Review Article

# ผลกระทบของระบบต้านอนุมูลอิสระและภาวะเครียดออกซิเดชั่นต่อพัฒนาการของภาวะเบาหวาน

ทินกร เหล่าออง[1], กนกวรรณ จารุกำจร[2]*, วรัญญา จตุพรประเสริฐ[3]

## บทคัดย่อ

**ผลกระทบของระบบต้านอนุมูลอิสระและภาวะเครียดออกซิเดชั่นต่อพัฒนาการของภาวะเบาหวาน**
ทินกร เหล่าออง[1], กนกวรรณ จารุกำจร[2,*], วรัญญา จตุพรประเสริฐ[3]
ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2556; 9(1) : 1-14

โรคเบาหวาน (Diabetes mellitus) เป็นโรคที่ส่งผลให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชั่นจากอนุมูลอิสระที่เพิ่มมากขึ้น ซึ่งเป็นอันตรายต่อเซลล์และเนื้อเยื่อของร่างกาย ดังนั้นร่างกายจึงมีกลไกการตอบสนองเพื่อกำจัดอนุมูลอิสระเหล่านี้อย่างเป็นระบบเรียกว่า ระบบต้านอนุมูลอิสระ อันประกอบด้วยระบบเอนไซม์และไม่ใช่เอนไซม์ ภาวะของโรคเบาหวานทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์และสมรรถนะของเอนไซม์ในระบบการต้านอนุมูลอิสระ ได้แก่ เอนไซม์ซุปเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเตส (SOD), คะตาเลส (CAT) และกลูตาไทโอนเปอร์ออกซิเดส (GPx) เป็นต้น การศึกษาจำนวนมากสนับสนุนการเปลี่ยนแปลงของยีนและระดับเอนไซม์เหล่านี้ในหนูทดลองที่ถูกชักนำภาวะเบาหวานหรือผู้ป่วยเบาหวานที่อาจมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นหรือลดลง แต่ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าภาวะเบาหวานจะชักนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบต้านอนุมูลอิสระและภาวะเครียดออกซิเดชั่นไปในทิศทางใด โดยแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงที่แตกต่างกันเกิดเนื่องมาจากปัจจัยต่างๆ อาทิ ลักษณะของโรคเบาหวานชนิดที่ 1 หรือชนิดที่ 2 ระยะเวลาการพัฒนาของโรค เพศ อายุ การตอบสนองของเซลล์หรือเนื้อเยื่อต่อภาวะของโรคในระยะต่างๆ หรือในหนูทดลองยังพบว่า สายพันธุ์ของหนูที่แตกต่างกันจะส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของยีนและเอนไซม์ต่างๆ ที่แตกต่างกันด้วย ข้อมูลเหล่านี้มีความจำเป็นและสำคัญอย่างยิ่งสำหรับการศึกษาเกี่ยวกับโรคเบาหวาน อันจะทำให้เข้าใจและสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นได้ หรือสามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ความรุนแรงและการพัฒนาของโรค ตลอดจนมีประโยชน์ในการค้นคว้าและวิจัยเพื่อการรักษาโรคเบาหวานต่อไปในอนาคต

**คำสำคัญ:** โรคเบาหวาน, ภาวะเครียดออกซิเดชั่น, ซุปเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเตส, คะตาเลส, กลูตาไทโอนเปอร์ออกซิเดส

---

[1] นักศึกษาปริญญาโท หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเภสัชเคมีและผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จ. ขอนแก่น

[2] ปร.ด. (เภสัชศาสตร์) รองศาสตราจารย์ สาขาวิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จ. ขอนแก่น

[3] ปร.ด. (วิจัยและพัฒนาเภสัชภัณฑ์) อาจารย์ สาขาวิชาปรีคลินิก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม จ. มหาสารคาม

* **ติดต่อผู้นิพนธ์:** โทร 043-202378 โทรสาร 043-202305 อีเมล kanok_ja@kku.ac.th

## Abstract

**Impacts of Antioxidative System and Oxidative Stress on Progression of Diabetic Mellitus**

Thinnakorn Lao-ong[1], Kanokwan Jarukamjorn[2]*, Waranya Chatuphonprasert[3]

IJPS, 2013; 9(1) : 1-14

Diabetes mellitus (DM) is a disorder associated with an increase of both oxidative stress and free radicals, and subsequently damage to cells and tissues. Normally, the body has defense systems for scavenging free radicals and decreasing oxidative stress. The antioxidative systems consist of both enzymatic and non-enzymatic systems. The enzymatic system, particularly, plays an important role in free radical scavenging. Therefore, alterations of genes and enzymes related antioxidants such as superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPx) are present in DM. Many studies have shown that expression of genes and activities of enzymes related antioxidants in diabetes patients and diabetes induced mice/rat are positively or negatively modified. However, at present, there is no strong evidence supporting how diabetes mellitus influences the antioxidative system and oxidative stress. These modifications depend on type of diabetes, developmental duration of diabetes, gender, age and the responses of cells and tissues against the disease stages. The different type and varieties of diabetes induced mice/rat strains also lead to different results. Therefore, understanding the regulatory mechanism of these genes and enzymes involved enzymatic system of antioxidation are necessary and important for future investigation and treatment of diabetes.

**Keyword:** Diabetes mellitus**,** Oxidative stress**,** Superoxide dismutase, Catalase, Glutathione peroxidase

[1] Master Degree student in Pharmaceutical Chemistry and Natural Products Program, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand.

[2] Ph.D. (Pharmaceutical Sciences), Associate Professor, Academic Office for Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand.

[3] Ph.D. (Research and Development in Pharmaceutic), Lecturer, Department of Pre-clinic, Faculty of Medicine, Mahasarakham University, Mahasarakham, Thailand.

* **Corresponding author:** Kanokwan Jarukamjorn, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand. 40002 Tel: +66-43-202378. Fax: +66-43-202305. E-mail: kanok_ja@kku.ac.th

## 1. บทนำ

การเปลี่ยนแปลงทางเศรษฐกิจและสังคมที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วในปัจจุบัน ส่งผลให้แนวคิดและพฤติกรรมของมนุษย์เปลี่ยนแปลงตามไปด้วย วิถีการดำเนินชีวิตที่ต้องแข่งขันกับเวลาเพื่อให้ทันต่อสถานการณ์ต่างๆ อยู่ตลอดเวลา ทำให้มนุษย์ขาดการดูแลสุขภาพ กอปรกับสภาวะแวดล้อมที่เปลี่ยนแปลงไป ทำให้เกิดมลพิษและเพิ่มอุบัติการณ์ของโรคต่างๆ มากมาย ที่บั่นทอนคุณภาพชีวิตของมนุษย์ ในบรรดาโรคที่เกิดขึ้นอย่างมากมายในปัจจุบัน โรคเบาหวานถูกจัดว่าเป็นโรคที่บั่นทอนคุณภาพชีวิตและคร่าชีวิตของมนุษย์ที่สำคัญโรคหนึ่ง ซึ่งสร้างปัญหาทางด้านสาธารณสุขแก่ทุกประเทศทั่วโลก และมีแนวโน้มของอัตราการเกิดโรคเพิ่มมากขึ้นในอนาคต เนื่องจากโรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรัง จึงก่อให้เกิดโรคแทรกซ้อนต่างๆ มากมาย เช่น โรคหัวใจร่วมหลอดเลือด (cardiovascular disease) โรคจอตาเสื่อม (retinopathy) และโรคไต (nephropathy) เป็นต้น (Kilpatrick *et al*., 2007) นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคเบาหวานจำเป็นต้องมีการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด

และเพื่อลดความรุนแรงของโรคที่อาจจะทำให้เสียชีวิตได้เร็วขึ้น สิ่งเหล่านี้ล้วนเป็นสิ่งที่บั่นทอนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในทางอ้อมเช่นกัน ดังนั้นการควบคุมและการรักษาโรคดังกล่าวจึงเป็นความท้าทายของวงการวิทยาศาสตร์การแพทย์และเภสัชศาสตร์เป็นอย่างยิ่ง ในการพยายามคิดค้นวิธีการหรือแนวทางใหม่ๆ ในการรักษาชีวิตของผู้ป่วย ตลอดจนมีความพยายามคิดค้นวิธีการรักษาเพื่อยืดโอกาสการมีชีวิตรอดหรือลดความรุนแรงของโรคดังกล่าว แต่อย่างไรก็ตาม ขั้นตอนที่สำคัญประการหนึ่งก่อนการศึกษาถึงขั้นตอนการคิดค้นวิธีการรักษาโรคเบาหวาน คือความเข้าใจเกี่ยวกับโรคเบาหวานโดยละเอียด เช่น ลักษณะของโรค กลไกการเกิดโรค รวมทั้งตัวบ่งชี้ภาวะของโรคเบาหวาน ซึ่งส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงต่อร่างกาย เป็นต้น

โรคเบาหวาน (Diabetes mellitus) เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของกระบวนการเมทาบอลิซึมในร่างกาย ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) ซึ่งมีสาเหตุมาจากเซลล์สร้างอินซูลินในตับอ่อนซึ่งสร้างอินซูลินเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดถูกทำลาย ทำให้ร่างกายหยุดการหลั่งอินซูลินหรือมีการหลั่งอินซูลินน้อยลง หรืออาจเกิดจากอินซูลินที่หลั่งออกมาไม่สามารถทำงานได้ตามปกติเนื่องจากมีภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistant) ผลกระทบของโรคเบาหวานต่อร่างกายในระยะยาวส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ โรคเบาหวานสามารถจำแนกเป็น 2 ชนิด (Mayfield, 1998)

