



บทความพินิจวิชาการ ออนไลน์ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

บทบาทของอนุมูลอิสระในโรคเบาหวาน Role of free radicals in diabetes mellitus

นุชจิรา พงศ์นิมิตประเสริฐ

ภาควิชาเภสัชวิทยาและพิษวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขต
พระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

Corresponding author: pongnimit_n@su.ac.th

Nushjira Pongnimitprasert

Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy,
Silpakorn University, Sanamchandra Palace, Nakhon Pathom

Corresponding author: pongnimit_n@su.ac.th

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. ทราบถึงชนิดของโรคเบาหวานและภาวะแทรกซ้อน
2. ทราบถึงบทบาทของอนุมูลอิสระและการเกิดโรคเบาหวาน

บทคัดย่อ

อนุมูลอิสระประกอบด้วย reactive oxygen species (ROS) ซึ่งจะทำปฏิกิริยากับสารชีวโมเลกุลส่งผลให้เกิดความเสียหายแก่องค์ประกอบต่างๆ ของเซลล์ในร่างกาย การสร้างอนุมูลอิสระจำนวนมากจะก่อให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์ ซึ่งพบได้ในผู้ป่วยโรคเบาหวานโดยเป็น heterogeneous metabolic disorder มีความผิดปกติเรื้อรังที่มีลักษณะในการบกพร่องและการเสียสมดุลของเมตาบอลิซึมของกลูโคส โปรตีนและไขมันอันเนื่องมาจากมีความบกพร่องในการหลั่งอินซูลินหรือเกิดการดื้อต่ออินซูลิน หรือทั้งสองอย่าง ซึ่งมีลักษณะน้ำตาลในเลือดสูงในระยะยาวจะมีผลในการทำลายหลอดเลือด ทำลายระบบประสาทส่วนปลาย ถ้าหากไม่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม อาจนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งเป็นผลจากการมีภาวะดื้ออินซูลิน ร่วมกับความบกพร่องในการผลิตอินซูลินที่เหมาะสม โดยการผลิต ROS ภายในเซลล์ที่มากเกินไปจนเกิดภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน (oxidative stress) ส่งผลให้เกิด protein oxidation, membrane lipid peroxidation และการทำลายดีเอ็นเอ รวมทั้งการทำให้เสียกระบวนการลอกรหัสของยีน β -cell

คำสำคัญ: อนุมูลอิสระ, ภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน, โรคเบาหวาน

Abstract

Free radicals contain reactive oxygen species (ROS), which interacts with biomolecules resulting in damage to the composition that of the cells in the body. The production of many free radicals will cause cell injury, which found in people with diabetes heterogeneous metabolic disorder. It is a chronic disorder characterized by impaired and imbalance of glucose metabolism, proteins and lipids due to insufficient insulin secretion or insulin resistance or both which are characterized by hyperglycemia. In the long run, it will have a damaging effect on blood vessels and injury the peripheral nervous system. If this disease is not properly treated can lead to serious complications. Especially, type 2 diabetes is a result of insulin resistance and a deficiency in the production of proper insulin. Excessive production of ROS inside cells results in oxidative stress, which leading to protein oxidation, membrane lipid peroxidation and DNA damage, including the loss of fundamental β -cells gene transcription.

