), กรดวานิลลิก (vanillic acid), ซัยริงจิก (syringic acid) และกรดแกลลิก (gallic acid) ซึ่งสารเหล่านี้เป็นสารประกอบของโครงสร้างที่ซับซ้อนเหมือนกับลิกนิน (lignins) และแทนนิน (tannins) นอกจากนี้ยังพบในอนุพันธ์ของน้ำตาลและกรดอินทรีย์ในอาหารของพืช ส่วนสารในกลุ่มของกรดไฮดรอกซีซินนามิก (hydroxycinnamic acids) ประกอบด้วย กรดคูมิก (p-coumaric), กรดคาเฟอิก (caffeic), กรดเฟรูลิก (ferulic) และกรดซินนาปิก (sinapic acids) ซึ่งเชื่อมกับสารประกอบหลักของผนังเซลล์เช่น เซลลูโลส ลิกนินและโปรตีน (187)



ภาพที่ 31 แสดงถึงโครงสร้างของกรดเบนโซอิก (187)



ภาพที่ 32 แสดงถึงโครงสร้างของกรดซินนามิก (187)

งานวิจัยที่การศึกษาฤทธิ์ของการลดระดับน้ำตาลในเลือดของแครอท

การศึกษาฤทธิ์ของการลดระดับน้ำตาลในเลือดของสารสกัดเอทานอลของเมล็ดแครอทในหนูพบว่า เมื่อให้หนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานกินสารสกัดเมล็ดเอทานอลความเข้มข้น 100 และ 150 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เป็นเวลา 72 ชั่วโมง พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดของหนูลดลงและลดการทำลายเซลล์ตับ เมื่อเทียบกับหนูโรคเบาหวานที่ไม่ได้รับสารสกัดเมล็ดแครอท (190) และหนูที่ได้รับสารสกัดผสมของสารสกัดเอทานอลจากเมล็ดของขมิ้นและแครอทกระตุ้นเนื้อเยื่อของตับให้มีการผลิตเอนไซม์ซูเปอร์ออกไซด์ ดิสมิวเตส (superoxide dismutase), คาตาเลส (catalase) และกลูตาไธโอนเปอร์ออกซิเดส (glutathione peroxidase) มากขึ้น ซึ่งเอนไซม์มีความสำคัญในการต้านสารอนุมูลอิสระ และมาลอนไดอัลดีไฮด์ (malondialdehyde) มีความเข้มข้นลดลงซึ่งมาลอนไดอัลดีไฮด์เป็นผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากสารอนุมูลอิสระไปทำลายไขมันที่เยื่อหุ้มเซลล์ ดังนั้นปริมาณของมาลอนไดอัลดีไฮด์ที่ลดลงแสดงถึงการถูกทำลายโดยสารอนุมูลอิสระที่ลดลง นอกจากนี้ยังพบว่าระดับของเอนไซม์ alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase และ alkaline phosphatase ลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม แสดงให้เห็นว่าเซลล์ตับนั้นถูกทำลายลดลง (191) และงานวิจัยของสารสกัดผสมของสารสกัดเอทานอลของเมล็ดแครอทที่ความเข้มข้น 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมและรากของขิงที่ความเข้มข้น 100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมสามารถที่จะป้องกันการบาดเจ็บของไตโดยการลดระดับสารอนุมูลอิสระชนิด reactive oxygen species (ROS) ในซีรัมของหนูที่เป็นโรคเบาหวานซึ่งผลของสารสกัดผสมของเมล็ดแครอทและรากขิงสามารถป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในหนูที่เป็นโรคเบาหวานได้ (192)

การศึกษาฤทธิ์ของการลดระดับน้ำตาลในเลือดของรากแครอท ได้มีงานวิจัยนำสารสกัดจากเปลือกของรากแครอทโดยสกัดเอาส่วนที่เป็นเส้นใยอาหาร (fiber-rich fractions) ซึ่งประกอบด้วย pectic polysaccharide, hemicelluloses และ cellulose มาทำการทดสอบ

ความสามารถของการลดระดับน้ำตาลในเลือดโดยเส้นใยอาหารจากเปลือกของรากแครอทสามารถเพิ่มการดูดซึมกลูโคสและยับยั้งการทำงานของเอนไซม์แอลฟาอะไมเลส และเอนไซม์ไลเปสของตับอ่อน (pancreatic lipase enzyme) ได้เป็นอย่างดีซึ่งอาจกล่าวได้ว่าเส้นใยอาหารจากรากแครอทสามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด (10, 11) และเปลือกจากรากแครอทสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดในหนูที่มีไขมันสูง (hypercholesterolemic rats) และไขมันในเลือดลดลงซึ่งประกอบด้วย ลิพิด (total lipid), คอล레스เตอรอล (total cholesterol), ไตรกลีเซอไรด์ (triglycerides) และไขมันชนิดเลว (LDL: low density lipoprotein cholesterol) นอกจากนี้ยังพบว่าเอนไซม์ตับของหนูลดลงนั่นคือ alanine aminotransferase และ aspartate aminotransferase ซึ่งผลทดสอบของเปลือกจากรากแครอทเหมือนกับในสารสกัดเอทานอลของเมล็ดแครอท (193) ส่วนน้ำคั้นจากรากแครอทสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้โดยทดลองในหนูที่เป็นโรคเบาหวานซึ่งเกิดจากการเหนี่ยวนำของยา streptozotocin ซึ่งกลุ่มหนูที่ได้น้ำคั้นจากรากแครอท (10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) กับกลุ่มของหนูที่ได้น้ำคั้นจากรากแครอทพร้อมกับยา glicazide (1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) พบว่า ทั้งสองกลุ่มมีระดับน้ำตาลในเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับหนูที่เป็นเบาหวานแต่ไม่ได้รับสารทั้ง 2 ชนิด นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มของหนูที่ได้น้ำคั้นจากรากแครอทพร้อมกับยา glicazide แสดงให้เห็นผลของการต้านเบาหวานได้ดีกว่ากลุ่มหนูที่ได้น้ำคั้นจากรากแครอทอย่างเดียวและอาจกล่าวได้ว่าผลของน้ำคั้นแครอทที่ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดของหนูที่เป็นโรคเบาหวานลดนั้นน่าจะมาจากสารต้านอนุมูลอิสระในแครอท (9)