

# ภาวะเครียดทางออกซิเดชัน และโรคเบาหวานชนิดที่ ๒

สุรพล ตั้งวรสิทธิ์ชัย



สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร  
Naresuan University Publishing House  
[www.nupress.grad.nu.ac.th](http://www.nupress.grad.nu.ac.th)

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของสำนักหอสมุดแห่งชาติ  
National Library of Thailand Cataloging in Publication Data

สุรพล ตั้งวรสิทธิชัย.

ภาวะเครียดทางออกซิเดชันและโรคเบาหวานชนิดที่ 2-- พิษณุโลก: สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร, 2560.  
354 หน้า.

1. เบาหวาน. I. ชื่อเรื่อง.

616.462

ISBN (e-Book) 978-616-426-022-1

สพท. 019

ภาวะเครียดทางออกซิเดชันและโรคเบาหวานชนิดที่ 2  
สุรพล ตั้งวรสิทธิชัย



สงวนลิขสิทธิ์โดยสำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร

มกราคม พ.ศ. 2560 ราคา 370 บาท

การผลิตและการลอกเลียนหนังสือเล่มนี้ไม่ว่ารูปแบบใดทั้งสิ้น  
ต้องได้รับอนุญาตเป็นลายลักษณ์อักษรจากสำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร

**ผู้จัดพิมพ์** สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร

**มีวางจำหน่ายที่**

1. บริษัท ซีเอ็ดดูเคชั่น จำกัด (มหาชน) อาคารทีซีไอเอฟ ทาวเวอร์ ชั้น 19 เลขที่ 1858/87-90 ถนนบางนา-ตราด  
แขวงบางนา เขตบางนา กรุงเทพฯ 10260 เบอร์โทรศัพท์ 0-2739-8000
2. บริษัท อมรินทร์ บুক เซ็นเตอร์ จำกัด 108 หมู่ 2 ถนนบางกรวย-จตุรนต์ ตำบลมหาสวัสดิ์ อำเภอบางกรวย  
นนทบุรี 11130 โทร. 0-2423-9998, 02-423-9999 กด 4
3. ศูนย์หนังสือแห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อาคารวิทยกิตติ ชั้น 14 ซอยจุฬาลงกรณ์ 64 ถนนพญาไท แขวงวังใหม่  
เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร. 0-2218-9884-7

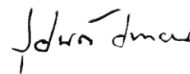
**กองบรรณาธิการ** กองบรรณาธิการจัดทำเอกสารสิ่งพิมพ์ทางวิชาการของสำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร

**ออกแบบปก** สรญา แสงเย็นพันธ์

# คำนิยม

ผมรู้สึกยินดีที่รองศาสตราจารย์ ดร.สุรพล ตั้งวรสิทธิชัย ภาควิชาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ได้แต่งหนังสือเรื่อง “ภาวะเครียดทางออกซิเดชันและโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (oxidative stress and type 2 diabetes mellitus)” ซึ่งหนังสือเรื่องภาวะเครียดทางออกซิเดชันและโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เล่มนี้เป็นหนังสือที่เขียนและเรียบเรียงขึ้นจากความรู้ที่ได้จากการศึกษาวิจัยของอาจารย์เองและจากนักวิจัย นักวิทยาศาสตร์ทั่วโลก ที่กล่าวถึงอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นภายในร่างกาย และยังเป็นต้นเหตุของการเกิดภาวะเครียดทางออกซิเดชันหรือ Oxidative stress ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่อยู่เบื้องหลังของการเกิดโรคเบาหวาน และโรคเรื้อรังชนิดต่างๆ โดยเนื้อหาจะแสดงให้เห็นถึงการดำเนินของโรคตั้งแต่การเกิดภาวะเครียดทางออกซิเดชันจากภาวะโรคอ้วน ภาวะการอักเสบ ภาวะดื้อต่ออินซูลิน ภาวะไขมันสูงผิดปกติและมาเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2

เมื่อผมได้อ่านต้นฉบับหนังสือเรื่อง “ภาวะเครียดทางออกซิเดชันและโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (oxidative stress and type 2 diabetes mellitus)” นี้แล้ว ผมมีความมั่นใจอย่างยิ่งว่าหนังสือเล่มนี้จะเป็นประโยชน์ต่อการเรียนการสอนการศึกษาวิจัยทั้งในระดับนิสิต นักศึกษาแพทย์ เทคนิคการแพทย์ พยาบาลนักวิทยาศาสตร์ทั่วไป ตลอดจนผู้สนใจทุกท่านที่จะสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการเพิ่มพูนความรู้ แนวทางการศึกษาวิจัย ในเรื่องโรคเบาหวานได้เป็นอย่างดี



ศาสตราจารย์ ดร.สุจินต์ จินายน  
อธิการบดี มหาวิทยาลัยนเรศวร

# คำนำ

ภาวะเครียดทางออกซิเดชันและโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Oxidative stress and type 2 diabetes mellitus) เล่มนี้เกิดขึ้นจากการเรียบเรียงจากผลงานวิจัยทั้งของตนเอง และนักวิจัยทั่วโลก ซึ่งเกี่ยวข้องกับอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นในร่างกาย และเป็นต้นเหตุของการเกิดภาวะเครียดทางออกซิเดชัน ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่อยู่เบื้องหลังของการเกิดโรคหรือการดำเนินโรคเรื้อรังชนิดต่างๆ มากมาย โดยเฉพาะโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยจะแสดงให้เห็นถึงการดำเนินการของโรคตั้งแต่การเกิดภาวะเครียดทางออกซิเดชัน ภาวะการอักเสบ ภาวะดื้อต่ออินซูลิน ภาวะไขมันสูงผิดปกติในเลือด และโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งจะเป็นประโยชน์ และเป็นแนวทางในการศึกษา วิจัย ค้นคว้า และการป้องกันการเกิดโรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคหัวใจและหลอดเลือด หนังสือเล่มนี้ยังได้กล่าวถึง องค์ประกอบ และปัจจัยต่างๆ ที่เกี่ยวข้องที่จะเป็นภาวะเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวาน ตลอดจนแนวทางการป้องกัน การดูแลรักษา

เนื้อหาของหนังสือเล่มนี้มีการใช้ศัพท์เทคนิคชื่อเฉพาะ โดยมีได้มีคำอธิบายหรือคำแปลส่วนมากจะเป็นคำภาษาไทยที่เขียนตามการอ่านออกเสียงภาษาอังกฤษ และบางครั้งจะใช้คำอธิบาย 1 ครั้ง เพื่อให้เข้าใจแล้วจึงใช้คำ ศัพท์เทคนิคอีกเพื่อให้สั้น และสอดคล้อง และคำศัพท์บางคำอาจต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม แต่ก็สามารถทำความเข้าใจได้ เอกสารอ้างอิง



ได้ใช้ตัวเลขเรียงลำดับกันไปในแต่ละบท เพื่อสะดวกต่อการอ้างอิงในแต่ละบทในหนังสือเล่มนี้ ซึ่งมีเอกสาร อ้างอิงจำนวนมาก ผู้เขียนหวังว่าหนังสือเล่มนี้จะเป็นประโยชน์และเป็นแนวทางในการศึกษา วิจัยในอีกแนวทาง และอีกระดับหนึ่งที่น่าจะเป็นประโยชน์ต่อการสาธารณสุขไทย ในการศึกษาวิจัยโรคดังกล่าวซึ่งเป็นโรคที่พบมากในประเทศไทย

ผู้เขียนขอขอบคุณผู้อ่านและนักวิจัยทุกท่านที่ได้นำเนื้อหาและความรู้ในหนังสือเล่มนี้ไปใช้งาน การพัฒนาองค์ความรู้ และการอ้างอิง โดยที่เนื้อหาและองค์ความรู้ที่เรียบเรียงขึ้นนี้ ได้อ้างอิงจากงานวิจัย และข้อมูลต่างๆ ที่ปรากฏ ณ ปัจจุบันที่อ้างอิงนี้ และหากมีข้อมูลใดที่ผิดพลาดหรือคลาดเคลื่อน สมบูรณ์ในเนื้อหาผู้เขียนขออภัยมา ณ ที่นี้ และยินดีน้อมรับคำติชมเพื่อการพัฒนาให้ดียิ่งขึ้นต่อไป

สุรพล ตั้งวรสิทธิชัย

คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

# กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอกราบขอบพระคุณคณาจารย์ทุกท่านทุกระดับชั้น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ประยูร พัวไพโรจน์ รองศาสตราจารย์ อัมรินทร์ ปรีชาวุฒิ และรองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงพิมพ์พันธ์ เลียงพิบูลย์ ที่ได้ให้การอบรมสั่งสอนแก่ข้าพเจ้า มาจนประสบความสำเร็จในการดำเนินชีวิต และการทำงาน

ขอขอบคุณสมาชิกในครอบครัวทุกท่านที่เข้าใจ ให้ความรัก และให้กำลังใจให้ผู้เขียน สามารถจัดทำหนังสือเล่มนี้จนเสร็จสิ้นตามวัตถุประสงค์ที่ตั้งไว้

ขอขอบคุณมหาวิทยาลัยนเรศวร ที่ให้การสนับสนุนความตั้งใจ เวลา และงบประมาณ สนับสนุนให้เกิดมีหนังสือเล่มนี้ขึ้นได้

# สารบัญ

บทนำ	.....	1
บทที่ 1	สารอนุมูลอิสระตระกูลออกซิเจนที่ว่องไว (Reactive Oxygen Species; ROS) .....	5
	ไลปิดเปอร์ออกซิเดชัน (Lipid Peroxidation).....	11
	ภาวะเครียดทางออกซิเดชัน (Oxidative Stress) .....	15
	การตรวจวิเคราะห์ไลปิดเปอร์ออกซิเดชัน (Lipid Peroxidation Assay).....	16
	ไทโอบาร์บิทูริกเอซิดรีแอกทีฟ ซับสแตนซ์ (Thiobarbituric acid - Reactive Substance; TBARS).....	17
	ไอโซพรอสเทนส์ (Isoprostanes).....	17
	บทบาทของภาวะเครียดทางออกซิเดชันที่เกิดจากสารโลหะหนัก.....	18
	สารหนูหรืออาร์ซีนิก (Arsenic; As).....	19
	แคดเมียม (Cadmium; Cd).....	22
	เหล็ก (Iron) .....	31
	สารต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidants) .....	35
	เอกสารอ้างอิง .....	37

บทที่ 2	<b>ภาวะโภชนาการเกินและภาวะเครียดทางออกซิเดชัน (Over Nutrition and Oxidative Stress) .....</b>	<b>63</b>
	ภาวะเครียดทางออกซิเดชันในเนื้อเยื่อไขมัน (Oxidative stress in adipose tissue) .....	64
	ภาวะเครียดทางออกซิเดชัน และภาวะความดันโลหิตสูงที่ไวต่อเกลือ (Oxidative Stress and Salt-Sensitive Hypertension).....	66
	เอกสารอ้างอิง .....	68
บทที่ 3	<b>เนื้อเยื่อไขมันทำหน้าที่ดังต่อมไร้ท่อ (Adipose Tissue as an Endocrine Organ) .....</b>	<b>71</b>
	เอนไซม์ที่เกี่ยวข้องในการเมแทบอลิซึมของกลูโคคอร์ติคอยด์ (Glucocorticoids).....	76
	บุคคลที่มีภาวะเมแทบอลิซึมและสุขภาพดีแต่มีภาวะโรคอ้วน (Metabolically Healthy but Obese Individuals).....	77
	เอกสารอ้างอิง.....	81
บทที่ 4	<b>ภาวะการอักเสบ (Inflammation) .....</b>	<b>85</b>
	ซี-รีแอคทีฟโปรตีน (C-Reactive Protein; CRP) .....	87
	C3/Acylation-Stimulating Protein: C3/ASP.....	89
	ไซโตไคน์ และเคโมไคน์ (Cytokines and Chemokines) .....	90
	Cell adhesion molecules, monocyte chemotactic protein-1 (MCP) และ eotaxin .....	94
	เฟอริติน (Ferritin) และทรานส์เฟอริริน (Transferrin).....	95
	I $\kappa$ B kinase broad beta (IKK- $\beta$ ).....	96
	อะไมลอยด์ เอ (Serum amyloid A; SAA) ในซีรัม .....	96
	CD40 ligand.....	97
	Plasminogen activator inhibitor-1 .....	99
	เอกสารอ้างอิง.....	100