Keywords: free radicals, oxidative stress, Diabetes millitus

บทนำ

อนุมูลอิสระ

อนุมูลอิสระเป็นโมเลกุลที่มีอิเล็กตรอนโดดเดี่ยวหนึ่งอิเล็กตรอนหรือสองอิเล็กตรอน จึงมีความว่องไวในการเข้าทำปฏิกิริยา โดยรับอิเล็กตรอนจากสารอื่นๆ โกล่เคียงส่งผลให้ตนเองเสถียรขึ้น ทำให้สารอื่นที่สูญเสียหรือรับอิเล็กตรอนจะกลายเป็นอนุมูลอิสระตัวใหม่และจะเข้าทำปฏิกิริยากับสารอื่นต่อไปเป็นปฏิกิริยาลูกโซ่ ในขณะที่เดียวกันก็ชักนำสารที่ให้อิเล็กตรอนมีอิเล็กตรอนไม่ครบจนอาจกลายเป็นสารที่มีความรุนแรงและอาจทำอันตรายต่อส่วนประกอบของเซลล์ เช่น โปรตีน ไขมัน คาร์โบไฮเดรต หรือ DNA ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างหรือเสียหายที่การทำงาน อนุมูลอิสระมีได้ทั้ง radicals และ non-radicals ซึ่งแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ reactive oxygen species (ROS) และ reactive nitrogen species (RNS) ในการหายใจระดับเซลล์ของ mitochondrial respiratory chain จะมีการผลิต ROS รวมทั้ง ROS ยังได้จากแหล่งอื่นๆ ได้แก่ โอโซน รังสีอัลตราไวโอเล็ต เมตาบอลิซึมของยาและสาร xenobiotics ปฏิกิริยาออกซิเดชันจะถูกเร่งโดย NADPH oxidase, xanthine oxidase หรือ L-amino-acid-oxidase นอกจากนี้ ROS ยังถูกผลิตจากปฏิกิริยาอนุมูลอิสระที่ถูกเร่งโดยโลหะ เช่น fenton reaction ROS จะมีทั้งอนุมูลอิสระและโมเลกุลที่ไม่ใช่อนุมูลอิสระ เช่น hydroxyl radical (OH^\bullet), superoxide radical anion ($\text{O}_2^{\bullet-}$), hydroperoxyl radical (HO_2^\bullet), singlet oxygen ($^1\text{O}_2$), hydrogen peroxide (H_2O_2),

hypochlorous acid (HOCl), peroxyntous acid (HONO₂) และ hypothiocyanoic acid (HOSCN) โดยที่ OH[•] จะเป็นอันตรายมากที่สุดและมีความว่องไวในการเกิดปฏิกิริยามากที่สุดสำหรับ RNS ที่เกิดในภาวะขาดออกซิเจนหรือ hypoxia ทำให้การหายใจระดับเซลล์จะผลิต nitric oxide radical (NO[•]), peroxyntite (ONOO⁻) และ nitrogen dioxide radical (NO₂[•]) ดังตารางที่ 1¹

ตารางที่ 1 ตัวอย่างของ ROS และ RNS โดยแบ่งประเภทตามโมเลกุลที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน¹

Reactive oxygen species			
Free radicals	Formula	Non-radicals	Formula
Oxygen radical	O ₂ [•]	Singlet oxygen	¹ O ₂
Superoxide radical	O ₂ ^{•-}	Hydrogen peroxide	H ₂ O ₂
Hydroxyl radical	OH [•]	Ozone	O ₃
Hydroperoxyl radical	HO ₂ [•]	Hypochlorous acid	HOCl
Peroxyl radical	RO ₂ [•]	Hypobromous acid	HOBr
Alkoxy radical	RO [•]		
Reactive nitrogen species			
Nitric oxide radicals	NO [•]	Nitrous oxide	HNO ₂
Nitrogen dioxide radical	NO ₂ [•]	Peroxyntite	ONOO ⁻
		Peroxyntous acid	ONOOH

โดยส่วนใหญ่อนุมูลอิสระจะมีความไม่คงตัวและไวต่อการทำปฏิกิริยา ROS สามารถทำปฏิกิริยากับสารชีวโมเลกุลต่างๆ ส่งผลให้เกิดความเสียหายแก่องค์ประกอบต่างๆ ของเซลล์ในร่างกาย เช่น ทำลายโครงสร้าง DNA การเปลี่ยนแปลงสภาพโปรตีนรวมทั้งไขมันของเยื่อหุ้มเซลล์ การสร้างพันธะ covalent กับโปรตีนหรือเอนไซม์บางชนิดทำให้การทำงานของโปรตีนหรือเอนไซม์นั้นผิดปกติ การสร้างอนุมูลอิสระจำนวนมากจะก่อให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์ ซึ่งเป็นกลไกสำคัญที่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพต่างๆ การเกิดอนุมูลอิสระเป็นกระบวนการที่ประกอบด้วยปฏิกิริยาทางสรีระมากมาย สิ่งมีชีวิตจะกระทำกับโมเลกุลเหล่านี้เพื่อให้การทำงานเป็นปกติ อนุมูลอิสระจะถูกกำจัดโดยสารต้านอนุมูลอิสระ เช่น วิตามินอี วิตามินซี carotenoids, flavonoids และเอนไซม์ เช่น peroxide dismutase (SOD), glutathione peroxide (GPx) หรือ catalase (CAT) ซึ่งจะเปลี่ยน reactive species ให้เป็นสารประกอบที่มี