**โรคเบาหวานชนิดที่ 1 (Type 1 diabetes, insulin-dependent diabetes mellitus หรือ IDDM)** พบได้น้อยประมาณ 10 เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยเบาหวานทั้งหมด สาเหตุเกิดจาก CD4 (helper T cells) และ CD8 (killer cell) ซึ่งเป็นเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันมีการทำลายเบตาเซลล์ (ß-cell) ซึ่งเป็นเซลล์สร้างอินซูลินในตับอ่อน หรืออาจเรียกว่าภาวะภูมิต้านตนเอง (autoimmune) โรคดังกล่าวมีสาเหตุมาจากปัจจัยทางด้านพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม มักพบในเด็กและสามารถตรวจพบได้ตั้งแต่อายุ 1 ปี

***สาเหตุการเกิดภาวะเบาหวานชนิดที่ 1***

**1. ปัจจัยทางด้านพันธุกรรม**

ปัจจุบันการศึกษาทางด้านการแพทย์และวิทยาศาสตร์สนับสนุนว่าปัจจัยทางพันธุกรรมเป็นสิ่งที่สามารถชักนำให้เกิดโรคเบาหวานได้ โดยพบว่าเกี่ยวข้องกับ human leukocyte antigen (HLA) ซึ่งเป็นกลุ่มยีนที่ทำหน้าที่สร้างแอนติเจนบนโครโมโซมแท่งที่ 6 กลุ่มยีน HLA แบ่งออกเป็น 3 class (Strominger, 1986) ได้แก่ HLA class 1 (ประกอบด้วยยีน *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*), HLA class 2 (ประกอบด้วยยีน *HLA-DR*, *HLA-DQ*, *HLA-DP*) และ HLA class 3 (ประกอบด้วยยีน complement (*Bf*, *C2*, *C4A*, *C4B*), tumor necrosis factor (*TNF*), 21-hydroxylase (*21-OH*)) จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ามีกลุ่มยีนมากกว่าครึ่งหนึ่งใน HLA ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเบาหวานชนิดที่ 1 (Gillespie, 2006) ในบางกรณีที่แอลลีลของยีน HLA ที่อยู่บนแขนของโครโมโซมข้างเดียวกันมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมไปด้วยกัน หรือที่เรียกว่า แฮพโลไทป์ (haplotypes) เช่น การเกิดแฮพโลไทป์ของยีน *DR4-DQ8* และ *DR3-DQ2* พบมากถึงร้อยละ 90 ในเด็กที่ป่วยด้วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 และการมียีน เช่น ยีน *HLA-DRB1*, *-DQA1* และ *-DQB1* (Undlien *et al*., 2001) ยังเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคดังกล่าวด้วย

**2. ปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อม**

การศึกษาถึงสาเหตุของการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ในปัจจุบัน นอกจากการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยทางด้านพันธุกรรมแล้ว ยังมีการศึกษาจำนวนมากที่พยายามศึกษาผลของปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อมต่อการชักนำให้เกิดการทำลายเบตาเซลล์ เนื่องจากผลการศึกษาความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานในแฝดที่เกิดจากไข่ใบเดียวกัน (monozygotic twins) พบว่าโอกาสเสี่ยงที่แฝดอีกคนจะเกิดภาวะเบาหวานเมื่อคู่แฝดป่วยด้วยโรคดังกล่าวมีเพียงร้อยละ 13-33 เท่านั้น (Akerblom and Knip, 1998) ดังนั้นจึงแสดงให้เห็นว่าปัจจัยทางพันธุกรรมไม่ได้เป็นปัจจัยเดียวที่เป็นสาเหตุของโรค ปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อมก็เป็นสาเหตุที่สำคัญ เช่น การได้รับเชื้อไวรัสที่ชักนำระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายให้เกิดการทำลายเบตาเซลล์ ปัจจัยที่เกิดจากพฤติกรรมการรับประทานอาหาร และปัจจัยอื่นๆ

- ***พฤติกรรมการรับประทานอาหาร***

ปัจจัยของพฤติกรรมการรับประทานอาหารที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคเบาหวานมีการศึกษาตั้งแต่ก่อนปี คศ. 1980 (Akerblom and Knip, 1998) มีรายงานถึงผลของการที่ทารกไม่ได้รับนมแม่อย่างเพียงพอคือได้รับเพียง 2-4 เดือนและได้รับนมวัวเป็นอาหารเสริมก่อนอายุ 2-3 เดือนทำให้เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 1 มากขึ้นถึงสองเท่า หรืออาจเกิดจากการขาดวิตามินดีใน

วัยเด็ก ซึ่งเป็นวิตามินที่ช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 1 (Peng and Hagopian, 2006) ก็เป็นอีกสาเหตุหนึ่งของการเกิดโรค การรับประทานอาหารที่มีสารพวกไนเตรต (nitrate) และไนไตรท์ (nitrite) ซึ่งพบในผักและเนื้อเป็นประจำก็จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 1 เนื่องจากสารดังกล่าวจะถูกเปลี่ยนไปเป็นสารกลุ่มเอ็น-ไนโตรโซ (N-nitroso compounds) ซึ่งสามารถชักนำให้เกิดการทำลายเบตาเซลล์ได้ และนอกจากนี้แล้วยังมีหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่ากลูเตน (gluten) ซึ่งเป็นไกลโคโปรตีนที่พบในเอนโดสเปอร์มของธัญพืช ยังมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ด้วย เช่น การศึกษาในหนูแรทสายพันธุ์ BB (Biobreeding rat) ที่ได้รับอาหารที่มีไกลอะดิน (gliadin) ซึ่งเป็นโปรตีนที่จะรวมกับกลูเตนิน (glutenin) ได้เป็นกลูเตน และในหนูเมาส์สายพันธุ์ NOD (Non-obese diabetic mice) ที่ได้รับกลูเตนจะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 1 เมื่อเปรียบเทียบกับหนูกลุ่มควบคุม (Akerblom *et al*., 2002)

- **การได้รับเชื้อไวรัส**

การติดเชื้อไวรัสบางชนิดจะส่งเสริมให้มีการกระตุ้น T cell ที่จำเพาะต่อแอนติเจนของตนเองและเกิดการทำลายเบตาเซลล์ โดยแอนติเจนของร่างกายที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเบาหวานชนิดที่ 1 เช่น อินซูลินแอนติเจน (insulin antigen), กลูตามิกแอซิดดีคาร์บอกซีเลส (glutamic acid decarboxylase, GAD), ไอส์เล็ตแอนติเจน 2 ที่เกี่ยวข้องกับโปรตีนทัยโรซีนฟอสฟาเทส (protein tyrosine phosphatase-related islet antigen 2) และ ฮีทช็อคโปรตีน 60 (heat shock protein 60**)** (Tantibhedhyangkul, 2006) สำหรับการติดเชื้อไวรัสกลุ่มเอนเทอโรไวรัส (enterovirus) สามารถชักนำให้เกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 1 มีการรายงานมานานกว่า 30 ปีแล้ว สิ่งที่เป็นหลักฐานแสดงให้เห็นชัดเจนคือมีรายงานการพบเชื้อ Coxsackie virus B4 ในตับอ่อนของเด็กที่เสียชีวิตด้วยภาวะเลือดมีคีโทนเกินหรือคีโทเอซิโดซีส (ketoacidosis) จากโรคเบาหวานชนิดที่ 1 และเชื้อดังกล่าวสามารถก่อโรคเบาหวานในหนูเมาส์ที่อ่อนแอได้ (Akerblom *et al*., 2002)

**โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 diabetes, non-insulin-dependent diabetes mellitus หรือ NIDDM)** เป็นชนิดที่พบมาก สาเหตุที่แท้จริงยังไม่ทราบแน่ชัดแต่เชื่อว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับพันธุกรรม ผู้ป่วยด้วยโรคเบาหวานชนิดนี้ร่างกายยังคงมีการสร้างและหลั่งอินซูลิน แต่อินซูลินที่หลั่งออกมาไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ หรือเกิดภาวะดื้ออินซูลิน (Weyer *et al*., 2001) โรคเบาหวานชนิดนี้สามารถรักษาโดยการควบคุมอาหารหรือรับประทานยาร่วมด้วย ในรายที่ป่วยเป็นระยะเวลานานอาจมีการสร้างอินซูลินลดลงจำเป็นต้องได้รับการฉีดอินซูลินทดแทนเพิ่มเติมด้วย โรคเบาหวานชนิดที่ 2 นี้มักพบในผู้สูงอายุ ผู้ที่มีภาวะน้ำหนักตัวมาก หรือขาดการออกกำลังกาย โดยเฉพาะผู้ที่มีประวัติบุคคลในครอบครัวป่วยด้วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมด้วย