บทที่  
5

ภาวะดื้อต่ออินซูลิน (Insulin Resistance)..... 111

ภาวะเครียดทางออกซิเดชันและการสูญเสียหน้าที่การทำงานของเบต้าเซลล์  
(Oxidative stress and  $\beta$ -Cells dysfunction)..... 116

น้ำตาลกลูโคสชักนำให้เกิดความเป็นพิษต่อเบต้าเซลล์  
( $\beta$ -Cells glucose-induced toxicity)..... 117

ไขมันชักนำให้เกิดความเป็นพิษต่อเบต้าเซลล์  
( $\beta$ -Cells lipid-induced toxicity) ..... 118

น้ำตาลกลูโคสและไขมันร่วมในการชักนำให้เกิดความเป็นพิษต่อเบต้าเซลล์  
( $\beta$ -Cells Combined Glucose/Lipid Toxicity)..... 119

เอกสารอ้างอิง ..... 120

บทที่  
6

บทบาทของอินซูลินในการควบคุม ระบบรีดอกซ์: ผลกระทบที่สำคัญ  
ของอินซูลิน ..... 127

ภาวะเครียดทางออกซิเดชันและภาวะเครียดทางไนโตรเซชัน  
(Nitrosative Stress)..... 128

ผลการต้านอนุมูลอิสระของอินซูลิน..... 130

ประสิทธิภาพของการรักษาด้วยอินซูลิน ..... 132

ผลกระทบต่อประสิทธิภาพของการป้องกันของน้ำตาลกลูโคส-อินซูลิน-  
โพแทสเซียม..... 133

อินซูลินช่วยลดทอนภาวะการทำลายดีเอ็นเอ ภาวะไลปิดเปอร์ออกซิเดชัน  
และโปรตีนโมติฟิเคชัน ..... 135

อินซูลินสามารถลดทอนการสร้างอนุมูลอิสระ..... 137

อินซูลินส่งเสริมการกำจัดอนุมูลอิสระตระกูลออกซิเจนที่ว่องไว (ROS)  
และอนุมูลอิสระ ตระกูลไนโตรเจนที่ว่องไว (RNS) ประเภทต่างๆ..... 138

อินซูลินส่งเสริมการฟื้นฟูของสารต้านอนุมูลอิสระภายในเซลล์..... 139

อินซูลินควบคุมวงจรของรีดอกซ์ของกลูตาไธโอนและไทโอรีดอกซิน..... 140

อินซูลินควบคุมเอนไซม์ซูเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเทส (Superoxide Dismutase; SOD) และคะตาเลส (Catalase).....	146
อินซูลินควบคุมเอนไซม์ไนตริกออกไซด์ซินเทส .....	147
อินซูลินควบคุมฮีโมออกซิจีเนส-1 (Heme oxygenase-1) .....	147
เอกสารอ้างอิง .....	149

## บทที่

7

ภาวะไขมันในเลือดสูงผิดปกติ (Dyslipidemia) .....	165
---	-----

อัตราส่วนของไลโปโปรตีน (Lipoprotein ratios).....	168
ลักษณะของ Hypertriglyceridaemic waist .....	169
เอกสารอ้างอิง .....	174

## บทที่

8

ภาวะเมตาบอลิกซินโดรม: ภาวะก่อนเป็นโรคเบาหวาน (Metabolic Syndrome: Pre-Diabetes).....	177
--	-----

คำจำกัดความและเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะเมตาบอลิกซินโดรม .....	178
ความชุกของภาวะเมตาบอลิกซินโดรม .....	181
พยาธิสรีรวิทยาการเกิดเมตาบอลิกซินโดรมและก่อนการเกิดโรคเบาหวาน (Pathophysiology of Metabolic syndrome and Prediabetes).....	186
การตรวจวัดภาวะดื้อต่ออินซูลิน/ภาวะที่มีอินซูลินสูงในกระแสเลือด .....	195
การเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินและการพัฒนาเกิดเป็นความดันโลหิตสูง.....	196
ภาวะดื้อต่ออินซูลินและการพัฒนาเกิดภาวะไขมันผิดปกติ .....	197
ภาวะดื้อต่ออินซูลินและอาการของเส้นเลือดแดงตีบตัน.....	197
ภาวะเมตาบอลิกซินโดรม คือภาวะก่อนการเกิดเบาหวาน.....	198
ภาวะความไม่สมดุลในระดับกลูโคสภายหลังการทดสอบความคงทน ต่อน้ำตาลกลูโคส(Impaired Glucose Tolerance; IGT) และการเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวาน .....	199
การใช้ค่าความไม่สมดุลของระดับกลูโคสภายหลังอดอาหาร (IFG) ตัวเดียว เป็นตัวพยากรณ์อุบัติการณ์การเกิดโรคเบาหวาน .....	200

การใช้ข้อบกพร่องอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ของเมตาบอลิกซินโดรมมาพยากรณ์การเกิดโรคเบาหวาน (Other non-Metabolic Syndrome Predictors of diabetes).....	201
Gamma-Glutamyl Transferase (GGT) และ Alanine Aminotransferase (ALT).....	202
องค์ประกอบอื่นๆ ในพฤติกรรมกรรมการดำเนินชีวิต.....	203
ภาวะของโรคอื่นๆ ที่ร่วมกับการเกิดเมตาบอลิกซินโดรม .....	203
โรคถุงน้ำในรังไข่ชนิดหลายๆ ถุง (Polycystic ovarian syndrome; PCOS)	204
การเปลี่ยนแปลงของเส้นเลือดในตา (Vascular changes in the eye).....	205
ระดับกรดยูริกเพิ่มสูงขึ้นในกระแสเลือด.....	205
โรคอื่นๆ ที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงร่วมกับภาวะเมตาบอลิกซินโดรม.....	207
ภาวะเมตาบอลิกซินโดรมและภาวะเครียดทางออกซิเดชันและความดันโลหิต .....	208
ภาวะเมตาบอลิกซินโดรม และภาวะความดันโลหิตสูงที่ไวต่อเกลือโซเดียม....	210
ภาวะเครียดทางออกซิเดชันชักนำให้เกิดความดันโลหิตสูงที่ไวต่อเกลือโซเดียม .....	211
ROS และการกระตุ้นที่ตัวรับของมิเนอราโลคอร์ติคอยด์.....	212
การให้การรักษาโรคเมตาบอลิกซินโดรม.....	215
ข้อแนะนำการออกกำลังกาย .....	217
ข้อแนะนำเกี่ยวกับการลดน้ำหนัก และการเพิ่มการเคลื่อนไหวของร่างกาย....	218
ข้อแนะนำทุกๆ ไป ในทุกภาวะ .....	218
ข้อแนะนำจำเพาะแยกโรคอ้วน.....	218
ภาวะที่มีไขมันผิดปกติ .....	219
ภาวะที่มีความดันโลหิตสูง .....	219
ภาวะเอนโดทีเลียมเซลล์สูญเสียหน้าที่.....	220
ภาวะเมตาบอลิกซินโดรมในเด็กและวัยรุ่น.....	223
เอกสารอ้างอิง .....	226

## โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 Diabetes Mellitus) ..... 251

การพัฒนาเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จากภาวะดื้อต่ออินซูลิน

(Development of Type 2 Diabetes Mellitus from Insulin

Resistance) ..... 251

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 diabetes mellitus) ..... 252

ภาวะเครียดทางออกซิเดชันในผู้ป่วยโรคเบาหวาน

(Oxidative stress in type 2 diabetes) ..... 254

กลูโคสออกไซด์ออกซิเดชัน (Glucose Autoxidation) ..... 256

วิถีของโพลีออล (The Polyol Pathway) ..... 256

วิถีเฮกโซซามีน (Hexosamine pathway) ..... 259

วิถีของโปรตีนไคเนส-ซี (Protein Kinase-C) ..... 261

การเกิดไกลเคชันโดยไม่เอนไซม์ (Non-Enzymatic Glycation) ..... 263

บทบาทของภาวะเครียดทางออกซิเดชันในการเกิดพยาธิสรีรวิทยา

ของโรคหัวใจ และหลอดเลือดจากโรคเบาหวาน ..... 268

บทบาทของภาวะเครียดทางออกซิเดชันกับการเกิดบาดเจ็บ

ของไตในโรคเบาหวาน ..... 271

บทบาทของภาวะเครียดทางออกซิเดชันต่อความผิดปกติในการทำหน้าที่

ของตับในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ..... 273

ภาวะเบาหวานขึ้นจอประสาทตา (Diabetic retinopathy) ..... 273

บทบาทของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ..... 277

เอกสารอ้างอิง ..... 282

## การให้การดูแลรักษาโรคเบาหวาน

(Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus) ..... 301

การเปลี่ยนแปลงวิถีการดำเนินชีวิต (Lifestyle Interventions) ..... 303

การดูแลรักษาภาวะน้ำตาลกลูโคสในเลือด ..... 303





ยาลดระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือด (Antihyperglycemic drugs).....	304
การดูแลรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงผิดปกติ .....	307
ยาที่ใช้รักษาภาวะไขมันสูงผิดปกติในเลือด .....	307
ยาสแตติน (Statins).....	308
ยาไฟเบรทส์ (Fibrates) .....	308
ยากรดนิโคตินิก (Nicotinic acid) .....	309
บทสรุป (Conclusion).....	309
เอกสารอ้างอิง .....	311
ดัชนี.....	315

ตัวอย่าง

# บทนำ

สิ่งมีชีวิตในโลกอาศัยออกซิเจนในการเผาผลาญหรือออกซิไดซ์สารชีวโมเลกุล และสารอาหาร (สารชนิดต่างๆ ที่มีองค์ประกอบทางเคมีของคาร์บอนและไฮโดรเจน อยู่เป็นจำนวนมาก) เพื่อให้ได้พลังงาน ความร้อน และสารเคมีที่เป็นตัวกลางชนิดต่างๆ ที่จำเป็นสำหรับการดำเนินและการดำรงชีวิต เมื่อเรากินอาหารและเกิดการเผาผลาญ (ออกซิไดซ์) สารอาหารออกเป็นโมเลกุลชนิดต่างๆ ขึ้น ร่วมกับออกซิเจน โดยที่โมเลกุล ของออกซิเจนเองจะถูกรีดิิวส์ (Reduced) และสามารถเข้าทำปฏิกิริยากับโมเลกุล ของสารอาหาร สร้างเป็นสารตัวกลางชนิดต่างๆ ขึ้นมาได้

ในพวกเซลล์ยูคาริโอตสารอนุมูลอิสระตระกูลออกซิเจนที่ว่องไว (Reactive Oxygen Species; ROS) มักจะสร้างหรือผลิตขึ้นเองตามธรรมชาติที่เป็นผลต่อ เนื่องมาจากการเผาผลาญสารอาหารปกติทางสรีรวิทยา การสร้างสาร ROS เหล่านี้ จะถูกต่อต้านหรือมีการถ่วงให้เท่ากัน จากกลไกการป้องกันของสารต้านอนุมูลอิสระ ในสภาวะปกติของร่างกาย ROS นั้นถูกกำหนดไว้ว่าเป็นสารเคมีชนิดต่างๆ ที่มีคุณสมบัติ ที่สามารถเข้าทำปฏิกิริยาที่จะเป็นทั้งตัวรับหรือให้อิเล็กตรอน ( $e^-$ ) กับสารชีววิทยาโมเลกุล ต่างๆ ได้หลายชนิดในสภาวะปกติ การสร้าง และการทำให้เป็นกลางหรือถอนพิษ ของ ROS นั้น จะมีความสมดุลกับสารต้านอนุมูลอิสระชนิดต่างๆ ในระบบของสิ่งมีชีวิต และไม่ก่อให้เกิดความเสียหายใดๆ จากปฏิกิริยาออกซิเดชันในสภาวะทางสรีรวิทยาปกติขึ้น หากเกิดความไม่สมดุลระหว่างสารอนุมูลอิสระหรือสารก่อให้เกิดอนุมูลอิสระนี้ และพวกสารต้านอนุมูลอิสระต่างๆ ในระบบของสิ่งมีชีวิตอาจก่อให้เกิดสภาวะที่เรียกว่า