ความเสถียรมากขึ้น ในกรณีมีการเสียสมดุลของการผลิตอนุมูลอิสระมากเกินไปทั้ง ROS และ RNS ซึ่งเกินความสามารถของสารต้านอนุมูลอิสระหรือเอนไซม์ไม่สามารถขับอนุมูลอิสระที่มีเป็นจำนวนมากได้ ทำให้เกิดภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน โดยแบ่งออกได้เป็นแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรัง โดยเฉพาะแบบเรื้อรังนำไปสู่การเกิดโรคหลายชนิดรวมทั้งโรคเบาหวาน¹

โรคเบาหวาน

โรคเบาหวานเป็น heterogeneous metabolic disorder มีความผิดปกติเรื้อรังที่มีลักษณะในการบกพร่องและการเสียสมดุลของเมตาบอลิซึมของกลูโคส โปรตีนและไขมันอันเนื่องมาจากมีความผิดปกติในการหลั่งอินซูลิน (β -cells dysfunction) หรือเกิดการดื้อต่ออินซูลิน หรือทั้งสองอย่าง ซึ่งมีลักษณะภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia)^{2,3} โดยปกติน้ำตาลจะเข้าสู่เซลล์ร่างกายเพื่อใช้เป็นพลังงานภายใต้การควบคุมของฮอร์โมนอินซูลินในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานอินซูลินจะไม่สามารถทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพ ผลที่เกิดขึ้นทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นมา ในระยะยาวจะมีผลในการทำลายหลอดเลือด ทำลายระบบประสาทส่วนปลาย ถ้าหากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมอาจนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงได้ แบ่งเป็น^{4,5}

โรคเบาหวานชนิดที่ 1 (Type 1 diabetes mellitus, T1DM) เป็นการทำลาย β -cells ที่ตับอ่อนโดยผลของ autoimmune นำไปสู่การขาดอินซูลิน ส่วนใหญ่พบในคนอายุน้อย รูปร่างไม่อ้วน มีอาการปัสสาวะมาก กระหายน้ำ ตื่นน้ำมาก อ่อนเพลีย น้ำหนักลด อาจจะมีเกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็วและรุนแรง (มักพบในวัยเด็ก) ซึ่งในบางกรณีพบภาวะเลือดเป็นกรดจากสารคีโตน (ketoacidosis) เป็นอาการแสดงแรกของโรค หรือมีการดำเนินโรคช้าๆ จากระดับน้ำตาลที่สูงปานกลางแล้วเกิดภาวะ ketoacidosis เมื่อมีการติดเชื้อหรือสิ่งกระตุ้นชนิดอื่นซึ่งมักจะพบการดำเนินโรคในกรณีหลังนี้ในผู้ใหญ่ การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สนับสนุนคือพบระดับ ซี-เปปไทด์ (C-peptide) ในเลือดต่ำหรือวัดไม่ได้เลย และ/หรือ ตรวจพบปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันต่อส่วนของเซลล์ไอส์เล็ต ได้แก่ islet cell autoantibody, antibody ต่ออินซูลิน, GAD65, tyrosine phosphatases IA-2 and IA-2 β และ ZnT8 (zinc transporter 8)^{2,6,7}

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 diabetes mellitus, T2DM) เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดในคนไทย พบประมาณร้อยละ 95 ของผู้ป่วยเบาหวานทั้งหมดเป็นผลจากการมีภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) ร่วมกับความบกพร่องในการผลิตอินซูลินที่เหมาะสม (relative insulin deficiency) มักพบในคนอายุ 30 ปีขึ้นไป รูปร่างท้วมหรืออ้วน และเกี่ยวข้องกับความดันโลหิตสูงและภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ อาจไม่มีอาการผิดปกติหรืออาจมีอาการของโรคเบาหวานได้ อาการมักไม่รุนแรงและค่อยเป็นค่อยไป มักมีประวัติโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในพ่อ แม่ หรือ พี่ น้อง โดยที่ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานชนิดนี้พบมากเมื่อมีอายุสูงขึ้น มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น การขาดการออกกำลังกาย^{2,6,7}