***สาเหตุการเกิดภาวะเบาหวานชนิดที่ 2***

จากการที่ภาวะของโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม การขาดการออกกำลังกาย อายุที่เพิ่มมากขึ้นและพฤติกรรมการบริโภค ที่นิยมบริโภคอาหารที่มีไขมันสูง ทำให้มีความเสี่ยงของการเกิดภาวะของโรคอ้วน (obesity) ซึ่งมีโอกาสพัฒนาไปเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ การศึกษาที่ผ่านมารายงานถึงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะของโรคอ้วนกับการเพิ่มขึ้นของภาวะเครียดออกซิเดชั่นในร่างกายของมนุษย์และหนูทดลอง กลไกดังกล่าวเกิดจากเซลล์ไขมัน (adipocyte) ซึ่งทำหน้าที่หลั่งสารที่เรียกว่า อะดิโพไซโตไคน์ (adipocytokine) เพื่อควบคุมการใช้พลังงานในร่างกาย ซึ่งมีหลายชนิดประกอบด้วย พลาสมิโนเจน แอกติวิเตอร์ อินฮิบิเตอร์ 1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), ทูเมอร์เนคโครซิสแฟกเตอร์-แอลฟา (tumor necrosis factor-alpha, TNF-$\alpha$), รีซิสติน (resistin), เลปติน (leptin) และ อะดิโพเนคติน (adiponectin) การสะสมของไขมันจำนวนมากในผู้ที่มีภาวะโรคอ้วนทำให้สูญเสียการควบคุมการหลั่งสารเหล่านี้ อาทิ การหลั่ง PAI-1 และ TNF-$\alpha$ จำนวนมากจากเซลล์ไขมันที่สะสมจะทำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลิน ในขณะเดียวกันภาวะอ้วนจะทำให้มีการลดลงของ อะดิโพเนคติน ที่ทำหน้าที่เพิ่มความไวของอินซูลิน (Furukawa *et al*., 2004)

นอกจากนี้ยังพบว่าเซลล์ไขมันมีการหลั่งรีซิสตินเพิ่มมากขึ้น ซึ่งรีซิสตินเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะดื้ออินซูลินและเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าหนูเมาส์ที่ได้รับยาไทอะโซลิดินไดโอน (thiazolidinediones, TZDs) กระตุ้นการตอบสนองต่ออินซูลินของเนื้อเยื่อในร่างกาย มีการหลั่งฮอร์โมนรีซิสตินในร่างกายลดลง ในทางตรงกันข้ามการหลั่งฮอร์โมนดังกล่าวกลับเพิ่มขึ้นในหนูเมาส์ที่ถูกชักนำให้เกิดภาวะอ้วนและภาวะดื้ออินซูลินด้วยอาหารที่มีปริมาณไขมันสูง (high-fat diet)

(Steppan *et al*., 2001) กลไกการเกิดภาวะเบาหวานชนิดที่ 2 นอกจากที่กล่าวมาข้างต้นแล้ว ยังพบสาเหตุมาจากการตอบสนองของเอนโดพลาสมิค เรติคูลัม (endoplasmic reticulum, ER) ซึ่งทำหน้าที่สังเคราะห์โปรตีนในร่างกาย โดยเมื่อเกิดภาวะเครียดออกซิเดชั่นจะมีการรบกวนสมดุลการทำงานของเอนโดพลาสมิค เรติคูลัม (ER homeostasis) ทำให้เกิดการสะสมของ unfolded proteins และ misfolded proteins ภายในช่องว่างของเอนโดพลาสมิค เรติคูลัม (ER lumen) ดังนั้นเอนโดพลาสมิค เรติคูลัมจึงเกิดกระบวนการที่เรียกว่า Unfolded protein response (UPR) กระบวนการนี้จะทำหน้าที่ส่งสัญญาณไปยังไซโทพลาสซึมและนิวเคลียสเพื่อกระตุ้นการสร้างโปรตีนที่ช่วยเร่งกระบวนการม้วนพับของ unfolded protein และ misfolded proteins เหล่านี้ให้มีโครงสร้างที่ถูกต้องและสามารถถูกส่งออกจากเอนโดพลาสมิค เรติคูลัม อันจะนำไปสู่การลดการภาวะเครียด แต่ภาวะอ้วนที่เกิดขึ้นทำให้เกิดภาวะเครียดเรื้อรัง และส่งผลให้เกิดภาวะเครียดสะสมของเอนโดพลาสมิค เรติคูลัมรอบๆ เนื้อเยื่อ ซึ่งทำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลินของเนื้อเยื่อได้ (Ozcan *et al*., 2004) กลไกการเกิดภาวะดื้ออินซูลินในผู้ที่มีภาวะโรคอ้วนอาจสามารถเกิดเนื่องมาจากการสะสมของกรดไขมันภายในเซลล์ (intracellular fatty acid) การศึกษาในกล้ามเนื้อหนูแรทที่ถูกแยกออกมา พบว่าเมื่อมีการสลายกรดไขมันอิสระ (free fatty acid) ที่สะสมภายในเซลล์มากขึ้น จะทำให้มีการเพิ่มขึ้นของอัตราส่วนระหว่าง acetyl CoA/CoA และ $NADH/NAD^+$ ภายในเซลล์ ซึ่งจะไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไพรูเวต ดีไฮโดรจีเนส (pyruvate dehydrogenase) และต่อมาจะทำให้ปริมาณของซิเตรต (citrate) ภายในเซลล์เพิ่มมากขึ้น และส่งผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ฟอสโฟฟรุคโตไคเนส (phosphofructokinase) ซึ่งเป็นเอนไซม์ในกระบวนการไกลโคไลซิสจึงทำให้ระดับของกลูโคส-6-ฟอสเฟต (glucose-6-phosphate) สูงขึ้นซึ่งจะไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์เฮกโซไคเนส 2 (hexokinase 2) เป็นเหตุให้เซลล์นำน้ำตาลกลูโคสไปใช้ไม่ได้ ดังนั้นการทำงานของอินซูลินเพื่อนำน้ำตาลกลูโคสในเลือดไปใช้จึงลดลง (Lowell and Shulman, 2005)

***ภาวะเบาหวานต่อการเปลี่ยนแปลงของยีนและเอนไซม์ในวิถีการต้านภาวะเครียดออกซิเดชั่น***

การศึกษาในห้องปฏิบัติการและการศึกษาทางคลินิกที่ผ่านมา แสดงให้เห็นว่าการพัฒนาของโรคเบาหวานและระดับของภาวะเครียดออกซิเดชั่นในร่างกายผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กัน ระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงขึ้นสามารถชักนำให้เกิดสารอนุมูลอิสระ และ/หรือทำให้การทำงานของระบบต้านอนุมูลอิสระลดลง ซึ่งทั้งสองปัจจัยเป็นสาเหตุของภาวะเครียดออกซิเดชั่น ประการแรกคือการชักนำให้เกิดสารอนุมูลอิสระ กลไกดังกล่าวเกิดได้หลายแบบ เช่น กระบวนการออกซิเดชั่นของกลูโคส (glucose oxidation) กระบวนการการรวมตัวกันระหว่างน้ำตาลกับโปรตีน (non-enzymatic glycation of proteins) และการย่อยสลายผ่านปฏิกิริยาออกซิเดชั่นของโปรตีนที่เกาะกับน้ำตาล (oxidative degradation of glycated proteins) ในผู้ป่วยเบาหวาน ประการที่สองคือการลดลงของสารต้านอนุมูลอิสระในร่างกายผู้ป่วยเบาหวาน ทำให้มีการทำลายออร์แกเนลล์และเอนไซม์ภายในเซลล์ การเพิ่มขึ้นของระดับลิปิดเปอร์ออกซิเดชั่น (lipid peroxidation) และการเกิดภาวะดื้ออินซูลิน สิ่งเหล่านี้ล้วนมีสาเหตุมาจากภาวะเครียดออกซิเดชั่นที่เกิดขึ้นในร่างกายผู้ป่วย และส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคต่างๆ ตามมาในภายหลังอีกด้วย (Maritim *et al*., 2003)

สำหรับสารอนุมูลอิสระสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่เป็น reactive oxygen species (ROS) และกลุ่มที่เป็น reactive nitrogen species (RNS) ซึ่งแต่ละกลุ่มมีความแตกต่างกัน และในคนปกติ อนุมูลอิสระเหล่านี้สามารถเกิดขึ้นได้เองตามปกติจากกระบวนการเมทาบอลิซึมของเซลล์ (cellular metabolism) แต่เมื่อเกิดอนุมูลอิสระเหล่านี้แล้ว ร่างกายจะมีกลไกในการกำจัดอนุมูลอิสระดังกล่าวซึ่งเรียกว่า ระบบการต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant system) เพื่อเป็นการลดภาวะเครียดออกซิเดชั่น ระบบการต้านอนุมูลอิสระประกอบไปด้วยระบบที่เป็นเอนไซม์ เช่น เอนไซม์ superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) และ glutathione peroxidase (GPx) เป็นต้น และระบบที่ไม่เป็นเอนไซม์ เช่น glutathione, วิตามิน A, E และ C และโคเอนไซม์ต่างๆ เป็นต้น โดยเฉพาะระบบที่เป็นเอนไซม์จะมีบทบาทสำคัญในการต้านอนุมูลอิสระ กล่าวคือเมื่อเกิดอนุมูลอิสระซุปเปอร์ออกไซด์แอนไอออน (superoxide anion, $O^-_2$) ขึ้นภายในเซลล์ เอนไซม์ SOD จะทำหน้าที่ในการเปลี่ยนอนุมูลอิสระดังกล่าวเป็นไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (hydrogen peroxide, $H_2O_2$) และจะถูกเปลี่ยนไปเป็นออกซิเจน ($O_2$) และน้ำ ($H_2O$) ด้วยเอนไซม์ CAT และ GPx ดังนั้นในที่นี้จะกล่าวเฉพาะรายละเอียดของระบบการต้านอนุมูลอิสระ