ภาวะเครียดทางออกซิเดชัน และจะนำมาสู่การหยุดชะงักการทำหน้าที่ของเซลล์ต่างๆ และอาจเกิดการทำลายเสียหายต่อเซลล์ได้ สารอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นนี้สามารถที่จะเข้าโจมตีกรดไขมันชนิดไม่อิ่มตัวจากปฏิกิริยาออกซิเดชันในระบบทางสรีรวิทยาที่เรารู้จักกันดี คือ ไลปิดเปอร์ออกซิเดชัน (lipid peroxidation)

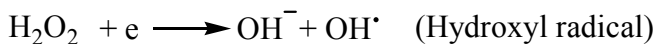
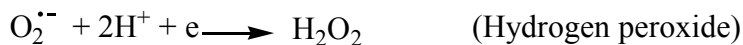
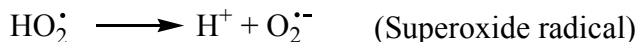
ไลปิดเปอร์ออกซิเดชันนี้ก่อให้เกิดการแตกตัวเองได้อย่างอัตโนมัติ (autocatalysis) และเกิดเป็นอนุมูลอิสระชนิดต่างๆ จำนวนมาก ซึ่งสามารถก่อให้เกิดกระบวนการทำลายกรดไขมันชนิดไม่อิ่มตัวในเยื่อหุ้มเซลล์ และเกิดการย่อยสลายออกเป็นไลปิดไฮโดรเปอร์ออกไซด์ (lipid hydroperoxides) โดยที่ปฏิกิริยาของไลปิดเปอร์ออกซิเดชันนั้นจะให้ผลิตภัณฑ์ต่างๆ มากมาย เช่น คอนจูเกตไดเอน (conjugate dienes) และมาลอนไดอัลดีไฮด์ (Malon- dialdehyde; MDA) พบว่า มีระดับเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยโรคอ้วน ภาวะเมตาบอลิกซินโดรม (metabolic syndrome) และโรคเบาหวานชนิดที่ 2 สารชีวโมเลกุลขนาดใหญ่ เช่น พวกริบโอไซเตรต ไขมัน โปรตีน และดีเอ็นเอ เป็นสารที่เป็นเป้าหมายสำคัญของการเกิดการทำลายจากภาวะเครียดทางออกซิเดชันนี้ สารชีวโมเลกุลต่างๆ นี้ โดยทั่วไปนั้นจะเป็นเป้าหมายหลักของ ROS ที่จะไปชักนำให้เกิดความเสียหายต่างๆ ต่อเซลล์ ดังนั้น จากการที่ ROS เข้าไปทำลายพวกสารชีวโมเลกุลต่างๆ นั้น จะถูกนำมาใช้เป็นสารบ่งชี้ของภาวะเครียดทางออกซิเดชันทั้งในร่างกาย (*in vivo*) และในหลอดทดลอง (*in vitro*) มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า ROS อาจทำหน้าที่เป็นกลไกของการเชื่อมระหว่างความดันโลหิตสูงที่มีความไวต่อเกลือ ภาวะโภชนาการเกิน และการรับประทานอาหารที่มีไขมันสูง ภาวะเมตาบอลิกซินโดรม และโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในสัตว์ทดลอง จะพบว่ามีการมีระดับของ ROS เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคอ้วน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาวะโรคอ้วนลงพุง ซึ่งเป็นองค์ประกอบหลักของภาวะเมตาบอลิกซินโดรม และพบว่าจะสามารถลดลงได้ด้วยการลดน้ำหนัก

การศึกษาจำนวนมากแสดงให้เห็นว่า การมีภาวะเครียดทางออกซิเดชันเพิ่มสูงขึ้นนั้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน โดยจะมีการยับยั้งการส่งสัญญาณของอินซูลินและการสูญเสียการทำหน้าที่ของพวกอะดิพอกิน (adipokines) การศึกษาในสัตว์ทดลอง ภาวะเครียดทางออกซิเดชันช่วยเพิ่มภาวะดื้อต่ออินซูลิน จากหลักฐานการทดลองที่แสดงให้เห็นว่า การฉีดแองจิโอเทนซิน II (angiotensin II; Ang II) ให้หนูแล้วพบว่า ต้องมีการเพิ่มน้ำตาลกลูโคสเข้าไป เพื่อที่จะรักษาให้ระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดให้อยู่ในระดับที่เป็นปกติ ในระหว่างที่มีการยึดให้เกิดมีภาวะอินซูลิน

# บทที่ 1

## สารอนุมูลอิสระตระกูลออกซิเจนที่ว่องไว (Reactive Oxygen Species; ROS)

ออกซิเจนที่มีอยู่ในอากาศที่เราหายใจกันเป็นอย่างดีนั้นเป็นโมเลกุลของออกซิเจน ( $O_2$ ) หรือ Dioxygen ออกซิเจนที่มีบนพื้นผิวของโลกนั้น จะมีอยู่ในปริมาณที่มีอย่างน้อยสำคัญนี้มาเป็นเวลานาน  $\sim 2.5 \times 10^9$  ปีผ่านมาแล้ว ที่สำคัญคือ มันจะถูกสร้างจากการสังเคราะห์แสงของพืช และของจุลินทรีย์ (สาหร่ายพวกน้ำเงินเขียว Blue green) และจะไปเพิ่มความเข้มข้นของออกซิเจนในชั้นบรรยากาศแอมโมสเฟียร์แล้วเกิดมีการก่อตัวเป็นชั้นโอโซนขึ้น ทั้งออกซิเจน และชั้นโอโซนนี้จะเป็นตัวกรองและต่อต้านกับรังสีอัลตราไวโอเล็ตจากแสงอาทิตย์ไม่ให้มาถึงพื้นผิวของโลกได้ ในเซลล์พวกยูคาริโอต ROS ที่ถูกผลิตขึ้นเป็นผลมาจากการเผาผลาญสารอาหารปกติโดยการใช้ออกซิเจนทางสรีรวิทยา [1] ซึ่ง ROS เหล่านี้จะถูกปรับให้สมดุลด้วยสารต้านอนุมูลอิสระของเซลล์ต่างๆ ในสภาวะปกติของร่างกาย ROS ถูกกำหนดว่าเป็นสารเคมีที่มีความหลากหลายตามคุณสมบัติของมันที่สามารถทำปฏิกิริยาที่จะเป็นทั้งตัวรับหรือให้อิเล็กตรอน ( $e^-$ ) กับพวกสารชีววิทยาโมเลกุลต่างๆ พวกอนุมูลอิสระที่ว่องไวนี้จะรวมถึงพวกอนุมูลที่ไม่คงที่ที่เกิดขึ้นจาก Unpaired  $e^-$  ต่างๆ ด้วย ซึ่งพบว่า สามารถเกิดขึ้นได้ในสิ่งมีชีวิตที่ดำรงชีวิตอยู่ด้วยการใช้ออกซิเจนบนโลกนี้ [20]



อย่างไรก็ตาม มีการค้นพบว่า ในอีกด้านหนึ่งโมเลกุลเหล่านี้จะแสดงบทบาทที่ไม่พึงประสงค์ และสามารถเกิดขึ้นได้ในระบบชีวภาพ เรียกว่า ภาวะเครียดทางออกซิเดชัน (Oxidative stress) ในภาวะปกติของร่างกายสิ่งมีชีวิตที่ต้องอาศัยออกซิเจนในระบบเมแทบอลิซึมเสมอ นั้นจะเกิดการสร้างสารอนุมูลอิสระของออกซิเจนออกมาเสมอ เช่น ซูเปอร์ออกไซด์ (Superoxide;  $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) ไฮดรอกซิล ( $\text{OH}\cdot$ ) อัลคอกซิล (Alkoxyl;  $\text{RO}\cdot$ ) เปอร์ออกซิล (Peroxyl ( $\text{RO}_2\cdot$ )) เปอร์ออกซิไนไตรท์ (Peroxynitrite;  $\text{ONOO}^-$ ) และพวกอนุมูลจากออกซิเจนต่างๆ เช่น ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) กรดไฮโปคลอรัส ( $\text{HOCl}$ ) และกรดไฮโปโบรมัส ( $\text{HOBr}$ ) พวกอนุมูลเหล่านี้มีทั้งที่เป็นอนุมูลอิสระและที่ไม่เป็นอนุมูลอิสระ จะเป็นปัจจัยที่สำคัญของการเกิดภาวะเครียดทางออกซิเดชันซึ่งจะเป็นตัวทำให้เกิดการทำลาย และเกิดความเสียหายต่อเซลล์ได้ [21] โดยปกติของร่างกายแล้ว พวก ROS เหล่านี้จะถูกสลายหรือทำให้หมดฤทธิ์ไปโดยกลไกการป้องกันที่เกิดจากสารต้านอนุมูลอิสระทำให้ร่างกายรักษาสภาวะปกติทางสรีรวิทยาอยู่ได้ และไม่ก่อให้เกิดความเสียหายใดๆ จากการทำลายของอนุมูลอิสระของออกซิเจนเหล่านี้ได้ [2] และถ้าหากร่างกายเกิดความไม่สมดุลของการสร้าง ROS และระบบของสารต้านอนุมูลอิสระขึ้นในสิ่งมีชีวิตก็จะทำให้เกิดภาวะเครียดทางออกซิเดชันขึ้น ซึ่งจะนำไปสู่การหยุดชะงักของการทำหน้าที่ของเซลล์และเกิดการทำลายและเกิดความเสียหายต่อเซลล์ เนื้อเยื่อ หรืออวัยวะนั้นๆ ได้ [3] ความไม่สมดุลที่เกิดขึ้นนี้ สืบเนื่องมาจากเกิดมีการสร้าง ROS มากเกิน และ/ หรือมีการลดลงของสารต้านอนุมูลอิสระที่เป็นกลไกในการป้องกันตนเอง และในระบบสิ่งมีชีวิตที่ใช้ออกซิเจนในการเผาผลาญอาหารเพื่อให้ได้พลังงานนี้ พบว่า ห่วงโซ่ของการขนส่งอิเล็กตรอนในไมโทคอนเดรีย เพอร์ออกซิโซม (Peroxisomes) และระบบไซโตโครม (Cytochrome) P450 เป็นแหล่งที่สำคัญที่สุดของการสร้าง ROS (ทั้งหมดนี้จะเกี่ยวข้องกับการสร้าง  $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) [22]