การเป็นโรคเบาหวานระยะเวลานาน จะส่งผลให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคแทรกซ้อน โดยประเภทของโรคแทรกซ้อนเรื้อรังของโรคเบาหวาน แบ่งเป็น

1. แบ่งตามอวัยวะที่เกิดโรค เช่น ภาวะไตวาย, ตามัวจนกระทั่งตาบอด, เส้นประสาทเส้นประสาทพิกการ, ต้อกระจกและภาวะหลอดเลือดใหญ่แข็งตัว (atherosclerosis) ที่บริเวณแขนขา ซึ่งทำให้เกิดอาการปวดเวลาเดิน (claudication) เนื้อตายจากหลอดเลือดอุดตัน (gangrene) รวมทั้งที่หลอดเลือดหัวใจโคโรนารี ทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease)

2. แบ่งตามกลไกการเกิดโรค คือ

2.1. การเปลี่ยนแปลงที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่หลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular) เช่น ภาวะไตวาย, ภาวะจอรับภาพ (retina) เปลี่ยนแปลง (retinopathy), ภาวะเส้นประสาทอักเสบชนิดที่เกิดที่เส้นประสาทเส้นเดียว (mononeuropathy)

2.2. การเปลี่ยนแปลงที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่หลอดเลือดขนาดใหญ่ (macrovascular) เช่น หลอดเลือดใหญ่แข็งตัวที่บริเวณแขนขา และกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด เป็นต้น

2.3. การเปลี่ยนแปลงเกิดจากสาเหตุอื่น เช่น การเกิดต้อกระจก, การเกิดเส้นประสาทเสื่อมชนิดที่เกิดในเส้นประสาทหลายเส้น (polyneuropathy) ⁸

บทบาทของอนุมูลอิสระต่อโรคเบาหวาน

การเสียสมดุลระหว่างอนุมูลอิสระและสารต้านอนุมูลอิสระจะทำให้เกิดภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน โดยได้รับการยืนยันว่าภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันมีบทบาทสำคัญต่อการเกิดโรคและความก้าวหน้าในการดำเนินไปของโรคเบาหวาน มีหลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่าภาวะน้ำตาลในเลือดสูงเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน การเกิดสภาวะ pro-oxidant ในโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อาจเกิดจากการผลิต ROS ภายในเซลล์ที่มากเกินไป ที่ได้มาจากแหล่งต่างๆ เช่น glycation reaction การเพิ่มของ glycolytic flux และ pyruvate feeding เข้าไปใน tricarboxylic acid (TCA) cycle ส่งผลให้เกิด protein oxidation, membrane lipid peroxidation และการทำลายดีเอ็นเอ รวมทั้งการทำให้เสียกระบวนการลอกกรหัสของยีน β -cells ^{9, 10}

ภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันเป็นปัจจัยเสี่ยงหลักในการดำเนินไปของโรคเบาหวาน มีปัจจัยเสี่ยงมากมายไม่ว่าจะเป็น ความอ้วน อายุที่มากขึ้น พฤติกรรมการกิน ที่จะไปเสริมภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน ที่จะไปเปลี่ยน insulin sensitivity ในการเพิ่มการดื้อต่ออินซูลินหรือเกิด glucose tolerance เสียไป ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงเป็นสาเหตุให้เพิ่ม oxidative stress markers เช่น การเกิด lipid peroxidation ที่เยื่อหุ้มเซลล์ นอกจากนี้ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ยังชักนำให้เกิดภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันด้วยกลไกหลายกลไก ประกอบกับภาวะน้ำตาลในเลือดสูงจะกระตุ้นให้เกิดการสร้าง ROS จากหลายๆ แหล่งด้วยกัน