หรือการต้านภาวะเครียดออกซิเดชั่นที่เป็นระบบเอนไซม์ เพราะเป็นระบบที่มีบทบาทสำคัญ โดยยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์และคุณสมบัติของเอนไซม์ต้านภาวะเครียดออกซิเดชั่นแต่ละชนิดสามารถอธิบายพอสังเขปได้ ดังนี้

**1. ซุปเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเตส (Superoxide dismutase, SOD)** (Zelko *et al*., 2002)

เอนไซม์ SOD ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ไอโซฟอร์ม (isoform) ที่แตกต่างกัน ดังนี้

**1.1 คอปเปอร์-ซิงค์ ซุปเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเตส (Copper-zinc superoxide dismutase, CuZn-SOD, SOD1)** มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 32 kDa ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ประกอบด้วย 2 หน่วยย่อยมีโครงสร้างแบบโฮโมไดเมอร์ (homodimer) โดยแต่ละหน่วยย่อยมีกลุ่มของโลหะ ได้แก่ คอปเปอร์และสังกะสีบริเวณเร่งปฏิกิริยา และมีฮีสติดีน 61 (Histidine 61) เป็นลิแกนด์ที่เชื่อมโมเลกุลทั้งสอง พบเอนไซม์ชนิดนี้อยู่ในส่วนไซโทพลาสซึม ช่องว่างภายในนิวเคลียส และไลโซโซมของเซลล์ เอนไซม์ชนิดนี้ถูกควบคุมการสร้างโดยยีน *CuZn-SOD* ซึ่งในมนุษย์ยีนดังกล่าวนี้จะอยู่ในโครโมโซมแท่งที่ 21 บริเวณแถบ 21q22

**1.2 แมงกานีสซุปเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเตส (Manganese superoxide dismutase, Mn-SOD, SOD2)** มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 96 kDa มีโครงสร้างแบบเตตระเมอร์ (tetramer) เป็นเอนไซม์ที่มีแมงกานีส (Mn) เป็นโคแฟกเตอร์ และอยู่ภายในไมโทคอนเดรียเอนไซม์นี้ทำหน้าที่กำจัดอนุมูลอิสระภายในไมโทคอนเดรียซึ่งเป็นแหล่งที่สร้างอนุมูลอิสระกลุ่มออกซิเจนจำนวนมากจากกระบวนการหายใจระดับเซลล์ เอนไซม์ Mn-SOD ถูกควบคุมการสร้างโดยยีน *Mn-SOD* ซึ่งการศึกษาในเซลล์ลูกผสมของมนุษย์กับหนูเมาส์ (mouse/human hybrids) พบว่ายีนดังกล่าวนี้จะอยู่ในโครโมโซมแท่งที่ 6 บริเวณแถบ 6q25

**1.3 เอ็กตราเซลลูลาร์ซุปเปอร์ออกไซด์ดิสมูเตส (Extracellular superoxide dismutase, EC-SOD, SOD3)** มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 135 kDa เป็นเอนไซม์ที่มีโครงสร้างแบบเตตระเมอร์ ประกอบด้วยคอปเปอร์ สังกะสีและไกลโคโปรตีน (glycoprotein) พบเอนไซม์ชนิดนี้อยู่ภายนอกเซลล์ บริเวณช่องว่างระหว่างเนื้อเยื่อและเมทริกซ์ที่อยู่ภายนอกเซลล์ โดยพบมากในพลาสมา น้ำเหลือง น้ำไขข้อและของเหลวภายในสมองและไขสันหลัง ดังนั้นจึงพบว่าเอนไซม์ชนิดนี้เป็นเอนไซม์หลักที่ช่วยในการกำจัดอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นในช่องว่างของผนังหลอดเลือด และถูกควบคุมการสร้างโดยยีน *EC-SOD* ซึ่งในมนุษย์ยีนดังกล่าวนี้จะอยู่ในโครโมโซมแท่งที่ 4 บริเวณแถบ 4p-q21

**2. คะตาเลส (Catalase, CAT)**

คะตาเลสเป็นเอนไซม์ที่พบในสิ่งมีชีวิตทุกชนิดที่หายใจแบบใช้ออกซิเจน ถูกค้นพบครั้งแรกโดย Louis Jacques Thénard ในปี 1818 โครงสร้างของเอนไซม์ CAT เป็นแบบโฮโมเตตระเมอร์ (homotetramer) คือประกอบสายโพลีเปบไทด์ (polypeptide) 4 สาย ซึ่งเป็น 4 หน่วยย่อย แต่ละหน่วยย่อยจะมีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 60 kDa (Scibior and Czeczot, 2006) บริเวณเร่งปฏิกิริยาจะมีเฟอริโปรโตพอร์ฟีริน 4 (ferriprotoporphyrin 4) และกลุ่มพรอสธีติค (prosthetic group) คือเฮมิน (haemin) ซึ่งเป็นไอออนของโลหะที่ยึดติดอยู่กับเอนไซมด้วยพันธะโควาเลนต์ (covalent bond) (Vainshtein *et al*., 1981) การสร้างเอนไซม์ CAT จะถูกควบคุมการสร้างโดยยีน *CAT* ซึ่งในมนุษย์ยีนดังกล่าวนี้จะอยู่ในโครโมโซมแท่งที่ 11 บริเวณแถบ 11p13 (Zotova *et al*., 2004)

**3. กลูตาไทโอนเปอร์ออกซิเดส (Glutathione peroxidase, GPx)**

กลูตาไทโอนเปอร์ออกซิเดสเป็นเอนไซม์ที่มีโครงสร้างเป็นแบบเตตระเมอร์ ประกอบด้วย 4 หน่วยย่อย ประกอบไปด้วยซีลีโนซิสตีอีน (selenocysteine) อยู่บริเวณเร่งปฏิกิริยา แต่ละหน่วยย่อยมีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 22-23 kDa เอนไซม์ชนิดนี้ต้องการไอออนของโลหะซีลีเนียม (Se) เป็นโคแฟกเตอร์ โดยในการเปลี่ยนไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (hydrogen peroxide, $H_2O_2$) จำเป็นต้องอาศัยกลูตาไทโอนในรูปริดิวส์ (GSH) ในการทำงานและจะเปลี่ยนให้เป็นกลูตาไทโอนในรูปออกซิไดซ์ (GSSG) การทำงานของเอนไซม์ชนิดนี้จะตรงกันข้ามกับเอนไซม์กลูตาไทโอนรีดักซิเตส (glutathione reductase) ซึ่งจะเปลี่ยนกลูตาไทโอนในรูปออกซิไดซ์ให้กลับเป็นกลูตาไทโอนในรูปริดิวส์อีกครั้ง สำหรับเอนไซม์ GPx จะถูกควบคุมการสร้างโดยยีน *GPx* ซึ่งในมนุษย์ยีนดังกล่าวนี้จะอยู่ในโครโมโซมแท่งที่ 3 บริเวณแถบ 3p21.3 (Zotova *et al*., 2004)

การเปลี่ยนแปลงของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์และสมรรถนะหรือระดับเอนไซม์ที่กล่าวมาข้างต้น

พบว่าเกี่ยวข้องกับปัจจัยหลายอย่าง Singh *et al*., (2009) ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอายุและระดับเอนไซม์ต้านภาวะเครียดออกซิเดชั่นในคนปกติที่มีอายุระหว่าง 15-65 ปี จำนวน 300 คน พบว่าเมื่ออายุเพิ่มมากขึ้นระดับของเอนไซม์ SOD และ GPx ในพลาสมาจะมีปริมาณลดลง หรือกล่าวโดยสรุปว่าอายุที่เพิ่มขึ้นส่งผลทำให้อนุมูลอิสระเพิ่มขึ้นและระบบต้านภาวะเครียดออกซิเดชั่นลดลง แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Rizvi and Maurya (2007) กลับให้ผลการศึกษาที่ขัดแย้งกันกล่าวคือ เมื่อศึกษาในคนปกติจำนวน 80 คน ที่มีอายุระหว่าง 18 -85 ปี พบว่าระดับของเอนไซม์ SOD และ CAT ในพลาสมาเพิ่มสูงขึ้นตามอายุ และเมื่อเปรียบเทียบค่าอัตราส่วนเอนไซม์ต่อค่า FRAP กับอายุ (FRAP, Ferric Reducing Ability of Plasma เป็นวิธีที่บ่งชี้ความสามารถในการต้านอนุมูลอิสระรวม) พบว่าค่าดังกล่าวเพิ่มสูงขึ้นตามอายุเช่นเดียวกัน จึงอาจเป็นไปได้ว่าการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ทั้งสองชนิดเพื่อเป็นกลไกการต่อต้านอนุมูลอิสระที่เพิ่มขึ้นตามอายุ