## ภาวะโภชนาการเกินและภาวะเครียดทางออกซิเดชัน (Over Nutrition and Oxidative Stress)

ในกระบวนการเมแทบอลิซึมสารอาหารในร่างกายให้ได้พลังงาน และให้ตัวสารอาหารที่เป็นตัวกลางชนิดต่างๆ ที่จะนำมาใช้เป็นประโยชน์ต่อร่างกายนั้น เกิดจากการเมแทบอลิซึม น้ำตาลกลูโคสผ่านกระบวนการไกลโคไลซิส (Glycolysis) และวงจรของกรดไตรคาร์บอกไซคลิก (Tricarboxylic acid cycle; TCA) เพื่อที่จะสร้างสารนิโคตินาไมด์อะดีนีนไดนิวคลีโอไทด์ (Nicotinamide adenine dinucleotide; NADH) และสารฟลาวินอะดีนีนไดนิวคลีโอไทด์ (Flavin adenine dinucleotide; FADH<sub>2</sub>) เพื่อเป็นสารที่จะเป็นตัวให้อิเล็กตรอนแก่สารชนิดอื่นๆ ในภาวะโภชนาการเกินนั้น เราจะพบว่าการมีน้ำตาลกลูโคสมากเกินไปในร่างกาย และพบว่าการมีน้ำตาลกลูโคสจำนวนมากจะถูกออกซิไดซ์เกิดขึ้นในกระบวนการไกลโคไลซิสและในวงจรของกรดไตรคาร์บอกไซคลิก (TCA) เหตุการณ์ดังกล่าวนี้ จะทำให้เกิดมีการเพิ่มขึ้นของระดับ NADH และระดับของ FADH<sub>2</sub> มากขึ้นในห่วงโซ่ของการขนส่งอิเล็กตรอนของไมโทคอนเดรีย แล้วจะไปเพิ่มการสร้างซูเปอร์ออกไซด์เพิ่มขึ้น [1] และยังพบว่าการมีกรดไขมันอิสระมากเกินไปในกระแสเลือดทำให้เกิดมีการออกซิเดชันของกรดไขมันอิสระเพิ่มสูงขึ้นด้วย ซึ่งก็จะทำให้เกิดมีสารอะซิติลโคเอ (Acetyl CoA) เพิ่มสูงขึ้น โดยสารอะซิติลโคเอนี้ ก็จะถูกส่งเข้าไปออกซิเดชันในวงจรกรดไตรคาร์บอกไซคลิกทำให้เกิดการสร้าง NADH และ FADH<sub>2</sub> ที่เป็นตัวให้อิเล็กตรอนเพิ่มสูงขึ้นเช่นเดียวกับการเกิดออกซิเดชันของน้ำตาลแล้วสามารถไปทำให้ไมโทคอนเดรียเกิดการสร้าง ROS มากเกินได้ [1]

ยิ่งไปกว่านั้น เรายังพบว่า เอนไซม์นิโคตินาไมด์อะดีนีนไดฟอสโฟนิวคลีโอไทด์ ออกซิเดส (NADPH oxidase) ที่อยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์สามารถที่จะเปลี่ยนแปลงโมเลกุลของออกซิเจนไปเป็นอนุมูลซูเปอร์ออกไซด์ แล้วเข้าไปมีส่วนร่วมในการเพิ่ม ROS ร่วมกับที่สร้างจากสารอาหารในเซลล์ไขมัน (Adipocytes) พบว่า ROS จะถูกสร้างมาจากกรดไขมันอิสระในเซลล์ไขมัน มีการวิจัยพบว่าการรักษาด้วยสารยับยั้งเอนไซม์ NADPH oxidase จะสามารถยับยั้งการสร้าง ROS ขึ้นมาได้ ดังนั้นจึงเป็นการแสดงให้เห็นว่า NADPH oxidase นั้น จะเข้าไปมีส่วนร่วมเกี่ยวข้องกับการสร้าง ROS จากกรดไขมัน [2] ยังมีการศึกษาวิจัย พบว่า กรดไขมันพาลมิเตท (Palmitate) สามารถที่จะไปกระตุ้นการสังเคราะห์ไดเอซิลกลีเซอรอล (Diacylglycerol) และโปรตีนไคเนสซี (PKC) แล้วก็จะนำไปสู่การกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ NADPH oxidase ได้ [3] ดังนั้น การเกิดการสะสมไขมันมากเกินไปในร่างกาย จะเป็นผลให้เกิดมีการเพิ่มการออกซิเดชันของกรดไขมันมากขึ้น และจะนำไปสู่การกระตุ้นการทำงานของ NADPH oxidase (ในเซลล์ทั่วร่างกายได้) แล้วก็จะไปทำให้เกิดมีการสร้าง ROS มากเกิน โดยเฉพาะในภาวะโภชนาการเกินหรือโรคอ้วน (รูปที่ 2.1) ในทางตรงกันข้าม การจำกัดพลังงานแคลอรีหรือสารอาหารลงก็จะทำให้ร่างกายมีภาวะทางออกซิเดชันปกติ มีระบบร่างกายปกติได้ [4] และเซลล์ในร่างกายอยู่ในสภาพที่มีระบบรีดอกซ์ของเซลล์ปกติ [5] ในการทดลองที่ใช้สัตว์ที่มีอายุมากแล้วทำการให้สารต้านอนุมูลอิสระหรือสารอาหารที่ให้พลังงานต่ำ จะสามารถลดภาวะเครียดทางออกซิเดชัน และทำให้การทำงานของเนื้อเยื่อต่างๆ ดีขึ้น [6, 7] มีการศึกษาที่ให้การรักษาด้วยสารรีสเวราทรอล (Resveratrol) ซึ่งเป็นสารพอลิฟีนอลจะลดการพัฒนาการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยโรคเบาหวานลงได้ [8] การศึกษาวิจัยเหล่านี้แสดงให้เห็นว่า ภาวะทางโภชนาการนั้นมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของสภาวะรีดอกซ์ในร่างกาย และพบว่าภาวะโภชนาการเกินจะสามารถก่อให้เกิดภาวะเครียดทางออกซิเดชัน และจะชักนำไปสู่การเกิดโรคของหลอดเลือดแดงแข็งตัว โรคมะเร็ง และโรคเรื้อรังอื่นๆ ขึ้นได้

### ภาวะเครียดทางออกซิเดชันในเนื้อเยื่อไขมัน (Oxidative stress in adipose tissue)

การเพิ่มการสะสมไขมันในมนุษย์นั้น มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของสารบ่งชี้ทางชีวภาพของภาวะเครียดทางออกซิเดชัน [9] ในการศึกษาทดลองพบว่า หนูไม่ซีที่เป็นโรคอ้วนจะมีภาวะเครียดทางออกซิเดชันสูงขึ้นในเลือดอย่างมีนัยสำคัญ [2] นอกจากนี้ยังมีการพบว่า จะเกิดมีระดับของไลปิดเปอร์ออกซิเดชัน และระดับของไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์เพิ่มสูงขึ้นในเนื้อเยื่อไขมัน [2] จากหลักฐานเหล่านี้ แสดงให้เห็นว่า เนื้อเยื่อไขมันนั้นอาจเป็นแหล่งที่มาของการสร้าง ROS และยังสามารถที่จะหลั่งออกมาสู่กระแสเลือดได้

## เนื้อเยื่อไขมันทำหน้าที่ดังต่อมไร้ท่อ

(Adipose Tissue as an Endocrine Organ)

เนื้อเยื่อไขมันเป็นเนื้อเยื่อที่ซับซ้อน เป็นเนื้อเยื่อที่สำคัญและมีภาวะทางเมแทบอลิซึมที่มีความไวสูง และยังสามารถทำหน้าที่ของต่อมไร้ท่อได้ด้วย นอกจากนี้เรายังพบว่า ในเนื้อเยื่อไขมันจะประกอบด้วย เซลล์ไขมัน แมทริกซ์ของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน เนื้อเยื่อประสาท Stromovascular cells และเซลล์ภูมิคุ้มกัน ซึ่งองค์ประกอบเหล่านี้จะรวมเข้าด้วยกันแล้วทำหน้าที่ร่วมกันแบบหน่วยบูรณาการ เนื้อเยื่อไขมันนอกจากจะตอบสนองต่อสัญญาณต่างๆ ที่เข้ามาจากระบบฮอร์โมนทั่วไป และจากระบบประสาทส่วนกลางแล้ว ยังเกิดมีการแสดงออกและเกิดการหลั่งปัจจัยต่างๆ ที่ทำหน้าที่ที่สำคัญของต่อมไร้ท่อ ปัจจัยต่างๆ เหล่านี้ เช่น เลปติน (Leptin) ไซโตไคน์ชนิดต่างๆ (Cytokines) อะดิโปเนคติน (Adiponectin) สารคอมพลีเมนต์ต่างๆ (Complements) พลาสมิโนเจน อินฮิบิเตอร์-1 (Plasminogen inhibitor-1) โพรตีนของระบบ เรนิน-แองจิโอเทนซิน (Renin-angiotensin) และรีซิสติน (Resistin) เนื้อเยื่อไขมันยังเป็นบริเวณที่มีการเมแทบอลิซึมของสเตียรอยด์ฮอร์โมน ฮอร์โมนเพศ และฮอร์โมนกลูโคคอร์ติคอยด์ (Glucocorticoids) นอกจากนี้ยังพบว่า การทำหน้าที่ดังต่อมไร้ท่อของเนื้อเยื่อไขมันนี้มีความสำคัญต่อร่างกาย โดยจะเน้นไปที่ผลกระทบที่ไม่พึงประสงค์ต่อภาวะเมแทบอลิซึมของการมีเนื้อเยื่อไขมันส่วนเกินและการขาดหายไปของปัจจัยบางชนิด



ในบทนี้จะนำเสนอในภาพรวมของการทำงานของเนื้อเยื่อไขมันที่ทำหน้าที่เป็นต่อมไร้ท่อ โดยที่ในมุมมองแบบดั้งเดิมต่อเนื้อเยื่อไขมันนั้น เชื่อว่าเป็นแหล่งเก็บสะสมพลังงาน ไม่มีปฏิกิริยาทางเมแทบอลิซึม ในช่วงต้น ปี 1987 มีการค้นพบว่า เนื้อเยื่อไขมันนั้นเป็นบริเวณที่สำคัญต่อการเมแทบอลิซึมของสเตียรอยด์ ฮอโรโมนเพศ [1] และเป็นแหล่งที่มีการสร้างอะดิโปซิน (Adiposin) ซึ่งเป็นปัจจัยต่อมไร้ท่อ (Endocrine factor) โดยในครั้งแรกปัจจัยของต่อมไร้ท่อที่พบนั้นทำหน้าที่ลดลงในหนูที่เป็นโรคอ้วน [2] ต่อมาก็ค้นพบ เลปติน (Leptin) ดังนั้นในปี 1994 จึงมีการจัดให้เนื้อเยื่อไขมันให้เป็นอวัยวะต่อมไร้ท่อ [3] ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีแล้วว่า เนื้อเยื่อไขมันมีการแสดงออกและการหลั่งสารเปปไทด์หลายชนิดที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพ เช่น อะดิโปไคน์ (Adipokines) ซึ่งทำหน้าที่ทั้งแบบ Autocrine และแบบ Paracrine และแบบระบบของต่อมไร้ท่อ (ตารางที่ 3.1) นอกจากนี้ยังพบว่า เนื้อเยื่อไขมันมีการแสดงออกของตัวรับ (Receptor) จำนวนมากจึงเสมือนเป็นแหล่งกระจายสัญญาณออกจากจุดศูนย์กลางของเนื้อเยื่อไขมัน ในการตอบสนองต่อสัญญาณของระบบฮอโรโมน และระบบประสาทส่วนกลาง (CNS) (ตารางที่ 3.2) นอกเหนือจากความจำเป็นในการจัดเก็บและปล่อยพลังงานแล้ว เนื้อเยื่อไขมันยังเสมือนเครื่องจักรทางเมแทบอลิซึมที่อนุญาตให้มีการสื่อสารกับอวัยวะต่างๆ ที่ห่างไกลออกไป รวมถึงระบบประสาทส่วนกลางด้วย และด้วยการส่งผ่านการสื่อสารลักษณะเป็นเครือข่ายนี้ เนื้อเยื่อไขมันจึงมีส่วนร่วมในการประสานงานความหลากหลายที่เกิดขึ้นของกระบวนการทางชีวภาพต่างๆ เช่น การเผาผลาญพลังงาน การทำหน้าที่ของนิวโรเอนโดคริน (Neuroendocrine function) และการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน

ในการทำหน้าที่ดังต่อมไร้ท่อที่สำคัญของเนื้อเยื่อไขมันนี้ จะให้ความสำคัญไปที่ผลกระทบที่ไม่พึงประสงค์ต่อระบบเมแทบอลิซึมของทั้งการมีการหลั่งมากเกินไป และการขาดหายไปของปัจจัยหรือฮอโรโมนจากเนื้อเยื่อไขมันนี้ ดังนั้น การมีเนื้อเยื่อไขมันมากเกินไปหรือเป็นโรคอ้วน โดยเฉพาะอย่างยิ่งเนื้อเยื่อไขมันภายในช่องท้อง ซึ่งจะไปมีความสัมพันธ์กับภาวะดื้อต่ออินซูลิน การมีระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดสูง ภาวะไขมันผิดปกติ ความดันโลหิตสูงและภาวะเร่งการเกิดหลอดเลือดอุดตันจากลิ่มเลือด (Prothrombotic state) และภาวะเกิดการอักเสบ [4] ความชุกของโรคอ้วน และการเจ็บป่วยที่เกี่ยวข้อง เช่น ภาวะเมตาบอลิกซินโดรม และที่น่าสนใจ คือ การเกิดการขาดหายไปของเนื้อเยื่อไขมัน หรือเกิดอาการของไขมันกระจายตัวผิดปกติ (Lipodys-trophy) ซึ่งสัมพันธ์กับคุณสมบัติของภาวะเมตาบอลิกซินโดรมทั้งในมนุษย์ และสัตว์ทดลองพวกฟันแทะ [5] นอกจากนี้ความชุกของภาวะไขมันกระจายตัวผิดปกติในมนุษย์จะเพิ่มขึ้นร่วมกับมีการใช้ยาต้านไวรัสที่มีความไวสูงต่อการรักษาเอชไอวี [5] ดังนั้น ทั้งสองภาวะที่มีส่วนเกินและที่มี

## ภาวะการอักเสบ

(Inflammation)

จากการศึกษาวิจัยพบว่า ภาวะเครียดทางออกซิเดชันนั้นเป็นปัจจัยหลักสำคัญที่อยู่เบื้องหลังของการเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือด ภาวะดื้อต่ออินซูลิน และการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยพบว่าสาเหตุทั้งหมดนี้อาจจะอธิบายได้จากการเกิดมีภาวะของการอักเสบนี้ ปัจจุบันเป็นที่ยืนยันแล้วว่า การอักเสบเป็นการแสดงออกอย่างหนึ่งของการเกิดภาวะเครียดทางออกซิเดชัน ที่จะสร้างตัวกลางต่างๆที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ เช่น แอตชีซันโมเลกุล (Adhesion molecules) และพวกอินเตอร์ลิวคินต่างๆ (Interleukins) ที่จะไปชักนำให้เกิดภาวะเครียดทางออกซิเดชันขึ้นได้ [1] ทำให้เกิดแนวคิดที่ว่า การเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัวนั้นเป็นโรคของการอักเสบ ซึ่งปัจจุบันนี้เป็นที่ยอมรับกันแล้ว และยังพบว่าภาวะการอักเสบเรื้อรังนี้อาจจะมีส่วนก่อให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน และการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 [2] จากการวิจัยทางคลินิกที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่า ภาวะของการอักเสบในทางคลินิกจะเข้าไปส่งผลกระทบต่อการพัฒนา และการก้าวหน้าของการเกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยโรคเบาหวาน [3, 4] นอกจากนี้ยังพบว่า กรดไขมันอิสระและระดับน้ำตาลกลูโคสที่มีเพิ่มสูงขึ้นนี้ จะไปชักนำให้เกิดภาวะการอักเสบขึ้นได้จากการมีภาวะเครียดทางออกซิเดชันเพิ่มมากขึ้น และสารต้านอนุมูลอิสระลดลง [5] และที่น่าสนใจเราจะพบว่า เกิดมีภาวะอักเสบแบบไม่แสดงอาการนี้ อยู่ซึ่งสามารถตรวจ พบได้ เป็นสภาวะที่สามารถก่อให้เกิดโรคต่างๆ ขึ้นได้ เช่น โรคหลอดเลือดแดงแข็งตัว โรคชราภาพ โรคเบาหวานชนิดที่ 2 และโรคมะเร็ง ซึ่งส่วนใหญ่จะเกิดจากการสร้าง ROS ที่เพิ่มสูงมากขึ้นที่หลังจากไมโตคอนเดรีย [6]

ภาวะการอักเสบเป็นหนึ่งในสิ่งสำคัญที่ได้รับการพัฒนาขึ้นจากการวิจัยโรคอ้วนที่เกี่ยวข้องกับแนวคิดที่ว่าความผิดปกติของโรคอ้วนที่เกิดขึ้นนั้น มีลักษณะพิเศษของการมีภาวะการอักเสบแบบอ่อนๆ เรื้อรัง แสดงให้เห็นได้จากการมีระดับของไซโตไคน์ (Cytokines) และเคโมไคน์ (Chemokines) เพิ่มขึ้นในกระแสเลือด และจากการค้นพบนี้จึงนำไปสู่แนวคิดของการเกิดมีภาวะการอักเสบ ซึ่งจะเป็นสาเหตุ และเป็นตัวแสดงบทบาทที่สำคัญในการพัฒนาให้เกิดภาวะเมตาบอลิกซินโดรม และโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ภาวะการอักเสบนี้อาจเกิดจากการตอบสนองต่อภาวะการขาดออกซิเจน ซึ่งอาจเกิดขึ้นในบริเวณที่อยู่ในระยะทางที่ไกลออกไปจากระบบเครือข่ายของเส้นเลือดฝอยในเนื้อเยื่อไขมันชนิดสีขาวที่เกิดมีมวลขยายมากขึ้นในภาวะโรคอ้วน การมีภาวะของออกซิเจนต่ำลงจะสามารถไปกระตุ้นการแสดงออกของหน่วยย่อย Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1) ซึ่งเป็นโมเลกุลที่ทำหน้าที่คอยตรวจจับภาวะของการขาดออกซิเจน จากนั้นก็จะเกิดการไปกระตุ้นการถอดรหัสของ HIF-1 ยีนเป้าหมายของ HIF-1 นี้ ได้แก่ วาสคิวลาร์ เอนโดทีเลียลโกรทแฟคเตอร์ (Vascular endothelial growth factor; VEGF) และเลปติน [7]

สารบ่งชี้ภาวะการอักเสบชนิดต่าง ๆ นั้นจะมีความสัมพันธ์กับโรคอ้วน และภาวะเมตาบอลิกซินโดรม สารบ่งชี้เหล่านี้ เช่น สารโปรตีนระยะเฉียบพลัน-ซี หรือซี-รีแอคทีฟ โปรตีน (C-reactive protein; CRP) และสารพวกคอมพลีเมนต์ชนิดต่างๆ รวมทั้งสารปัจจัยอื่นๆ ที่มีการเพิ่มสูงขึ้นในพลาสมาอันเป็นผลเนื่องมาจากการกระตุ้นของภาวะการอักเสบ สารบ่งชี้เหล่านี้ อาจมีประโยชน์ในการตรวจวิเคราะห์ และเป็นสารบ่งชี้ที่เป็นปัจจัยเสี่ยง และมีความสัมพันธ์กับภาวะเมตาบอลิกซินโดรม การตรวจพบสารบ่งชี้ภาวะการอักเสบนี้พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงที่จะเกิดเหตุการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดเฉียบพลันขึ้นได้ และอาจจะใช้เป็นปัจจัยบ่งชี้ถึงภาวะการมีก้อน plaque อยู่ในวิถีของภาวะการอักเสบนี้จะเป็นสาเหตุของการเกิดการชักนำให้ทีเซลล์ (T-cells) และเซลล์โมโนนิวเคลียร์เข้ามาและคงอยู่ในบริเวณดังกล่าว จากนั้นเกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์โมโนนิวเคลียร์ไปเป็นแมคโครฟาจ (Macrophages) และทำการสังเคราะห์เอนไซม์ย่อยสลายพวกแมทริกซ์โปรตีนต่างๆ แล้วทำให้เกิดการอ่อนตัวย่อยสลายที่บริเวณ Fibrous cap ของ plaque ขึ้นซึ่งอาจเป็นสาเหตุให้เกิดการแตกของ plaque ได้ ทั้งหมดนี้เกิดจากการถูกกระตุ้นในวิถีต่างๆของภาวะการอักเสบในผู้ป่วยเมตาบอลิกซินโดรม [8]

## ภาวะดื้อต่ออินซูลิน

(Insulin Resistance)

ภาวะเครียดทางออกซิเดชันเป็นตัวการสำคัญ ในการชักนำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) ภาวะเครียดทางออกซิเดชันแสดงบทบาทที่สำคัญ ในการมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน โดยการไปขัดขวางการส่งสัญญาณของอินซูลินและทำให้สูญเสียการควบคุมการทำงานของพวกอะดิพอกิน (Adipocytokines) [1, 2] จากการศึกษาในหนูทดลองพบว่า ภาวะเครียดทางออกซิเดชันช่วยส่งเสริมให้มีการเพิ่มภาวะดื้อต่ออินซูลิน จากหลักฐานโดยการใช้สาร angiotensin II (Ang II) ฉีดเข้าไปในหนู ทำให้ต้องมีการฉีดกลูโคสเข้าไปเพิ่ม เพื่อที่จะพยายามไปรักษาภาวะของน้ำตาลกลูโคสในเลือดให้อยู่ในระดับปกติ (Euglycemia) ในระหว่างที่มีการยืดให้เกิดภาวะที่มีอินซูลินสูงในกระแสเลือด (Hyperinsulinemic clamp) จะไปกระตุ้นให้เกิดการสร้างอนุมูลอิสระตระกูลออกซิเจนที่ว่องไว (ROS) ออกมา [3] จากตัวอย่างนี้ หนูที่ถูกฉีดด้วย Ang II จะเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินจากการกดหรือยับยั้งการดูดซึมกลูโคสเข้าสู่เซลล์ของอินซูลินที่เกิดขึ้นในกล้ามเนื้อโครงสร้างและจะพบสารบ่งชี้ทางชีวภาพของภาวะเครียดทางออกซิเดชันเพิ่มขึ้นในสัตว์ทดลองนี้ และจากการทดลองใช้สารต้านอนุมูลอิสระพวกซูเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเตส และเทมพอล (Tempol) ในสัตว์ทดลองนี้พบว่า สามารถที่จะลดภาวะดื้อต่ออินซูลินลงได้ จากหลักฐานจำนวนมากแสดงให้เห็นว่า การเกิดการสร้าง ROS มากเกินอาจทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน และสามารถยืนยันได้ โดยการให้สารต้านอนุมูลอิสระพวกเทมพอลเข้าไปจะสามารถเข้าไปลดภาวะดื้อต่อ

อินซูลินลงได้ โดยการทดลองในหนูที่ดัดแปลงพันธุกรรมเป็น Ren-2 (Ren-2 transgenic rats) [4] ในอวัยวะที่เป็นเป้าหมายของอินซูลินของหนูไมซ์ KKAY ที่เป็นทั้งโรคอ้วน และโรคเบาหวานได้รับการกระตุ้น และทำให้เกิดการสร้าง ROS มากเกิน โดยเฉพาะในกล้ามเนื้อโครงร่าง ตับ และเนื้อเยื่อไขมัน [1] และจะไปทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน ในอวัยวะเหล่านี้ด้วย ในหนูไมซ์ที่ให้กินไขมันสูงๆ จะพบว่า มีการสร้าง ROS มากเกินไปในตับ และเนื้อเยื่อไขมันของหนูไมซ์อ้วนเหล่านี้แล้วไปชักนำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินขึ้น [5] ในการศึกษาวิจัยจำนวนมากแสดงให้เห็นว่า สารต้านอนุมูลอิสระจะสามารถไปลดระดับอินซูลิน กลูโคส ไตรกลีเซอไรด์ และลดภาวะดื้อต่ออินซูลินในหนูไมซ์อ้วน KKAY ลงได้โดยไม่ได้มีการลดน้ำหนัก [1] การให้สารต้านอนุมูลอิสระชนิดโคเอนไซม์คิว10 (Coenzyme Q10) เสริมเข้าไปจะสามารถที่จะไปลดระดับของอินซูลินที่เพิ่มขึ้นในกระแสเลือดของหนู SHR/CP [6] จากที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น ในผู้ป่วยโรคอาหารเกิน จะพบมีระดับน้ำตาลกลูโคสในกระแสเลือดมากเกิน และน้ำตาลกลูโคสจำนวนมากนี้จะถูกนำไปเผาผลาญในกระบวนการไกลโคไลซิส และในวงจรไตรคาร์บอซิลิก นำไปสู่การสร้าง NADH และ FADH<sub>2</sub> เพิ่มสูงมากขึ้นในห่วงโซ่การขนส่งอิเล็กตรอนของไมโทคอนเดรีย และจะทำให้มีการเพิ่มการสร้างอนุมูลซูเปอร์ออกไซด์ [7] ในสัตว์ทดลองที่มีอายุมากเมื่อได้รับการรักษาด้วยสารต้านอนุมูลอิสระหรืออาหารที่ให้พลังงานต่ำ จะสามารถลดภาวะเครียดทางออกซิเดชัน และเพิ่มการทำหน้าที่ของเนื้อเยื่อต่างๆ ขึ้น [8, 9]