ได้แก่ oxidative phosphorylation โดยที่ภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันจะสัมพันธ์กับการบกพร่องในภาวะนี้นำไปสู่การเพิ่มการสะสมของ triglyceride ในเซลล์ภายในกล้ามเนื้อและตับ ก่อให้เกิดการดื้อต่ออินซูลิน, glucose autooxidation จะนำไปสู่การผลิตอนุมูลอิสระ, NAD(P)H oxidase ซึ่งเป็นแหล่งของการเกิด ROS ในเบาหวาน, lipoxygenase จะทำให้เกิด ROS ทางอ้อมโดยการส่งเสริมให้เกิดการสร้างตัวกลางของการเกิดการอักเสบ, cytochromes P450 monooxygenases และ nitric oxide synthase (NOS) ซึ่งเป็นตัวก็ให้เกิด $O_2^{\bullet-}$ 7,11,12

มีสมมติฐานที่บ่งบอกว่าภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันนำไปสู่การดื้อต่ออินซูลิน มีความผิดปกติของ β -cells เกิด impaired glucose tolerance (IGT) **ซึ่งเป็นค่าความทนต่อน้ำตาลบกพร่องเมื่อระดับน้ำตาลในเลือด ที่ 2 ชั่วโมง (มีค่าระหว่าง 140-199 มก./ดล.)** มากไปกว่านั้นภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันยังเกี่ยวข้องในการเป็นสาเหตุของภาวะแทรกซ้อนกับหลอดเลือดขนาดเล็กและหลอดเลือดขนาดใหญ่ในโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีกลไกที่เกี่ยวข้องกับการทำลายหลอดเลือดอันเนื่องมาจากผลของกลูโคส ดังนี้

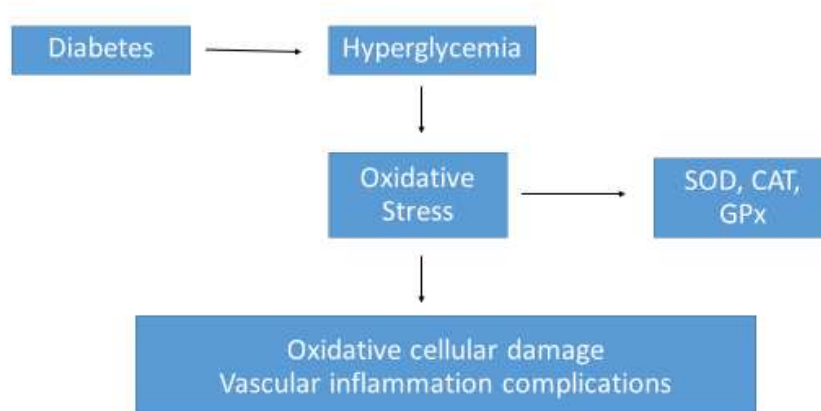
- การเพิ่ม polyol pathway flux
- การเพิ่ม advanced glycation end-product (AGE)
- การกระตุ้น protein kinase (PKC) isoform, sorbitol, cytokines และ prostanoids
- การเพิ่ม hexosamine pathway flux

$O_2^{\bullet-}$ เป็นสาเหตุนำไปสู่หลาย pathway ที่ก่อให้เกิดการทำลายอันส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนในหลอดเลือดขนาดเล็กและหลอดเลือดขนาดใหญ่ของโรคเบาหวาน ซึ่งจะไปเร่งการเกิด AGE, polyol pathway และ phospholipase C (PLC) $O_2^{\bullet-}$ และ H_2O_2 กระตุ้น stress-related signaling mechanisms เช่น nuclear factor kappa B (NF- κ B), mitogen activated protein kinase (p38-MAPK) และ janus kinase signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT) ส่งผลต่อ vascular smooth muscle cell (VSMC) เกิดการโยกย้ายและเพิ่มจำนวน H_2O_2 ทำให้เกิด apoptosis และพยาธิสภาพของ angiogenesis ใน endothelial cells นอกจากนี้ pathway ที่จำเพาะต่อการดื้อต่ออินซูลินยังส่งผลให้ลดการผลิต endothelial cells ของ anti-atherogenic molecule และ nitric oxide นอกจากนี้ได้มีรายงานว่าเอนไซม์ kinase ที่ไวต่อภาวะความเครียดยังเกี่ยวข้องกับภาวะดื้อต่ออินซูลินที่ถูกกระทำโดย insulin receptor substrate (IRS) รวมทั้ง isozymes มากมายของ protein kinase C เช่น PKC β , PKC γ และ inhibitor kinase beta NF- κ B (IKK β -NF κ B) เมื่อมีการกระตุ้น kinases เหล่านี้จะถูก phosphorylate หลายเป้าหมายรวมทั้ง insulin receptors และ IRS proteins เช่น IRS-1 และ IRS-2 ภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันจะกระตุ้น serine kinases โดยกลไกระดับโมเลกุลต่างๆ ส่งผลให้เกิด phosphorylation ของ serine ใน IRS ซึ่งจะไปชักนำให้ดื้อต่ออินซูลินโดยการที่ทำให้เสียการส่งสัญญาณของอินซูลินอันเป็นผลจาก ROS ซึ่งถูกชักนำโดย IRS serine/threonine phosphorylation ส่งผลรบกวนการกระจายตัว