นอกจากปัจจัยของอายุที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์และสมรรถนะของเอนไซม์ในระบบการต้านภาวะเครียดออกซิเดชั่นแล้ว ในสภาวะร่างกายเดียวกันแต่ต่างอวัยวะยังพบว่าสมรรถนะของเอนไซม์เหล่านี้จะตอบสนองต่อภาวะเครียดออกซิเดชั่นได้แตกต่างกัน Lesiuk *et al*., (2003) ได้ทำการศึกษาระดับเอนไซม์ต้านภาวะเครียดออกซิเดชั่นในเนื้อเยื่อต่างๆ ของหนูแรทเพศผู้สายพันธุ์ Wistar ที่ได้รับคาร์บอนเตตระคลอไรด์ (carbon tetrachloride) พบว่า หลังจากได้รับคาร์บอนเตตระคลอไรด์แล้ว หนูแรทมีสมรรถนะของเอนไซม์ SOD ในเนื้อเยื่อหัวใจเพิ่มขึ้น ในขณะที่สมรรถนะของเอนไซม์ดังกล่าวในเนื้อเยื่อสมองและไตกลับลดลง โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงสมรรถนะของเอนไซม์นี้ในเนื้อเยื่อตับ ส่วนสมรรถนะของเอนไซม์ CAT ในเนื้อเยื่อตับและหัวใจเพิ่มสูงขึ้น แต่กลับลดลงในเนื้อเยื่อสมองและไต และสมรรถนะของเอนไซม์ GPx ในเนื้อเยื่อสมอง หัวใจ และไตเพิ่มขึ้น แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงในเนื้อเยื่อตับ แสดงให้เห็นว่าเอนไซม์ระบบการต้านภาวะเครียดออกซิเดชั่นในอวัยวะต่างๆ ตอบสนองต่อภาวะเครียดออกซิเดชั่นที่เกิดจากคาร์บอนเตตระคลอไรด์ได้แตกต่างกัน

ความแตกต่างระหว่างเพศยังส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวด้วย การศึกษาที่สนับสนุนแนวคิดนี้ได้แก่ การศึกษาของ Kamper *et al*., (2009) โดยทดลองให้หนูแรทเพศผู้และเพศเมียได้รับความเครียดอย่างต่ำๆ ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ เมื่อวัดสมรรถนะของเอนไซม์ต่างๆ ในซีรัม พบว่า หนูแรทเพศเมียที่ถูกชักนำภาวะเครียดมีสมรรถนะของของเอนไซม์ GPx เพิ่มสูงขึ้นแตกต่างจากกลุ่มควบคุม ในทางตรงกันข้ามเอนไซม์ดังกล่าวในหนูแรทเพศผู้ที่ถูกชักนำภาวะเครียดกลับมีสมรรถนะที่ลดลง ในขณะที่สมรรถนะของเอนไซม์ SOD ในหนูกลุ่มควบคุมและหนูที่ถูกชักนำภาวะเครียดกลับไม่แตกต่างกันเลย แสดงให้เห็นชัดเจนว่าเพศนับเป็นปัจจัยสำคัญหนึ่งในการควบคุมกระบวนการต้านภาวะเครียดออกซิเดชั่นในร่างกาย

นอกเหนือจากที่กล่าวมาข้างต้นแล้ว รายงานการศึกษาต่างๆ ยังยืนยันว่ามีหลากหลายปัจจัยที่ส่งผลต่อการแสดงออกของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์และระดับของเอนไซม์ในระบบการต้านภาวะเครียดออกซิเดชั่น เช่น สารเคมี แอลกอฮอล์ การติดเชื้อ และภาวะการพัฒนาของโรค เป็นต้น โดยเฉพาะการพัฒนาของโรคที่เกิดจากการเพิ่มขึ้นของภาวะเครียดออกซิเดชั่นในร่างกาย เช่น โรคอัลไซเมอร์ โรคมะเร็ง และโรคเบาหวาน เป็นต้น ในที่นี้จะขอกล่าวถึงเฉพาะการเปลี่ยนแปลงของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์และสมรรถนะหรือระดับเอนไซม์ในระบบการต้านภาวะเครียดออกซิเดชั่นในโรคเบาหวาน เพราะนอกจากภาวะเครียดออกซิเดชั่นเกี่ยวข้องกับการพัฒนาของโรคเบาหวานแล้ว ยังเกี่ยวข้องกับโรคที่สำคัญต่างๆ ซึ่งเป็นโรคแทรกซ้อนที่เกิดจากการเพิ่มขึ้นของภาวะเครียดออกซิเดชั่นในผู้ป่วยโรคเบาหวานด้วย เช่น ความดันโลหิตสูง โรคท่อเลือดแดงและหลอดเลือดแดงแข็ง ภาวะไตวาย และโรคจอตาเสื่อม เป็นต้น

การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของยีนและเอนไซม์ในระบบการต้านภาวะเครียดออกซิเดชั่นในภาวะของโรคเบาหวานที่ผ่านมา มีทั้งการศึกษาในสัตว์ทดลองและการศึกษาทางคลินิกในมนุษย์ โดยเฉพาะการศึกษาในหนูทดลองสายพันธุ์ต่างๆ ที่ถูกชักนำให้เกิดภาวะเบาหวานด้วยวิธีการต่างๆ เนื่องจากสามารถศึกษาการเปลี่ยนแปลงของยีนและเอนไซม์ได้ในทุกอวัยวะที่ต้องการศึกษา จึงมีข้อมูลค่อนข้างมาก ส่วนการศึกษาในมนุษย์เองยังมีข้อจำกัดหลายอย่าง จึงไม่สามารถตรวจวัดการเปลี่ยนแปลงของยีนและเอนไซม์ได้ในทุกอวัยวะ ส่วนมากข้อมูลดังกล่าวจึงมักมาจากตัวอย่างเลือด พลาสมา หรือซีรัม เป็นต้น

**2. การเปลี่ยนแปลงของยีนและเอนไซม์ในระบบการต้านภาวะเครียดออกซิเดชั่นในหนูทดลองที่ถูกชักนำภาวะเบาหวาน**

ในปี 1880 เริ่มมีการศึกษาโรคต่างๆ โดยใช้สัตว์ทดลองเป็นโมเดลในการศึกษา ยุคแรกๆ ของการศึกษาเกี่ยวกับโรคเบาหวาน นักวิทยาศาสตร์ยังใช้สัตว์ที่มีขนาดใหญ่ เช่น สุนัขและกระต่าย เป็นโมเดลในการศึกษาการพัฒนาของโรคและวิธีรักษา (Rees and Alcolado, 2005) แต่ปัจจุบันนิยมใช้หนูสายพันธุ์ต่างๆ ในการชักนำให้เกิดภาวะเบาหวานด้วยวิธีต่างๆ (Jarukamjorn *et al*., 2011) เช่น การใช้สเตรปโตโซโทซิน (streptozotocin) หรืออัลลอกแซน (alloxan) หรือแม้แต่การใช้เชื้อโรคเพื่อชักนำให้เกิดการทำลายเบตาเซลล์ของตับอ่อน ทำให้ไม่มีการสร้างอินซูลินในร่างกาย ส่งผลให้เกิดภาวะเบาหวานชนิดที่ 1 หรือการใช้สเตรปโตโซโทซินร่วมกับนิโคตินาไมด์ เพื่อให้ร่างกายสร้างอินซูลินได้น้อยลง หรือใช้อาหารรูปแบบต่างๆ ที่ทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน เป็นการลดประสิทธิภาพการทำงานของอินซูลิน ซึ่งสอดคล้องกับภาวะเบาหวานชนิดที่ 2 นอกจากวิธีการดังกล่าวข้างต้นแล้ว ปัจจุบันความรู้ทางด้านนี้มีความก้าวอย่างรวดเร็วจนสามารถพัฒนาสายพันธุ์ของหนูทดลองให้เกิดภาวะของโรคเบาหวานทั้งชนิดที่ 1 และชนิดที่ 2 ตามที่ต้องการได้ เพื่อวัตถุประสงค์ของการศึกษาด้านต่างๆ รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงของยีนและเอนไซม์ในระบบการต้านภาวะเครียดออกซิเดชั่น ซึ่งจะขอกล่าวรายละเอียดตามชนิดของโรคเบาหวานดังนี้

**2.1 การเปลี่ยนแปลงของระบบการต้านภาวะเครียดออกซิเดชั่นในหนูที่ถูกชักนำภาวะเบาหวานชนิดที่ 1**

โดยทั่วไปแล้วการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของยีนในระบบการต้านภาวะเครียดออกซิเดชั่นในหนูทดลองที่ถูกชักนำภาวะเบาหวานหรือในมนุษย์เอง จะศึกษาจากระดับการแสดงออกของเอ็มอาร์เอ็นเอ (mRNA) โดยการเพิ่มปริมาณยีนด้วยปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรส (polymerase chain reaction, PCR) ส่วนระดับของเอนไซม์จะตรวจวัดจากสมรรถนะของเอนไซม์ (enzyme activity) ซึ่งก็จะแตกต่างกันออกไปตามชนิดของเอนไซม์ สำหรับการศึกษาในหนูทดลอง เช่น Kakkar *et al*., (1998) ได้ศึกษาระดับของเอนไซม์ในระบบการต้านภาวะเครียดออกซิเดชั่นในช่วง 6 สัปดาห์ของการพัฒนาของโรคในเนื้อเยื่อตับและเนื้อเยื่อตับอ่อนของหนูแรทเพศผู้สายพันธุ์ Sprague-Dawley (SD) ที่ถูกชักนำภาวะเบาหวานด้วยสเตรปโตโซโทซิน (streptozotocin, STZ) พบว่า ระดับเอนไซม์ SOD รวม (total SOD), CuZn-SOD และ Mn-SOD ในเนื้อเยื่อตับและตับอ่อนของหนูกลุ่มควบคุมไม่มีการเปลี่ยนแปลงตลอดระยะเวลา 6 สัปดาห์ของการศึกษา แต่สำหรับในเนื้อเยื่อตับของกลุ่มหนูที่มีภาวะเบาหวานพบว่าระดับเอนไซม์ total SOD, CuZn-SOD, CAT และ GPx ในทุกสัปดาห์เพิ่มขึ้นแตกต่างจากสัปดาห์เริ่มต้น ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างของระดับเอนไซม์ Mn-SOD อย่างมีนัยสำคัญตลอดระยะเวลา 6 สัปดาห์ของการศึกษา