### ภาวะดื้อต่ออินซูลิน (Insulin resistance)

จากการศึกษาในกลุ่มประชากรทั่วไปพบว่า จะเกิดมีภาวะดื้อต่ออินซูลินนำมา ก่อนหน้าเป็นเวลาหลายปีก่อนที่จะเริ่มมีอาการของการเป็นโรคเบาหวาน และยังพบอีกว่า การเกิดขึ้นนี้มาจากสาเหตุหลายปัจจัยร่วมกัน [10, 11] ยกตัวอย่างเช่น องค์ประกอบทางพันธุกรรม [10, 12] ภาวะดื้อต่ออินซูลิน และการลดลงของการสร้างอินซูลินนั้น จะเป็นลักษณะที่สำคัญของการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 [10, 11, 13-15] การมีวิถีการดำเนินชีวิตที่ทันสมัย ขาดการออกกำลังกาย โรคอ้วนลงพุง และการมีระดับของอะดิพอกิน (Adipokines) มากเกินไปก็อาจทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินขึ้นได้ [10, 14] ในช่วงระยะเริ่มต้น เราจะพบว่า ยังมีความสมดุลต่อความทนทานของระดับน้ำตาลกลูโคสได้เป็นปกติ ซึ่งจะเกิดจากการชดเชยไว้โดยการเกิดภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับอินซูลินในเลือด (Hyperinsulinemia) เราจะพบว่า มีผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานและแต่เกิดมีภาวะดื้อต่ออินซูลินอยู่ประมาณร้อยละ 25 และยังมีระดับของภาวะดื้อต่ออินซูลินนี้ อยู่ในช่วงเดียวกันกับที่พบในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 [11] ภาวะดื้อต่ออินซูลินนี้

## บทบาทของอินซูลินในการควบคุมระบบรีดอกซ์ : ผลกระทบที่สำคัญของอินซูลิน

จากสามทศวรรษที่ผ่านมาปรากฏว่า มีการเพิ่มขึ้นของความชุกของผู้ป่วยโรคเบาหวาน อย่างมหาศาล [1, 2] ประเทศไทยมีรายงานความชุกของโรคเบาหวานอยู่ที่ร้อยละ 15.79 (จากรายงานประเด็นสารธรรมรงค์วันเบาหวานโลกปี พ.ศ. 2557) และมีรายงานล่าสุดแสดงให้เห็นว่า 92.4 ล้านคนในผู้ใหญ่ (ร้อยละ 9.7 ของประชากรที่เป็นผู้ใหญ่)ป่วยเป็นโรคเบาหวานในประเทศจีน [3] จากการประมาณการนี้แสดงให้เห็นว่าในปี 2030 จะมีผู้ป่วยโรคเบาหวานกว่า 350 ล้านคนทั่วโลก และจะได้รับความทุกข์ทรมานของโรคนี้ และจะทำให้สุขภาพของผู้ป่วยโรคเบาหวานนี้เกิดการทรุดโทรมลงอย่างมาก [4] โดยทุกๆ ไปแล้ว โรคเบาหวานจะประกอบด้วย 2 แบบหลักๆ ที่เรียกว่าโรคเบาหวานชนิดที่ 1 (Type 1 diabetes mellitus) และโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 diabetes mellitus) และพบว่า มีโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อยู่อย่างน้อยร้อยละ 80-85 ของผู้ป่วยโรคเบาหวานทั้งหมด โรคเบาหวานชนิดที่ 2 นี้เกิดจากผลกระทบที่มีต่ออินซูลินจากหลักฐานที่ว่า เกิดการลดการหลั่งของอินซูลินหรือลดการทำหน้าที่ของอินซูลินลง อันเนื่องมาจากอินซูลินเป็นเปปไทด์ฮอร์โมนประกอบด้วย 51 กรดอะมิโน และมีน้ำหนักโมเลกุล 5808 ดาลตัน ถูกสร้างมาจากเบต้าเซลล์ในบริเวณของไอส์เลตออฟแลงเกอร์ฮานส์ของตับอ่อน

ตั้งแต่มีการค้นพบอินซูลินในปี ค.ศ. 1920 และได้รับการยืนยันถึงหน้าที่ในการควบคุมที่เป็นศูนย์กลางของการเมแทบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต และไขมันในร่างกาย โดยผ่านทางการทำงานปฏิกริยากับตัวรับที่จำเพาะของอินซูลิน และเกิดมีการกระตุ้นที่ซับซ้อนของวิถีการส่งสัญญาณภายในเซลล์ซึ่งในที่สุดจะเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการดูดซึมหรือนำกลูโคสเข้าเซลล์และช่วยส่งเสริมในการเมแทบอลิซึมของน้ำตาลกลูโคสจากการศึกษาวิจัยที่ผ่านมาถึงผลของอินซูลินต่อการควบคุมเมแทบอลิซึมของทั้งน้ำตาลกลูโคส และไขมัน และมีการแสดงให้เห็นว่าอินซูลินมีบทบาทสำคัญในการปกป้องอวัยวะต่างๆ เช่น ระบบประสาท [5-9] และระบบหัวใจและหลอดเลือด [10-12]

นอกจากนี้ยังได้รับการยอมรับว่า อินซูลินมีกระบวนการต้านภาวะการอักเสบ ป้องกันการเกิดการตายแบบอะพอพโทซิส และป้องกันภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัวในระดับเซลล์ที่พบทั้งในหลอดเลือดแดงและภายในร่างกายจากการทดลองในมนุษย์ [13-18] จากการศึกษาเหล่านี้ทั้งทางคลินิก และการศึกษาทดลองได้แสดงให้เห็นถึงผลกระทบของอินซูลินตามที่กล่าวมาแล้วข้างต้นซึ่งเห็นได้ว่า จะไปมีความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับภาวะโรคภัยที่มีผลต่อการควบคุมการทำงานที่ของอินซูลินในเนื้อเยื่อเป้าหมายต่างๆ ดังนั้น ในเนื้อหาต่อไปนี้จะเราขอบทวน และนำเสนอถึงผลกระทบที่มีต่ออินซูลินในมุมมองของการควบคุมภาวะความสมดุลทางโรคภัย

### ภาวะเครียดทางออกซิเดชันและภาวะเครียดทางไนโตรเซชัน (Nitrosative Stress)

ภาวะเครียดทางออกซิเดชันนั้นถูกกำหนดว่า เกิดจากความไม่สมดุลระหว่างการสร้างสารพวกอนุมูลอิสระตระกูลออกซิเจนที่ว่องไว หรือรีแอคทีฟออกซิเจนสปีชี (ROS) หรือที่เราเรียกว่า อนุมูลอิสระ และจากความสามารถของร่างกายในการล้างหรือสลายพิษของตัวกลางปฏิกริยาหรือมีการซ่อมแซมความเสียหายต่างๆที่เกิดขึ้น [19] และในหัวข้อนี้เราจะขอใช้คำว่าอนุมูลอิสระแทนรีแอคทีฟออกซิเจนสปีชี (ROS) สารพวกอนุมูลอิสระต่างๆ เช่น ซูเปอร์ออกไซด์ ( $O_2^{\bullet-}$ ) ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ ( $H_2O_2$ ) ไฮดรอกซิล ( $\bullet OH$ ) ซึ่งอาจส่งผลต่อการสร้างพวกอนุมูลอิสระตัวอื่นๆ เช่น เปอร์ออกซิล ( $ROO^{\bullet}$ ) อัลคอกซิล ( $RO^{\bullet}$ ) และไทลหรือไทอล ( $RS^{\bullet}$ ) ไนตริกออกไซด์ (NO) และเปอร์ออกซีไนไตรท์ ( $ONOO^{\bullet}$ ) หรือที่เรียกว่า อนุมูลอิสระตระกูลไนโตรเจนที่ว่องไว หรือรีแอคทีฟไนโตรเจนสปีชี (RNS)  $O_2^{\bullet-}$  ถูกสร้างขึ้นโดยเอนไซม์ที่มีความจำเพาะ เช่น นิโคตินาไมด์อะดีนไดนิวคลีโอไทด์ฟอสเฟตออกซิเดส (NADPH oxidases) ซึ่งเป็นระบบของเอนไซม์ที่เร่งการสร้าง  $O_2^{\bullet-}$  โดยการลดอิเล็กตรอนลงไปในหนึ่งตัวในโมเลกุลของออกซิเจนโดยใช้ NADPH เป็นผู้ให้อิเล็กตรอน [20] หรือในห่วงโซ่การขนส่งอิเล็กตรอนของไมโทคอนเดรียที่เป็นตัวสร้าง



## ภาวะไขมันในเลือดสูงผิดปกติ

(Dyslipidemia)

ในภาวะต่ออินซูลินในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จะทำให้เกิดมีคุณลักษณะเฉพาะของการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงผิดปกติ (dyslipidemia) ซึ่งจะเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยคุณลักษณะเฉพาะนี้จะเกิดขึ้นกับไขมัน 3 ชนิดทำให้เราเรียกว่า “ไลปิดไตรแอด (Lipid triad)” โดยจะเกิดขึ้นร่วมกันอย่างซับซ้อนตามสภาพเมแทบอลิซึมที่สัมพันธ์กับการมีภาวะไขมันในเลือดสูงผิดปกติ [1] ซึ่งจะประกอบด้วย ภาวะที่มีระดับของไตรกลีเซอไรด์สูงในเลือด (hypertriglyceridemia) มีระดับของไลโปโปรตีน-คอเลสเตอรอลชนิดความหนาแน่นสูง (HDL-C) ต่ำ และพวกไลโปโปรตีนชนิดความหนาแน่นต่ำที่มีขนาดเล็ก และหนาแน่น (sdLDL) โดยจะพบว่า มีระดับที่ผิดปกติไปในแต่ละชนิดมากขึ้น โดยเฉพาะช่วงภายหลังการรับประทานอาหารแล้วสองชั่วโมง [2, 3] ซึ่งภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยโรคเบาหวานนั้น มีสาเหตุมาจากเกิดมีการขัดขวางในกระบวนการเมแทบอลิซึมของไขมัน ซึ่งจะเกิดขึ้นก่อนเป็นเวลานานพอสมควร ก่อนที่จะมีการพัฒนาภาวะแทรกซ้อนของโรคหัวใจและหลอดเลือดขึ้นในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 [2-6] อันที่จริงแล้วภาวะต่ออินซูลินที่พบหรือเกิดขึ้นทั้งในผู้ป่วยที่เป็นและไม่เป็นโรคเบาหวานนั้น จะแสดงผลออกเหมือนกันในการทำให้เกิดความผิดปกติของภาวะไขมันนี้ขึ้นในกระแสเลือด [3] การมีระดับไขมันในเลือดสูงผิดปกตินั้นจะมีความแตกต่างกันในองค์ประกอบของไขมันในผู้ป่วยโรคเบาหวานนั้น จะมีการเชื่อมโยงกับภาวะของการเมแทบอลิซึมอื่นๆ [2-6] โดยจะเริ่มต้นด้วยการมีระดับของไลโปโปรตีนชนิดความหนาแน่นต่ำมาก (very low-density lipoproteins; VLDL) ซึ่งจะเป็น VLDL ที่มีไตรกลีเซอไรด์อยู่เป็นจำนวนมาก