อีกครั้งในระดับเซลล์ขององค์ประกอบในการส่งสัญญาณของอินซูลิน ผลดังกล่าวจะส่งผล ดังนี้ 1) ลดฤทธิ์ของสารที่ทำให้หลอดเลือดขยายตัว ได้แก่ nitric oxide 2) ลดฤทธิ์ของสารที่ทำให้หลอดเลือดหดตัว ได้แก่ angiotensin II และ endothelin-1 และ 3) ทำให้เกิดการบกพร่องทาง permeability factors ได้แก่ vascular endothelial growth factor (VEGF) ความผิดปกติทางคุณภาพและปริมาณของ extracellular matrix จะเสริมให้เกิดการเพิ่มแบบผันกลับได้ใน vascular permeability การเกิดการสูญเสีย microvascular cell จะขึ้นกับเวลาที่เป็นผลของ programmed cell death และ progressive capillary occlusion โดยที่การเกิดของทั้งสองสภาวะเป็นผลเนื่องจาก extracellular matrix และการผลิตที่มากเกินไปที่ถูกชักนำโดย growth factors เช่น transforming growth factor- β (TGF- β) และการสะสมของโปรตีนในพลาสมา^{3, 13, 14}

ภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน มีความสำคัญต่อการพัฒนาของภาวะแทรกซ้อนในโรคเบาหวาน พบว่า endothelial cells สามารถควบคุมระดับกลูโคสภายในเซลล์และภาวะน้ำตาลในเลือดสูงจะชักนำให้ผลิต O_2^{\bullet} โดยไมโทคอนเดรียเป็นจำนวนมากใน microvasculature ส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อน ดังนี้ (รูปที่ 1)

- diabetic retinopathy เป็นภาวะแทรกซ้อนอันหนึ่งในโรคเบาหวาน มีการตายของ retinal capillary ก่อนที่จะมีการพัฒนาไปเป็นแผลที่มีลักษณะของการเป็น retinopathy
- diabetic nephropathy โดยผลต่อหลอดเลือดที่ไต ซึ่งถือเป็น microvascular complication ที่สำคัญของโรคเบาหวาน โดยที่ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงจะเพิ่มการผลิต H_2O_2 ที่ mesangial cells และเกิด lipid peroxidation ของ glomerular mesangial cells นั่นคือภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ชักนำให้เกิดการกระตุ้นให้มีการผลิต secondary mediators เช่น protein kinase C, mitogen-activated protein (MAP) kinases และ cytokines อันเป็นผลจากภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันชักนำให้เกิดการบาดเจ็บที่ไต โดยที่ cytokines เช่น IL-1 จะชักนำให้เกิดการสร้าง prostaglandin E2 ใน mesangial cells ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง glomerular hemodynamics ส่วน IL-6 จะไปเพิ่ม extracellular matrix ส่งผลต่อ vascular permeability diabetic nephropathy พบว่าภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ทำให้เกิดการทำลายเซลล์ประสาทผ่านทางการเพิ่มขึ้นของภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันเกิดการเปลี่ยนแปลงใน glial cells
- โรคหลอดเลือดและหัวใจ (cardiovascular diseases) โดยที่ภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันจะมีบทบาทให้เกิดหลอดเลือดแดงแข็งและเป็นสาเหตุให้เกิดออกซิเดชันของ low density lipoprotein (LDL) โดยมีการเพิ่มขึ้นของ autoantibodies ทั้ง oxidized LDL และ glycated LDL^{15, 5}



ภาพที่ 1 ผลของภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันต่อโรคเบาหวาน