สำหรับในเนื้อเยื่อตับอ่อนของหนูที่มีภาวะเบาหวานพบเช่นเดียวกันว่าสมรรถนะของเอนไซม์ total SOD, CuZn-SOD, CAT และ GPx ในทุกสัปดาห์เพิ่มขึ้นแตกต่างจากสัปดาห์เริ่มต้น ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างของสมรรถนะเอนไซม์ Mn-SOD แต่อย่างไรก็ตามระดับของเอนไซม์ CAT มีแนวโน้มลดลงอย่างต่อเนื่องตามการพัฒนาของโรค

การศึกษาระดับของเอนไซม์ในระบบการต้านภาวะเครียดออกซิเดชั่นในเนื้อเยื่อตับและไตของหนูแรทเพศผู้สายพันธุ์ Wistar ที่ถูกชักนำภาวะเบาหวานเป็นเวลานาน 7 สัปดาห์ โดย Venkateswaran and Pari (2002) พบว่าสมรรถนะของเอนไซม์ SOD, CAT และ GPx ในเนื้อเยื่ออวัยวะทั้งสองลดลงแตกต่างจากหนูกลุ่มควบคุม แต่ Koya *et al*., (2003) พบว่า ยีน *CuZn-SOD*, *CAT* และ *GPx* ในเนื้อเยื่อโกลเมอรูไล (glomeruli) ของไตหนูแรทเพศผู้สายพันธุ์ SD ที่ถูกชักนำภาวะเบาหวานกลับมีการแสดงออกไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม Limaye *et al*., (2003) ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของยีนและเอนไซม์ในเนื้อเยื่อชั้นคอร์เท็กซ์ของไต (renal cortex) ของหนูแรทเพศผู้สายพันธ์ Wistar ที่ถูกชักนำภาวะเบาหวานด้วยสเตรปโตโซโทซินเป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่า ทั้งยีน *SOD*, *CAT* และ *GPx* มีการแสดงออกที่เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่เมื่อตรวจวัดสมรรถนะของเอนไซม์ กลับพบว่า สมรรถนะของเอนไซม์ SOD และ GPx เพิ่มขึ้น ในขณะที่สมรรถนะของเอนไซม์ CAT กลับลดลง ซึ่งไม่สัมพันธ์กับการแสดงออกที่ระดับเอ็มอาร์เอ็นเอของยีน แสดงให้เห็นว่าสมรรถนะของเอนไซม์ CAT ที่ลดลงไม่ได้เกิดจากการแสดงออกของยีนที่ควบคุมการสร้างลดลงจนทำให้มีการสร้างเอนไซม์ลดลง แต่การยั้บยั้งสมรรถนะของเอนไซม์จะเกิดหลังจากกระบวนการ

สร้างเอนไซม์ ซึ่งกรณีของเอนไซม์ CAT อาจจะถูกยั้บยั้งจากกระบวนการไกลเคชั่นของเอนไซม์โปรตีน (glycation of protein enzyme) หรืออาจเกิดจากอนุมูลอิระในร่างกาย ซึ่งขึ้นอยู่กับอายุของสัตว์ทดลองและช่วงระยะเวลาที่เป็นเบาหวาน การศึกษาสมรรถนะของเอนไซม์ SOD และ GPX ในไตของ Limaye และคณะจึงให้ผลการศึกษาที่แตกต่างจากการศึกษาของ Venkateswaran และ Pari ที่เคยรายงานก่อนหน้านี้

อย่างไรก็ตาม การแสดงออกของยีนที่สร้างเอนไซม์และสมรรถนะของเอนไซม์ที่ไม่สัมพันธ์กันจากการศึกษาของ Limaye และคณะเป็นไปในลักษณะเดียวกันกับการศึกษาของ Bhor *et al*., (2004) ซึ่งได้ศึกษาการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีน *SOD*, *CAT* และ *GPx* ในลำไส้เล็กของหนูแรทเพศผู้สายพันธุ์ Wistar ที่ถูกชักนำภาวะเบาหวานด้วยสเตรปโตโซโทซินเป็นเวลา 6 เดือน พบว่า การแสดงออกของยีนเหล่านี้ระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่มีภาวะเบาหวานไม่มีความแตกต่างกัน แต่กลับพบระดับของเอนไซม์ SOD และเอนไซม์ CAT ที่เพิ่มขึ้น ในขณะที่ระดับของเอนไซม์ GPx ลดลง

Matsunami *et al*., (2009) ได้ศึกษาผลของการรักษาโรคเบาหวานด้วยวิธีออกซิเจนความดันสูง (hyperbaric oxygen therapy) ในหนูแรทเพศผู้สายพันธุ์ Wistar ที่ถูกชักนำภาวะเบาหวานด้วยสเตรปโตโซโทซิน และทำการตรวจวัดการแสดงออกของยีนและสมรรถนะของเอนไซม์ในเนื้อเยื่อของอวัยวะต่างๆ ได้แก่ ตับ กล้ามเนื้อลายและตับอ่อน พบว่า สมรรถนะของเอนไซม์ GPx ในหนูที่มีภาวะเบาหวานมีระดับเพิ่มขึ้นในทุกอวัยวะที่ทำการศึกษา ส่วนเอนไซม์ CuZn-SOD และ CAT มีสมรรถนะที่ลดลง

### 2.2 การเปลี่ยนแปลงของระบบการต้านภาวะเครียดออกซิเดชั่นในหนูที่ถูกชักนำภาวะเบาหวานชนิดที่ 2

Bagi *et al*., (2004) ได้ศึกษาผลของยาโรสิกลิทาโซน (rosiglitazone) ในหนูที่มีภาวะเบาหวานโดยใช้หนูเมาส์สายพันธุ์ C57BL/KsJ-$db^{-}/db^{-}$ เป็นโมเดลหนูที่มีภาวะเบาหวานชนิดที่ 2 เปรียบเทียบกับหนูเมาส์สายพันธุ์ C57BL/KsJ-$db^{+}/db^{-}$ ซึ่งใช้เป็นกลุ่มควบคุม เมื่อเปรียบเทียบเฉพาะการเปลี่ยนแปลงของสมรรถนะของเอนไซม์ SOD และ CAT ในเนื้อเยื่อหัวใจบริเวณเอออร์ตา พบว่า หนูที่มีภาวะเบาหวานจะมีสมรรถนะของเอนไซม์ทั้งสองชนิดลดลงแตกต่างจากกลุ่มควบคุม นอกจากสมรรถนะของเอนไซม์ SOD ในเนื้อเยื่อหัวใจจะลดลงแล้ว การศึกษาในเซลล์เม็ดเลือดขาวของหนูแรทเพศผู้สายพันธุ์ Wistar ที่ถูกชักนำภาวะเบาหวานชนิดที่ 2 ด้วยอาหารที่มีไขมันสูงร่วมกับสเตรปโตโซโทซินเป็นเวลา 4 สัปดาห์ ก็พบการลดลงของสมรรถนะของเอนไซม์ SOD เช่นกัน (Wu *et al*., 2006)

Nandhini *et al*., (2005) ได้ชักนำภาวะดื้ออินซูลินโดยใช้อาหารที่มีฟรุคโตสปริมาณสูง ในหนูแรทเพศผู้สายพันธุ์ Wistar เป็นเวลา 1 เดือน พบว่าเนื้อเยื่อหัวใจและเนื้อเยื่อไตของหนูแรทที่มีภาวะดื้ออินซูลินจะมีระดับของเอนไซม์ SOD, CAT และ GPx ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

## 3. การเปลี่ยนแปลงของยีนและเอนไซม์ในระบบการต้านภาวะเครียดออกซิเดชั่นในผู้ป่วยเบาหวาน

### 3.1 การเปลี่ยนแปลงของระบบการต้านภาวะเครียดออกซิเดชั่นในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1

Domínguez *et al*., (1998) ศึกษาพารามิเตอร์ต่างๆ รวมทั้งระดับของเอนไซม์ในเซลล์เม็ดเลือดแดงของเด็กและวัยรุ่นอายุระหว่าง 2-24 ปี ที่ป่วยด้วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งมีประวัติการเป็นโรคเบาหวานในระยะเริ่มแรกและระยะเรื้อรังเป็นเวลานาน 2-22 ปี จำนวน 54 คน พบว่า ระดับของเอนไซม์ SOD เพิ่มขึ้น ในขณะที่ระดับของเอนไซม์ GPx กลับลดลง ทั้งในระยะเริ่มแรกและระยะเรื้อรัง เมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติที่มีอายุใกล้เคียงกัน โดยเฉพาะในระยะเริ่มแรกจะพบว่าเอนไซม์ SOD จะเพิ่มสูงมาก แต่จะมีแนวโน้มลดลงในระยะเรื้อรังเนื่องจากถูกยั้บยั้งการทำงานโดยไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ที่มากขึ้น ซึ่งเกิดจากการลดลงของระดับของเอนไซม์ GPx ที่ทำหน้าที่ในการกำจัดไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ในร่างกาย สำหรับการลดลงของเอนไซม์ GPx นั้น สามารถอธิบายเพิ่มเติมได้ว่าถึงแม้เอนไซม์ GPx จะค่อนข้างมีความเสถียรสูง แต่ความเข้มข้นของกลูโคสในกระแสเลือดที่เพิ่มขึ้นอาจมีผลทำให้เกิดปฏิกิริยาไกลเคชั่นของน้ำตาลกับโปรตีนในผู้ป่วยมากขึ้น ส่งผลต่อกรดอะมิโนบริเวณเร่งปฏิกิริยาของเอนไซม์ ทำให้มีโครงสร้างและการจัดเรียงตัวที่เปลี่ยนแปลงไป ดังนั้นเอนไซม์จึงไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ

นอกจากการศึกษาในเซลล์เม็ดเลือดแดงแล้ว Dinçer และคณะ (2003) ได้ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์เหล่านี้ในเซลล์เม็ดเลือดขาวของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ที่มีอายุเฉลี่ยประมาณ 32 ปี จำนวน 45 คน ซึ่งพบว่าทั้งระดับเอนไซม์ SOD และ GPx มีระดับลดลง

### 3.2 การเปลี่ยนแปลงของระบบการต้านภาวะเครียดออกซิเดชั่นในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

Turk *et al*., (2002) ศึกษาสมรรถนะของเอนไซม์ในพลาสมาของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีอายุเฉลี่ยประมาณ 52 ปี ซึ่งมีประวัติการเป็นโรคเบาหวานเฉลี่ยประมาณ 7 ปี จำนวน 64 คน พบว่า ระดับของเอนไซม์ SOD เพิ่มขึ้นพร้อมกับมีการลดลงของเอนไซม์ CAT ซึ่งการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ SOD แสดงให้เห็นถึงการเพิ่มขึ้นของอนุมูลอิสระและระดับไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ แต่เมื่อมีระดับของเอนไซม์ CAT ลดลงจะทำให้ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์เปลี่ยนไปเป็นน้ำได้น้อยลง ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ที่เหลือจึงเกิดปฏิกิริยาเฟนตันรีแอคชั่น (fenton reaction) ได้มากขึ้น ส่งผลให้ให้มีการเพิ่มขึ้นของไฮดรอกซิลเรดิคัล (hydroxyl radical, OH°) ซึ่งเป็นอันตรายต่อเซลล์อย่างมาก แต่การศึกษาของ Turk และคณะอาจขัดแย้งกับการศึกษาของ Memisogullari *et al*., (2003) ที่ทำการศึกษาสมรรถนะของเอนไซม์ในเซลล์เม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีหรือมีโรคแทรกซ้อนอายุเฉลี่ยประมาณ 53 ปี และมีประวัติการป่วยด้วยโรคเบาหวานเฉลี่ยประมาณ 9 ปี จำนวน 38 คน พบว่า ระดับของเอนไซม์ GPx ลดลง แต่ระดับของเอนไซม์ CAT กลับเพิ่มขึ้น ในขณะที่ระดับของเอนไซม์ SOD ไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุม ระดับของเอนไซม์ GPx ที่ลดลงอาจมีสาเหตุมาจากระดับกลูตาไทโอนซึ่งเป็นสารตั้งต้นและโคเอนไซม์ของ GPx มีระดับลดลง ส่วนการเพิ่มขึ้นของ CAT เป็นการตอบสนองของร่างกายเพื่อลดภาวะเครียดออกซิเดชั่นจากระดับลิปิดเปอร์ออกซิเดชั่นที่เพิ่มขึ้น

Ramakrishna and Jailkhani (2008) พบว่า สมรรถนะของทั้งเอนไซม์ GPx, SOD และ CAT ในเซลล์เม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีระดับลดลง โดยการลดลงของเอนไซม์ SOD ในเซลล์เม็ดเลือดแดงจากการศึกษานี้ สอดคล้องกับการศึกษาของ Song *et al*., (2007) ซึ่งพบว่า เอนไซม์ SOD ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีอายุมากกว่า 30 ปี มีสมรรถนะที่ลดลง และการศึกษาของ Levy *et al*., (1999) ที่ศึกษาระดับเอนไซม์ GPx ในพลาสมาและเซลล์เม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีอายุเฉลี่ยประมาณ 52 ปี และมีประวัติการป่วยด้วยโรคเบาหวานเฉลี่ยประมาณ 7 ปี ก็พบว่ามีระดับของเอนไซม์ที่ลดลงเช่นกัน การเปลี่ยนแปลงของยีนและเอนไซม์ในระบบการต้านภาวะเครียดออกซิเดชั่นทั้งหมดที่กล่าวมาสามารถสรุปได้ดังตารางที่ 1 และ 2

**ตารางที่ 1** สรุปการเปลี่ยนแปลงของยีนในระบบการต้านภาวะเครียดออกซิเดชั่นในอวัยวะต่าง ๆ ของหนูสายพันธุ์ต่าง ๆ

| ภาวะเบาหวาน | ตัวอย่าง | เพศ | สิ่งมีชีวิตที่ศึกษา | SOD | Cuzn-SOD | Mn-SOD | CAT | GPX | เอกสารอ้างอิง |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ตับ | ♂ | Wistar rat | | ↓ | | ↓ | ↑ | Matsunami *et al*., 2009 |
| | ไต | ♂ | SD rat | | ⇔ | | ⇔ | ⇔ | Koya *et al*., 2003 |
| | | ♂ | Wistar rat | ↑ | | | ↑ | ↑ | Limaye *et al*., 2003 |
| **ชนิดที่ 1** | ตับอ่อน | ♂ | Wistar rat | | ↓ | | ↓ | ↑ | Matsunami *et al*., 2009 |
| | กล้ามเนื้อลาย | ♂ | Wistar rat | | ↓ | | ↓ | ↑ | Matsunami *et al*., 2009 |
| | ลำไส้เล็ก | ♂ | Wistar rat | ⇔ | | | ⇔ | ⇔ | Bhor *et al*., 2004 |
| | ตับ | ♂ | Wistar rat | | ↓ | | ↓ | ↑ | Matsunami *et al*., 2009 |

**หมายเหตุ**: ↑, เพิ่มขึ้น; ↓, ลดลง; ⇔, ไม่เปลี่ยนแปลง เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม; ♂, เพศผู้; ♀, เพศหญิง

**ตารางที่ 2** สรุปการเปลี่ยนแปลงสมรรถนะของเอนไซม์ในระบบการต้านภาวะเครียดออกซิเดชั่นในอวัยวะต่างๆ ของหนูสายพันธุ์ต่างๆ และในมนุษย์

| ภาวะเบาหวาน | ตัวอย่าง | เพศ | สิ่งมีชีวิตที่ศึกษา | SOD | Cuzn-SOD | Mn-SOD | CAT | GPX | เอกสารอ้างอิง |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ตับ | ♂ | SD rat | ↑ | ↑ | ⇔ | ↑ | ↑ | Kakkar *et al*., 1998 |
| | | ♂ | Wistar rat | | ↓ | | ↓ | ↓ | Venkateswaran and Pari, 2002 |
| | | ♂ | Wistar rat | | ↓ | | ↓ | ↑ | Matsunami *et al*., 2009 |
| | ไต | ♂ | Wistar rat | | ↓ | | ↓ | ↓ | Venkateswaran and Pari, 2002 |
| **ชนิดที่ 1** | | ♂ | Wistar rat | ↑ | | | ↓ | ↑ | Limaye *et al*., 2003 |
| | ตับอ่อน | ♂ | SD rat | ↑ | ↑ | ⇔ | ↑ | ↑ | Kakkar *et al*., 1998 |
| | | ♂ | Wistar rat | | ↓ | | ↓ | ↑ | Matsunami *et al*., 2009 |
| | กล้ามเนื้อลาย | ♂ | Wistar rat | | ↓ | | ↓ | ↑ | Matsunami *et al*., 2009 |
| | ลำไส้เล็ก | ♂ | Wistar rat | ↑ | | | ↑ | ↓ | Bhor *et al*., 2004 |
| | เซลล์เม็ดเลือดแดง | ♂,♀ | Human | ↑ | | | | ↓ | Domínguez *et al*., 1998 |
| | เซลล์เม็ดเลือดขาว | ♂,♀ | Human | ↓ | | | | ↓ | Dinçer *et al*., 2003 |
| | ไต | ♂ | Wistar rat | ↓ | | | ↓ | ↓ | Nandhini *et al*., 2005 |
| | หัวใจ | ♂ | C57BL/KsJ-*db*$^{-}$/*db*$^{-}$ mice | ↓ | | | ↓ | ↑ | Bagi *et al*., 2004 |
| | | ♂ | Wistar rat | ↓ | | | ↓ | ↓ | Nandhini *et al*., 2005 |
| | เซลล์เม็ดเลือดแดง | ♂,♀ | Human | | | | | ↓ | Levy *et al*., 1999 |
| **ชนิดที่ 2** | | ♂,♀ | Human | ⇔ | | | ↑ | ↓ | Memisogullari *et al*., 2003 |
| | | ♂,♀ | Human | ↓ | | | ↓ | ↓ | Ramakrishna and Jailkhani, 2008 |
| | | ♂,♀ | Human | ↓ | | | | | Song *et al*., 2007 |
| | เซลล์เม็ดเลือดขาว | ♂ | Wistar rat | ↓ | | | | | Wu *et al*., 2006 |
| | พลาสมา | ♂,♀ | Human | ↑ | | | ↓ | | Turk *et al*., 2002 |
| | | ♂,♀ | Human | | | | | ↓ | Levy *et al*., 1999 |