(triglyceriderich-very low-density lipoproteins) โดยจะถูกสร้างออกมาจากตับเป็นจำนวนมากเกิน [2, 4] ลักษณะนี้เป็นกลไกที่สำคัญในการที่จะอธิบายถึงการมีการสร้างระดับของ VLDL ที่มากเกินไปเกิดขึ้น ซึ่งเป็นส่วนสำคัญของการทำให้เกิดมีภาวะไขมันในเลือดสูงผิดปกติในผู้ป่วยโรคเบาหวาน [2] ในระยะที่เกิดมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน และเกิดการลดการทำหน้าที่ของอินซูลินลง และการขาดความสามารถในการทำหน้าที่ของอินซูลิน ที่จะไปออกฤทธิ์ในการยับยั้งการสลายไขมันออกสู่กระแสเลือด (lipolysis) จึงทำให้เกิดมีการเพิ่มขึ้นของกรดไขมันอิสระและยังเกิดการลดความสามารถของเอนไซม์ไลโปโปรตีนไลเปสลง ซึ่งสภาวะนี้จะเกิดขึ้นอย่างเห็นได้ชัดภายหลังจากการรับประทานอาหาร จึงทำให้เกิดมีการสร้างโคโลไมครอนส่วนที่เหลือ (chylomicron remnant) ที่อุดมไปด้วยไตรกลีเซอไรด์มากขึ้น [7] เป็นสาเหตุให้เกิดมีการดื้อไขมันอิสระหลังออกจากตับสูงขึ้น และ VLDL ที่อุดมไปด้วยไตรกลีเซอไรด์หลังออกมาด้วย พบว่าในกระบวนการต่างๆ เหล่านี้จะไปมีผลต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของ HDL ที่ผ่านเข้ามาและเกิดการแลกเปลี่ยนเอาไตรกลีเซอไรด์จากไลโปโปรตีนชนิดที่อุดมไปด้วยไตรกลีเซอไรด์ โดยอาศัยเอนไซม์คอเลสเทอรอลเอสเทอเรสทรานส์เฟอร์โปรตีน (Cholesteryl ester transfers protein; CETP) จึงทำให้เกิดมีการสร้างเป็นอนุภาคของไลโปโปรตีน-คอเลสเทอรอลชนิดความหนาแน่นสูงที่มีความเข้มข้นของไตรกลีเซอไรด์สูง (TG-HDL-C) ขึ้น โดยที่อนุภาคของไลโปโปรตีน-คอเลสเทอรอลชนิดความหนาแน่นสูงที่มีความเข้มข้นของไตรกลีเซอไรด์สูงนี้จะถูกไฮโดรไลซ์ด้วยเอนไซม์ไลเปสจากตับ ออกมาเป็นไตรกลีเซอไรด์ และไลโปโปรตีน-คอเลสเทอรอลชนิดความหนาแน่นสูง (HDL-C) ซึ่ง HDL-C ที่หลุดออกมานี้จะมีขนาดเล็ก และจะขาดความสามารถในการออกฤทธิ์ของการป้องกันโรคหลอดเลือดแดงแข็งตัว (antiatherogenic) ถูกอะปอไลซีมีได้มากขึ้น และยังถูกกำจัดออกจากร่างกายได้ง่ายทางกระแสเลือดและขับออกทางไต (ดังแสดงในรูปที่ 7.1) เป็นสาเหตุให้มีระดับของ HDL-C ต่ำลงภาวะดื้อต่ออินซูลินในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จะมีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด ทำให้เกิดมีการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด [8] ส่วนที่เป็นตัวสาเหตุที่ก่อให้เกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็งตัวมากที่สุดคือ ส่วนของไลโปโปรตีนชนิด ความหนาแน่นต่ำขนาดเล็กและหนาแน่น (sdLDL) จะมีการเพิ่มสูงขึ้นในกระแสเลือดของผู้ป่วยโรคอ้วนลงพุง ภาวะเมตาบอลิกซินโดรม และโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งจะเป็นคุณลักษณะที่สำคัญเกิดร่วมกับการมีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงในเลือด และมีระดับของไลโปโปรตีนชนิดความหนาแน่นสูงต่ำลง การมีระดับของไตรกลีเซอไรด์สูงขึ้นไป ไลโปโปรตีน-คอเลสเทอรอลชนิดความหนาแน่นสูงต่ำลง และไลโปโปรตีน-คอเลสเทอรอลชนิดความหนาแน่นต่ำขนาดเล็กมีความหนาแน่น

## ภาวะเมตาบอลิกซินโดรม : ภาวะก่อนเป็นโรคเบาหวาน (Metabolic Syndrome: Pre-Diabetes)

ภาวะเมตาบอลิกซินโดรมหรือภาวะที่มีความผิดปกติทางเมแทบอลิซึม เป็นกลุ่มที่มีความผิดปกติที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ภาวะความผิดปกติดังกล่าวนี้โดยทั่วไป เช่น มีการเพิ่มขึ้นของระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดสูง (Hyperglycemia) ภาวะความดันโลหิตสูง (Hypertension) และภาวะที่มีความผิดปกติของระดับไขมันในเลือดสูง (Dyslipidemia) กลุ่มที่มีความผิดปกติเหล่านี้ถูกนำมากล่าวถึง และทำให้เป็นที่สนใจไปทั่วโลก โดยการบรรยายของ Gerald Reaven ในปี ค.ศ. 1988 [1] และเรียกโรคนี้ว่า Syndrome X หรือ Insulin resistance syndrome ตั้งแต่นั้นมา ก็มีชื่อเรียกต่างๆออกมามากมายในที่สุดก็มีการสรุปและเรียกว่า “เมตาบอลิกซินโดรม” (Metabolic syndrome) ซึ่งมีอาการทางคลินิกที่แสดงให้เห็นถึง ภาวะโรคอ้วน โดยเฉพาะโรคอ้วนลงพุง (Abdominal obesity) ที่จะเป็นตัวแสดงถึงการเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน ซึ่งจะเป็นตัวชักนำให้เกิดภาวะต่างๆ เช่น ภาวะการเกิดลิ่มเลือด (Thrombosis) ภาวะการอักเสบ (Inflammation) และภาวะไขมันสูงผิดปกติ ซึ่งพวกนี้จะตามมาด้วยอาการทางคลินิก คือ เกิดความดันโลหิตสูง ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว (Arteriosclerosis) และสุดท้ายตามมาด้วยภาวะความไม่สมดุลของระดับน้ำตาลในเลือด (Glucose Intolerance) เมื่อเป็นหรือดำเนินภาวะในลักษณะนี้ไป ระยะหนึ่งก็จะเกิดการพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวานขึ้นได้

มีองค์การต่างๆ มากมายได้นำเกณฑ์ข้อกำหนดของตนเองมาใช้ในการแยกและการค้นหาผู้ป่วยเมตาบอลิกซินโดรม ต่อมาได้มีการจัดอันดับ และแยกโรคโดย The Center for Disease Control (CDC) และได้กำหนดรหัสที่ใช้เป็นหลักในการจัดแยกโรคในระดับนานาชาติ (International Classification of Disease) ให้เป็น 277.7 และก็ได้ได้รับความสนใจไปทั่วโลก ในหลายปีที่ผ่านมา พบว่าโรคนี้อาจมีความเชื่อมโยง และสัมพันธ์ต่อการพัฒนาไปเป็นทั้งโรคหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular disease) และโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 diabetes) และหลังจากนั้นก็ได้มีการศึกษาวิจัยต่างๆ และมีการเชื่อมโยงโรคต่างๆ มากมายที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิกซินโดรม เช่น การเกิดภาวะของไขมันพอกตับที่ไม่ได้เกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์ (Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) โรคถุงน้ำในรังไข่ชนิดหลายๆ ถุง (Polycystic ovarian syndrome; PCOS) โรคมะเร็ง และภาวะการหยุดหายใจขณะนอนหลับ (Obstructive sleep apnea) งานวิจัยจำนวนมากที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่า ภาวะเมตาบอลิกซินโดรมจะเชื่อมโยงต่ออุบัติการณ์ของโรคอ้วน (Obesity) ทั่วโลก ภาวะเมตาบอลิกซินโดรมเป็นความผิดปกติที่พัฒนาขึ้นมา และสามารถแสดงให้เห็นได้จากการเกิดมีอาการทางคลินิก อยู่ 2 อย่างคือ มีการเพิ่มขึ้นของโรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคเบาหวาน และพบว่า โรคหัวใจและหลอดเลือดนั้นเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญทั่วโลก โดยเฉพาะในอเมริกา และยังพบอีกว่าเมื่อปี 2005 พบผู้ป่วยโรคเบาหวานรายใหม่กว่า 1.5 ล้านคน และพบเป็นผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไปและเชื่อว่าจะพบสูงขึ้นเรื่อยๆ ดังนั้น การป้องกันทั้งโรคเบาหวานและโรคหัวใจและหลอดเลือดนั้นเป็นเรื่องที่สำคัญอย่างยิ่ง การตรวจหาหรือค้นหาผู้ที่มีภาวะเมตาบอลิกซินโดรม จะเป็นข้อมูลหลักหรือเปรียบเสมือนหน้าต่างหลักที่จะเข้าไปสู่การค้นหาผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวาน และโรคหัวใจและหลอดเลือดได้แต่เนิ่นๆ และยังสามารถที่จะเริ่มให้การรักษาเพื่อเป็นการป้องกันการเกิดโรคทั้ง 2 ภาวะนั้นได้ก่อนที่จะพัฒนาเกิดเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคเบาหวาน

### คำจำกัดความและเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะเมตาบอลิกซินโดรม

ภาวะเมตาบอลิกซินโดรม คือ กลุ่มความผิดปกติที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคเบาหวาน พบว่า ความผิดปกติดังกล่าวมีสาเหตุมาจากภาวะดื้อต่ออินซูลินและหรือภาวะอ้วนลงพุง ความผิดปกติดังกล่าว ได้แก่ ความผิดปกติของระดับไขมันในเลือด ความดันโลหิตสูง ระดับน้ำตาลกลูโคส ตลอดจนปัจจัยที่เป็นภาวะหรือสารที่ก่อให้เกิดการแข็งตัวของเลือดหรือเกิดเป็นลิ่มเลือด และภาวะหรือสารที่ก่อให้เกิด

## โรคเบาหวานชนิดที่ ๒

(Type 2 Diabetes Mellitus)

การพัฒนาเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จากภาวะดื้อต่ออินซูลิน

(Development of Type 2 Diabetes Mellitus from Insulin Resistance)

เรามักพบมีภาวะดื้อต่ออินซูลินเกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคเบาหวานก่อนเสมอ แต่ก็พบว่าในภาวะดื้อต่ออินซูลินดังกล่าวนี้ไม่สามารถก่อให้เกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ขึ้นได้ แต่มีการพบว่า เมื่อเกิดการสูญเสียหน้าที่การทำงานของเบต้าเซลล์ในตับอ่อนไปนั้นจะเป็นเหตุการณ์ที่สำคัญต่อการพัฒนาความก้าวหน้าและเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 นี้ขึ้น จากการศึกษาวิจัยพบว่าในระยะแรกๆ ของการมีภาวะดื้อต่ออินซูลินนั้น เบต้าเซลล์จะเพิ่มการทำหน้าที่ในการหลั่งอินซูลินออกมาเป็นจำนวนมาก เพื่อที่จะพยายามชดเชยและควบคุมภาวะที่มีน้ำตาลกลูโคสในเลือดที่เพิ่มสูงขึ้น จากการศึกษาในประชากรของชาวพิม่าอินเดีย (Pima Indian) พบว่า เกิดมีความผิดปกติของการตอบสนองต่ออินซูลินเฉียบพลัน หรือมีการลดการตอบสนองของเบต้า-เซลล์ลงในขณะที่ยังคงมีสถานะที่มีความสมดุลในการทนทานต่อน้ำตาลกลูโคสเป็นปกติอยู่ จากนั้นก็จะเริ่มก้าวเข้าสู่ภาวะที่มีความไม่สมดุลต่อความทนทานของน้ำตาลกลูโคส โดยจะเป็นอยู่ในระยะเวลาหนึ่งจากนั้นจึงพัฒนาก้าวเข้าสู่การเกิดเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เมื่อเทียบกับบุคคลที่ยังคงอยู่ในสภาพปกติของความสมดุลต่อความทนทานน้ำตาลกลูโคส [1] มีหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่าในช่วงระยะแรกการเกิดความบกพร่องในการนำกลูโคสไปใช้นั้น เกิดจากการลดความไวของอินซูลินลง ก่อนที่จะเกิดการพัฒนาต่อไปเป็นภาวะที่ไม่มี ความสมดุลต่อความทนทาน