สารต้านอนุมูลอิสระ

การสัมผัสกับอนุมูลอิสระจากแหล่งต่างๆ นำไปสู่การเกิดภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน ส่งผลต่อการเกิดโรคเบาหวาน ดังนั้นทำให้สิ่งมีชีวิตพัฒนากลไกการป้องกันตนเอง (defence mechanisms) ซึ่งเกี่ยวข้องกับ preventive mechanisms, repair mechanisms, physical defences และสารต้านอนุมูลอิสระ ซึ่งเป็นสารที่ช่วยป้องกันหรือชะลอการเกิด ROS ที่จะส่งผลต่อการเกิดภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน สารต้านอนุมูลอิสระจะช่วยป้องกัน β -cells ต่อภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันที่จะไปชักนำให้เกิด apoptosis และช่วยรักษาการทำงานของ β -cells ให้เป็นปกติ ได้มีข้อมูลจากการศึกษาแสดงให้เห็นว่าสารต้านอนุมูลอิสระช่วยลดภาวะแทรกซ้อนของเบาหวานได้และทำให้ความไวของอินซูลินฟื้นกลับมาในส่วนของ enzymatic antioxidant defences รวมถึง SOD, GPx และ CAT โดยที่ SOD จะเร่งการเปลี่ยน $O_2^{\bullet-}$ ไปเป็น H_2O_2 และ O_2 มีอยู่ 3 รูปแบบด้วยกัน คือ cytosolic (Cu, Zn-SOD), mitochondrial (Mn-SOD) และ extracellular (EC-SOD) ในกรณีของ CAT ถ้าปริมาณพร่องลง จะทำให้ β -cells ที่มีไมโทคอนเดรียจำนวนมากเกิดภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันนำไปสู่การทำหน้าที่ที่ผิดปกติของ β -cells และเกิดเบาหวานในที่สุด ดังนั้นการลดลงของ enzymatic antioxidants จะทำให้ภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันเพิ่มมากขึ้น จนส่งผลต่อการเกิดโรคเบาหวาน สำหรับ non-enzymatic antioxidants ได้แก่ ascorbic acid (วิตามินซี -vitamin C), α -tocopherol (วิตามินอี -vitamin E), glutathione (GSH), carotenoids, flavonoids สำหรับวิตามินอีจะช่วยป้องกันเซลล์จากการบาดเจ็บที่เกิดจากออกซิเดชันโดยการที่มันจะไปมีบทบาทสำคัญในการควบคุมภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ได้มีการศึกษาพบว่า การให้วิตามินอีในสัตว์ทดลองที่เป็นเบาหวานจะช่วยลดระดับ lipid peroxide

ของตับ ในกรณีของวิตามินซีซึ่งเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่มีอนุภาพมาก มันจะทำการเปลี่ยน Vitamin E free radicals ให้เป็นวิตามินอี โดยหน้าที่ที่สำคัญของวิตามินซีคือ key chain-breaking antioxidants จากการทดลองให้วิตามินซีขนาด 500 มก. หรือ 1000 มก. กับผู้ป่วยเบาหวานทุกวันเป็นเวลาหกสัปดาห์ พบว่าวิตามินซี 1000 มก. จะช่วยลดระดับน้ำตาลในเลือดและไขมันได้ดี ดังนั้นการได้รับสารต้านอนุมูลอิสระในระดับสูงน่าจะสามารถลดพัฒนาอาการของโรคเบาหวาน รวมทั้งช่วยชะลอการเกิดและการเพิ่มความรุนแรงของโรคได้ แม้ว่า จะไม่สามารถรักษาโรคนี้ให้หายขาดก็ตาม การได้รับสารต้านอนุมูลอิสระจึงเป็นสิ่งช่วยในการป้องกันเซลล์ได้อย่างดี^{16, 17, 18, 19}