**หมายเหตุ**: ↑, เพิ่มขึ้น; ↓, ลดลง; ⇔, ไม่เปลี่ยนแปลง เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม; ♂, เพศผู้; ♀, เพศหญิง

## 4. บทสรุป

โรคเบาหวานมีสาเหตุจากหลายปัจจัย ทั้งปัจจัยทางด้านพันธุกรรม การติดเชื้อไวรัสและพฤติกรรมในการดำเนินชีวิต การศึกษาที่ผ่านมายืนยันว่า การพัฒนาของโรคเบาหวานไม่ว่าจากปัจจัยใดก็ตามจะส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์และสมรรถนะหรือระดับของเอนไซม์ในระบบการต้านภาวะเครียดออกซิเดชั่นในร่างกาย ได้แก่ SOD, CAT และ GPx เป็นต้น เอนไซม์เหล่านี้ตอบสนองต่อภาวะเครียดออกซิเดชั่นเพื่อกำจัดสารอนุมูลอิสระและลดภาวะเครียดออกซิเดชั่นที่เกิดขึ้น ดังนั้น การศึกษาเกี่ยวกับโรคเบาหวานจึงสามารถใช้การตรวจวัดการเปลี่ยนแปลงของยีนและเอนไซม์เหล่านี้เพื่อการวิเคราะห์ผลการศึกษา รายงานการศึกษาผลการเปลี่ยนแปลงของยีนและเอนไซม์เหล่านี้ที่ผ่านมา พบว่ามีทั้งในลักษณะที่สอดคล้องและขัดแย้งกัน ทั้งนี้อาจเนื่องจากภาวะเบาหวานที่แตกต่างกัน อายุของผู้ป่วย/สัตว์ทดลอง ชนิดของสัตว์ทดลองที่ใช้ในการศึกษา เพศ หรือระยะเวลาการพัฒนาของโรค เป็นต้น นอกจากนี้บางรายงานยังพบความไม่สอดคล้องกันของการแสดงออกของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์และสมรรถนะหรือระดับของเอนไซม์ในร่างกาย ซึ่งสนับสนุนการศึกษาเพิ่มเติมถึงขั้นตอนในร่างกายที่เกิดกระบวนการยั้บยั้งการทำงานของเอนไซม์ดังกล่าว ดังนั้น จึงจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องศึกษาถึงข้อมูลเหล่านี้ ในเชิงเปรียบเทียบและวิเคราะห์ผลการศึกษาที่เกิดขึ้น เพื่อให้เข้าใจและสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นได้อย่างแท้จริง อันจะเป็นประโยชน์สำหรับการศึกษาเกี่ยวกับวิธีการรักษาโรคเบาหวานในแง่ของการควบคุมการแสดงออกของยีนสร้างเอนไซม์และสมรรถนะหรือระดับของเอนไซม์ในระบบการต้านภาวะเครียดออกซิเดชั่นต่อไปในอนาคต

## References

Akerblom HK, Knip M. Putative environmental factors in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1998; 14(1): 31-67.

Akerblom HK, Vaarala O, Hyöty H, *et al.* Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes. *Am J Med Genet* 2002; 115(1): 18-29.

Bagi Z, Koller A, Kaley G. PPAR gamma activation, by reducing oxidative stress, increases NO bioavailability in coronary arterioles of mice with type 2 diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286(2): 742-748.

Bhor VM, Raghuram N, Sivakami S. Oxidative damage and altered antioxidant enzyme activities in the small intestine of streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36(1): 89-97.

Dinçer Y, Akçay T, Ilkova H, *et al*. DNA damage and antioxidant defense in peripheral leukocytes of patients with type I diabetes mellitus. *Mutat Res* 2003; 527(1-2): 49-55.

Domínguez C, Ruiz E, Gussinye M, *et al*. Oxidative stress at onset and in early stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 1998; 21(10): 1736-1742.

Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, *et al*. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114(12): 1752-1761.

Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ* 2006; 175(2): 165-170.

Jarukamjorn K, Lao-ong T, Chatuphonprasert W. Diabetic induction in experimental mouse model. *Thai Pharm Health Sci J* 2011; 6(3): 229-239.

Kakkar R, Mantha SV, Radhi J, *et al*. Increased oxidative stress in rat liver and pancreas during progression of streptozotocin-induced diabetes. *Clin Sci (Lond)* 1998; 94(6): 623-632.

Kamper EF, Chatzigeorgiou A, Tsimpoukidi O, *et al*. Sex differences in oxidant/antioxidant balance under a chronic mild stress regime. *Physiol Behav* 2009; 98(1-2): 215-222.

Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: “double diabetes” in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2007; 30(3): 707-712.

Koya D, Hayashi K, Kitada M, *et al*. Effects of antioxidants in diabetes-induced oxidative stress in the glomeruli of diabetic rats. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(8 Suppl 3): 250-253.

Lesiuk SS, Czechowska G, Zimmer MS, *et al*. Catalase, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase activities in various rat tissues after carbon tetrachloride intoxication. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10(4): 309-315.

Levy Y, Zaltzberg H, Amotz AB, *et al*. ß-Carotene affects antioxidant status in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Pat physiol* 1999; 6(3): 157-161.

Limaye PV, Raghuram N, Sivakami S. Oxidative stress and gene expression of antioxidant enzymes in the renal cortex of streptozotocin-induced diabetic rats. *Mol Cell Biochem* 2003; 243(1-2): 147-152.

Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial Dysfunction and type 2 Diabetes. *Science* 2005; 307: 384-387.

Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol* 2003; 17(1): 24-38.

Matsunami T, Sato Y, Sato T, *et al*. Oxidative stress and gene expression of antioxidant enzymes in the streptozotocin-induced diabetic rats under hyperbaric oxygen exposure. *Int J Clin Exp Pathol* 2009; 3(2): 177-188.

Mayfield J. Diagnosis and classification of diabetes mellitus: new criteria. *Am Fam Physician* 1998; 58(6): 1355-1362.

Memisogullari R, Taysi S, Bakan E, *et al*. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus. *Cell Biochem Funct* 2003; 21(3): 291-296.

Nandhini AT, Thirunavukkarasu V, Ravichandran MK, *et al*. Effect of taurine on biomarkers of oxidative stress in tissues of fructose-fed insulin-resistant rats. *Singapore Med J* 2005; 46(2): 82-87.

Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, *et al*. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 2004; 306(5695): 457-461.

Peng H, Hagopian W. Environmental factors in the development of type 1 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 2006; 7(3): 149-162.

Ramakrishna V, Jailkhani R. Oxidative stress in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) patients. *Acta Diabetol* 2008; 45(1): 41-46.

Rees DA, Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus. *Diabet Med* 2005; 22(4): 359-370.

Rizvi SI, Maurya PK. Alterations in antioxidant enzymes during aging in humans. *Mol Biotechnol* 2007; 37(1): 58-61.

Scibior D, Czeczot H. Catalase: structure, properties, functions. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2006; 60: 170-180.

Singh K, Kaur S, Kumari K, *et al*. Alterations in lipid peroxidation and certain antioxidant enzymes in different age groups under physiological conditions. *J Hum Ecol* 2009; 27(2): 143-147.

Song F, Jia W, Yao Y, *et al*. Oxidative stress, antioxidant status and DNA damage in patients with impaired glucose regulation and newly diagnosed type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2007; 112(12): 599-606.

Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, *et al*. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409(6818): 307-312.

Strominger JL. Biology of the human histocompatibility leukocyte antigen (HLA) system and a hypothesis regarding the generation of autoimmune diseases. *J Clin Invest* 1986; 77(5): 1411-1415.

Tantibhedhyangkul W. Regulatory T cells and type 1 diabetes. *Siriaj Med J* 2006; 58: 1074-1080.

Turk HM, Sevinc A, Camci C, *et al*. Plasma lipid peroxidation products and antioxidant enzyme activities in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2002; 39(3): 117-122.

Undlien DE, Lie BA, Thorsby E. HLA complex genes in type 1 diabetes and other autoimmune diseases. Which genes are involved. *Trends Genet* 2001; 17(2): 93-100.

Vainshtein BK, Melik-Adamyan WR, Barynin VV, *et al*. Three-dimensional structure of the enzyme catalase. *Nature*.1981; 293(5831): 411-412.

Venkateswaran S, Pari L. Antioxidant effect of *Phaseolus vulgaris* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Asia Pac J Clin Nutr* 2002; 11(3): 206-209.

Weyer C, Tataranni PA, Bogardus C, *et al*. Insulin resistance and insulin secretary dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. *Diabetes Care* 2001; 24(1): 89-94.

Wu H, Guo H, Zhao R. Effect of *Lycium barbarum* polysaccharide on the improvement of antioxidant ability and DNA damage in NIDDM rats. *Yakugaku Zasshi* 2006; 126(5): 365-371.

Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med* 2002; 33(3): 337-349.

Zotova EV, Savost'ianov KV, Chistiakov DA, *et al*. Association of polymorphic markers for genes coding for antioxidant defense enzymes, with development of diabetic polyneuropathies in patients with type 1 diabetes mellitus. *Mol Biol (Mosk)* 2004; 38(2): 244-249.