ของน้ำตาลกลูโคส ถึงแม้ว่าผลของระดับน้ำตาลกลูโคสในกระแสเลือดยังไม่ได้มีการเพิ่มขึ้นจนกว่าจะเริ่มก้าวจากภาวะความไม่สมดุลต่อความทนทานของน้ำตาลกลูโคสไปเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 แสดงให้เห็นออกมา ที่น่าสนใจคือ ในภาวะดังกล่าวในแต่ละรายนั้นแสดงถึงการมีภาวะน้ำตาลกลูโคสในเลือดสูงขึ้นชั่วคราว และยังสามารถที่จะกลับคืนมาสู่ภาวะที่มีความสมดุลต่อความทนทานของน้ำตาลกลูโคสเป็นปกติได้ และไม่ได้แสดงข้อบกพร่องของการหลั่งอินซูลินอีกด้วย [1] และเมื่อเกิดความเสียหายหรือความผิดปกติในการทำหน้าที่ของเบต้าเซลล์ขึ้น ร่วมกับการเกิดภาวะเครียดทางออกซิเดชันที่เพิ่มขึ้น และร่วมกับการมีภาวะที่มีระดับน้ำตาลและไขมันสะสมในเลือดเพิ่มสูงมากขึ้น จะเป็นผลที่ไปทำให้เกิดความเป็นพิษจากน้ำตาลกลูโคสและไขมัน (Glucotoxicity และ Lipotoxicity) เกิดขึ้นกับเบต้าเซลล์จากนั้น จึงตามมาด้วยการเกิดการตายแบบอะพอพโทซิสของเบต้าเซลล์ขึ้น และทำให้เกิดการสูญเสียหน้าที่และการหลั่งของอินซูลินไป [2]

### โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 diabetes mellitus)

องค์การอนามัยโลกได้มีการปรับปรุงการประเมินความชุกของการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ไว้โดยมีการประมาณว่าในปี 2025 จะมีเป็นจำนวนมากถึง 30.3 ล้านคนในสหรัฐอเมริกาและมีทั้งหมดทั่วโลกประมาณ 380 ล้านคนที่จะได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน [3] ไปจนถึงปี 2050 จะมีชาวอเมริกันจะได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานถึง 45.6 ล้านคน [4] จากผลการศึกษาวิจัย พบว่าโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จะมีความสัมพันธ์กับโรคอ้วน การดำเนินชีวิตแบบนั่งอยู่ประจำที่ และขาดการออกกำลังกายโดยเฉพาะในประชากรสูงอายุ และยังพบว่าจะมีความผิดปกติของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อยู่จำนวนหนึ่งซึ่งสามารถที่จะตรวจพบได้ในชาวอเมริกัน แอฟริกัน ชาวเอเชีย และชาวยุโรปที่มีภาวะอ้วน โดยจะพบว่ามี ความผิดปกติของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 แสดงให้เห็นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [5, 6] แต่พบว่า การมีส่วนร่วมของยีนใดยีนหนึ่งในการทำให้เกิดโรคเบาหวานนี้มีน้อยมีการพบการมีส่วนร่วมของยีนทั้งหมดที่มีการกล่าวถึงมานั้น จะมีส่วนร่วมน้อยกว่าร้อยละ 15 [5, 7] และโดยทั่วๆ ไปโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จะได้รับการตรวจวินิจฉัยพบในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 30 ปีร่วมกับการมีน้ำหนักเกินหรือเป็นโรคอ้วน และมีประวัติในครอบครัวที่มีผู้ป่วยหรือถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อย่างไรก็ตามจะมีการตรวจพบภาวะดื้อต่ออินซูลินเกิดขึ้น และจะมีพัฒนาต่อไปอีกหลายปีก่อนที่จะถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 [8] ในรูปที่ 9.1 เป็นแผนภาพสรุปสาเหตุของการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็น

## การให้การดูแลรักษาโรคเบาหวาน

(Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus)

จากที่กล่าวมาในบทที่แล้วว่า องค์การอนามัยโลกได้ทำการประเมินความชุกของการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ไว้โดยมีการประมาณว่าในปี 2025 จะมีเป็นจำนวนมากถึง 30.3 ล้านคนในสหรัฐอเมริกา และมีทั้งหมดทั่วโลกประมาณ 380 ล้านคนที่จะได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน [1] ไปจนถึงปี 2050 จะมีชาวอเมริกันที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานถึง 45.6 ล้านคน [2] จากผลการศึกษาระยะยาว พบว่าโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จะมีความสัมพันธ์กับโรคอ้วน การดำเนินชีวิตแบบนั่งอยู่ประจำที่ และขาดการออกกำลังกายโดยเฉพาะในประชากรสูงอายุ และยังพบว่ามีความผิดปกติของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อยู่จำนวนหนึ่งซึ่งสามารถที่จะตรวจพบได้ในชาวอเมริกัน แอฟริกัน ชาวเอเชีย และชาวยุโรปที่มีภาวะอ้วน โดยจะพบว่ามีความผิดปกติของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 แสดงให้เห็นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [3, 4] แต่พบว่า การมีส่วนร่วมของยีนใดยีนหนึ่งในการทำให้เกิดโรคเบาหวานนี้มีน้อย มีการพบการมีส่วนร่วมของยีนทั้งหมดที่มีการกล่าวถึงมาขึ้น จะมีส่วนร่วมน้อยกว่าร้อยละ 15 [3, 5] และโดยทั่วไปโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จะได้รับการตรวจวินิจฉัยพบในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 30 ปี ร่วมกับการมีน้ำหนักเกินหรือเป็นโรคอ้วน และมีประวัติในครอบครัวที่มีผู้ป่วยหรือถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อย่างไรก็ตามจะมีการตรวจพบภาวะดื้อต่ออินซูลินเกิดขึ้น และจะมีพัฒนาต่อไปอีกหลายปีก่อนที่จะถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 [6] ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ก็ต่อเมื่อมีระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดสูงถึงเกณฑ์ตาม

การตรวจวินิจฉัยโรคตามทีแสดงในตารางที่ 10.1 ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 นี้จะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคจากภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นทั้งที่เส้นเลือดขนาดเล็ก เช่น การเกิดโรคไต โรคจอประสาทตา และโรคทางเส้นประสาท และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นที่เส้นเลือดขนาดใหญ่ เช่น การเกิดที่เพิ่มขึ้นกับโรคหลอดเลือดเพอริเฟอรอล โรคหลอดเลือดสมอง และโรคหัวใจ และหลอดเลือด ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีการควบคุมระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดได้เป็นอย่างดีนั้น จะแสดงให้เห็นถึงความสามารถในการชะลอการเกิดโรคภาวะแทรกซ้อนของทั้งที่หลอดเลือดขนาดเล็กและหลอดเลือดขนาดใหญ่ได้ [1, 7]

ตารางที่ 10.1 โรคเบาหวานชนิดที่ 2 และระดับของน้ำตาลกลูโคสในเลือดตามเกณฑ์การตรวจวินิจฉัยโรค

การบริหารจัดการและวิธีการทดสอบน้ำตาลกลูโคส	ผลการทดสอบ	การวินิจฉัย
ระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดหลังอดอาหาร (มก./ดล.) (อดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมง)	≥126	โรคเบาหวาน
	100-125	ความไม่สมดุลต่อความคงทนน้ำตาลกลูโคส
	≤99	ปกติ
การทดสอบความทนน้ำตาลกลูโคสหลังการดื่ม น้ำตาลกลูโคส 75 กรัม 2 ชั่วโมง (มก./ดล.) หรือ การตรวจคัดกรองแบบสุ่มร่วมกับการมีอาการต่างๆ ไป ของโรคเบาหวาน (ถ่ายปัสสาวะมาก มีการดื่มน้ำมากผิดปกติ มีน้ำหนักลด และอื่นๆ)	≥200	โรคเบาหวาน
	140-199	ความไม่สมดุลต่อความคงทนน้ำตาลกลูโคส
	≤139	ปกติ
ฮีโมโกลบินเอวันซี (%) (HbA1c)	≥6.5	โรคเบาหวาน
	5.7-6.4	ก่อนเป็นโรคเบาหวาน/มีความเสี่ยงสูง
	≤5.7	ปกติ



# ประวัติผู้เขียน



รองศาสตราจารย์ ดร.สุรพล ตั้งวรลัทธิชัย

## การศึกษา

- ปริญญาตรี สาขาวิชาชีววิทยา มหาวิทยาลัยรามคำแหง
- ปริญญาโท สาขาวิชาชีวเคมี มหาวิทยาลัยมหิดล
- ปริญญาเอก สาขาวิชาอายุรศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

## ผลงานวิจัยที่ตีพิมพ์

- ระดับชาติกว่า 30 เรื่อง
- ระดับนานาชาติกว่า 30 เรื่อง

## สถานที่ทำงาน

- พ.ศ.2558-ปัจจุบัน ภาควิชาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
- พ.ศ.2555-2558 ภาควิชาทัศนมาตรศาสตร์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
- พ.ศ.2540-2555 ภาควิชาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
- พ.ศ.2524-2540 ภาควิชาเคมีคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล



## ผลงานทางหนังสือ

- Tangvarasittichai S. Thalassemia Syndrome. In Ikehara K. (Eds.), **Advances in the study of genetic disorders.** In Tech. Janeza Trdine 9, 51000 Rijeka, Croatia (ISBN 978-953-307-305-7) (Year 2011).
- สุรพล ตั้งวรสิทธิชัย. **เมตาบอลิกซินโดรม: ภาวะก่อนการเป็นโรคเบาหวาน.** พิษณุโลก: โฟกัสมาสเตอร์พริ้นต์. (ISBN 978-974-7539-97-4) (2554).
- สุรพล ตั้งวรสิทธิชัย. **สารบ่งชี้มะเร็ง.** พิษณุโลก: โฟกัสมาสเตอร์พริ้นต์. (ISBN 978-974-235-459-6) (2554).
- สุรพล ตั้งวรสิทธิชัย. **หลักและวิธีการวิเคราะห์ทางเคมีคลินิก.** พิษณุโลก: คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร. (ISBN 974-9939-29-8) (2550).

## รางวัลที่ได้รับ

- รับรางวัลผลงานประดิษฐ์คิดค้น ประจำปี 2552 ของสภาวิจัยแห่งชาติ รางวัลชมเชย ด้านการแพทย์และสาธารณสุข ผลงานเรื่อง “ชุดสำเร็จรูปการตรวจหาฮีโมโกลบินอี” โดย ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อรรถัย ตั้งวรสิทธิชัย, ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุรพล ตั้งวรสิทธิชัย (สาขาวิทยาศาสตร์การแพทย์)
- รับรางวัลชนะเลิศ ประเภท นักวิจัยดีเด่นที่มีจำนวนครั้งของการอ้างอิงมากที่สุด คณะสหเวชศาสตร์ ปีการศึกษา 2554
- ใบประกาศเกียรติคุณ รางวัลบุคลากรที่มีการนำผลจากการออกให้บริการเคลื่อนที่เพื่อพัฒนาสุขภาพและอาชีพประชาชนมาปรับใช้ในการเรียนการสอนหรือการวิจัย ประจำปี 2550 จากหน่วยบริการเคลื่อนที่เพื่อพัฒนาสุขภาพและอาชีพประชาชน มหาวิทยาลัยนเรศวร ณ วันที่ 30 มกราคม 2551
- บุคคลากรสายวิชาการดีเด่น ประจำปี 2556 ของมหาวิทยาลัยนเรศวร