บทสรุป

อนุมูลอิสระจากกระบวนการต่างๆ ในการดำเนินชีวิต จะส่งผลให้เกิดภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชั่น ซึ่งจะเป็นสาเหตุของการเกิดโรคมามากมาย โดยมีการเสียสมดุลอันเนื่องจากผลิตอนุมูลอิสระที่มากเกินไปเกินความสามารถของสารต้านอนุมูลอิสระจะกำจัดได้ ถือเป็นปัจจัยสำคัญในพยาธิสภาพของการเกิดโรคเบาหวาน โดยมีการพัฒนาของการดื้อต่ออินซูลิน เสียการทำงานของ β -cell มีความบกพร่องในการหลั่งอินซูลินทำให้มีระดับน้ำตาลในเลือดสูง ภาวะดังกล่าวส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนตามมา บทบาทของภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชั่นต่อโรคเบาหวาน การมี ROS ที่มากเกินไปส่งผลให้เกิด protein oxidation, membrane lipid peroxidation และการทำลายดีเอ็นเอ รวมทั้งการทำให้เสียกระบวนการออกฤทธิ์ของยีน โดยสารต้านอนุมูลอิสระจะช่วยชะลอการดำเนินของโรคเบาหวาน รวมทั้งช่วยชะลอการเกิดและชะลอการเพิ่มความรุนแรงของโรคได้

เอกสารอ้างอิง

1. นุชจิรา พงศ์นิมิตประเสริฐ. อนุมูลอิสระและโรคอัลไซเมอร์. วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2563;15(3):216-221.
2. Ahmed RG. Evolutionary interactions between diabetes and development. Diabetes Res Clin Pract 2011;92:153-167.
3. Banerjee M, Vats P. Reactive metabolites and antioxidant gene polymorphisms in Type 2 diabetes mellitus. Redox Biol. 2014;2:170-177.
4. ประจักษ์ เทิกขุนทด. แนวทางการดูแลผู้ป่วยเบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคไตเรื้อรัง คป สอ.ส่องดาว 2561.2561:1-58.
5. Rahimi R, Nikfar S, Larijani B, Abdollahi M. A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. Biomed Pharmacother. 2005;59:365-373.

6. ชีรพล โต้พันทานนท์. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2560. ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์, สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ในพระราชูปถัมภ์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี, สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย, สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข, สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. 2017:1-42.
7. Mazumder PM, Rathinavelusamy P, Sasmal D. Role of antioxidants in phytomedicine with special reference to antidiabetic herbs. *Asian Pac J Trop Dis.* 2012:S969-S970.
8. วาสนา ลือประสิทธิ์กุลและวิทยา ศรีตามา. กลไกการเกิดภาวะแทรกซ้อนเรื้อรังของโรคเบาหวาน. *จุฬาลงกรณ์เวชสาร* 2529;30(11):1125-1135.
9. Novelli M, Canistro D, Martano M, et al. Anti-diabetic properties of a non-conventional radical scavenger, as compared to pioglitazone and exendin-4, in streptozotocin-nicotinamide diabetic mice. *Eur J Pharmacol.* 2014;729:37-44.
10. Stephens JW, Khanolkar MP, Bain SC. The biological relevance and measurement of plasma markers of oxidative stress in diabetes and cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2009;202:321-329.
11. Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radic Biol Med.* 2011;50:567-575.
12. Wiernsperger NF. Oxidative stress as a therapeutic target in diabetes: revisiting the controversy. *Diabetes Metab.* 2003;29:579-585.
13. Colomeu TC, Figueiredo D, Schumacher NSG. Antioxidant and anti-diabetic potential of *Passiflora alata* Curtis aqueous leaves extract in type 1 diabetes mellitus (NOD-mice). *Int Immunopharmacol.* 2014;18:106-115.
14. Jain SK, Vie RM, Bocchini Jr JA. Hyperketonemia (ketosis), oxidative stress and type 1 diabetes. *Pathophysiology.* 2006;13:163-170.
15. Henriksen EJ, Diamond-Stanic MK, Marchionne EM. Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med.* 2011;51:993-999.
16. Valko M, Leibfriz D, Moncol J, Cronin M, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell B.* 2007;39:44-84.
17. Rajendiran D, Packirisamy S, Gunasekaran K. A review on role of antioxidants in diabetes. *Asian J Pharm Clin Res.* 2018;11(2):48-53.

18. Ullaha A, Khana A, Khan I. Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review. Saudi Pharm J. 2016;24:457-553.
19. Lubrano V, Balzan S. Enzymatic antioxidant system in vascular inflammation and coronary artery disease. World J Exp Med. 2015;5(4): 218-224.